

Aus der Klinik für Pädiatrie – Pneumologie, Immunologie und  
Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Inzidenz und klinische Relevanz verschiedener pathogener Erreger  
im CF-Sputum – eine Zentrumsanalyse über 5 Jahre**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Von

Svenja Temming (geb. Kaufmann)  
aus Berlin

Datum der Promotion: 4. Juni 2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>1 Abstract .....</b>	<b>8</b>
1.1 Abstract (Deutsch) .....	8
1.2 Abstract (Englisch).....	10
<b>2 Einleitung .....</b>	<b>12</b>
2.1 Pathophysiologie.....	12
2.2 Erhöhte Infektanfälligkeit – Immunologie und Pathologie .....	15
2.3 Klinische Manifestation .....	17
2.4 Intestinales Mikrobiom .....	20
2.5 Klinische Diagnosestellung .....	21
2.6 Therapie .....	22
2.7 Klinisches Monitoring .....	25
2.8 Keimspektrum pulmonaler Infektionen .....	27
<b>3 Motivation, Fragestellung und Hypothesen.....</b>	<b>34</b>
3.1 Motivation und Fragestellung .....	34
3.2 Hypothesen.....	35
3.2.1 Inzidenz und Prävalenz .....	36
3.2.2 Folgen einer Infektion .....	36
3.2.3 Prädisponierende Faktoren.....	36
<b>4 Methoden.....</b>	<b>37</b>
4.1 Studiendesign.....	37
4.2 Durchführung am Christiane Herzog Zentrum .....	37

4.3	Datenerhebung und Ausgestaltung der Studie .....	38
4.4	Mikrobiologische Diagnostik.....	41
4.5	Ein- und Ausschlusskriterien.....	42
4.6	Studienpopulation .....	42
4.7	Statistische Auswertung.....	43
<b>5</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>45</b>
5.1	Patientencharakteristika der Gruppe „Gesamt“ .....	45
5.2	Inzidenzen .....	46
5.3	Prävalenzen .....	48
5.4	Patientencharakteristika der Gruppe „Gesamt2“ .....	50
5.5	Einfluss der bakteriellen Erreger auf die Lungenfunktion.....	52
5.6	Chronische <i>P. aeruginosa</i> Infektion .....	54
5.7	Komedikation mit Steroiden .....	55
5.8	Diabetes mellitus.....	57
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>62</b>
6.1	Überblick.....	62
6.2	Inzidenzen und Prävalenzen bakterieller Erreger.....	62
6.3	Repräsentanz und Vergleich der Ergebnisse.....	64
6.3.1	Vergleich mit nationalen Registerdaten .....	64
6.3.2	Vergleich mit internationalen Registerdaten .....	66
6.3.3	Bakterielle Erreger bei CF - Vergleichsstudie .....	67
6.4	Lungenfunktion bei Mehrfachbesiedlungen .....	69
6.5	Risikofaktoren für eine Akquise mit pathogenen Erregern.....	69
6.6	Stärken und Schwächen der Beobachtungsstudie.....	71
6.7	Schlussfolgerung und Ausblick.....	74
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>76</b>

<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>84</b>
<b>Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....</b>	<b>85</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>86</b>
<b>Komplette Publikationsliste .....</b>	<b>87</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>88</b>

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Elektrolyt-und Wasserströme bei normaler CFTR-Funktion (oben) und bei fehlender bzw. verminderter CFTR-Funktion (5).....	13
Abbildung 2: Organbeteiligung bei CF. ....	20
Abbildung 3: Therapiesäulen bei CF. ....	22
Abbildung 4: Studienpopulation „Gesamt“.....	42
Abbildung 5: Studienpopulation „Gesamt2“.....	43
Abbildung 6: Erstnachweise für ausgewählte bakterielle Erreger für 2010 bis 2014 (n=193). ....	48
Abbildung 7: Prävalenz <i>P. aeruginosa</i> 2010 bis 2014 (n=193).....	50
Abbildung 8: Vergleich bakterielle Erreger bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus. ....	61
Abbildung 9: Prävalenzen der Atemwegserreger aus dem Jahresbericht der Cystic Fibrosis Foundation von 2018 (22). ....	64
Abbildung 10: Circulus vitiosus einer Steroidtherapie. ....	70

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick Studienpopulation „Gesamt“ zu Beginn 2010.....	45
Tabelle 2: Übersicht der FEV <sub>1</sub> -Werte der Gruppe „Gesamt“.....	46
Tabelle 3: Übersicht der Altersverteilung in den Jahren 2010 bis 2014. ....	46
Tabelle 4: Anzahl der Erstdiagnosen pro Jahr (n=193). ....	47
Tabelle 5: Prävalenz bakterieller Erreger. ....	49
Tabelle 6: Überblick Studienpopulation „Gesamt2“ zu Beginn 2010. ....	51
Tabelle 7: Übersicht FEV <sub>1</sub> -Werte der Gruppe "Gesamt2". ....	52
Tabelle 8: Lineare Regression - Einfluss der bakteriellen Erreger auf die Lungenfunktion (Erregergruppe und <i>P. aeruginosa</i> ). ....	53
Tabelle 9: Lineare Regression - Einfluss der einzelnen bakteriellen Erreger auf die Lungenfunktion. ....	54
Tabelle 10: Lineare Regression – Zusammenhang einer chronischen <i>P. aeruginosa</i> Infektion und Nachweisen der Erregergruppe. ....	55
Tabelle 11: Lineare Regression - Zusammenhang einer Steroid-Dauertherapie und einer Infektion mit der Erregergruppe. ....	56
Tabelle 12: Lineare Regression – Zusammenhang einer Steroid-Dauertherapie und einer Infektion mit <i>P. aeruginosa</i> . ....	57
Tabelle 13: Lineare Regression - Einfluss Diabetes mellitus auf die Erregergruppe. ....	58
Tabelle 14: Lineare Regression – Zusammenhang eines Diabetes mellitus und einer Infektion mit <i>P. aeruginosa</i> . ....	59
Tabelle 15: Gruppenvergleich, Patienten mit und ohne Diabetes mellitus. ....	59
Tabelle 16: Vergleich bakterielle Erreger bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus. ....	60
Tabelle 17: Vergleich mit deutschen Registerdaten von 2012.....	65
Tabelle 18: Vergleich mit amerikanischen Registerdaten von 2012. ....	66
Tabelle 19: Vergleich mit amerikanischer Studie von Saiman <i>et al.</i> ....	68

# Abkürzungsverzeichnis

ABPA	Allergische bronchopulmonale Aspergillose
ASL	Airway surface liquid
ATS	American Thoracic Society
BCC	<i>Burkholderia cepacia</i> Komplex
Bi-PAP	Biphasic Positive Airway Pressure
BMI	Body-Mass-Index
CF	Cystische Fibrose
CFRD	Cystic fibrosis related diabetes
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator
DIOS	Distales intestinales Obstruktionssyndrom
DNA	Deoxyribonucleic acid
ENaC	Epithelialer Natriumkanal
ER	Endoplasmatisches Retikulum
FEV <sub>1</sub>	forcierte Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
HRCT	High-Resolution- Computertomographie
IL-1	Interleukin-1
IL-8	Interleukin-8
iv	Intravenös
KC	Keratinozyten-Zytokin
Mip-2	Makrophagen-inflammatorisches-Protein
mRNA	messenger RNA
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
NF-κB	Nuclear Factor κB
NTM	Nicht-tuberkulöse Mykobakterien
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
RV	Residualvolumen
SCV	Small Colony Variants
TNF-α	Tumornekrosefaktor-α
VC	Vitalkapazität
VT	Atemzugvolumen

# 1 Abstract

## 1.1 Abstract (Deutsch)

### Einleitung

Pulmonale Infektionen durch bakterielle Erreger bei Patienten mit Mukoviszidose sind klinisch hoch relevant und stellen einen wesentlichen Kernpunkt der klinischen Behandlungsstrategie dar. Chronische Atemwegsinfektionen und Mehrfachbesiedlungen vor allem auch mit opportunistischen Erregern geraten immer weiter in den Fokus. Neben dem wichtigsten pulmonalen Erreger *Pseudomonas aeruginosa* wird eine Zunahme bakterieller Erreger wie *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, dem *Burkholderia cepacia* Komplex, nicht-tuberkulöser Mykobakterien und Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* vermutet. Die Bedeutung einer Infektion mit den genannten Erregern für den Krankheitsverlauf ist noch nicht vollständig geklärt.

### Methoden

Die vorliegende prospektive Beobachtungsstudie am Christiane Herzog Zentrum Berlin sollte Aufschluss über den longitudinalen Verlauf der Inzidenz und Prävalenz der genannten Keime sowie deren Einfluss auf klinische Parameter geben und mögliche Risikofaktoren für ihre Akquise identifizieren. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit der Diagnose Mukoviszidose, die über den gesamten untersuchten Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2014 stationär und/oder ambulant behandelt wurden. Mit Hilfe aller Patientenakten und krankheitsspezifischer Register wurden neben den demographischen Merkmalen Daten zur Keimbesiedlung und zu klinischen Parametern gesammelt und pseudonymisiert in den Softwareprogrammen Microsoft Excel 2016, SPSS Statistics 23 sowie Stata 15.1 erfasst und weiterverarbeitet.

### Ergebnisse

Es wurden 193 Patienten, davon 77 Kinder und Jugendliche und 116 Erwachsene, mit einem Altersmedian von 22 Jahren und einer mittleren Einsekundenkapazität von 76,2% eingeschlossen. Es wurde jede mikrobiologische Erregerdiagnostik zwischen 2010 und 2014 berücksichtigt und bereits ein positives Sputum als Erregernachweis



gewertet. Bei keinem der fünf Erreger konnte ein Anstieg der Inzidenz oder Prävalenz von 2010 bis 2014 festgestellt werden. Für weitergehende Analysen wurden nur die Patienten mit mindestens zwei mikrobiologischen Erregerdiagnostiken pro Jahr für den gesamten Zeitraum von 2010-2014 eingeschlossen. Diese Gruppe ergab 125 auswertbare Patienten, darunter 61 Erwachsene und 64 Kinder und Jugendliche mit einem Altersmedian von 17 Jahren. Bei einer Besiedlung mit mindestens einem der genannten fünf bakteriellen Erreger war die Einsekundenkapazität unabhängig von einer Infektion mit *P. aeruginosa* erniedrigt. Außerdem konnte gezeigt werden, dass durch eine Dauermedikation mit Steroiden über mindestens 12 Wochen Infektionen mit *A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, dem *Burkholderia cepacia* Komplex, nicht-tuberkulöser Mykobakterien und Methicillin-resistenter *S. aureus* begünstigt werden.

### **Schlussfolgerung**

Der subjektive Eindruck über einen Anstieg von Neuinfektionen der untersuchten bakteriellen Erreger pro Jahr konnte nicht bestätigt werden. Eine Dauermedikation mit Steroiden scheint das Risiko für eine Infektion zu erhöhen. Mehrfachbesiedlungen sind ein Prädiktor für einen ungünstigen Lungenfunktionsverlauf.

## 1.2 Abstract (Englisch)

### Introduction

Pulmonary bacterial pathogens in patients with cystic fibrosis are highly relevant and represent a key factor of the treatment strategy. Chronic respiratory infections and multiple colonization, especially with opportunistic pathogens, are getting more and more attention. In addition to the main pulmonary pathogen *Pseudomonas aeruginosa*, an increase in bacterial pathogens such as *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* complex, nontuberculous mycobacteria and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is suspected. Currently the meanings of an infection with the named pathogens are not fully understood.

### Methods

The present prospective observational study at the Christiane Herzog Zentrum Berlin aimed to provide information on the longitudinal course of the incidence and prevalence of the named germs as well as their influence on clinical parameters. Furthermore, the study was designed to identify possible risk factors for their acquisition. Included were all cystic fibrosis patients who received inpatient and/or outpatient care for the entire period from January 2010 to December 2014. With the help of all patient records and disease-specific registries, data on germ colonization and clinical parameters were collected and pseudonymised in Microsoft Excel 2016 and evaluated with SPSS Statistics 23 and Stata 15.1.

### Results

193 patients, including 77 children and adolescents, with a median age of 22 years and a median forced expiratory volume during the first second (FEV<sub>1</sub>) of 76,2% could be involved in the study. Every microbiological pathogen diagnostic between 2010 and 2014 was taken into account and one positive sputum was already considered as a pathogen detection. None of the five pathogens showed an increase in incidence or prevalence from 2010 to 2014. For further analysis, only those patients with at least two microbiological pathogen diagnostics per year were included for the entire period 2010-2014. This group included 125 evaluable patients, including 64 children and adolescents with a median age of 17 years. In a colonization with at least one of the

five bacterial pathogens mentioned the FEV<sub>1</sub> was lower regardless of an infection with *P. aeruginosa*. It has also been shown that the continuous medication with steroids for at least 12 weeks favors infections with *A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, *Burkholderia cepacia* complex, nontuberculous mycobacteria and methicillin-resistant *S. aureus*.

## **Conclusion**

The subjective impression of an increase in new infections of the investigated bacterial pathogens per year could not be confirmed. Long-term medication with steroids seems to increase the risk of infection. Multiple colonization is a predictor of lung function decline.

## 2 Einleitung

Mukoviszidose, auch Zystische Fibrose (CF) genannt, ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselkrankheit, die als Multiorganerkrankung auftritt. In Deutschland sind in etwa 8000 Menschen betroffen, die Inzidenz beträgt in etwa 1:3500. (1, 2) Schätzungen zufolge sind weltweit ungefähr 70.000 Menschen an Mukoviszidose erkrankt. (3)

Durch Mutationen im Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR)-Gen kommt es zu einer verringerten Sekretion von Chloridionen am apikalen Pol der Epithelzellen. Dies führt zu einer Bildung von zähem Schleimsekret exokriner Drüsen mit schwerwiegenden Folgen für die Betroffenen.

Die dabei am häufigsten auftretenden klinischen Zeichen sind schwere, chronische Atemwegsinfekte, weitreichende Veränderungen an oberen und unteren Atemwegen und in der Lunge, Untergewicht durch intestinale Malabsorption und Maldigestion, Cystic Fibrosis related Diabetes mellitus (CFRD), Leberzirrhose, Osteoporose sowie Infertilität.

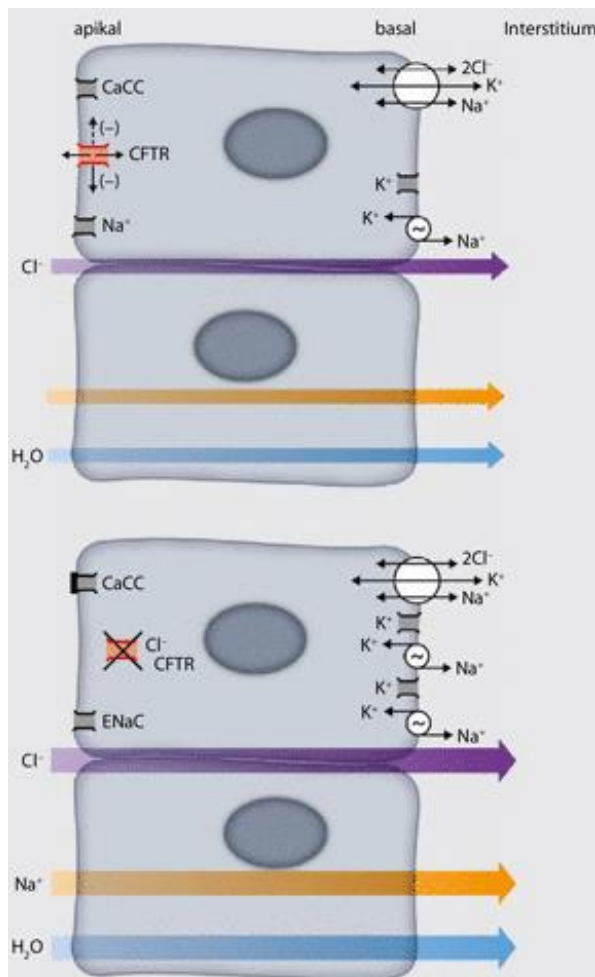
1989 gelang es erstmals, den Genlokus auf dem langen Arm des Chromosoms 7 (Position 7q31.2) zu bestimmen und die DNA-Sequenz des mutierten Gens zu analysieren. (4)

### 2.1 Pathophysiologie

Die Ursache der Erkrankung liegt in einer oder mehreren Mutationen im Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator, einem Ionenkanal für den Transport von Chloridionen auf dem langen Arm des Chromosom 7.

Das CF-Gen umfasst 250.000 Basenpaare, die für das CFTR-Protein kodieren. Dieses Regulatorprotein sorgt in der apikalen Zellmembran aller Epithelzellen für den Transport negativ geladener Ionen wie Chlorid oder Bicarbonat und hat weitere Regulatorfunktionen für andere Ionenkanäle in der Zellwand. Durch die Mutation von CFTR ist der Transport der Chloridionen aus der Zelle gestört, gleichzeitig werden vermehrt Natriumionen über den epithelialen Natriumkanal absorbiert. Dies führt in der Lunge zu einem vermehrten Wassereinstrom von der Zelloberfläche ins Interstitium

und somit zu einer Dehydrierung der Flüssigkeitsschicht der Schleimhaut, die auch als „airway surface liquid“ (ASL) bezeichnet wird. Durch den eingedickten Atemwegsoberflächenfilm verschlechtert sich die mukoziliäre Clearance und eingedrungene Bakterien können nicht mehr abtransportiert werden. Dies führt insbesondere in der Lunge zu bronchialen Obstruktionen, was eine bakterielle Besiedlung des Tracheobronchialtraktes begünstigt.



**Abbildung 1: Elektrolyt- und Wasserströme bei normaler CFTR-Funktion (oben) und bei fehlender bzw. verminderter CFTR-Funktion (5).**

*Oben:* Elektrolyt- und Flüssigkeitsabsorption bei normaler CFTR Funktion. Durch eine Sekretion von Chloridionen und einer Resorption von Natriumionen über den epithelialen Natriumkanal (ENaC) wird die periziliäre Flüssigkeitsschicht aufrechterhalten. *Unten:* Bei verminderter bzw. fehlender CFTR Funktion ist der Transport der Chloridionen aus der Zelle gestört, gleichzeitig werden vermehrt Natriumionen über den ENaC absorbiert. Dies führt zu einer gesteigerten Wasserabsorption, wodurch die periziliäre Flüssigkeitsschicht abnimmt und somit die mukoziliäre Clearance stark beeinträchtigt wird.

Eine Störung des CFTR wirkt sich auf die Elektrolyt- und Flüssigkeitsabsorption in allen Organen des Körpers mit epithelialer Oberfläche aus. Die Sekrete im Bereich der Atemwege, in der Bauchspeicheldrüse, in den Gallenwegen, im Darm und in weiteren Organen werden stark viskös und es kommt zu Abflussstörungen. Durch Verstopfung der Drüsenausführungsgänge kommt es in den betroffenen Organen zu Funktionsstörungen. (5) Der CFTR-Gendefekt kann in seiner Ausprägung sehr variabel sein. Der CFTR kann komplett fehlen oder in seiner Aktivität gemindert sein.

Inzwischen sind über 2000 Mutationen bekannt, die zu einem Mukoviszidose typischen Phänotyp führen. (6)

Dabei werden die CFTR-Mutationen in 6 Klassen eingeteilt, die die Ausprägungen der Erkrankung bestimmen:

- Klasse 1: Zu dieser Klasse gehören Mutationen, die zu einer fehlerhaften Bildung der mRNA führen, wodurch funktionslose mRNA-Moleküle entstehen. (7)
- Klasse 2: Bei dieser Klasse kann CFTR durch den Verlust einer Aminosäure meist nicht mehr in die Plasmamembran eingefügt werden. Zu dieser Klasse gehört auch die in Deutschland am häufigsten auftretende Mutation  $\Delta F508$ . Durch eine Deletion von Phenylalanin an Position 508 kommt es zu einer Fehlfaltung des Proteins im endoplasmatischen Retikulum. (8)
- Klasse 3: Hierzu zählen Mutationen, die zu einer gestörten Aktivierung und Regulation des CFTR führen. Das bekannteste Beispiel ist die Mutation G551D, bei der durch eine Substitution der Aminosäure Glycin in Position 551 des CFTR-Proteins durch Asparaginsäure die Bindung von Adenosindiphosphat vermindert ist. (9)
- Klasse 4: Diese Klasse umfasst Mutationen, die die Leitfähigkeit der CFTR-Kanäle für Chloridionen reduzieren. (10)
- Klasse 5: Mutationen dieser Klasse führen durch Defekte am Promotor oder einen veränderten Spleißvorgang zu einer geringeren Menge an intaktem Protein. (10)
- Klasse 6: Bei dieser Klasse besteht eine verkürzte Insertionszeit des Proteins in der Membran. (11)

Die genetische Analyse zur Identifikation des Genotyps bzw. der Mutation ist sowohl für die Abschätzung der Krankheitsausprägung und des -verlaufs als auch für eine klassenspezifische, medikamentöse Therapie sehr wichtig. (12)

## **2.2 Erhöhte Infektanfälligkeit – Immunologie und Pathologie**

Zum Schutz der Lunge verfügt der Körper intrapulmonal über nicht-spezifische und spezifische Abwehrmechanismen. Neben dem Hustenreflex, dem besonderen Aufbau des Bronchialsystems sowie der Aktivität des Flimmerepithels stellt das Tracheobronchialsekret mit den enthaltenen Bestandteilen (Proteasen, Antiproteasen, Lysosomen, Komplement, Defensine und Antioxidantien) und auch den enthaltenen Zellen (Makrophagen, neutrophile Granulozyten und dendritische Zellen) eine erste Barriere gegen Erreger dar. Die spezifische Abwehr der gesunden Lunge erfolgt antikörpervermittelt über sekretorische Immunglobuline (IgA) und Immunglobuline aus dem Blutplasma (IgG), sowie über zelluläre Mechanismen. Dabei wird die Rekrutierung der Abwehrzellen über antigenpräsentierende Zellen oder über die Ausschüttung von Zytokinen vermittelt. (13)

Eine Störung des CFTR führt zu einer Reihe an zellulären Funktionsstörungen, die durch Veränderungen des angeborenen und erworbenen Immunsystems, eine veränderte Lipidzusammensetzung der Zellmembran sowie veränderte zelluläre Signalkaskaden eine Störung des Abwehrsystems der Atemwege mit sich führen. (12)

Der Ausfall von CFTR hat dabei hauptsächlich auf das Lungenepithel negative Auswirkungen, wobei die genauen Pathomechanismen noch nicht vollständig geklärt sind.

Es wurden eine Reihe von Hypothesen aufgestellt, um die bei CF charakteristische Kombination aus übermäßigem viskösem Schleim im Bereich der Atemwege, den typischen bakteriellen Infektionen und der starken neutrophilen Entzündungsreaktion zu erklären.

Neben der verminderten mukoziliären Clearance scheinen weitere Störungen des Abwehrsystems der Atemwege für die erhöhte Infektanfälligkeit von Patienten mit CF

ursächlich zu sein. Es wird unter anderem ein Ungleichgewicht zwischen pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen in den Atemwegen diskutiert. (14)

Im Mausmodell konnte hier bei CFTR defizienten Mäusen im Vergleich zu gesunden Mäusen eine erhöhte IL-8 Konzentration im Respirationstrakt festgestellt werden. CFTR-defiziente Epithelzellen setzen zum einen vermehrt pro-inflammatorische Zytokine frei, was mit einer erhöhten Aktivität von NF $\kappa$ B in diesen Zellen korreliert. Bei einer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* werden in CFTR defizienten Zellen mehr IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ , Mip-2 und KC freigesetzt als in Zellen ohne CFTR Mutation. Zum anderen wurde festgestellt, dass die Freisetzung anti-inflammatorischer Zytokine hingegen mit und ohne bakterielle Infektion in den Atemwegen bei CFTR defizienten Mäusen im Vergleich zu normalen Mäusen geringer ist. Die genauen Mechanismen sind noch ungeklärt. (15)

In verschiedenen Studien konnte weiterhin gezeigt werden, dass CFTR den lysosomalen pH-Wert in Makrophagen und Epithelzellen reguliert. Die CFTR abhängige Veränderung des pH-Wertes in den Lysosomen bei Patienten mit CF hat negativen Einfluss auf den Abbau von phagozytierten Bakterien. (16)

Darüber hinaus wird diskutiert, dass es durch den Anstieg des pH-Wertes in den Lysosomen zu einer Akkumulation von Ceramid in den CFTR-defizienten Zellen, insbesondere auch in den Epithelzellen, kommt. (15) Neben der dadurch verstärkt ausgelösten Apoptose sowie der gestörten mukoziliären Clearance werden pro-inflammatorische Zytokine freigesetzt.

Durch die gestörten Abwehrmechanismen bei CF können Bakterien die Lunge kolonisieren und zu einer chronischen Entzündung führen. Epithelzellen sterben ab und DNA lagert sich auf den Epithelzellen ab. Die DNA steigert die Adhäsion und Proliferation von bakteriellen Erregern und erhöht die Viskosität des Schleims in den Atemwegen. (15, 16)

Die rezidivierenden Infektionen gehen mit komplexen Entzündungsmechanismen einher, die durch neutrophile Granulozyten dominiert werden. Den Störungen des Proteasen-Antiproteasen-Gleichgewichts, insbesondere der Produktion von Elastase aus neutrophilen Granulozyten und der dadurch bedingten Läsion von



Strukturproteinen wird eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der fortschreitenden Lungenerkrankung bei CF zugesprochen. (17-19)

## 2.3 Klinische Manifestation

Krankheitsausprägung und der Krankheitsverlauf sind individuell sehr unterschiedlich und erstrecken sich von einer sehr milden Symptomatik bis hin zu schweren Verläufen. Bei den meisten Patienten tritt CF als Multisystemerkrankung auf, wobei die Lungen am stärksten und häufigsten betroffen sind.

### *Respirationstrakt*

Bei fast allen Betroffenen kommt es zu einer Beteiligung der oberen Atemwege im Rahmen von Nasenpolypen und chronischer Sinusitis. Die bakteriellen Besiedler der oberen Atemwege gelangen dann rasch in die unteren Atemwege, für deren Beteiligung ein chronischer produktiver Husten mit Expektorat von großen Mengen an zähem, eitrigem Sekret charakteristisch ist.

An der Lunge manifestiert sich die CF mit chronischen Atemwegsinfektionen bis hin zur respiratorischen Insuffizienz mit Hypoxie und Hyperkapnie. Durch den verringerten Transport der Chloridionen an der Zellmembran und dem daraus resultierenden Mangel an ASL wird die Zilienfunktion beeinflusst und die mukoziliäre Clearance reduziert. Die Folgen sind chronische Infektionen, wodurch wiederum Zytokine freigesetzt werden. (2, 18, 19)

Durch bakterielle Exotoxine und Zerfallsprodukte von Neutrophilen werden weitere neutrophile Granulozyten rekrutiert. Außerdem führt die Akkumulation extrazellulärer DNA und Aktin im Rahmen der Zersetzung der Neutrophilen zu einer Steigerung der Viskosität des Sputums. (18, 20)

Die Folge ist eine charakteristische bakterielle Besiedlung der unteren Atemwege. In den ersten Lebensjahren herrschen vor allem Bakterien wie *Haemophilus influenzae* und *Staphylococcus aureus* vor. Bei Erwachsenen dominiert der Nasseim *P. aeruginosa*, der bei 60-70 % nachgewiesen wird. (21-23) Neben *P. aeruginosa* und *S. aureus* gibt es weitere Bakterien, die für den pulmonalen Verlauf relevant sind:

*Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, der *Burkholderia cepacia* Komplex (BCC), Methicillin-resistenter *S. aureus* (MRSA) und nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM).

Auch Pilzinfektionen spielen bei Mukoviszidose-Patienten eine wichtige Rolle. Bei bis zu 50% der erwachsenen Betroffenen kann *Aspergillus fumigatus* im Sputum nachgewiesen werden, 10% entwickeln eine allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA). (24)

Die häufigsten pulmonalen Komplikationen einer CF sind Hämoptysen, ein Pneumothorax, eine ABPA und eine respiratorische Insuffizienz.

Etwa 60% der CF-Patienten sind von geringen Hämoptysen betroffen, jedoch nur ungefähr 1% von schweren und rezidivierenden Blutungen. (25) Ein Pneumothorax tritt bei etwa 3,4 % der Patienten auf. (26)

Die ABPA wird durch die Inhalation von Aspergillussporen ausgelöst und ist eine immunoallergische Erkrankung mit überwiegender Antwort von T-Helfer-2 Lymphozyten, die zu einem Bronchospasmus, einer Schleimhautschwellung und einer verstärkten Schleimproduktion führt. (27)

Als Konsequenz der Infektionen und Inflammationen treten einerseits strukturelle Lungenveränderungen wie Bronchiektasen, Dystelektasen sowie Atelektasen und andererseits restriktive sowie obstruktive Ventilationsstörungen (Giemen, Überblähung im Röntgenthorax) mit abfallender Lungenfunktion auf. Das Endstadium der chronischen Lungenerkrankung bei CF ist die respiratorische Insuffizienz. (28)

Eine eher seltene, jedoch sehr schwerwiegende Komplikation ist eine Rechtsherzinsuffizienz infolge eines Cor pulmonale durch eine Drucksteigerung im Lungenkreislauf.

Die Manifestationen und Komplikationen der CF betreffen somit vor allem das pulmonale Organsystem und sind mit 80% die häufigste Ursache der Letalität bei CF. (29, 30)

### *Gastrointestinaltrakt, Pankreas und Leber*

Als weitere Organsysteme sind der Gastrointestinaltrakt, das Pankreas und die Leber sehr häufig betroffen.

Als früheste Manifestation der CF tritt bei etwa 13-21% der Betroffenen ein Mekoniumileus nach der Geburt auf. (31)

Auf Grund des viskösen Sekrets obstruieren die Ausführungsgänge des Pankreas, was zu einer fibrösen Umwandlung des Parenchyms mit exokriner Pankreasinsuffizienz bei etwa 80% der Patienten mit CF führt. Durch die fehlenden Pankreasenzyme und die daraus resultierende unzureichende Verdauung der Nahrungsfette kann es im Kindesalter zu Gedeihstörungen mit chronischer Diarrhoe und im Erwachsenenalter zu schwerwiegenden Dystrophien und Vitaminmangelercheinungen, Untergewicht und Hypoproteinämie kommen. Bei etwa 30% der Betroffenen führt die chronisch-entzündliche Schädigung des Pankreas auch zu einer endokrinen Pankreasinsuffizienz, wodurch sich meist erst im Erwachsenenalter ein Diabetes mellitus Typ 3 (CFRD – CF related Diabetes mellitus) manifestiert. Das distale intestinale Obstruktionssyndrom (DIOS) ist eine Komplikation, die bei ungefähr 4% der erwachsenen Patienten auftritt. Eingedickter Stuhl führt hierbei zu einer partiellen oder kompletten Obstruktion des terminalen Ileums, Zäkums und Colon ascendens. Bei etwa einem Drittel aller Patienten finden sich außerdem hepatobiliäre Komplikationen. In den Gallenwegen kann sich eingedickte Galle stauen und die Leber einem fibrotischen und zirrhotischen Umbau unterliegen bis hin zu einer Leberzirrhose. (2, 32, 33)

### *Fertilität*

Durch eine Beteiligung der Gonaden können Fertilitätseinschränkungen bei Frauen bzw. Azoospermie mit Infertilität bei Männern auftreten.

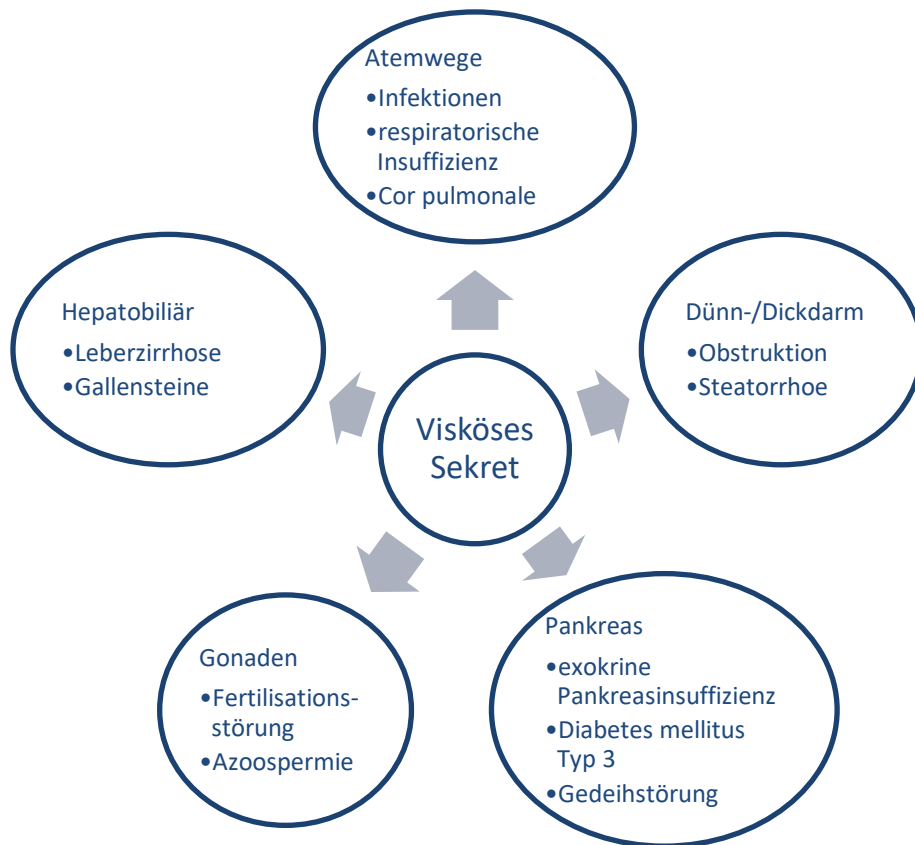


Abbildung 2: Organbeteiligung bei CF.

## 2.4 Intestinales Mikrobiom

In longitudinalen Kohortenstudien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit CF mit besserem Ernährungszustand einen deutlichen prognostischen Vorteil hinsichtlich des Überlebens haben. (34, 35)

Durch Maldigestion und Malabsorption, häufige Antibiotikatherapien und die Ingestion des Sputums mit pathogenen Erregern der Atemwege wird die normale intestinale bakterielle Flora bei Patienten mit CF beeinträchtigt und die Überwucherung des Dünndarms mit Bakterien gefördert. Im Darm von CF-Patienten können eine erhöhte Zahl potentiell pathogener Keime, ein hoher Anteil an Proteobakterien und eine verringerte Biodiversität im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen werden. (36, 37)

Dabei wird ein direkter Zusammenhang zwischen dem Darmmikrobiom und der Inflammation der Atemwege vermutet.

Die Arbeitsgruppe von Madan *et al.* konnte zeigen, dass sich das Lungenmikrobiom in seiner Zusammensetzung nach der Breikost Einführung ändert, was auf einen Zusammenhang zwischen der Ernährung und der Entwicklung mikrobieller Besiedlung in den Atemwegen hindeutet. Es wird vermutet, dass die Besiedlung der Atemwege durch das intestinale Mikrobiom vorhergesagt wird und somit gezielte diätetische oder probiotische Strategien wirksame Mittel sein könnten, um den Verlauf der Besiedlung der CF-Lunge zu verändern. (38)

Inwieweit eine Regulierung des Darmmikrobioms tatsächlich zur Verbesserung der pulmonalen Stabilität beitragen kann, ist Gegenstand aktueller Forschung.

Durch den Einsatz von Probiotika, wie beispielsweise *Lactobacillus reuteri*, konnte die Anzahl pulmonaler Exazerbationen und Infektionen der oberen Atemwege signifikant gesenkt werden. (39, 40)

## 2.5 Klinische Diagnosestellung

In den meisten Ländern Europas ist CF ein Teil des Neugeborenen Screenings, in Deutschland wird dieses Screening seit dem 1. September 2016 eingesetzt.

Der klinische Verdacht einer vorliegenden CF ergibt sich meist mit dem Auftreten der ersten Manifestationen in der frühen Kindheit und einer positiven Familienanamnese.

Die Diagnose einer CF wird sowohl bei einem auffälligen Neugeborenen Screening als auch bei einem klinischen Verdacht über eine Stufendiagnostik gemäß den Empfehlungen der European Cystic Fibrosis Society gesichert. (41)

Goldstandard ist dabei der Schweißtest nach Gibson und Cooke, da er die höchste Sensitivität und Spezifität hat. Nach einer Stimulation mit Pilocarpin werden Chlorid und Natrium im nativ gesammelten Schweiß gemessen. (42)

Unauffällig und damit negativ ist der Test bei Chloridwerten < 30 mmol/l, Chloridwerte > 60 mmol/l gelten als pathologisch. (43) Bei Werten im Graubereich zwischen 30 – 60 mmol/l kann als zusätzlicher Test die *in-vivo*-Methode der nasalen Potentialdifferenz-Messung, mit der das elektrochemische Gefälle am Nasenepithel bestimmt wird, oder die *ex-vivo*-Methode „intestinal current measurement“, bei der der intestinale Ionenstrom bei einer Rektumbiopsie gemessen wird, zur indirekten CFTR-

Funktionsmessung durchgeführt werden. Bei positivem Schweißtest erfolgt in jedem Fall die CFTR-Mutationsanalyse. (41) Die Höhe der Chloridwerte lässt Rückschlüsse auf die Ausprägung der Mutation zu, aber korreliert nicht mit der Schwere der Lungenerkrankung.

## 2.6 Therapie

Auch gegenwärtig handelt es sich bei CF um eine kausal nicht heilbare Erkrankung.

Vom Zeitpunkt der Diagnose an sollte eine symptomatische und präventive Therapie kontinuierlich durchgeführt werden, da dies wesentlich den Krankheitsverlauf und die Prognose beeinflussen kann.

Die Therapie der Mukoviszidose besteht aus folgenden drei Säulen: Medikamentöser Therapie, Physiotherapie und Sport sowie Ernährungstherapie mit einer bedarfsgerechten Kost. Ziele dieser multimodalen Therapie sind neben der Kontrolle von pulmonalen Infektexazerbationen, die Förderung der mukoziliären Clearance, sowie die Aufrechterhaltung eines guten Ernährungszustandes und die Unterstützung der Verdauung. Trotz einer solchen intensiven Kombinationstherapie kann sich die pulmonale und hepatische Situation im Krankheitsverlauf zum Teil so stark verschlechtern, dass die Lungen- oder Lebertransplantation die letzte Option für ein weiteres Überleben sein kann.

Medikamentöse Therapie	Physiotherapie & Sport	Ernährungstherapie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sekretolyse</li> <li>• Antiinflammatorische Therapie</li> <li>• Antiobstruktiva</li> <li>• Pankreasenzyme</li> <li>• Antiinfektive Therapie</li> <li>• CFTR-Modulatoren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autogene Drainage</li> <li>• Ausdauersport</li> <li>• Andere Atemtherapietechniken</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hochkalorische Ernährung</li> <li>• Vitamine</li> <li>• Perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)</li> </ul>

Abbildung 3: Therapiesäulen bei CF.

Die medikamentöse Therapie beinhaltet vor allem die Behandlung der pulmonalen akuten und chronischen Atemwegsinfektionen und die Verbesserung der pulmonalen Sekretclearance und Sekretviskosität.

Zur Sekretolyse wird rekombinante, humane DNAse eingesetzt, die DNA, welche durch den Zerfall der Neutrophilen in den entzündeten Lungenarealen freigesetzt wird, spalten kann. (44) Weiterhin verbessern inhalatives hypertones Kochsalz und inhalatives Mannitol die mukoziliäre Clearance. (45, 46)

Eine wichtige Rolle in der medikamentösen Therapie spielen außerdem Antibiotika, die sich an den in den Sputumkulturen nachgewiesenen Keimen und dem aktuellen Antibiogramm orientieren sollten. Die inhalative Antibiotikatherapie ist wichtiger Bestandteil bei der Behandlung von CF und wird vor allem zur Eradikation von *P. aeruginosa* und zur Therapie der chronischen *P. aeruginosa* Infektion eingesetzt. Die aktuell zugelassenen Medikamente für CF-Patienten sind Tobramycin, Colistin, Gegeben, Levofloxacin und Aztreonam. (2)

Bei schweren Exazerbationen sollte eine intravenöse Antibiotikatherapie über mindestens 14 Tage erfolgen, wobei eine Kombinationstherapie mit zwei Antibiotikaklassen sinnvoll ist, um die Entwicklung weiterer Resistenzen zu verhindern. Es werden zunehmende Antibiotikaunverträglichkeiten bei CF-Patienten beobachtet, die die Auswahl an Antibiotika weiter einschränken. (47)

Neben den bakteriellen und viralen pulmonalen Infektionen, sind auch Pilzinfektionen bei Patienten mit CF sehr häufig, wobei über die Bedeutung, die Pathogenese, die besten Nachweismethoden und damit auch die tatsächliche Häufigkeit von pulmonalen Pilzinfektionen bei Patienten mit CF noch wenig bekannt ist. Für ihre Behandlung stehen Azole, Polyene, Terbinafin und Echinocandine zur Verfügung. Die Wirksamkeit der Antimykotika, die als einzelne Antimykotika oder in Kombination eingesetzt werden, ist zusammen mit neuen Therapien und Präventionsstrategien für Pilzinfektionen wichtiger Bestandteil aktueller Forschung. (48, 49)

Zur antiinflammatorischen Therapie kommen orale Glukokortikoide und Azithromycin zur Anwendung. Sie verbessern die Lungenfunktion, senken die Häufigkeit bronchopulmonaler Exazerbationen und reduzieren die Dauer des Krankenhausaufenthalts. (5, 50) Aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen der

Glukokortikoide bei langfristiger Anwendung werden diese nur bei schwerer Exazerbation oder der Therapie von allergischer bronchopulmonaler Aspergillose eingesetzt. Auch Ibuprofen hat einen positiven Effekt auf die Lungenfunktion, wird jedoch wegen häufiger gastrointestinaler Nebenwirkungen selten eingesetzt. (51, 52)

Ebenfalls ist die antiobstruktive Therapie bei der Behandlung von CF von Bedeutung. Durch den Einsatz von kurz und langwirksamen  $\beta$ 2-Adrenozeptor-Agonisten verbessert sich die Lungenfunktion, weshalb der breite Einsatz dieser Medikamente auch bei Patienten mit CF sinnvoll ist. (53)

Supportive Maßnahmen im Rahmen der Behandlung von CF enthalten mechanische Hilfsmittel (u.a. PEP-Systeme), durch die der Ausatemwiderstand erhöht und somit ein besserer Abtransport von Sputum ermöglicht werden kann, sowie Klopfmassagen und Drainagelagerungen im Rahmen von professioneller Physiotherapie.

Neben der Therapie der pulmonalen Beeinträchtigungen durch CF ist auch die Therapie der gastrointestinalen Manifestation von entscheidender Bedeutung. Bedingt durch die Maldigestion und der daraus folgenden Gedeihstörung sowie der erhöhten Atemarbeit auf Grund der eingeschränkten pulmonalen Situation, haben die Betroffenen einen erhöhten Energiebedarf. Aus diesem Grund wird den CF-Patienten eine fettreiche Nahrung empfohlen. Fast alle Patienten benötigen außerdem eine Substitution mit den fettlöslichen Vitaminen E, D, K und A und die Gabe von Kochsalz bei starkem Schwitzen. Patienten mit einer Pankreasinsuffizienz müssen zudem zu jeder Mahlzeit Pankreasenzyme einnehmen, um die Verdauung zu verbessern. Eine Therapie mit Ursodesoxycholsäure ist bei eingedickten Gallensekreten in den Gallengängen und erhöhten Gallensäurespiegeln im Blut sinnvoll.

Im Jahr 2012 wurde mit Ivacaftor erstmals ein neues Medikament zugelassen, welches den CFTR-Defekt direkt und mutationsspezifisch beeinflusst und somit kausal wirkt. Es bewirkt eine vermehrte Öffnung der CFTR-Kanäle bei G551D- und weiteren Klasse-III-Mutationen, die bei etwa 5% der Patienten vorliegen, und führt somit zu einer Zunahme des Chloridionentransports. Dadurch konnte eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion ( $FEV_{1>10\%}$ ) und einer Reduktion pulmonaler Exazerbationen festgestellt werden. (54)



2015 wurde außerdem die Kombinationstherapie mit dem CFTR-Korrektor Lumacaftor und dem Potentiator Ivacaftor für die Therapie von Patienten mit einer Homozygotie für die F508del-Mutation zugelassen. Hier konnte eine moderate Verbesserung der Lungenfunktion um 2,6 bis 4% und ebenfalls eine Abnahme der pulmonalen Exazerbationen verzeichnet werden. (55) Seit 2018 ist die Wirkstoffkombination aus dem Korrektor Tezacaftor und Ivacaftor für Patienten mit Mukoviszidose mit einer Homozygotie für die F508del-Mutation sowie für Patienten mit einer F508del Mutation und bestimmten Restfunktionsmutationen zugelassen. Diese Kombination soll durch eine Zunahme von funktionsfähigem CFTR an der Zelloberfläche zu einer Verbesserung des Chloridionentransports führen. In zwei Zulassungsstudien konnte eine Verbesserung der Lungenfunktion um 4 bis 6,8% gezeigt werden. (56, 57)

Aktuell ist die Entwicklung weiterer CFTR-Modulatoren sowie die Testung von Kombinationstherapien wesentlicher Schwerpunkt in der Mukoviszidose-Forschung.

Eine Gentherapie gibt es zurzeit noch nicht, ist jedoch Ziel aktueller Forschung.

## **2.7 Klinisches Monitoring**

Nach Diagnosestellung einer CF sollten die Patienten an ein zertifiziertes CF-Zentrum angebunden werden und sich dort alle drei Monate zur Verlaufskontrolle und zum jährlichen Kontrolltermin mit umfassender Diagnostik vorstellen.

Bei den Verlaufskontrollen wird das Augenmerk auf die Lungenfunktion und den Body-Mass-Index gelegt. In Studien konnte gezeigt werden, dass der Ernährungsstatus positiv mit der Prognose bei CF-Patienten korreliert. (34, 58)

### *Lungenfunktion*

Die Lungenfunktion wird ab Vorschulalter per Bodyplethysmografie und Spirometrie gemessen und zum Monitoring der Lungenfunktion wird der forcierte Einsekundenkapazitäts-Wert ( $FEV_1$ ) verwendet.

Mit Hilfe des  $FEV_1$ -Wertes werden Entscheidungen über die Intensivierung, Umstellung oder Beendigung von Therapien gefällt und Aussagen zu *Outcomes* in

klinischen Studien getroffen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass der FEV<sub>1</sub>-Wert zur Prognose des weiteren Krankheitsverlaufs bei Mukoviszidose-Patienten herangezogen werden kann. (59, 60)

Generell verschlechtert sich der FEV<sub>1</sub>-Wert bei allen Patienten mit CF, dabei ist der Wert des Absinkens jedoch individuell sehr unterschiedlich. (61) Im Durchschnitt verschlechtert sich der FEV<sub>1</sub>-Wert um 1-3% im Jahr, auch trotz antibiotischer Therapie. (62, 63) Ein Abfall um 5% gilt als Marker für einen aggressiven Krankheitsverlauf, auch bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen. (64)

Auch aktuell sind die Faktoren, die zu einem Abfall des FEV<sub>1</sub>-Werts führen, weitestgehend unbekannt, insbesondere bei klinisch stabilen Patienten. Eine gleichzeitige Besiedlung mit nicht-typischen Erregern und typischen Bakterien bei CF-Patienten wird als Ursache für einen progressiven Lungenfunktionsabfall diskutiert. (65, 66)

Eine weitere Möglichkeit die Lungenbelüftung zu messen, bietet die Multiple-Breath-Washout-Technik, mit Hilfe derer der Lung Clearance Index (LCI) bestimmt werden kann. Der LCI gilt als sensitiver Marker für Veränderungen in den peripheren Atemwegen und eignet sich insbesondere bei Kindern mit CF zur Frühdiagnostik und zum Monitoring einer Beteiligung der kleinen Atemwege. (67)

### *Bildgebung*

Zur bildgebenden Diagnostik gehört als Basisuntersuchung die Röntgen-Thoraxaufnahme in zwei Ebenen, in der eine pulmonale Hyperinflation die erste bemerkbare Veränderung sein kann. Durch therapeutische Behandlung der Hyperinflation ist diese zunächst meist noch reversibel, mit weiterer Krankheitsprogression kann sie jedoch persistieren.

Zur Beurteilung der pulmonalen Veränderungen wird immer häufiger ein hochauflösendes Lungen-Computertomographie (HRCT) durchgeführt. Die CT-Aufnahmen können im jungen Vorschulalter im Sinne eines initialen Stagings durchgeführt werden, um zur Beobachtung des weiteren Krankheitsverlaufs herangezogen zu werden.

Mit Hilfe der CT-Bilder können unter anderem Bronchiektasen, Abszesse, Bullae, Atelektase, ein Pneumothorax, Aspergillom, Sekretverlegungen der Bronchien, peribronchiale Infiltrationen ermittelt werden.

In den letzten Jahren hat sich außerdem mit der Verbesserung der Technik und der Entwicklung neuer Sequenzen die Magnetresonanztomographie (MRT) zur Darstellung des Lungenparenchyms etabliert. Der große Vorteil der MRT-Untersuchung gegenüber den anderen beiden genannten bildgebenden Verfahren liegt in der fehlenden, kumulativen Strahlenbelastung, die bei steigender Lebenserwartung der Patienten mit CF zunehmend an Bedeutung gewinnt. (68)

### *Mikrobiologie*

Für den Nachweis von Erregern bei Infektionen sollten Atemwegskulturen mindestens alle drei Monate, vor allem aber bei klinischer Verschlechterung angelegt werden. Bei Patienten ohne *P. aeruginosa* Besiedlung ist sogar alle 4-6 Wochen die Durchführung einer mikrobiologischen Diagnostik indiziert. Ein frühzeitiger Erregernachweis mit der Erstellung eines AntibioGRAMMs ist für eine erfolgreiche antibiotische Therapie unerlässlich.

Die bronchoalveoläre Lavage scheint bisher die beste Methode zu sein, Material für die mikrobiologische Diagnostik zu gewinnen. Aufgrund der Invasivität wird sie in der Routinediagnostik jedoch nur selten eingesetzt und vor allem zur Diagnostik seltener und schwer nachweisbarer Erreger herangezogen.

In den meisten Fällen wird Sputum verwendet. Bei Kindern, die noch kein Sputum produzieren können, kommen nach vorausgehender Mundspülung und Husten tiefe Rachenabstriche zum Einsatz. Das gewonnene Material sollte dann so schnell wie möglich in einem geeigneten Transportmedium ins Labor transportiert werden.

## **2.8 Keimspektrum pulmonaler Infektionen**

Auf Grund von neuen technischen und diagnostischen Möglichkeiten konnte in den letzten Jahren ein größeres Spektrum an bakteriellen Erregern bei Personen mit Mukoviszidose identifiziert werden. Auch opportunistische Erreger, die unter

physiologischen Bedingungen nur geringe Pathogenität besitzen, können bei Menschen mit CF zu invasiven Infekten führen. Die retrospektive Analyse von Raidt *et al.* hat eine Zunahme der Prävalenz von BCC-Spezies, NTM, *S. maltophilia* und *A. xylosoxidans* bei Personen mit Mukoviszidose über 10 Jahre ergeben und einen starken Anstieg von multiresistenten Isolaten festgestellt. (69)

Die Studie von Stressmann *et al.* hat gezeigt, dass Atemwegsinfektionen bei Patienten mit CF oft durch Mehrfachbesiedlungen hervorgerufen werden. (70)

Der relevanteste und häufigste pulmonale Erreger bei Jugendlichen und Erwachsenen ist *P. aeruginosa*, im Kindesalter dagegen dominieren *S. aureus* und *H. influenzae*. Doch weitere bakterielle Erreger wie *S. maltophilia*, *A. xylosoxidans*, MRSA, NTM und der BCC sind in den letzten Jahren durch die effizienteren Behandlungen einer *P. aeruginosa* Infektion weiter in den Fokus geraten, wobei die Risikofaktoren einer Besiedlung und deren Folgen zum Teil noch unklar sind. (71)

### *P. aeruginosa*

*P. aeruginosa* ist bei Patienten mit Mukoviszidose der relevanteste pulmonale Erreger und kann bei 60 - 70% der Erwachsenen nachgewiesen werden. (21) Es handelt sich um ein gramnegatives Stäbchen, welches als Nasskeim in feuchten Böden und Desinfektionsmitteln vorkommt und daher in der Hygiene als bedeutender Krankenhauskeim gesehen wird.

Eine Infektion mit *P. aeruginosa* verläuft bei Patienten mit CF meist chronisch und führt zur Entwicklung von Bronchiektasen und Emphysemen und über die Zeit letztendlich zu einem Abfall der Lungenfunktion und einer gesteigerten Morbidität. (72)

Auf Grund adaptiver Mechanismen kann *P. aeruginosa* trotz körpereigener Abwehrmechanismen und Antibiotika-Therapien überleben. Eine Schwierigkeit bei der Behandlung stellen oft Mehrfachresistenzen gegenüber Antibiotika dar.

Die Häufigkeit einer chronischen Infektion konnte durch effektive Screening- und Frühtherapiestrategien sowie strenger Isolationsmaßnahmen verringert werden. (21, 73)

### *A. xylosoxidans*

Ein neu im Fokus stehender Keim bei CF-Patienten ist *A. xylosoxidans*, ein aerobes, gramnegatives stäbchenförmiges Bakterium, welches in der Umwelt weit verbreitet ist. (65) Die Übertragung kann über direkten oder indirekten Kontakt sowie über Tröpfcheninfektionen von Mensch zu Mensch erfolgen, wobei neuere Studien herausgefunden haben, dass die meisten Neuinfektionen multifaktoriell über die Umwelt übertragen werden. (74, 75)

Die Angaben zu Prävalenzen verschiedener CF-Zentren weichen stark voneinander ab und werden mit 5-29% angegeben, was unter anderem an den unterschiedlichen Methoden der Labore liegen kann, da *A. xylosoxidans* oft schwer zu identifizieren ist. (76-80) Die Anzahl an Infektionen mit *A. xylosoxidans* scheinen anzusteigen. (81)

Auch die Bedeutung für den Krankheitsverlauf bei CF-Patienten ist bisher noch nicht vollständig geklärt, da sich die Evidenz auf kleine Kohortenstudien mit unterschiedlichen Ergebnissen beschränkt. (77, 78, 80) In einer Studie von Hansen *et al.* wurde bei Patienten mit einer *A. xylosoxidans* Besiedlung eine Verschlechterung der Lungenfunktion beobachtet. (82) Jedoch wird auch eine Koinfektion mit *P. aeruginosa* als Ursache für den ungünstigen Krankheitsverlauf bei einer Infektion mit *A. xylosoxidans* diskutiert. (83) Eine Behandlung gestaltet sich auf Grund häufiger Resistenzen gegenüber Antibiotika schwierig.

### *S. maltophilia*

*S. maltophilia* ist ein aerobes gramnegatives Bakterium, welches ubiquitär in wässriger Umgebung vorkommt und über direkten Kontakt und Tröpfcheninfektion übertragen werden kann. Vor allem bei Immundefizienz kann es zu nosokomialen Infektionen und bei CF-Patienten zusätzlich zu chronisch respiratorischen Infektionen führen. (84, 85) Neue Ergebnisse lassen vermuten, dass die Anpassung von *S. maltophilia* an die Lunge bei Patienten mit Mukoviszidose mit einer konsistenten genotypischen und phänotypischen Heterogenität verbunden ist. (86)

Auswirkungen einer Infektion mit *S. maltophilia* auf den Krankheitsverlauf bei Patienten mit Mukoviszidose sind noch unklar und die Klärung bedarf weiterer Studien. In einer

Studie aus den USA konnte bezüglich einer Verschlechterung der Lungenfunktion kein Unterschied zwischen Patienten mit positivem und fehlendem Keimnachweis festgestellt werden (87), andere Studien hingegen berichten von einem Abfall der Lungenfunktion durch eine Besiedlung mit diesem Keim. (88, 89)

## BCC

Bei dem BCC handelt es sich um Katalase-produzierende, nicht Laktose-abbauende gramnegative, stäbchenförmige Bakterien. Da auch hier die Übertragung von Mensch zu Mensch erfolgen kann und es sich auf Grund der hohen Antibiotikaresistenzen um einen schwer zu behandelnden Problemkeim handelt, ist eine strikte Trennung der Patienten sehr wichtig. Der Komplex umfasst eine Gruppe von derzeit 17 bekannten Subtypen, wenngleich die Folgen einer chronischen Infektion mit den verschiedenen Subtypen unterschiedlich sein können. Insbesondere *Burkholderia cenocepacia* und *Burkholderia multivorans* sollen chronische pulmonale Infektionen hervorrufen, wobei eine Infektion mit *B. cenocepacia* zu einer signifikant stärkeren Abnahme der Lungenfunktion und einer gesteigerten Mortalität im Vergleich zu einer Infektion mit *B. multivorans* führt. (90-92) Zlosnik *et al.* haben in ihrer Studie, in der sie bei einer Kohorte von 107 Burkholderia-positiven Patienten Infektionen mit dem BCC über 30 Jahre analysiert haben, außerdem das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für einen schlechteren klinischen Verlauf einer Infektion mit *B. cenocepacia* festgestellt. (92)

## NTM

NTM sind aerobe grampositive stäbchenförmige Bakterien, von denen es verschiedene Subtypen gibt und die in der Umwelt in Böden und Wasser vorkommen. Es gibt keine Hinweise der Übertragung von NTM von Mensch zu Mensch. (93)

Bei CF-Patienten werden Infektionen am häufigsten durch den *Mykobakterium avium* Komplex und *Mykobakterium abscessus* Komplex verursacht.

In den USA wurden in einer umfassenden Querschnittsuntersuchung zur Prävalenz der NTM innerhalb eines Jahres systematisch drei Atemproben von ungefähr 1.000 Probanden ab 10 Jahren aus 21 geografisch verteilten CF-Zentren entnommen. Bei

13% der Probanden konnten NTM nachgewiesen werden, dabei wurden am häufigsten der *M. avium* Komplex (76%) und *M. abscessus* (18%) identifiziert, 4% der Probanden hatten beide Arten. Bei der Mehrheit war nur eine der drei Atemproben positiv, bei 16% wurden jedoch zwei und bei 13% sogar drei positive Kulturen nachgewiesen. (94)

Eine Besiedlung mit NTM kann sowohl eine asymptomatische Infektion als auch eine symptomatische Erkrankung verursachen.

*M. abscessus* wird als virulentere Spezies als der *M. avium* Komplex angesehen. Eine Besiedlung mit *M. abscessus* steht im Zusammenhang mit einer Beeinträchtigung und Verschlechterung des klinischen Verlaufs der CF-Patienten mit einem starken Abfall der Lungenfunktion. (95, 96)

In einer Studie in Frankreich konnte der *M. avium* Komplex vor allem bei älteren und klinisch stabileren Patienten nachgewiesen werden, der *M. abscessus* Komplex hingegen wurde häufiger bei jüngeren Patienten identifiziert. (97)

Auf Grund ihrer besonderen Zellwand, welche wachsartig aufgebaut ist und Mykolsäuren enthält, besitzen sie eine hohe Widerstandsfähigkeit und sind besonders resistent gegenüber äußeren Einflüssen wie Antibiotika, wodurch sich eine Behandlung oft schwierig gestaltet. (98)

### *S. aureus*

*S. aureus* ist der häufigste Keim bei jungen CF-Patienten. Es handelt sich um kugelförmige grampositive Bakterien, die weit verbreitet in der Umwelt und auch bei gesunden Menschen auf der Haut und Schleimhaut nachgewiesen werden können. Eine Infektion mit *S. aureus* kann ohne Krankheitssymptomatik verlaufen, jedoch vor allem bei schwachem Immunsystem auch zu verstärktem Husten mit Auswurf führen und selten auch schwerwiegende pulmonale Infektionen mit ansteigenden Entzündungsparametern verursachen. (99) Govan *et al.* vermuten, dass eine Besiedlung mit *S. aureus* für Infektionen mit anderen Erregern prädisponiert. (100) Navarro *et al.* konnten hingegen keinen Zusammenhang zwischen einer Infektion mit *S. aureus* und einem beeinträchtigten Lungenverlauf feststellen. (101)

In der multizentrischen longitudinalen Beobachtungsstudie von Junge *et al.* wurde bei Patienten mit Mukoviszidose mit einer chronischen *S. aureus* Besiedlung neben dem Vorhandensein von Small Colony Variants (SCV) auch eine Co-Infektion mit *S. maltophilia* als Risikofaktoren für einen ungünstigen Lungenfunktionsverlauf detektiert. (102)

## MRSA

Weiterhin spielen Methicillin-resistente Staphylokokken bei Atemwegsinfektionen bei Patienten mit CF eine Rolle. Problematisch an einer Infektion mit MRSA ist, dass auf Grund der vielen Resistenzen gegenüber Antibiotika eine Eliminierung aus der Lunge oft nicht gelingt. Eine Übertragung erfolgt über direkten Kontakt und die Umwelt, weshalb strikte Hygienemaßnahmen und eine Isolation der betroffenen Patienten erforderlich sind. Eine MRSA-Infektion geht mit einer Verschlechterung des klinischen Verlaufs, insbesondere einem Abfall der Lungenfunktion einher. (103) Die Analyse der Patientendatenbank der Cystic Fibrosis Foundation in den USA zeigte bei Patienten mit einer chronischen MRSA-Infektion eine um 43% schnellere Abnahme der Lungenfunktion als bei MRSA negativen Patienten. (104) Desweiteren konnte bei MRSA besiedelten Patienten ein 1,27-mal höheres Mortalitätsrisiko als bei Patienten ohne MRSA Nachweis festgestellt werden. (105) Aktuell wird die Effektivität verschiedener Strategien zur optimalen MRSA Eradikation in klinischen Studien untersucht, da es bisher keine klare Empfehlung zu einem spezifischen MRSA-Eradikationsschema gibt. (106, 107)

## *H. influenzae*

*H. influenzae* sind stäbchenförmige gramnegative Bakterien, die hauptsächlich in den menschlichen Schleimhäuten der oberen Atemwege angesiedelt sind und per Tröpfcheninfektion übertragen werden. Es handelt sich um einen häufigen Erreger bakterieller Superinfektionen. Bei CF-Patienten werden sie vor allem in der frühen Kindheit nachgewiesen. (108)



Eine Studie der „European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis“ konnte keinen Zusammenhang zwischen einem positiven Nachweis und einer verringerten Einsekundenkapazität feststellen. (101) Andere Studien suggerieren jedoch, dass eine Infektion mit *H. influenzae* eine wesentliche Rolle in der Progression des Krankheitsverlaufs spielt (109, 110) und Rayner *et al.* konnten zeigen, dass *H. influenzae* gehäuft vor und während Exazerbationen bei CF-Patienten nachgewiesen werden konnte. (111) Da bei Mukoviszidose-Patienten *H. influenzae* meist nicht bekapselt ist, bietet die *H. influenzae Typ B* Impfung keinen Schutz. (110, 112, 113)

## 3 Motivation, Fragestellung und Hypothesen

### 3.1 Motivation und Fragestellung

Trotz gravierender Fortschritte in der Behandlung von Mukoviszidose Patienten, handelt es sich nach wie vor um eine lebensverkürzende Erkrankung.

Vor etwa 40 Jahren waren sowohl pulmonale Infekte als auch Unterernährung die häufigsten Probleme in der Behandlung von Patienten mit CF. Durch spezielle Ernährungsberatungen und die Einführung von magensaftresistenten oralen Pankreasenzymen konnte der Ernährungszustand vieler Betroffener deutlich gebessert werden.

Aktuell ist daher bei den meisten Patienten die pulmonale Beteiligung die dominierende Krankheitsmanifestation und auch in den meisten Fällen der lebenslimitierende Faktor.

Obwohl durch weltweite Studien und Tiermodelle bereits erhebliche Fortschritte im Verständnis für die pathophysiologischen Veränderungen erlangt werden konnten, sind entscheidende Aspekte zu Ursachen und Folgen von Atemwegsinfektionen, deren im Vergleich zu Nicht-CF-Patienten anderem Keimspektrum sowie deren prädisponierenden Faktoren noch nicht geklärt.

Durch das erhöhte Überlebensalter geraten chronische Atemwegsinfektionen und Mehrfachbesiedlungen vor allem auch mit opportunistischen Erregern immer weiter in den Fokus, erfordern intensivere Therapien und die bisherigen therapeutischen Strategien bedürfen einer Aktualisierung. Vor allem bei Mehrfachbesiedlung ist einerseits die klinische Relevanz der einzelnen Erreger und andererseits die Selektion resistenter Keime durch Antibiotika Therapien nicht bekannt.

Aus diesem Grund wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine prospektive Beobachtungsstudie an den Patienten mit CF des Christiane-Herzog-Zentrums der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie der Charité Universitätsmedizin Berlin von 2010 bis 2014 über 5 Jahre durchgeführt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, neue Erkenntnisse zu den pulmonalen Infektionen mit *A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, dem BCC, NTM und MRSA bei CF-Patienten insbesondere unter Berücksichtigung eines longitudinalen Verlaufs zu gewinnen.

Außerdem sollte geprüft werden, ob der subjektive Eindruck der behandelnden Ärzte im Campus Virchow Klinikum über einen Anstieg von Neuinfektionen pro Jahr bestätigt werden kann. Welcher Anteil dieser gefühlten Veränderung eine Zunahme der tatsächlichen Krankheitshäufigkeit und wie viel lediglich einer gesteigerten Wahrnehmung zuzuordnen ist, wurde bisher nicht geklärt.

Durch einen Vergleich mit nationalen sowie internationalen Registerdaten sollte weiterhin geprüft werden, ob sich die Inzidenzen und Prävalenzen der bakteriellen Erreger von anderen Zentren unterscheiden und ob Veränderungen hinsichtlich der aktuellen Hygienemaßnahmen und Kliniksituation des Christiane-Herzog-Zentrums diskutiert werden sollten.

Außerdem sollte die Auswirkung einer bakteriellen Besiedlung verschiedener pathogener Erreger auf die Lungenfunktion untersucht werden und geprüft werden, ob prädisponierende Faktoren für die Akquise einer Besiedlung mit *A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, dem BCC, NTM und MRSA identifiziert werden können.

Die Betrachtung mikrobiologischer Erreger, die in einem Zusammenhang mit einem Lungenfunktionsabfall stehen, ist nötig, um ihre Rolle im Hinblick auf den Krankheitsverlauf bei Mukoviszidose zu verstehen und das klinische Vorgehen zu verbessern.

Langfristig soll diese Studie einen Beitrag zur Prävention und dem besseren Verständnis von Entwicklung, Auswirkungen und Risikofaktoren der Atemwegsinfektionen bei CF Patienten leisten.

## **3.2 Hypothesen**

Nachfolgend werden die zu überprüfenden Hypothesen dargestellt. Sie wurden in drei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe befasst sich mit der Inzidenz und Prävalenz ausgewählter pathogener Erreger im CF-Sputum. Die zweite Gruppe thematisiert den Einfluss bakterieller Erreger auf die Lungenfunktion und die dritte Gruppe befasst sich mit möglichen prädisponierenden Faktoren für die Akquise einer Besiedlung mit *A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, dem BCC, NTM und MRSA, die teilweise aufgrund geringer Fallzahlen als sogenannte Erregergruppe zusammengefasst wurden.

### 3.2.1 Inzidenz und Prävalenz

Hypothese 1: Die Inzidenzen und Prävalenzen von *P. aeruginosa*, *A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, dem BCC, NTM, MRSA, *S. aureus* und *H. influenzae* steigen mit jedem Jahr.

### 3.2.2 Folgen einer Infektion

Hypothese 2: Jede bakterielle Besiedlung mit *A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, dem BCC, NTM und MRSA verschlechtert die Lungenfunktion.

### 3.2.3 Prädisponierende Faktoren

Hypothese 3: Eine chronische *P. aeruginosa* Infektion begünstigt die Infektion mit *A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, dem BCC, NTM und MRSA.

Hypothese 4: Die Komedikation mit Steroiden begünstigt Infektionen mit *A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, dem BCC, NTM und MRSA.

Hypothese 5: Diabetes mellitus begünstigt die Akquise einer Besiedlung mit *A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, dem BCC, NTM und MRSA.

## **4 Methoden**

Im folgenden Kapitel werden das Studiendesign und die zugrundeliegende Stichprobe präsentiert. Dabei werden das Zentrum, an dem die Studie durchgeführt wurde, die Methoden zur Datenerhebung und Ausgestaltung der Studie, die Ein- und Ausschlusskriterien, sowie die Studienpopulation beschrieben. Anschließend werden die statistischen Auswertungsmethoden vorgestellt.

### **4.1 Studiendesign**

Die hier vorliegende Arbeit wurde als nicht-interventionelle, monozentrische, prospektive Beobachtungsstudie an der Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin des Christiane Herzog Zentrums auf dem Gelände der Charité Campus Virchow Klinikum durchgeführt. In der Zeit von Januar 2010 bis zum Dezember 2014 wurden alle Patienten mit der Diagnose Zystische Fibrose eingeschlossen. In einer Längsschnittuntersuchung wurden über den gesamten Zeitraum neben den Stammdaten, Daten zur Keimbeseidlung sowie zu klinischen Parametern gesammelt.

### **4.2 Durchführung am Christiane Herzog Zentrum**

Das Christiane Herzog Zentrum bietet als Teil der Klinik für Pädiatrische Pneumologie und Immunologie die Versorgung von Patienten und Patientinnen aller Altersgruppen mit Mukoviszidose an.

Die Behandlung ist sowohl stationär als auch ambulant möglich und erfolgt durch Fachärztliche Betreuung durch pädiatrische und internistische Pneumologen.

Das Christiane Herzog Zentrum bietet die Versorgung aller Altersgruppen, also sowohl von Kindern als auch von Erwachsenen mit Mukoviszidose an.

Neben der ärztlichen Behandlung umfassen die Behandlungsmöglichkeiten außerdem vielfältige Angebote, z. B. Ernährungsberatung, Diabetes mellitus Schulung, Psychologische und psychosoziale Unterstützung, spezialisierte Physio- und Atemtherapie, Schulung von Patienten und Angehörigen, Pflegepersonal mit

langjähriger Erfahrung in der Betreuung von Patienten mit dieser chronischen Stoffwechselerkrankung. Durch die enge Zusammenarbeit dieser verschiedenen Fachdisziplinen und die räumliche Nähe und Vernetzung zu anderen hochspezialisierten Fachdisziplinen der Charité Universitätsmedizin Berlin wird die aktuell optimale Versorgung der Patienten gewährleistet.

Es besteht außerdem eine enge Kooperation mit dem deutschen Herzzentrum hinsichtlich der Beratung und Betreuung von Patienten vor und nach einer Lungentransplantation sowie mit anderen Kliniken der Charité Universitätsmedizin Berlin, wie zum Beispiel der Lebertransplantationschirurgie.

Die enge Kopplung der ambulanten und stationären Versorgung wirkte sich in meiner Arbeit positiv auf das Rekrutieren von Patientendaten aus.

### **4.3 Datenerhebung und Ausgestaltung der Studie**

Die Behandlung im Christiane Herzog Zentrum kann sowohl stationär als auch ambulant erfolgen. Ein stationärer Aufenthalt der CF-Patienten erfolgt unter anderem bei schwerer Krankheitsprogression mit reduziertem Allgemeinzustand, bei Indikation zu einer intravenösen Antibiotikatherapie, bei akuten Komplikationen wie beispielsweise Pneumothorax, DIOS oder starken Hämoptysen, sowie für invasive diagnostische Maßnahmen, die einen stationären Aufenthalt erforderlich machen. Daneben werden die Patienten angehalten sich mindestens alle drei Monate zu Kontrollbesuchen und alle 12 Monate zur jährlichen Kontrolluntersuchung in der Ambulanz vorzustellen. Bei allen Besuchen werden das Gewicht, die Größe, das Sputum, die Lungenfunktion und die BGA überprüft und ggf. der Therapieplan angepasst. Weitere Diagnostik mit laborchemischen Kontrollen, Bildgebung mit Röntgen-Thorax-Aufnahmen, MRT- oder CT-Untersuchungen der Lunge, Ultraschalluntersuchungen des Abdomens, Blutzuckertagesprofilen bei Patienten mit Diabetes mellitus und orale Glucose-Toleranz-Tests bei Patienten ohne Diabetes mellitus erfolgen nach individueller Indikation.

Die Befunde werden im Patientendokumentationssystem SAP der Charité Universitätsmedizin Berlin und in den Patientenakten festgehalten sowie in Mukoweb

(bis 2014 Mukodok), einem krankheitsspezifischen Register für Patienten mit CF in Deutschland, dokumentiert. In Mukoweb werden seit 1995 an teilnehmenden Einrichtungen kontinuierlich die Daten von Patienten mit CF erfasst. (23) Im Rahmen der Datenerfassung mit dem Softwaremodul Mukodok wurde den Patienten eine Teilnehmerinformation und eine Einwilligungserklärung ausgehändigt, mit dessen Unterschrift sie ihr Einverständnis zur Verwendung und wissenschaftlichen Verarbeitung der anonymisierten Daten für klinische Fragestellungen gegeben haben. Die Teilnehmer wurden dabei über die Freiwilligkeit der Teilnahme, Datenverarbeitung, Datenschutz und Auskunftsrecht informiert.

Zur Datenerhebung der vorliegenden Beobachtungsstudie wurden alle Patientenakten herangezogen und die Registerdaten jedes ambulanten oder stationären Aufenthalts in der Datenbank Mukodok über den gesamten Zeitraum von fünf Jahren vervollständigt. Insbesondere die Dokumentation aller Mikrobiologiebefunde von 2010 bis 2014 aus dem Patientendokumentationssystem SAP der Charité Universitätsmedizin Berlin wurde von der Verfasserin dieser Arbeit komplementiert.

Zur Auswertung wurden die Daten anonymisiert in den Softwareprogrammen Microsoft Excel 2016, SPSS Statistics 23 und Stata 15.1 erfasst und weiterverarbeitet.

Es wurden folgende Daten der Patienten erhoben:

- Das Alter.
- Das Geschlecht (männlich/weiblich).
- Der Genotyp.
- Der jeweils beste FEV<sub>1</sub>-Wert in % der Altersnorm pro Jahr für die Jahre 2010 bis 2014.
- Der jeweils beste BMI-Perzentilen-Wert pro Jahr für die Jahre 2010 bis 2014.
- Vorhandensein der folgenden Diagnosen: Diabetes mellitus, Pankreasinsuffizienz, ABPA.
- Die Anzahl der Sputumkontrollen pro Jahr für die Jahre 2010 bis 2014.
- Hinsichtlich der Erregerdiagnostik wurden folgende Daten erhoben:

- Die Anzahl der positiven Sputumnachweise der folgenden Erreger: *P. aeruginosa*, *A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, NTM, BCC, *H. influenzae*, *S. aureus*, MRSA, *A. fumigatus*.
- Als chronisch wurde eine Besiedlung mit einem Erreger bei mindestens zwei positiven Sputumkontrollen definiert.
- Jeweils das Jahr des Erstnachweises: Ein Erstnachweis lag dann vor, wenn zum ersten Mal in einer Probe aus Atemwegssekreten ein Erreger nachgewiesen wurde. Dabei wurde jeweils das Jahr des ersten Nachweises dokumentiert. Wenn das erste Sputum im Jahr 2010 positiv war, wurde der Erstnachweis als „Erstnachweis vor 2010“ bezeichnet. Wenn erst in der zweiten Sputumkontrolle in 2010 ein Erregernachweis positiv war, wurde dieser zu den Erstnachweisen in 2010 gezählt. Dabei muss einschränkend für die Bewertung der Zahlen in 2010 berücksichtigt werden, dass durch diese Definition intermittierende Besiedlungen als vermeintlicher „Erstnachweis in 2010“ gewertet wurden, wodurch ein Jahresvergleich der Inzidenzen in 2010 mit denen der darauffolgenden Jahre nicht sinnvoll erscheint.
- Die Erreger *A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, MRSA, NTM und der BCC wurden außerdem zu einer Erregergruppe zusammengefasst, wobei für die Jahre 2010 bis 2014 jeweils die Summe der fünf Erreger mit positiven Nachweisen pro Jahr dokumentiert wurde. Die Anzahl der positiven Sputumnachweise pro Erreger und pro Jahr wurde nicht berücksichtigt.
- Die Anzahl der intravenösen Antibiotika-Therapien pro Jahr für die Jahre 2010 bis 2014.
- Der Erhalt einer Steroid-Dauertherapie, die als Therapie über 12 Wochen definiert wurde, pro Jahr für die Jahre 2010 bis 2014 mit Antwortmöglichkeiten ja/nein.

Die Messungen der Lungenfunktion wurde mittels eines Ganzkörperplethysmographen nach dem American Thoracic Society (ATS) Standard durchgeführt und zum Monitoring der Lungenfunktion der FEV<sub>1</sub>-Wert gewählt. Zu dem



Zeitpunkt der Datenerhebung war die Messung des LCI noch nicht etabliert und wurde daher in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

#### **4.4 Mikrobiologische Diagnostik**

Die mikrobiologische Aufarbeitung der Sputum-Proben sowie die kulturellen Nachweismethoden mit der Auswahl der Selektivmedien, Spezialkulturverfahren und die Methoden zur Erregeridentifizierung erfolgten nach den mikrobiologisch-infektiologischen Qualitätsstandards MiQ24 „Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose über das Labor Berlin mit der Zielsetzung der Erfassung aller CF-Leitkeime. (114)

Zur mikrobiologischen Diagnostik wurden Sputum, induziertes Sputum, tiefer Rachenabstrich sowie Bronchialsekret verwendet. Patienten, die spontan Sputum produzieren konnten, haben dieses nach spontaner Expektoration in ein steriles Probengefäß überführt. Bei Patienten, die grundsätzlich expektorieren können (ab ca. fünf Jahren), aber spontan kein Sputum produzieren, wurde nach standardisiertem Vorgehen versucht, induziertes Sputum nach Inhalation mit steigender Kochsalzlösung ggf. mit Hilfe von Physiotherapeuten zu gewinnen. Sputum mit hoher Viskosität wurde vor der weiteren Verarbeitung verflüssigt bzw. homogenisiert.

Anschließend wurden die Sputum- bzw. Bronchialsekret-Proben quantitativ angelegt mit der Angabe der Erregermenge in koloniebildenden Einheiten pro ml. Die Weiterverarbeitung der Rachenabstriche erfolgte semiquantitativ mittels 3-Ösenausstrich.

Zur kulturellen Erregerdiagnostik wurden hochwertige Universalmedien wie Blut- und Kochblutagar, die in der Regel das Wachstum aller CF – Leitkeime erlauben, verwendet. Darüber hinaus kamen auch Selektivnährmedien, die den Nachweis spezieller Erregergruppen wie *S. aureus*, MRSA, *H. influenzae*, BCC, Pilze und NTM verbessern, zum Einsatz. Die medienabhängigen Inkubationszeiten und Bebrütungstemperaturen erfolgten anhand der mikrobiologisch-infektiologischen Qualitätsstandards.

## 4.5 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren eine bestätigte Mukoviszidose-Diagnose, eine Behandlung im Christiane-Herzog-Zentrum im Jahr 2010 und ausreichende Informationen in Mukodok bzw. in den Krankenakten zu den gewählten erhobenen Variablen. Diese Patienten wurden prospektiv bis Dezember 2014 beobachtet. Für die Beobachtungsstudie wurden nur solche Patienten eingeschlossen, die über den gesamten Zeitraum von 2010-2014 in der Ambulanz und/oder stationär waren.

Patienten, die erst nach 2010 im Christiane-Herzog-Zentrum, Berlin behandelt wurden, oder die nicht bis Ende 2014 dort weiterbehandelt wurden bzw. innerhalb des Zeitraums verstorben sind, wurden nicht miteingeschlossen. Dieser Ausschluss erfolgte, um über den gesamten Zeitraum dieselbe Kohorte untersuchen zu können.

## 4.6 Studienpopulation

Zum Beginn der Beobachtungsstudie im Januar 2010 wurden 290 Patienten mit der Diagnose Mukoviszidose im Christiane-Herzog-Zentrum stationär oder ambulant behandelt. Von den 290 Patienten sind 62 Patienten nicht über den gesamten festgelegten Zeitraum von fünf Jahren im Christiane Herzog Zentrum behandelt worden und 35 Patienten innerhalb des Zeitraums verstorben, sodass 193 Patienten das Einschlusskriterium erfüllten. Zur statistischen Auswertung wurden die Patienten in drei Gruppen geteilt. Die gesamte Kohorte mit 193 Patienten wurde als Gruppe „Gesamt“ bezeichnet. Alle Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren wurden zur Gruppe <18 zugeordnet und die volljährigen Patienten in die Gruppe  $\geq 18$  Jahre.

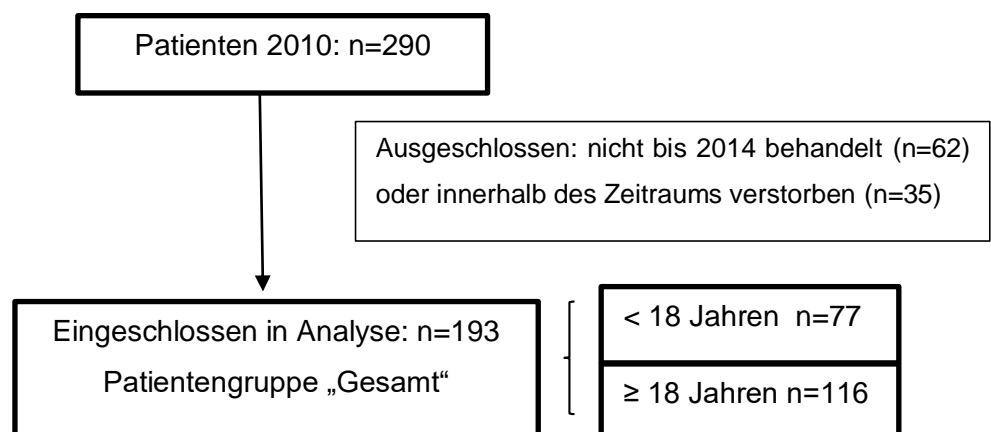


Abbildung 4: Studienpopulation „Gesamt“.

Für die Analysen der Hypothesen 2-5 wurden nur solche Patienten ausgewählt, die mindestens zwei Sputumkontrollen pro Jahr hatten, um auch Aussagen hinsichtlich einer chronischen Besiedlung, die mit mindestens zwei positiven Nachweisen pro Jahr definiert wurde, treffen zu können. Bei 68 Patienten wurde dieses Kriterium nicht erfüllt, sodass zur Auswertung der Hypothesen 2-5 125 Patienten herangezogen wurden. Die zugehörige Studienpopulation wurde als „Gesamt2“ bezeichnet und setzte sich aus 64 Kindern und Jugendlichen und 61 Erwachsenen zusammen.

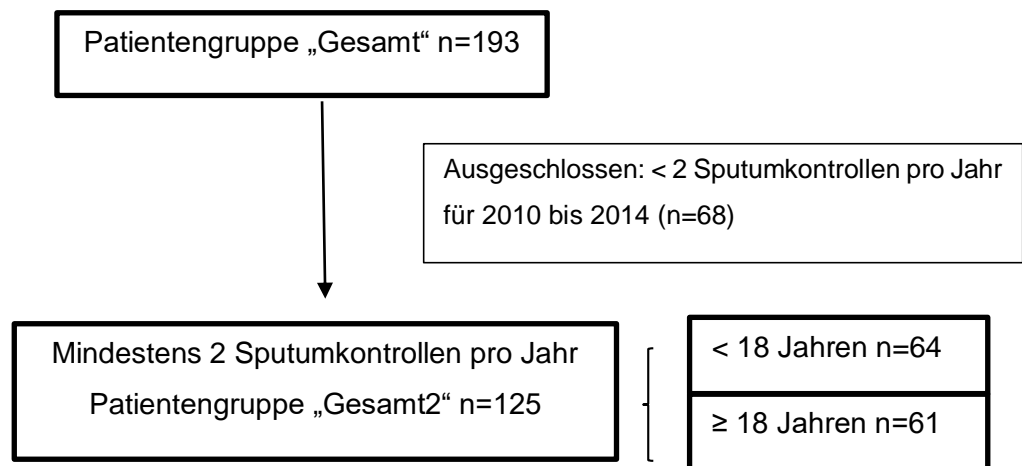


Abbildung 5: Studienpopulation „Gesamt2“.

## 4.7 Statistische Auswertung

Die computergestützten Auswertungen erfolgten mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS Version IBM Statistics 23. Teile der Daten wurden außerdem in Microsoft Excel strukturiert und organisiert. Für die linearen Regressionsanalysen zur Auswertung der Hypothesen 2,3,4 und 5 wurde die Statistik Software Stata 15.1 hinzugezogen.

Die statistische Analyse beinhaltete deskriptive, vergleichende und analytische Methoden. Die deskriptiven Daten wurden mittels Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung sowie absoluter und relativer Häufigkeit beschrieben. Es wurde zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten unterschieden.

Die Präsentation der Ergebnisse umfasst Tabellen und Grafiken mit Häufigkeitsverteilungen, Gruppenvergleichen und Verlaufsdarstellungen.

Zur Berechnung der Inzidenzen und Prävalenzen für die Infektion mit *P. aeruginosa*, *A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, MRSA, NTM, dem BCC, *H. influenzae* und *S. aureus* wurden deskriptive Statistikmethoden angewandt.

Für die Auswertung der Hypothesen zwei, drei, vier und fünf wurden die Zusammenhänge der zu untersuchenden Parameter jeweils anhand linearer Regressionsanalysen überprüft. Damit wurde die Vorhersagbarkeit einer abhängigen Variablen von einer unabhängigen Variablen abgewogen.

Mit Hilfe einer multiplen linearen Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen Infektionen mit *P. aeruginosa*, *A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, MRSA, NTM und dem BCC und Veränderungen der Lungenfunktion ermittelt. Hierbei wurde der Lungenfunktionswert als abhängige Variable festgelegt, während die Besiedlungen mit den Erregern als unabhängige Variablen definiert wurden.

Für die Ermittlung möglicher Zusammenhänge zwischen 1. einer chronischen Infektion mit *P. aeruginosa*, 2. einer Steroid-Dauertherapie und 3. der Diagnose Diabetes mellitus und einer Besiedlung mit *A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, MRSA, NTM und dem BCC wurden einfache lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Der Besiedlungsstatus mit der Erregergruppe wurde in diesen linearen Regressionsanalysen als abhängige Variable festgelegt, während 1. eine chronische Infektion mit *P. aeruginosa*, 2. eine Steroid-Dauertherapie und 3. die Diagnose Diabetes mellitus als erklärende Variablen definiert wurden.

Das Signifikanzniveau wurde jeweils mit  $\alpha < 0,05$  festgelegt. Trends ( $\alpha < 0,1$ ), die in einem nachvollziehbaren Zusammenhang auftraten, wurden ebenfalls beachtet.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Patientencharakteristika der Gruppe „Gesamt“

Die Tabelle 1 zeigt einen Überblick über die Patientencharakteristika zu Beginn der Beobachtungsstudie in 2010 und stellt die demographischen, anthropometrischen und klinischen Daten aller eingeschlossenen Studienteilnehmer dar. Die an der Studie teilnehmenden 193 Patienten wurden in die drei Gruppen „Gesamt“, < 18 Jahren und  $\geq$  18 Jahren unterteilt.

Tabelle 1: Überblick Studienpopulation „Gesamt“ zu Beginn 2010.

	< 18 Jahre	$\geq$ 18 Jahre	Gesamt
Anzahl, n	77	116	193
Alter in 2010, Jahre, Median (Altersrange)	8 (0-17)	28 (18-61)	22 (0-61)
Geschlecht, männlich, n (%)	40 (51,9)	48 (41,4)	88 (45,6)
Genotyp, F508del-homozygot, n (%)	40 (51,9)	46 (39,7)	86 (44,6)
FEV <sub>1</sub> in % der Altersnorm in 2010, Mittelwert (Range)	97,7 (50-151)	67,4 (18-119)	76,2 (18-151)
BMI-Perzentile 2010, Median (Range)	39 (0-99)	24 (0-99)	31 (0-99)
Pankreasinsuffizienz, n (%)	75 (97,4)	112 (96,6)	187 (96,9)
Diabetes mellitus, n (%)	6 (7,8)	46 (39,7)	52 (26,9)
ABPA, n (%)	10 (13)	18 (15,5)	28 (14,5)
Azithromycin-Dauertherapie 2010, n (%)	9 (11,7)	55 (47,4)	64 (33,2)
Steroid-Dauertherapie 2010, n (%)	4 (5,2)	22 (19)	26 (13,5)
iv-AB-Therapien 2010, je n (%)	0: 58 (75,3) 1: 14 (18,2) 2: 3 (3,9) 3: 2 (2,6) 4: 0 (0) $\geq$ 5: 0 (0)	0: 40 (34,5) 1: 39 (33,6) 2: 21 (18,1) 3: 6 (5,2) 4: 9 (7,8) $\geq$ 5: 1 (0,9)	0: 98 (50,8) 1: 53 (27,5) 2: 24 (12,4) 3: 8 (4,1) 4: 9 (4,7) $\geq$ 5: 1 (0,5)

Der Altersmedian aller 193 Patienten lag Anfang 2010 bei 22 Jahren (Range 0-61), die Geschlechtsverteilung zeigte 88 männliche (45,6%) und 105 weibliche Patienten (54,4%).

Der Genotyp von 86 Patienten (44,6%) war homozygot für dF508.

2010 wiesen 187 Patienten (96,9%) eine Pankreasinsuffizienz und 51 Patienten (26,4%) einen Diabetes mellitus auf. Die mittlere FEV<sub>1</sub> bei Kindern und Jugendlichen war mit 97,7% deutlich höher als die der Erwachsenen mit 67,4%.

Fast zwei Drittel der Erwachsenen erhielt 2010 mindestens eine intravenöse Antibiotikatherapie, bei den < 18-Jährigen waren es 24,7%.

Die Tabelle 2 zeigt einen Überblick über die FEV<sub>1</sub>-Werte der Gruppe „Gesamt“ über fünf Jahre. Die Mittelwerte der FEV<sub>1</sub>-Werte liegen in allen Jahren bei 75% (± 2%). Für die Durchführung einer Spirometrie ist ein gewisses Maß an Koordination nötig und kann normalerweise erst ab dem Vorschulalter durchgeführt werden. Die fehlenden FEV<sub>1</sub>-Werte entsprechen den Kindern < 6 Jahren.

**Tabelle 2: Übersicht der FEV<sub>1</sub>-Werte der Gruppe „Gesamt“.**

		2010	2011	2012	2013	2014
N	Gültig	162	163	172	173	181
	Fehlend	31	30	21	20	12
Mittelwert FEV <sub>1</sub> (in %)		76,20	75,40	74,66	76,87	74,66
Standardfehler des Mittelwertes		2,083	2,187	2,025	2,061	2,094
Standardabweichung		26,514	27,925	26,556	27,102	28,166
Minimum		18	11	18	17	9
Maximum		151	133	139	141	140

Von 2010 bis 2014 sind elf der Patienten erwachsen geworden (s. Tabelle 3).

**Tabelle 3: Übersicht der Altersverteilung in den Jahren 2010 bis 2014.**

	2010	2011	2012	2013	2014
< 18 Jahren	77	73	72	68	66
≥ 18 Jahren	116	120	121	125	127

## 5.2 Inzidenzen

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse zu den Erstnachweisen von *P. aeruginosa*, *A. xylosoxidans*, *S. maltophilia*, MRSA, dem BCC, NTM, *S. aureus*, und *H. influenzae* basieren auf der Auswertung aller 193 Patienten, die von 2010 bis 2014 stationär oder ambulant behandelt wurden.

Es wurde jede mikrobiologische Erregerdiagnostik in dem Zeitraum berücksichtigt, bereits ein positiver Nachweis als Erregernachweis gewertet und die absoluten Häufigkeiten berechnet.

Einschränkend für die Bewertung der Zahlen in 2010 muss berücksichtigt werden, dass durch die Definition zur Erhebung der Erstnachweise intermittierende Besiedlungen als vermeintlicher „Erstnachweis in 2010“ gewertet wurden, wodurch ein Jahresvergleich der Inzidenzen in 2010 mit denen der darauffolgenden Jahre nicht sinnvoll erscheint.

Bei keinem der untersuchten bakteriellen Erreger konnte ein Anstieg von Neuinfektionen über den Zeitraum 2010 bis 2014 Jahre festgestellt werden. Im longitudinalen Verlauf konnte für *P. aeruginosa*, *A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, *S. aureus* und *H. influenzae* eine Abnahme an Neuinfektionen verzeichnet werden. Für MRSA, NTM und den BCC konnten bei sehr geringen Fallzahlen praktisch keine Veränderung der Inzidenz festgestellt werden.

Tabelle 4: Anzahl der Erstnachweise pro Jahr (n=193).

		Vor 2010	2010	2011	2012	2013	2014
<i>P. aeruginosa</i>	<b>Gesamt</b>	80	32	13	8	6	4
	< 18	7	15	6	5	4	2
	≥ 18	73	17	7	3	2	2
<i>A. xylosoxidans</i>	<b>Gesamt</b>	13	8	7	8	5	2
	< 18	0	2	1	4	2	2
	≥ 18	13	6	6	4	3	0
<i>S. maltophila</i>	<b>Gesamt</b>	10	16	13	10	5	7
	< 18	3	5	4	7	2	5
	≥ 18	7	11	9	3	3	2
MRSA	<b>Gesamt</b>	4	2	4	5	2	0
	< 18	1	1	3	1	0	0
	≥ 18	3	1	1	4	2	0
BCC	<b>Gesamt</b>	3	2	0	1	2	2
	< 18	1	0	0	1	1	1
	≥ 18	2	2	0	0	1	1
NTM	<b>Gesamt</b>	0	1	2	1	1	0
	< 18	0	0	0	1	0	0
	≥ 18	0	1	2	0	1	0
<i>S. aureus</i>	<b>Gesamt</b>	84	42	18	12	7	2
	< 18	32	24	10	5	1	1
	≥ 18	52	18	8	7	6	1
<i>H. influenzae</i>	<b>Gesamt</b>	22	38	16	7	9	5
	< 18	17	32	11	3	3	2
	≥ 18	5	6	5	4	6	3

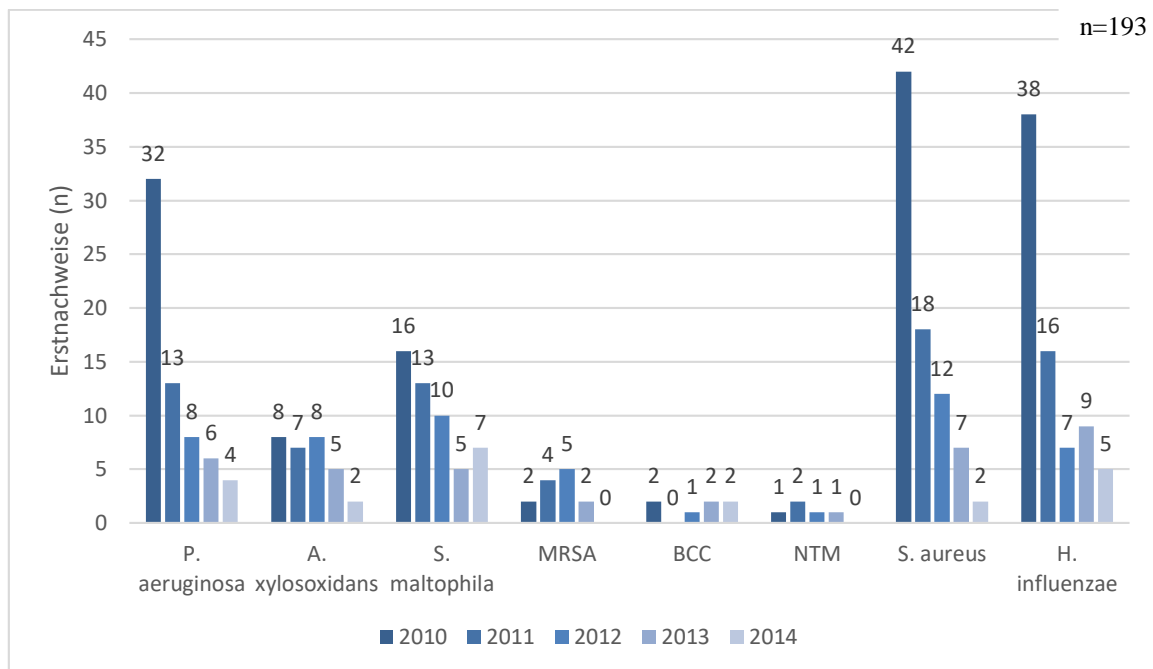


Abbildung 6: Erstnachweise für ausgewählte bakterielle Erreger für 2010 bis 2014 (n=193).

### 5.3 Prävalenzen

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse zu den Prävalenzen von *P. aeruginosa*, *A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, MRSA, dem BCC und NTM für die Jahre 2010 bis 2014 basieren auf der Auswertung der Gruppe „Gesamt“ (n=193). Die Gruppe wurde unterteilt in „< 18 Jahren“ und „≥ 18 Jahren“. Bereits ein positiver Sputumnachweis wurde als Besiedlung mit dem jeweiligen Erreger gewertet, es wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten berechnet.

Die Prävalenzen von *A. xylosoxidans* und *S. maltophila* sind über den ausgewerteten Zeitraum von 2010 bis 2014 stabil geblieben.

Im Vergleich der beiden Gruppen „< 18 Jahren“ und „≥ 18 Jahren“ konnten deutliche Unterschiede festgestellt werden. Bei den Erwachsenen dominieren *P. aeruginosa*, *A. xylosoxidans* und *S. maltophila*. Auch MRSA, NTM und der BCC sind in dieser Gruppe im Vergleich häufiger vertreten – bei allerdings insgesamt nur geringen Fallzahlen. *S. aureus* wurde häufiger bei den Erwachsenen nachgewiesen, jedoch auch bei Kindern und Jugendlichen konnte bei über einem Viertel der Patienten ein positiver Erregernachweis verzeichnet werden. Bei den Kindern und Jugendlichen hingegen



dominiert *H. influenzae*, wobei die Jahresprävalenzen stabil geblieben sind, bzw. ab 2013 ein geringer Abfall zu verzeichnen war.

Tabelle 5: Prävalenz bakterieller Erreger.

Erreger	Jahr	< 18 Jahre		≥ 18 Jahre		Alle (n=193)	
		N	ln %	N	ln %	N	ln %
<i>P. aeruginosa</i>	2010	22	28,6	90	77,6	112	58,0
	2011	18	24,7	92	76,7	110	57,0
	2012	16	22,2	84	69,4	100	51,8
	2013	18	26,5	83	66,4	101	52,3
	2014	14	21,2	89	70	103	53,4
<i>A. xylosoxidans</i>	2010	4	5,2	17	14,7	21	10,9
	2011	3	4,1	21	17,5	24	12,4
	2012	7	9,7	22	18,2	29	15,0
	2013	5	7,4	22	17,6	27	14,0
	2014	5	7,6	18	14,2	23	11,9
<i>S. maltophila</i>	2010	10	13,0	16	13,8	26	13,5
	2011	7	9,6	18	15,0	25	13,0
	2012	11	15,3	15	12,4	26	13,5
	2013	12	17,6	14	11,2	26	13,5
	2014	10	15,2	12	9,4	22	11,4
BCC	2010	1	1,3	4	3,4	5	2,6
	2011	1	1,4	2	1,7	3	1,6
	2012	2	2,8	2	1,7	4	2,0
	2013	2	2,9	3	2,4	5	2,6
	2014	1	1,5	3	2,4	4	2,0
NTM	2010	0	0	1	0,9	1	0,5
	2011	0	0	3	2,5	3	1,6
	2012	1	1,4	2	1,7	3	1,6
	2013	1	1,5	2	1,6	3	1,6
	2014	1	1,5	2	1,6	3	1,6
<i>S. aureus</i>	2010	56	72,7	70	60,3	126	65,3
	2011	50	68,5	68	56,7	118	61,1
	2012	54	75,0	71	58,7	125	64,8
	2013	56	82,4	67	53,6	123	63,7
	2014	53	80,3	57	44,9	110	57,0
MRSA	2010	2	2,6	4	3,4	6	3,1
	2011	5	6,8	5	4,2	10	5,2
	2012	4	5,6	7	5,8	11	5,7
	2013	2	2,9	6	4,8	8	4,1
	2014	2	3,0	2	1,6	4	2,0
<i>H. influenzae</i>	2010	49	63,6	11	14,3	60	31,1
	2011	52	68,5	12	10,0	64	33,1
	2012	54	75,0	10	8,3	64	33,1

	<b>2013</b>	45	66,2	14	11,2	59	30.6
	<b>2014</b>	37	56,0	9	7,1	46	23.8
<b>A. fumigatus</b>	<b>2010</b>	8	10,4	33	28,4	41	21.2
	<b>2011</b>	14	19,2	39	32,5	53	27.5
	<b>2012</b>	9	12,5	39	32,2	48	24.9
	<b>2013</b>	9	13,2	42	33,6	51	26.4
	<b>2014</b>	16	24,2	34	26,8	50	26.0

Dargestellt sind die absoluten und relativen Werte der Prävalenzen für *P. aeruginosa*, *A. xylosoxidans*, *S. maltophilia*, *MRSA*, *NTM*, den *BCC*, *S. aureus* und *H. influenzae* unterteilt in die Altersgruppe „< 18 Jahre“, „≥ 18 Jahre“. Ausgewertet wurde die Gruppe „Gesamt“ (n=193). Für die Einteilung in die Altersgruppen wurde die dynamische Altersentwicklung über den Zeitraum von 2010 bis 2014 berücksichtigt (s. Tabelle 3).

Das folgende Diagramm zeigt den longitudinalen Verlauf der Prävalenz von *P. aeruginosa*. Dieser Keim dominiert bei den Erwachsenen. Es wurde keine Zunahme der Gesamtprävalenz in dem untersuchten Zeitraum festgestellt.

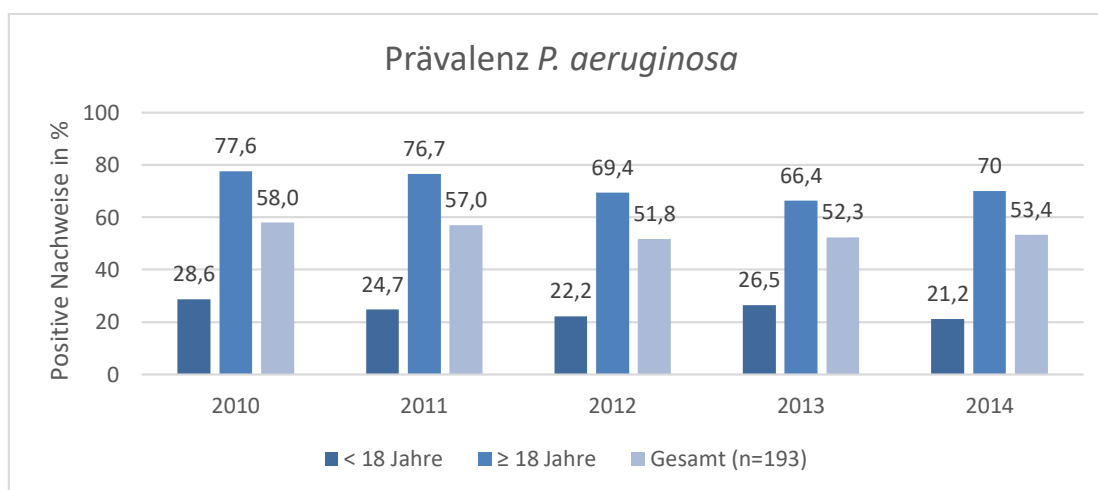


Abbildung 7: Prävalenz *P. aeruginosa* 2010 bis 2014 (n=193).

## 5.4 Patientencharakteristika der Gruppe „Gesamt2“

Für die weitergehenden Analysen wurden die Patienten mit mindestens zwei mikrobiologischen Erregerdiagnostiken pro Jahr für den gesamten Zeitraum von 2010-2014 eingeschlossen. Die Gruppe „Gesamt2“ ergab damit 125 auswertbare Patienten, darunter 64 Kinder und Jugendliche und 61 Erwachsene.

Der Altersmedian lag bei 17 Jahren bei einer Altersrange von 0 bis 61 Jahren. 41,6 % aller Patienten waren männlich, in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen war der Anteil männlicher Patienten mit 50 % höher und bei den Erwachsenen mit 32,8% geringer.

Der mittlere FEV<sub>1</sub>-Wert in % der Norm lag bei den Kindern und Jugendlichen bei 97,8%, bei erwachsenen Patienten bei 64%.

Alle Kinder und Jugendliche wiesen die Diagnose Pankreasinsuffizienz auf und 4,7% von ihnen hatten Diabetes mellitus. Bei den Erwachsenen hatten 95,1% der Patienten eine Pankreasinsuffizienz und 41% Diabetes mellitus.

Die erwachsenen Patienten haben bei einer höheren Anzahl nachgewiesener *P. aeruginosa* Besiedlungen insgesamt auch weitaus mehr *P. aeruginosa* wirksame Dauertherapien (Azithromycin-Dauertherapien und intravenöse Antibiotikatherapien) sowie Steroid-Dauertherapien erhalten als die Kinder und Jugendlichen.

**Tabelle 6: Überblick Studienpopulation „Gesamt2“ zu Beginn 2010.**

	< 18 Jahre	≥ 18 Jahre	Gesamt2
<b>Anzahl, n</b>	64	61	125
<b>Alter in 2010, Jahre, Median (Altersrange)</b>	6.5 (0-17)	29 (18-61)	17 (0-61)
<b>Geschlecht, männlich, n (%)</b>	32 (50)	20 (32,8)	52 (41,6)
<b>Genotyp, F508del-homozygot, n (%)</b>	33 (51,6)	29 (47,5)	62 (49,6)
<b>FEV<sub>1</sub> in % der Altersnorm in 2010, Mittelwert (Range)</b>	97,8 (50-151)	64,0 (25-191)	76,73 (25-151)
<b>BMI-Perzentile 2010, Median (Range)</b>	35,5 (0-97)	29 (0-92)	29 (0-97)
<b>Pankreasinsuffizienz, n (%)</b>	64 (100)	58 (95,1)	122 (97,6)
<b>Diabetes mellitus, n (%)</b>	3 (4,7)	25 (41,0)	28 (22,4)
<b>ABPA, n (%)</b>	9 (14,1)	9 (14,8)	18 (14,4)
<b>Azithromycin-Dauertherapie 2010, n (%)</b>	9 (14,1)	32 (52,5)	41 (32,8)
<b>Steroid-Dauertherapie 2010, n (%)</b>	3 (4,7)	11 (18)	14 (11,2)
<b>iv-AB-Therapien 2010, je n (%)</b>	0: 47 (73,4)	0: 14 (23)	0: 61 (48,8)
	1: 12 (118,8)	1: 22 (36,1)	1: 34 (27,2)
	2: 3 (4,7)	2: 14 (23)	2: 17 (13,6)
	3: 2 (3,1)	3: 5 (8,2)	3: 7 (5,6)
	4: 0 (0)	4: 5 (8,2)	4: 5 (4,0)
	≥5: 0 (0)	≥5: 1 (1,6)	≥5: 1 (0,8)

Die Tabelle 7 zeigt einen Überblick der Einsekundenkapazitäten der Gruppe „Gesamt2“ über die fünf Jahre.

**Tabelle 7: Übersicht FEV<sub>1</sub>-Werte der Gruppe "Gesamt2".**

	2010	2011	2012	2013	2014
N	98	103	110	113	116
Gültig	98	103	110	113	116
Fehlend	27	22	15	12	9
Mittelwert FEV <sub>1</sub> (in %)	76,73	75,85	74,76	77,35	75,07
Standardfehler des Mittelwertes	2,722	2,732	2,527	2,640	2,683
Standardabweichung	26,948	27,726	26,506	28,062	28,900
Spannweite	126	122	115	115	127
Minimum	25	11	24	26	13
Maximum	151	133	139	141	140

## 5.5 Einfluss der bakteriellen Erreger auf die Lungenfunktion

Die im folgenden dargestellten Ergebnisse basieren auf Auswertungen zu den Patienten der Gruppe „Gesamt2“, bei denen ein Lungenfunktionswert vorlag (n=116). Neun Patienten der Gruppe „Gesamt2“ konnten aufgrund ihres Alters keine Lungenfunktionsprüfung durchführen und wurden in der nachfolgenden Analyse daher nicht berücksichtigt. Es wurden die Lungenfunktionen von 2010 bis 2014 und alle Erregerdiagnostiken in diesem Zeitraum eingeschlossen.

Nachweise von *A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, dem BCC, MRSA und NTM wurden zunächst erneut als Erregergruppe zusammengefasst.

Sowohl eine Besiedlung mit *P. aeruginosa* als auch mit mindestens einem Bakterium der Erregergruppe steht mit einer Abnahme der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub> % vom Soll) im Zusammenhang. Dieser Zusammenhang ist in beiden Fällen statistisch signifikant (*Pseudomonas*: p<0,05; Erregergruppe: p<0,05). Bei Patienten mit Besiedlungen mit Bakterien der Erregergruppe nahm die Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub> % vom Soll) mit jedem Nachweis im Durchschnitt um 6,95% ab, bei Patienten mit Nachweis von *P. aeruginosa* war die Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub> % vom Soll) um durchschnittlich 22,86% reduziert.

**Tabelle 8: Lineare Regression - Einfluss der bakteriellen Erreger auf die Lungenfunktion (Erregergruppe und *P. aeruginosa*).**

Linear regression						
					Number of obs = 540 F(6, 115) = 9,14 Prob > F = 0,0000 R-squared = 0,1758 Root MSE = 25,186	
(Std. Err. adjusted for 116 clusters in id)						
LuFu	Robust		t	P>t	[95% Conf. Interval]	
	Coef.	Std. Err.				
AmountErregergruppe	-6,9467	3,041479	-2,28	<b>0,024</b>	-12,97128	-0,9221159
Pseudomonas	-22,85857	3,833427	-5,96	<b>0,000</b>	-30,45186	-15,26529
t						
2011	-2,099672	2,105372	-1	0,321	-6,270007	2,070664
2012	-3,668137	1,772747	-2,07	0,041	-7,179608	-0,1566653
2013	-2,264754	1,955176	-1,16	0,249	-6,13758	1,608072
2014	-4,288259	2,127653	-2,02	0,046	-8,502731	-0,0737875
_cons	94,68109	3,410404	27,76	0	87,92574	101,4364

Lineare Regressionsanalyse von 116 Patienten für den Zeitraum 2010-2014, kontrolliert für Zeiteffekte. Die Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub> % vom Soll) ist die abhängige Variable, die Besiedlungen mit den Bakterien sind die erklärenden Variablen. Bei Erregergruppen- und *P. aeruginosa* negativen Patienten lag die FEV<sub>1</sub> in 2010 im Durchschnitt bei 94,68%. Bei Patienten mit einem Nachweis der Erregergruppe war die Lungenfunktion pro Erreger um durchschnittlich 6,95 Prozentpunkte niedriger (p<0,05) und bei einer *P. aeruginosa* Besiedlung um 22,86 Prozentpunkte verringert (p<0,05).

In die folgende Analyse wurde dieselbe Gruppe über denselben Zeitraum eingeschlossen, jedoch wurden die Erreger aufgeschlüsselt betrachtet, um einen möglichem individuellen Einfluss der jeweiligen Erreger der Erregergruppe zu ermitteln.

Neben *P. aeruginosa* wurde nur bei einem Nachweis von *A. xylosoxidans* eine statistisch signifikante Abnahme der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub> % vom Soll) um durchschnittlich 9,1 Prozentpunkte festgestellt (p<0,05). Die Ergebnisse suggerieren außerdem in der Tendenz eine Verschlechterung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub> % vom Soll) bei einer Besiedlung mit dem BCC um 13,3 Prozentpunkte (p<0,1). Die stärkste Abnahme der Lungenfunktion steht auch in dieser Analyse mit einem Nachweis von *P. aeruginosa* im Zusammenhang.

**Tabelle 9: Lineare Regression - Einfluss der einzelnen bakteriellen Erreger auf die Lungenfunktion.**

Linear regression						
						Number of obs = 540
						F(6, 115) = 6,84
						Prob > F = 0,0000
						R-squared = 0,1836
						Root MSE = 25,16
(Std. Err. adjusted for 116 clusters in id)						
LuFu	Robust		t	P>t	[95% Conf. Interval]	
	Coef.	Std. Err.				
hasAchromobacter	-9,055771	4,150453	-2,18	0,031	-17,27702	-0,8345223
hasStenotrophomonas	-7,06712	4,946211	-1,43	0,156	-16,86461	2,730372
hasBurkholderia	-13,29564	6,917981	-1,02	0,057	-26,99882	0,407553
hasMycobacteria	-7,480883	11,56774	-0,65	0,519	-30,39434	15,43258
hasMRSA	3,072614	8,482439	0,36	0,718	-13,72946	19,87469
hasPseudomonas	-22,69638	8,482439	-5,89	<b>0,000</b>	-30,33111	-15,06164
t						
2011	-2,506781	2,150066	-1,17	0,246	-6,765648	1,752086
2012	-4,087772	1,820577	-2,25	0,027	-7,693986	-0,4815588
2013	-2,165262	2,017186	-1,07	0,285	-6,160919	1,830396
2014	-4,16101	2,155539	-1,93	0,056	-8,430718	0,1086982
_cons	94,82794	3,381281	28,04	0,000	88,13028	101,5256

Lineare Regressionsanalyse von 116 Patienten für den Zeitraum 2010-2014, kontrolliert für Zeiteffekte. Die Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub> % vom Soll) ist die abhängige Variable, die Nachweise von *A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, dem BCC, NTM, MRSA und *P. aeruginosa* sind die erklärenden Variablen. Bei Patienten mit einer Besiedlung mit *A. xylosoxidans* war die Lungenfunktion pro Erreger um durchschnittlich 9,06 Prozentpunkte niedriger ( $p < 0,05$ ), ein Nachweis des BCC ist im Trend mit einer Abnahme der Lungenfunktion um 13,3 Prozentpunkte verbunden ( $p < 0,1$ ).

## 5.6 Chronische *P. aeruginosa* Infektion

Die nachfolgende Analyse zum möglichen Einfluss einer chronischen *P. aeruginosa* Infektion auf Besiedlungen mit anderen Erregern wie *A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, dem BCC, NTM und MRSA wurde auf Basis der Patientengruppe „Gesamt2“ (n=125) durchgeführt. Als chronische Besiedlung wurde eine Infektion mit *P. aeruginosa* mit mindestens zwei positiven Nachweisen in den Sputumproben pro Jahr definiert. Nachweise von *A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, dem BCC, MRSA und NTM wurden hier erneut in einer Erregergruppe zusammengefasst. Es wurden alle Erregerdiagnostiken in diesem Zeitraum berücksichtigt. Die lineare Regression zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einer chronischen Besiedlung mit *P. aeruginosa* und einem positiven Nachweis aus der Erregergruppe ( $p < 0,1$ ). In der Tendenz ist jedoch bei einer vorliegenden chronischen *P. aeruginosa*

Besiedlung eine Abnahme der Nachweise mit der Erregergruppe um 10 Prozentpunkte auf 25,5% festzustellen.

**Tabelle 10: Lineare Regression – Zusammenhang einer chronischen *P. aeruginosa* Infektion und Nachweisen der Erregergruppe.**

Linear regression						
						Number of obs = 625 F(5, 124) = 0,82 Prob > F = 0,5348 R-squared = 0,0126 Root MSE = 0,46638
(Std. Err. adjusted for 125 clusters in id)						
Erreger	Coef.	Robust Std. Err.	t	P>t	[95% Conf. Interval]	
chronischpseudomonas	-0,1027256	0,0593016	-1,73	0,086	-0,2201	0,0146488
t						
2011	0,024	0,0391009	0,61	0,54	-0,0533916	0,1013916
2012	0,024	0,0370786	0,65	0,519	-0,049389	0,097389
2013	0,0008218	0,0413029	0,02	0,984	-0,0809282	0,0825718
2014	0,004109	0,0430081	0,1	0,924	-0,0810161	0,0892341
_cons	0,3580211	0,0524752	6,82	0	0,2541579	0,4618842

Lineare Regressionsanalyse der Gruppe „Gesamt2“ (n=125) über den Zeitraum 2010 bis 2014, kontrolliert für Zeiteffekte. Eine Infektion mit der Erregergruppe ist die abhängige Variable, eine chronische *P. aeruginosa* Infektion ist die erklärende Variable. 35,8% der Patienten des Patientenkollektiv ohne chronischen *P. aeruginosa* Nachweis hatten in 2010 einen positiven Nachweis der Erregergruppe. Bei Patienten mit einer chronischen *P. aeruginosa* Besiedlung konnte im Trend eine Abnahme der Besiedlungen mit einem Erreger der Erregergruppe festgestellt werden ( $p < 0,1$ ).

## 5.7 Komedikation mit Steroiden

Die im folgenden dargestellten Ergebnisse basieren auf Auswertungen zu der Gruppe „Gesamt2“ (n=125) mit den Daten zu bakteriellen Erregernachweisen und einer Dauermedikation mit Steroiden über mindestens 12 Wochen. Es wurden erneut *A. xylooxidans*, *S. maltophila*, der BCC, NTM und MRSA zu einer Erregergruppe zusammengefasst und bereits ein positiver Nachweis einer dieser Erreger als Besiedlung gezählt.

Mit Hilfe einer linearen Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass eine Komedikation mit Steroiden im Zusammenhang mit einer höheren Anzahl an

Nachweisen mit einem Bakterium der Erregergruppe steht. Die Gabe von Steroiden erhöht den Anteil an Patienten mit einem positiven Nachweis der Erreger der Erregergruppe von 29,3% um 17,4 Prozentpunkte auf 46,7%. Dieser Zusammenhang konnte als statistisch signifikant eingestuft werden ( $p < 0,05$ ).

**Tabelle 11: Lineare Regression - Zusammenhang einer Steroid-Dauertherapie und einer Infektion mit der Erregergruppe.**

Linear regression						
				Number of obs = 625 F(5, 124) = 1,27 Prob > F = 0,2817 R-squared = 0,0220 Root MSE = 0,46416		
(Std. Err. adjusted for 125 clusters in id)						
Erreger	Coef.	Robust Std. Err.	t	P>t	[95% Conf. Interval]	
Steroid	0,1736467	0,0754676	2,3	0,023	0,0242753	0,3230182
t						
2011	0,0142758	0,0393527	0,36	0,717	-0,0636143	0,0921659
2012	0,0059407	0,0387404	0,15	0,878	-0,0707375	0,0826189
2013	-0,023616	0,0451392	-0,52	0,602	-0,1129591	0,0657271
2014	-0,0208376	0,0449968	-0,46	0,644	-0,1098988	0,0682236
_cons	0,2925516	0,0407354	7,18	0	0,2119247	0,3731784

Lineare Regressionsanalyse der Gruppe „Gesamt2“ (n=125) über den Zeitraum 2010 bis 2014, kontrolliert für Zeiteffekte. Eine Infektion mit der Erregergruppe ist die abhängige Variable, eine Steroid-Dauertherapie ist die erklärende Variable. Die Gruppe der Patienten, die eine Steroid-Dauertherapie erhalten hat, hat durchschnittlich ein um 17 Prozentpunkte höheres Risiko für eine Infektion mit einem Bakterium der Erregergruppe ( $p < 0,05$ ).

Die Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse zu einem möglichen Zusammenhang einer Steroid-Dauertherapie und einer Infektion mit *P. aeruginosa*. Bei Patienten mit einer Steroid-Dauertherapie wurde ein um 35,4 Prozentpunkte höheres Risiko für eine Infektion mit *P. aeruginosa* festgestellt. Dieser Zusammenhang konnte als signifikant eingestuft werden ( $p < 0,05$ ).



**Tabelle 12: Lineare Regression – Zusammenhang einer Steroid-Dauertherapie und einer Infektion mit *P. aeruginosa*.**

Linear regression						
				Number of obs = 625 F(5, 124) = 7,17 Prob > F = 0,0000 R-squared = 0,0796 Root MSE = 0,48075		
(Std. Err. adjusted for 125 clusters in id)						
hasPseudomonas	Coef.	Robust Std. Err.	t	P>t	[95% Conf. Interval]	
Steroid	0,3539149	0,0669331	5,29	0,000	0,2214355	0,4863943
t						
11	-0,0598192	0,03872	-1,54	0,125	-0,136457	0,0168186
12	-0,0928072	0,0412549	-2,25	0,026	-0,1744622	-0,0111521
13	-0,1041324	0,0391608	-2,66	0,009	-0,1816427	-0,0266222
14	-0,0904698	0,0402957	-2,25	0,027	-0,1702263	-0,0107132
_cons	0,5363615	0,0456845	11,74	0,000	0,4459392	0,6267839

Lineare Regressionsanalyse der Gruppe „Gesamt2“ (n=125) über den Zeitraum 2010 bis 2014, kontrolliert für Zeiteffekte. Eine Infektion mit *P. aeruginosa* ist die abhängige Variable, eine Steroid-Dauertherapie ist die erklärende Variable. Die Gruppe der Patienten mit einer Steroid-Dauertherapie, hat durchschnittlich ein um 35 Prozentpunkte höheres Risiko für eine Infektion mit *P. aeruginosa* ( $p < 0,05$ ).

## 5.8 Diabetes mellitus

Die im folgenden dargestellten Ergebnisse basieren auf Auswertungen zu der Gruppe „Gesamt2“ (n=116). Es wurden alle Erregerdiagnostiken in diesem Zeitraum berücksichtigt. Nachweise von *A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, dem BCC, MRSA und NTM wurden hier erneut als eine Erregergruppe zusammengefasst.

Mit der linearen Regression konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Diagnose eines Diabetes mellitus und einem positiven Nachweis aus der Erregergruppe nachgewiesen werden ( $p < 0,1$ ), die Ergebnisse suggerieren jedoch im Trend bei Patienten mit Diabetes mellitus eine Zunahme des Risikos für eine Infektion mit einem Erreger der Erregergruppe um 14,7 Prozentpunkte auf 42,6%.

**Tabelle 13: Lineare Regression - Einfluss Diabetes mellitus auf die Erregergruppe.**

Linear regression						
				Number of obs = 625 F(5, 124) = 0,81 Prob > F = 0,5418 R-squared = 0,0179 Root MSE = 0,46514		
(Std. Err. adjusted for 125 clusters in id)						
Erreger	Coef.	Robust Std. Err.	t	P>t	[95% Conf. Interval]	
Diabetes	0,1470545	0,0855314	1,72	0,088	-0,0222361	0,3163451
t						
2011	0,024	0,0386157	0,62	0,535	-0,0524313	0,1004313
2012	0,024	0,0368931	0,65	0,517	-0,0490218	0,0970218
2013	-3,40E-16	0,0411214	0	1	-0,0813908	0,0813908
2014	-3,30E-16	0,0426737	0	1	-0,0844632	0,0844632
_cons	0,2790598	0,0431074	6,47	0	0,1937383	0,3643813

Lineare Regressionsanalyse der Gruppe „Gesamt2“ (n=125) über den Zeitraum 2010 bis 2014, kontrolliert für Zeiteffekte. Eine Infektion mit der Erregergruppe ist die abhängige Variable, die Diagnose Diabetes mellitus ist die erklärende Variable. Die Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus hat im Trend ein um 14 Prozentpunkte höheres Risiko für eine Infektion mit einem Bakterium der Erregergruppe ( $p < 0,1$ ).

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse zu einem möglichen Zusammenhang eines Diabetes mellitus und einer Infektion mit *P. aeruginosa*. Die Diagnose eines Diabetes mellitus erhöht bei Patienten mit Mukoviszidose das Risiko für eine Besiedlung mit *P. aeruginosa* von 48,1% um 42,3 Prozentpunkte auf 90,4%, dieser Zusammenhang ist statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ).

**Tabelle 14: Lineare Regression – Zusammenhang eines Diabetes mellitus und einer Infektion mit *P. aeruginosa*.**

Linear regression		Number of obs = 625 F(5, 124) = 9,96 Prob > F = 0,0000 R-squared = 0,1268 Root MSE = 0,46826				
(Std. Err. adjusted for 125 clusters in id)						
hasPseudomonas	Coef.	Robust Std. Err.	t	P>t	[95% Conf. Interval]	
Diabetes	0,4230486	0,0644406	6,56	0,000	0,2955025	0,5505947
t						
11	-0,04	0,0367801	-1,09	0,279	-0,1127981	0,0327981
12	-0,056	0,0400055	-1,40	0,164	-0,135182	0,023182
13	-0,056	0,0366099	-1,53	0,129	-0,1284613	0,0164613
14	-0,048	0,0392704	-1,22	0,224	-0,1257271	0,0297271
_cons	0,4812371	0,0494306	9,74	0,000	0,3834	0,5790742

Lineare Regressionsanalyse der Gruppe „Gesamt2“ (n=125) über den Zeitraum 2010 bis 2014, kontrolliert für Zeiteffekte. Eine Infektion mit *P. aeruginosa* ist die abhängige Variable, die Diagnose Diabetes mellitus ist die erklärende Variable. Die Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus hat durchschnittlich ein um 42 Prozentpunkte höheres Risiko für eine Infektion mit *P. aeruginosa* ( $p < 0,05$ ).

Patienten mit Diabetes mellitus haben im Durchschnitt ein höheres Alter, eine geringere Lungenfunktion, eine erniedrigte BMI-Perzentile sowie häufiger intravenöse Antibiotikatherapien und Steroid-Dauertherapien (s. Tabelle 15).

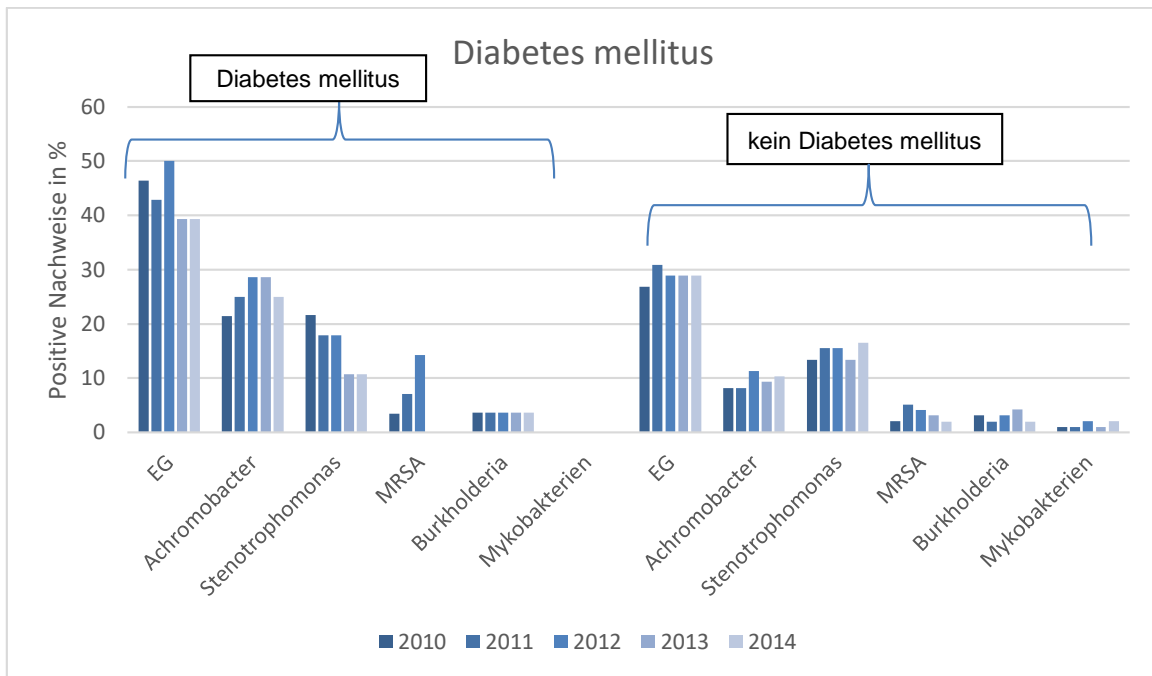
**Tabelle 15: Gruppenvergleich, Patienten mit und ohne Diabetes mellitus.**

	Diabetes mellitus (n=28)	Kein Diabetes mellitus (n=97)
Alter in Jahren, Mittelwert	27,2	16,4
BMI-Perzentile in 2010, Median	21	32
Pankreasinsuffizienz, n (%)	28 (100)	94 (96,9)
ABPA, n (%)	4 (14,2)	14 (14,4)
FEV <sub>1</sub> in % der Altersnorm, Mittelwert	2010	65,6
	2011	61,2
	2012	58,4
	2013	60,61
	2014	57,9
Steroid-Dauer-Therapie, n (%)	2010	7 (25)
	2011	10 (35,7)
	2012	14 (50,0)
	2013	14 (50,0)
	2014	11 (39,3)
iv-Antibiotika-Therapie, n (%)	2010	27 (96,0)
	2011	25 (89,3)
	2012	23 (82,1)
	2013	26 (92,9)
	2014	21 (75)

Die Tabelle 16 gibt einen Überblick zum Vergleich der Gruppen „Patienten mit Diabetes mellitus“ und „Patienten ohne Diabetes mellitus“ basierend auf den Daten der Gruppe „Gesamt2“ hinsichtlich des Besiedlungsstatus mit den ausgewählten bakteriellen Erregern für die Jahre 2010 bis 2014 der Patienten der Gruppe „Gesamt2“. Ein Vergleich der Patienten mit und ohne Diabetes mellitus auf Basis der Patientengruppe „Gesamt2“ konnte zeigen, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus insbesondere *P. aeruginosa* und *A. xylosoxidans* häufiger nachgewiesen wurden.

Tabelle 16: Vergleich bakterielle Erreger bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus.

		Diabetes mellitus (n=28)			Kein Diabetes mellitus (n=97)		
		Kein Nachweis	Einmaliger Nachweis	Chronischer Nachweis	Kein Nachweis	Einmaliger Nachweis	Chronischer Nachweis
<i>P. aeruginosa</i>	2010	1 (7,1)	4 (14,3)	22 (78,6)	51 (52,6)	12 (12,4)	34 (32,0)
	2011	3 (10,7)	2 (7,1)	23 (82,1)	55 (56,7)	9 (9,3)	33 (32,0)
	2012	4 (14,3)	3 (10,7)	21 (75,0)	56 (57,7)	6 (6,2)	35 (36,1)
	2013	5 (17,9)	1 (3,6)	22 (78,6)	55 (56,7)	7 (7,2)	35 (36,1)
	2014	5 (17,9)	1 (3,6)	22 (78,6)	54 (55,7)	4 (4,1)	29 (29,9)
<i>A. xylosoxidans</i>	2010	22 (78,6)	0 (0)	6 (21,4)	89 (91,8)	4 (4,1)	4 (4,1)
	2011	21 (75,0)	2 (7,1)	5 (17,9)	89 (91,8)	2 (2,1)	6 (6,2)
	2012	20 (71,4)	2 (7,1)	6 (21,4)	86 (88,7)	3 (3,1)	8 (7,8)
	2013	20 (71,4)	3 (10,7)	5 (17,9)	88 (90,7)	4 (4,1)	5 (5,2)
	2014	21 (75,0)	1 (3,6)	6 (21,4)	87 (89,7)	2 (2,1)	8 (7,8)
<i>S. maltophilia</i>	2010	22 (78,6)	2 (7,1)	4 (14,3)	84 (86,6)	6 (6,2)	7 (7,2)
	2011	23 (82,1)	2 (7,1)	3 (10,7)	82 (84,5)	8 (8,2)	7 (7,2)
	2012	23 (82,1)	2 (7,1)	3 (10,7)	82 (84,5)	5 (5,2)	10 (9,7)
	2013	25 (89,3)	1 (3,6)	2 (7,1)	84 (86,6)	6 (6,2)	7(7,2)
	2014	25 (89,3)	1 (3,6)	2 (7,1)	81 (83,5)	10 (10,3)	6 (6,2)
MRSA	2010	1 (96,4)	0	1 (3,6)	95 (97,9)	0	2 (2,1)
	2011	26 (92,9)	2 (7,1)	0	92 (94,8)	1 (1,0)	4 (4,1)
	2012	24 (85,7)	4 (14,3)	0	93 (95,9)	1 (1,0)	3 (3,1)
	2013	28 (100)	0	0	94 (96,9)	1 (1,0)	2( 2,1)
	2014	28 (100)	0	0	95 (97,9)	1 (1,0)	1 (1,0)
BCC	2010	27 (96,4)	0	1 (3,6)	94 (96,9)	1 (1,0)	2 (2,1)
	2011	27 (96,4)	0	1 (3,6)	95 (97,9)	1 (1,0)	1 (1,0)
	2012	27 (96,4)	0	1 (3,6)	94 (96,9)	1 (1,0)	2 (2,1)
	2013	27 (96,4)	0	1 (3,6)	93 (95,9)	2 (2,1)	2 (2,1)
	2014	26 (92,9)	1 (3,6)	1 (3,6)	95 (97,9)	1 (1,0)	1 (1,0)
NTM	2010	28 (100)	0	0	96 (99,0)	1 (1,0)	0
	2011	28 (100)	0	0	96 (99,0)	1 (1,0)	0
	2012	28 (100)	0	0	95 (97,9)	2 (2,1)	0
	2013	28 (100)	0	0	96 (99,0)	1 (1,0)	0
	2014	28 (100)	0	0	95 (97,9)	2 (2,1)	0
<i>S. aureus</i>	2010	9 (32,1)	2 (7,1)	17 (60,7)	34 (35,1)	11 (11,3)	52 (53,6)
	2011	7 (25)	1 (3,6)	20 (71,4)	37 (38,1)	11 (11,3)	49 (50,5)
	2012	7 (25)	3 (10,7)	19 (67,9)	34 (35,1)	19 (19,6)	44 (45,4)
	2013	8 (28,6)	6 (21,4)	14 (50,0)	35 (36,1)	15 (15,5)	47 (48,5)
	2014	12 (42,9)	3 (10,7)	13 (46,4)	32 (33,0)	18 (18,6)	47 (48,5)
<i>H. influenzae</i>	2010	25 (89,3)	3 (10,7)	0	55 (56,7)	11 (11,3)	31 (32,0)
	2011	25 (89,3)	3 (10,7)	0	48 (49,5)	14 (14,4)	35 (36,1)
	2012	25 (89,3)	1 (3,6)	2 (7,1)	51 (52,6)	17 (17,5)	29 (29,9)
	2013	27 (96,4)	1 (3,6)	0	52 (53,6)	16 (16,5)	29 (28,1)
	2014	25 (89,3)	2 (7,1)	1 (3,6)	67 (69,1)	14 (14,4)	16 (16,5)



**Abbildung 8: Vergleich bakterielle Erreger bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus.**

## 6 Diskussion

### 6.1 Überblick

Pulmonale Infektionen durch bakterielle Erreger bei Patienten mit Mukoviszidose sind aus klinischer Perspektive hoch relevant. Die pulmonale Beteiligung ist bei den meisten Patienten die dominierende Krankheitsmanifestation und auch in den meisten Fällen der lebenslimitierende Grund. (30) Durch kontinuierliche Fortschritte im Krankheitsverständnis und der medizinischen Versorgung ist in den vergangenen 20 Jahren eine höhere Lebenserwartung und Lebensqualität an CF erkrankten Personen erzielt worden.

Durch das erhöhte Überlebensalter geraten chronische Atemwegsinfektionen und Mehrfachbesiedlungen vor allem auch mit opportunistischen Erregern immer weiter in den Fokus der aktuellen Forschung. Die Behandlung von solchen kombinierten Erkrankungen erfordert intensivere Therapien und die bisherigen therapeutischen Strategien müssen aktualisiert werden.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand einer Zentrumsanalyse am Christiane-Herzog-Zentrum Inzidenz und Prävalenz ausgewählter bakterieller Erreger an einem der größten Mukoviszidose-Zentren Europas über fünf Jahre zu beobachten, mit bereits publizierten nationalen und internationalen Daten zu vergleichen sowie prädisponierende Faktoren für die Akquise von *A. xylosoxidans*, *S. maltophilia*, MRSA, NTM und dem BCC bei Patienten mit CF zu identifizieren.

### 6.2 Inzidenzen und Prävalenzen bakterieller Erreger

In der vorliegenden Arbeit wurden 193 Patienten mit der Diagnose Mukoviszidose über fünf Jahre beobachtet und alle in dieser Zeit durchgeführten mikrobiologischen Erregerdiagnostiken ausgewertet. Der subjektive Eindruck der im Christiane-Herzog-Zentrum arbeitenden Ärzte ließ eine Zunahme von *P. aeruginosa*, *A. xylosoxidans*, *S. maltophilia*, MRSA, NTM, dem BCC, *H. influenzae* und *S. aureus* vermuten. Diese Annahme konnte nicht bestätigt werden. Es konnte im Gegenteil eine Abnahme der Neuinfektionen pro Jahr für die folgenden bakteriellen Erreger festgestellt werden: *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *S. aureus*, *A. xylosoxidans* und *H. influenzae*. Die

verzeichnete Abnahme von Neuinfektionen für fast alle untersuchten Erreger dürfte mit ursächlich auf eine Verbesserung in der Behandlung und Versorgung von Patienten im Krankenhaus und erfolgreichen Präventionsmaßnahmen zurückzuführen sein.

Die Gesamtprävalenzen für die untersuchten Keime sind stabil geblieben und haben in den fünf Jahren weder signifikant zu- noch abgenommen.

Das Konzept der gemeinsamen Versorgung pädiatrischer und erwachsener Patienten auf einer Station birgt ein Risiko der Ansteckung von Patient zu Patient. Dies konnte mit dieser Untersuchung ausgeschlossen werden.

Ein Vergleich mit dem Jahresbericht der Cystic Fibrosis Foundation von 2018 zeigt, dass auch hier die Prävalenz von *P. aeruginosa* weiter abnimmt. Dies wird auf die weit verbreitete Eradikationstherapie bei Erstakquisition zurückgeführt. Die beobachtete Zunahme von *S. aureus* in den USA führt die Cystic Fibrosis Foundation auf verbesserte mikrobiologische Verfahren zum Nachweis und zur Meldung von grampositiven Organismen zurück. Seit 2010 wurde in den USA eine Stabilisierung der Prävalenzen von MRSA beobachtet. Als mögliche Gründe werden das verstärkte Bewusstsein sowie Strategien zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionen genannt. (22) Im Vergleich dazu sind in der vorliegenden Studie nicht nur für MRSA sondern darüber hinaus auch für *S. aureus* eine Stabilisierung der Prävalenzen in dem beobachteten Zeitraum zu verzeichnen.

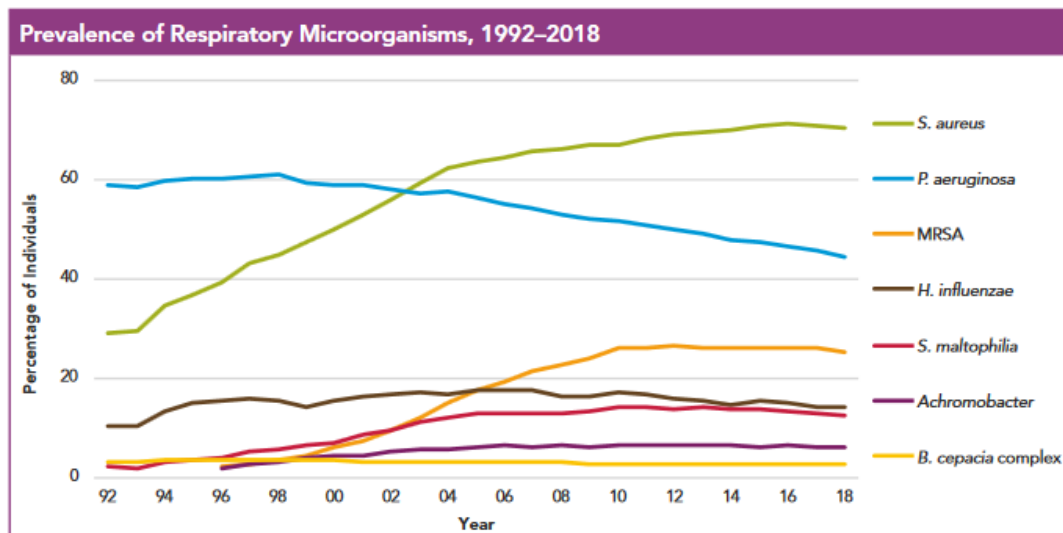


Abbildung 9: Prävalenzen der Atemwegserreger aus dem Jahresbericht der Cystic Fibrosis Foundation von 2018 (22).

Die Grafik aus dem Jahresbericht der Cystic Fibrosis Foundation von 2018 stellt die Verläufe der Prävalenz bakterieller Erreger bei Patienten mit Mukoviszidose von 1992 bis 2018 dar.

## 6.3 Repräsentanz und Vergleich der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 193 Patienten ausgewertet. Um zu überprüfen, ob die untersuchte Studienpopulation repräsentativ und die gewonnenen Ergebnisse damit aussagekräftig für Patienten mit Mukoviszidose in Deutschland bzw. weltweit sind, wurde ein Vergleich mit nationalen und internationalen Registerdaten durchgeführt.

### 6.3.1 Vergleich mit nationalen Registerdaten

Für einen nationalen Vergleich der Ergebnisse wurden die Registerdaten aus dem Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012 herangezogen. Diese wurden von 80 Einrichtungen in Deutschland zusammengetragen und umfassen Daten aller in 2012 behandelten und dokumentierten Patienten (n=5.111). (115)

Für den Vergleich mit der vorliegenden Arbeit waren vor allem die in der vorliegenden Beobachtungsstudie erfassten Parameter von Bedeutung.



Tabelle 17: Vergleich mit deutschen Registerdaten von 2012.

	CF Deutschland 2012	Beobachtungsstudie 2012
<b>Beobachtungszeitraum</b>	2012	2012
<b>Beteiligte Einrichtungen, n</b>	80	1
<b>Anzahl Patienten, n</b>	5.111	193
<b>Geschlecht, weiblich, %</b>	48,6	54,4
<b>Alter, Jahr, Median (Altersrange)</b>	19,0 (0-74)	22,0 (0-61)
<b>&lt; 6 Jahren, % (n)</b>	12,1 (617)	9,8 (19)
<b>Zwischen 6 und 18 Jahren, % (n)</b>	35,9 (1.835)	27,5 (53)
<b>≥ 18 Jahren, % (n)</b>	52,0 (2.659)	63 (121)
<b>Genotyp F508del-homozygot, %</b>	47	44,6
<b>FEV<sub>1</sub> in % der Altersnorm, Mittelwert</b>		
<b>Männlich</b>	71,1	73,25
<b>Weiblich</b>	69,9	75,8
<b>Pankreasinsuffizienz: Gesamt, %; &lt; 18 Jahre, %; ≥ 18 Jahre, %</b>	79,2; 78,1; 80,3	96,4; 97,2; 96,7
<b>Diabetes mellitus: Gesamt, %; &lt; 18 Jahre, %; ≥ 18 Jahre, %</b>	17,3; 4,5; 29,1	26,9; 6,9; 38,8
<b>Prävalenz bakterielle Erreger:</b>		
<b><i>P. aeruginosa</i></b>	24,7; 59,9	24,7; 69,8
<b>&lt; 18 Jahre, %; ≥ 18 Jahre, %</b>		
<b>BCC</b>	1,6; 3,3	2,6; 1,7
<b>&lt; 18 Jahre, %; ≥ 18 Jahre, %</b>		

Der Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012 enthält keine Angaben zu Therapien und die Auswertungen bakterieller Keimbesiedlungen wurden auf *P. aeruginosa* und den BCC beschränkt.

Im deutschlandweiten Vergleich sind in der vorliegenden Studie mehr weibliche Patienten (48,6% deutschlandweit; 54,4% in der Beobachtungsstudie am Christiane-Herzog-Zentrum in Berlin) und mehr erwachsene Patienten vertreten. Außerdem sind die gemessenen Einsekundenkapazitäten im Mittel etwas höher. Die Prävalenzen von *P. aeruginosa* bei Kindern und Jugendlichen sind bei der vorliegenden Studie und den Daten des Berichtsbandes identisch.

Bei den Erwachsenen liegt die Prävalenz von *P. aeruginosa* in der vorliegenden Arbeit höher (69,8%) als im deutschlandweiten Vergleich (59,9%). Trotz dieser geringen prozentualen Unterschieden kann unser Patientengut aber als repräsentativ für Patienten mit CF in Deutschland gewertet werden.

### 6.3.2 Vergleich mit internationalen Registerdaten

Für den internationalen Vergleich wurde der jährliche Registerdaten Report der „Cystic Fibrosis Foundation“ von 2012 herangezogen.

Die CF Foundation besteht aus einem Netzwerk aus über 110 Mukoviszidose-Einrichtungen in den Vereinigten Staaten und veröffentlicht jährlich einen Bericht über die Registerdaten. (116)

In den Registerdaten der CF Foundation von 2012 war im Vergleich zu unseren Daten der relative Anteil männlicher Patienten und Kinder und Jugendliche höher.

Der Vergleich der mittleren Einsekundenkapazitäten zeigte nur einen geringen Unterschied (Differenz: 0,9%).

Insgesamt konnten hinsichtlich der deskriptiven Patientencharakteristika beider Studienpopulationen nur geringe Unterschiede festgestellt werden.

Die CF Foundation hat die Auswertung auf *P. aeruginosa*, den BCC, *S. aureus* und MRSA beschränkt. Die Prävalenzen für *P. aeruginosa*, den BCC und *S. aureus* beider Studienpopulationen unterschieden sich in 2012 um weniger als 5%. MRSA wurde bei über einem Viertel aller Patienten der CF Foundation nachgewiesen und nur zu 5,7% bei unserer Studienpopulation.

Tabelle 18: Vergleich mit amerikanischen Registerdaten von 2012.

	CF Foundation Vereinigte Staaten, Registerdaten von 2012	Beobachtungsstudie Christiane Herzog Zentrum in Berlin
<b>Beobachtungszeitraum:</b>	2012	2012
<b>Beteiligte Einrichtungen, n</b>	110	1
<b>Patienten, n</b>	27.804	193
<b>Geschlecht, männlich, %</b>	51,7	45,6
<b>Altersrange, (≥ 18 Jahren, %)</b>	0-83, (49,1)	0-61, (63)
<b>FEV<sub>1</sub> in % der Altersnorm, Mittelwert</b>	77,3	76,2
<b>F508del-homozygot, %</b>	47	44,6
<b>Pankreasinsuffizienz, %</b>	97,3	96,4
<b>Diabetes mellitus, %</b>	19,7	26,9
<b>Mikrobiologie:</b>		
<b>Prävalenz bakterielle Erreger:</b>		
<i>P. aeruginosa</i> , %	49,6	51,8
BCC, %	2,6	2,0
<i>S. aureus</i> , %	69,0	64,8
MRSA, %	26,5	5,7

### **6.3.3 Bakterielle Erreger bei CF - Vergleichsstudie**

Zum Vergleich der Daten zu Inzidenz und Prävalenz verschiedener pathogener Erreger bei CF-Patienten wurde die Studie „Changing Epidemiology of the Respiratory Bacteriology of Patients With Cystic Fibrosis“ von Saiman *et al.* herangezogen. (21)

Im Zeitraum Januar 2006 bis Dezember 2012 wurden 31.915 Patienten mit Mukoviszidose aus Amerika hinsichtlich der bakteriellen Erreger untersucht.

Da Saiman *et al.* ihr Augenmerk auf die gleichen Keime gerichtet haben, bietet diese Arbeit eine gute Vergleichsstudie für die vorliegende Beobachtungsstudie.

Es wurden alle Patienten mit mindestens einer Atemwegskultur zwischen Januar 2006 und Dezember 2012 in die Analysen eingeschlossen und auch verstorbene Patienten bis zum Tod oder transplantierte Patienten bis zum Jahr der Transplantation berücksichtigt.

In der vorliegenden Beobachtungsstudie wurden dagegen nur komplette über die gesamten fünf Jahre reichende Datensätze ausgewertet.

Beide Studien haben die Besiedlung mit den untersuchten Keimen ab einem positiven Nachweis definiert. Untersuchungen von Saiman *et al.* konnten keine wesentlichen Unterschiede bei Vergleichsanalysen mit mindestens zwei positiven Nachweisen feststellen.

Für die Bestimmung von Neuinfektionen haben Saiman *et al.* den ersten Nachweis zwischen 2006 und 2012 nur dann als Erstnachweis gewertet, wenn in den 10 vorherigen Jahren kein positiver Nachweis für den entsprechenden Erreger vorlag. In zusätzlichen Untersuchungen konnten sie jedoch zeigen, dass es keine wesentlichen Unterschiede gab, wenn diese Definition auf zwei Jahre reduziert wurde. 2012 bietet sich somit für den Vergleich der Inzidenzen bakterieller Erreger beider Studienpopulationen an, da auch für unsere Patienten die beiden vorherigen Jahre berücksichtigt wurden.

Die Tabelle 19 bietet eine Übersicht über die Ergebnisse für das Jahr 2012.

Tabelle 19: Vergleich mit amerikanischer Studie von Saiman *et al.*.

	Changing Epidemiology of the Respiratory Bacteriology of Patients With Cystic Fibrosis		Bakterielle Erreger bei Mukoviszidose – eine Zentrumsanalyse an der Charité
<b>Ergebnisse</b>			
<b>Studien- population:</b>	Gesamt: 31.915 Für alle 7 Jahre (42,9%) (pro Jahr mind. 1. Atemwegskultur): 13.680		Gesamt: 193 Gesamt2: 125
<b>Prävalenz 2012</b>	MSSA	52,3%	<i>S. aureus</i> 64,8%
	<i>P. aeruginosa</i>	49,6%	<i>P. aeruginosa</i> 51,8%
	MRSA	26,5%	MRSA 5,7%
	<i>H. influenzae</i>	15,6%	<i>H. influenzae</i> 33,2%
	<i>S. maltophila</i>	13,4%	<i>S. maltophila</i> 13,5%
	NTM species	12%	NTM 1,6%
	<i>A. xylosoxidans</i>	6,4%	<i>A. xylosoxidans</i> 15%
	BCC	2,6%	BCC 2,1%
<b>Inzidenz 2012</b>	MSSA	27,5%	<i>S. aureus</i> 6,2%
	<i>P. aeruginosa</i>	16,2%	<i>P. aeruginosa</i> 4%
	MRSA	7,7%	MRSA 2,6%
	<i>H. influenzae</i>	7,4%	<i>H. influenzae</i> 3,6%
	<i>S. maltophila</i>	6,2%	<i>S. maltophila</i> 5,2%
	NTM species	-	NTM 0,5%
	<i>A. xylosoxidans</i>	2,13%	<i>A. xylosoxidans</i> 4%
	BCC	0,7%	BCC 0,5%

Hinsichtlich der Prävalenzen in 2012 für *P. aeruginosa*, *S. maltophila* und den BCC zeigen sich nur geringe Unterschiede.

Bei den Patienten der vorliegenden Arbeit wurden häufiger *S. aureus*, *H. influenzae* und *A. xylosoxidans* nachgewiesen.

Wesentlich seltener wurde hingegen bei unseren Patienten MRSA nachgewiesen.

Die Werte für die Inzidenzen in 2012 waren bis auf bei *A. xylosoxidans* bei allen anderen untersuchten Erregern geringer in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu der amerikanischen Studie.

Saiman *et al.* haben ebenfalls einen Verlauf von Prävalenz und Inzidenz über mehrere Jahre untersucht und festgestellt, dass diese für *P. aeruginosa*, *H. influenzae* und den BCC abgenommen haben und für *S. maltophila* und MRSA gestiegen sind.

Die Auswertung unserer Daten hat hingegen eine Abnahme an Neubesiedlungen mit *S. maltophila* und einen Abfall an Erstnachweisen mit MRSA gezeigt.

## 6.4 Lungenfunktion bei Mehrfachbesiedlungen

Zum Monitoring der Lungenfunktion wird generell der FEV<sub>1</sub>-Wert verwendet, um Entscheidungen über die Intensivierung, Umstellung oder Beendigung von Therapien zu fällen sowie Aussagen zu Outcomes in klinischen Studien zu treffen.

Bei Mukoviszidose-Patienten kann er zur Prognose des weiteren Krankheitsverlaufs herangezogen werden. (59, 60) Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass eine Besiedlung mit einem Erreger der Erregergruppe (*A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, MRSA, NTM oder BCC) einen negativen Einfluss auf den FEV<sub>1</sub>-Wert hat und die Einsekundenkapazität bei Patienten mit positivem Nachweis der Erregergruppe niedriger ist im Vergleich zu den Patienten ohne Keimnachweis. In der Einzelbetrachtung der Erreger wurde insbesondere bei Patienten mit Nachweis von *A. xylosoxidans* eine signifikante Abnahme der Lungenfunktion festgestellt. Den größten negativen Einfluss auf die Lungenfunktion hat jedoch immer noch eine Besiedlung mit *P. aeruginosa*. Patienten mit gleichzeitiger Besiedlung mit *P. aeruginosa*, *A. xylosoxidans* und dem BCC haben die schlechtesten Lungenfunktionsverläufe.

Auch Hauser *et al.* und Sibley *et al.* vermuten, dass eine gleichzeitige Besiedlung mit nicht-typischen Erregern und typischen Bakterien bei CF-Patienten einen ungünstigen Lungenfunktionsabfall verursachen kann. (65, 66)

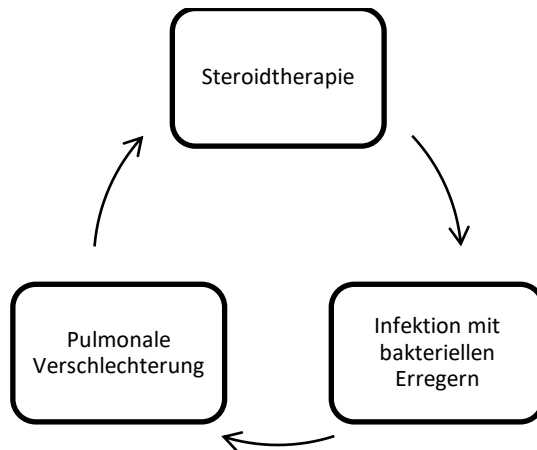
Diese Ergebnisse verdeutlichen die Relevanz seltener Erreger bei Patienten mit Mukoviszidose und ihren Einfluss auf den pulmonalen Verlauf Betroffener. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine Infektion mit *P. aeruginosa* als Hauptprädiktor für eine Abnahme der Lungenfunktion zu werten ist.

## 6.5 Risikofaktoren für eine Akquise mit pathogenen Erregern

Bei der Suche nach möglichen prädisponierenden Faktoren für die Akquise mit *A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, MRSA, NTM und dem BCC wurden Patientengruppen mit unterschiedlichem Keimspektrum, mit und ohne Vorhandensein eines Diabetes mellitus sowie mit und ohne den Erhalt einer Steroid-Dauertherapie verglichen.

Eine Dauertherapie mit Steroiden konnte als signifikanter Einflussfaktor identifiziert werden.

Dadurch entwickelt sich ein Circulus vitiosus, der letztendlich über den dauerhaften Einsatz von Steroiden zu einem erhöhten Risiko für Infektionen mit bakteriellen Erregern und somit zu einer weiteren pulmonalen Verschlechterung führt.



**Abbildung 10: Circulus vitiosus einer Steroidtherapie.**

Durch eine Verbesserung der pulmonalen Situation wären weniger Steroide nötig, was wiederum ein geringeres Risiko für eine Infektion mit den untersuchten bakteriellen Erregern darstellen würde. Allerdings lässt sich nicht mit Sicherheit sagen, ob die beobachtete Zunahme der Besiedlung mit den untersuchten Erregern an der Steroidtherapie selbst oder an der Erkrankung liegt, die ursächlich für die Steroidtherapie war.

Diabetes mellitus konnte in der Regressionsanalyse nicht als signifikanter Risikofaktor für eine Akquise mit Erregern der Erregergruppe festgestellt werden, es konnte jedoch ein Trend zur Zunahme von Besiedlungen mit den untersuchten Bakterien bei Patienten mit Diabetes mellitus festgestellt werden. Für eine Infektion mit *P. aeruginosa* konnte Diabetes mellitus als signifikanter Einflussfaktor eruiert werden. Der Gruppenvergleich zeigte, dass Patienten mit Diabetes mellitus insgesamt

schwerwiegendere Krankheitsverläufe mit vermehrten Besiedlungen mit *A. xylooxidans* und *P. aeruginosa* hatten, häufiger intravenöse Antibiotikatherapien bekamen sowie schlechtere Lungenfunktionsverläufe aufwiesen.

Dass Diabetes generell mit einem erhöhten Risiko für Infektionskrankheiten und deren Komplikationen verbunden ist, wurde schon in grundlegenden früheren Studien gezeigt. (117-119)

Eine chronische Besiedlung mit *P. aeruginosa* scheint in unseren Daten nicht prädisponierend für die Besiedlung mit *A. xylooxidans*, *S. maltophilia*, MRSA, NTM und dem BCC zu sein. Unsere Ergebnisse suggerieren entgegen unserer Vermutung eine Abnahme der Infektionen mit den genannten Erregern bei Vorliegen einer chronischen *P. aeruginosa* Infektion.

Nach den Ergebnissen von aktuellen Studien sollte hier in Betracht gezogen werden, dass ein Vorhandensein von *P. aeruginosa* möglicherweise andere bakterielle Erreger in den mikrobiologischen Nachweismethoden durch seine Dominanz verdrängt. (120-122)

## **6.6 Stärken und Schwächen der Beobachtungsstudie**

Folgende Stärken und Schwächen der vorliegenden Arbeit sollten berücksichtigt werden.

Die vorliegende Studie basiert auf prospektiv analysierten Daten, die im Rahmen der klinischen ambulant durchgeführten Kontrolluntersuchungen oder stationärer Aufenthalte durch ausgebildetes Personal erhoben wurden.

Gleichwohl kann keine fehlerlose Diagnostik bei den angewandten diagnostischen Verfahren garantiert werden, wobei die einzelnen Tests jeweils eigenen möglichen Fehlerquellen ausgesetzt sind. Dabei sind vor allem die mögliche fehlende Mitarbeit bei der forcierten Expiration im Rahmen der Lungenfunktionsmessung sowie mögliche Fehler bei der mikrobiologischen Bestimmung der Erreger zu nennen.

Weiterhin wird die für die Atemmanöver erforderliche Kooperation in der Regel erst ab einem Alter von 5-6 Jahren erreicht, weshalb bei jüngeren Kindern Daten zur Lungenfunktion fehlen.

Die Behandlungen der Patienten, Messungen von Lungenfunktion, Gewicht und Größe sowie die Dokumentation in die Akten erfolgte durch unterschiedliche Personen.

Durch die Standardisierung der Jahresuntersuchung lagen jedoch vergleichbare Bedingungen vor, sodass diese Bias als gering angesehen werden können.

Jede Patientenakte und jeder Mikrobiologiebefund wurde durch die Autorin der vorliegenden Arbeit nach den gleichen Kriterien analysiert, sodass Auswertungsfehler minimiert werden konnten.

Da nur die Patienten eingeschlossen wurden, die über den kompletten Zeitraum von 2010 bis 2014 betreut wurden, konnten Patienten, die das Mukoviszidose-Zentrum innerhalb dieses Zeitraums gewechselt haben, in der Zeit verstorben sind oder erst nach 2010 geboren bzw. behandelt wurden, nicht berücksichtigt werden. Somit reduzierte sich die Stichprobe von 290 Patienten im Jahr 2010 auf 193 Patienten. Daher sollte beim Umgang mit den erhobenen Daten und Ergebnissen beachtet werden, dass diese nicht das gesamte Patientenkollektiv des Christiane-Herzog-Zentrums repräsentieren.

Durch den Vergleich mit nationalen und internationalen Registerdaten konnte aber gezeigt werden, dass unsere Patientengruppe repräsentativ für Patienten mit Mukoviszidose sind und unsere Ergebnisse somit als aussagekräftige eingestuft werden können.

Durch die Beobachtung des gleichen Patientenguts über einen Zeitraum von fünf Jahren, hebt sich die vorliegende Studie von durchgeführten Querschnittsstudien zu Mukoviszidose ab.

Die Testergebnisse wurden nicht nur während ambulanter Termine, sondern auch während stationärer Klinikaufenthalte, also Phasen klinischer Exazerbationen erfasst, wodurch ein breites Spektrum an klinischen und mikrobiologischen Daten über fünf Jahre berücksichtigt werden konnte. Nicht außer Acht zu lassen ist jedoch, dass



allgemein vor allem Patienten mit einem schlechteren Gesundheitszustand häufiger ambulant oder stationär vorstellig werden und zu diesen somit mehr Daten vorlagen.

Für Analysen hinsichtlich prädisponierender Faktoren für eine Besiedlung mit *A. xylosoxidans*, *S. maltophilia*, MRSA, NTM und dem BCC wurden nur Patienten ausgewählt, bei denen in jedem Jahr innerhalb des Beobachtungszeitraums mindestens 2 Sputumkontrollen auf bakterielle Erreger untersucht wurden. Derartige komplette Datensätze konnten wir von 125 Patienten generieren.

Auffällig war hier, dass sich das Patientenkollektiv der Gruppe „Gesamt2“ verglichen mit der Studiengruppe „Gesamt“ insbesondere auf der Seite der erwachsenen Patienten verringert hat, sodass der Anteil der Kinder und Jugendlichen in der Gruppe „Gesamt2“ mit 64 Patienten sogar höher lag, als der der Erwachsenen mit 61 Patienten. Insgesamt 55 Erwachsene und 13 Kinder und Jugendliche haben sich also in mindestens einem der 5 Jahre nur einmalig oder gar nicht in dem CF-Zentrum vorgestellt. Für weitere Studien sollte für ein größeres Patientenkollektiv auf regelmäßige Kontrollvorstellungen aller Patienten geachtet werden.

Da es sich bei CF um eine Multiorganerkrankung handelt, gibt es viele Gründe jenseits der bakteriellen Besiedlung, die einen Effekt auf den klinischen Verlauf haben. Daher legitimieren unsere Fallzahlen nicht dazu, Kausalitäten herzustellen. Primär sollte diese Arbeit eine Vorstellung bieten, wie sich Inzidenz und Prävalenz der untersuchten pathogenen Erreger in unserem Zentrum verhalten, sowie Assoziationen zu Komorbiditäten zeigen. Im Hinblick auf Kausalität müsste hier ein größerer Datensatz untersucht werden.

Auf Grund der begrenzten Fallzahl wurden *A. xylosoxidans*, *S. maltophilia*, der BCC, NTM oder MRSA für einige Analysen in eine Erregergruppe zusammengefasst. Um individuelle Folgen und Einflussfaktoren für die Akquise mit den jeweiligen bakteriellen Erregern zu evaluieren, wäre ebenfalls eine größere Fallzahl an Studienteilnehmern nötig.

Mit den durchgeführten linearen Regressionsanalysen wurden Durchschnittswerte über den gesamten untersuchten Zeitraum ermittelt. Die Dauer einer Besiedlung mit den Erregern wurde nicht berücksichtigt. Damit sind nur generelle Gruppenvergleiche

möglich, die Veränderung der Lungenfunktion pro Jahr nach einer Besiedlung mit einem Erreger kann nicht vorhergesagt werden.

Die genannten Limitationen müssen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Dennoch können die erhobenen Informationen durchaus als aussagekräftig eingestuft werden.

## **6.7 Schlussfolgerung und Ausblick**

Zusammenfassend konnte die vorliegende Arbeit keine Zunahme der Inzidenzen oder Prävalenzen der Besiedlungen mit *A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, MRSA, NTM und dem BCC bei Patienten mit CF am Christiane Herzog Zentrum in Berlin von 2010 bis 2014 feststellen.

Obwohl die Ambulanz und Station dieses Mukoviszidose-Zentrums Teil einer pulmologischen pädiatrischen Station der Kinderklinik der Charité Universitätsmedizin Berlin ist und die Mukoviszidose-Patienten dadurch einem größeren Erregerspektrum auf Station ausgesetzt sind, konnten nur geringe Unterschiede zu anderen nationalen oder internationalen Einrichtungen festgestellt werden. Im Vergleich zu den untersuchten Patienten in den Vereinigten Staaten, war der Anteil an Patienten mit MRSA wesentlich geringer.

Die Besiedlung mit *A. xylosoxidans*, *S. maltophila*, MRSA, NTM und dem BCC ist ein ernstzunehmendes Problem, insbesondere im Hinblick auf den ungünstigen Lungenfunktionsverlauf bei Mehrfachbesiedlungen der genannten bakteriellen Erreger. Ziel sollte es daher sein, Infektionen mit diesen Keimen ernst zu nehmen und möglichst zu vermeiden bzw. zu behandeln, um die pulmonale Situation der Patienten zu verbessern und damit letztendlich die Lebensqualität und Lebenserwartung zu steigern. Eine Dauermedikation mit Steroiden stellt einen wesentlichen Einflussfaktor für die Akquise der untersuchten bakteriellen Erreger dar.

Zur Bestätigung dieser Erkenntnisse sollten weitere Studien mit größeren Fallzahlen durchgeführt werden, um letztendlich auch Kausalität und individuelle Einflussfaktoren der einzelnen bakteriellen Erreger zu identifizieren.

Außerdem stellen Pilzbesiedlungen bei Personen mit Mukoviszidose ein zunehmendes Problem dar und sollten neben den bakteriellen Erregern weiter in den Fokus rücken.

Ein Ziel weiterer Studien kann ein europaweiter Vergleich der Inzidenzen und Prävalenzen pathogener Erreger bei CF-Patienten sowie eine Analyse prädisponierender Faktoren und klinischer Auswirkungen einer Besiedlung mit eben diesen sein.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Southern KW, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolla L, Dankert-Roelse J, Castellani C, Group ECNSW. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros*. 2007;6(1):57-65.
2. Schwarz C, Staab D. Cystic fibrosis and associated complications. *Der Internist*. 2015;56(3):263-74.
3. Marshall B, Faro A, Fink A. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2017 Annual data report. 2018.
4. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL, Drumm ML, Iannuzzi MC, Collins FS, Tsui LC. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066-73.
5. Köhnlein T, Welte T. Mukoviszidose (Zystische Fibrose). *Pneumologie*. 2014;11(1):65-76.
6. Férec C, Scotet VJAdP. Genetics of cystic fibrosis: Basics. 2020;27:eS4-eS7.
7. Will K, Reiss J, Dean M, Schlosser M, Slomski R, Schmidtke J, Stuhmann M. CFTR transcripts are undetectable in lymphocytes and respiratory epithelial cells of a CF patient homozygous for the nonsense mutation R553X. *J Med Genet*. 1993;30(10):833-7.
8. Amarai JF, Marshalli J, Smithl AE. Processing of mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is temperature-sensitive. *nature*. 1992;358:27.
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;283(9):5364-9.
10. Zielenski J, Tsui LC. Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. *Annu Rev Genet*. 1995;29(1):777-807.
11. Anderson P. Emerging therapies in cystic fibrosis. *Ther Adv Respir Dis*. 2010;4(3):177-85.
12. Donaldson SH, Boucher RC. Update on pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2003;9(6):486-91.
13. Lingappa VR, Farey K. *Physiological Medicine: A clinical Approach to basic medical physiology*: McGraw-Hill New York.; 2000.
14. Rottner M, Freyssinet JM, Martinez MC. Mechanisms of the noxious inflammatory cycle in cystic fibrosis. *Respir Res*. 2009;10(1):23.
15. Gulbins E. Zystische Fibrose--pathophysiologische Konzepte. *BIOspektrum (Heidelb)*. 2009;15(4):383.
16. Döring G, Gulbins E. Cystic fibrosis and innate immunity: how chloride channel mutations provoke lung disease. *Cell Microbiol*. 2009;11(2):208-16.
17. Ballmann M. *Mukoviszidose. Zystische Fibrose*: Georg Thieme Verlag; 2004.
18. Konstan MW, Berger M. Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: onset and etiology. *Pediatr Pulmonol*. 1997;24(2):137-42; discussion 59-61.
19. 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;57(11):930-4.

20. 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.* 1996;154(5):1426-9.
21. Salsgiver EL, Fink AK, Knapp EA, LiPuma JJ, Olivier KN, Marshall BC, Saiman L. Changing Epidemiology of the Respiratory Bacteriology of Patients With Cystic Fibrosis. *Chest.* 2016;149(2):390-400.
22. Marshall BC. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2018 annual data report 2019.
23. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register. Berichtsband 2018. 2019.
24. Maturu V, Agarwal R. Prevalence of Aspergillus sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clinical & Experimental Allergy.* 2015;45(12):1765-78.
25. Cornalba GP, Vella A, Barbosa F, Greco G, Michelozzi C, Sacrini A, Melchiorre F. Bronchial and nonbronchial systemic artery embolization in managing haemoptysis: 31 years of experience. *Radiol Med.* 2013;118(7):1171-83.
26. Flume PA, Strange C, Ye X, Ebeling M, Hulseley T, Clark LL. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Chest.* 2005;128(2):720-8.
27. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, Denning DW, Cramer R, Brody AS, Light M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis.* 2003;37(Supplement 3):S225-S64.
28. Fauroux B. Why, when and how to propose noninvasive ventilation in cystic fibrosis? *Minerva Anestesiol.* 2011;77(11):1108-14.
29. Cantin A. Cystic-Fibrosis Lung Inflammation - Early, Sustained, and Severe. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(4):939-41.
30. Cantin AM, Hartl D, Konstan MW, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. *J Cyst Fibros.* 2015;14(4):419-30.
31. Dupuis A, Keenan K, Ooi CY, Dorfman R, Sontag MK, Naehrlich L, Castellani C, Strug LJ, Rommens JM, Gonska T. Prevalence of meconium ileus marks the severity of mutations of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene. *Genet Med.* 2016;18(4):333-40.
32. Lentze M. Gastrointestinale Manifestationen bei zystischer Fibrose. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2001;149(3):239-45.
33. Ode KL, Moran A. New insights into cystic fibrosis-related diabetes in children. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(1):52-8.
34. Steinkamp G, Wiedemann B, Grp GC. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax.* 2002;57(7):596-601.
35. Eickmeier O, Fußbroich D, van Dullemen S, Hügel C, Smaczny C, Rose MJDP. Entzündung und Ernährung bei Mukoviszidose I. *Pneumologe.* 2015;12(2):148-54.
36. Duytschaever G, Huys G, Bekaert M, Boulanger L, De Boeck K, Vandamme PJA, microbiology e. Cross-sectional and longitudinal comparison of the predominant fecal microbiota composition between a group of pediatric patients with cystic fibrosis and their healthy siblings. *Appl Environ Microbiol.* 2011:AEM. 05933-11.
37. del Campo R, Garriga M, Pérez-Aragón A, Gualarte P, Lamas A, Máiz L, Bayón C, Roy G, Cantón R, Zamora JJJoCF. Improvement of digestive health and reduction in proteobacterial populations in the gut microbiota of cystic fibrosis patients using a

- Lactobacillus reuteri probiotic preparation: a double blind prospective study. *J Cyst Fibros.* 2014;13(6):716-22.
38. Madan JC, Koestler DC, Stanton BA, Davidson L, Moulton LA, Housman ML, Moore JH, Guill MF, Morrison HG, Sogin ML, Hampton TH, Karagas MR, Palumbo PE, Foster JA, Hibberd PL, O'Toole GA. Serial Analysis of the Gut and Respiratory Microbiome in Cystic Fibrosis in Infancy: Interaction between Intestinal and Respiratory Tracts and Impact of Nutritional Exposures. *Mbio.* 2012;3(4):e00251-12.
39. Di Nardo G, Oliva S, Menichella A, Pistelli R, De Biase RV, Patriarchi F, Cucchiara S, Stronati L. Lactobacillus reuteri ATCC55730 in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(1):81-6.
40. Scanlan PD, Buckling A, Kong W, Wild Y, Lynch SV, Harrison F. Gut dysbiosis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012;11(5):454-5.
41. De Boeck K, Derichs N, Fajac I, de Jonge HR, Bronsveld I, Sermet I, Vermeulen F, Sheppard DN, Cuppens H, Hug M, Melotti P, Middleton PG, Wilschanski M, Group EDNW, EuroCare CFWPGGoCFd. New clinical diagnostic procedures for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros.* 2011;10 Suppl 2:S53-66.
42. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics.* 1959;23(3):545-9.
43. Nährlich L, Stuhmann-Spangenberg M, Derichs N. Handlungsempfehlung nach der Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2014;162:723-4.
44. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, Rosenstein BJ, Smith AL, Wohl ME. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(10):637-42.
45. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Jr., Willey-Courand DB, Bujan J, Finder J, Lester M, Quittell L, Rosenblatt R, Vender RL, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B, Cystic Fibrosis Foundation PTC. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(10):957-69.
46. Bilton D, Robinson P, Cooper P, Gallagher CG, Kolbe J, Fox H, Jaques A, Charlton B, Investigators CFS. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur Respir J.* 2011;38(5):1071-80.
47. Roehmel JF, Schwarz C, Mehl A, Stock P, Staab D. Hypersensitivity to antibiotics in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2014;13(2):205-11.
48. Schwarz C, Hartl D, Eickmeier O, Hector A, Benden C, Durieu I, Sole A, Gartner S, Milla CE, Barry PJ. Progress in Definition, Prevention and Treatment of Fungal Infections in Cystic Fibrosis. *Mycopathologia.* 2018;183(1):21-32.
49. Bouchara J-P, Symoens F, Schwarz C, Chaturvedi V. Fungal Respiratory Infections in Cystic Fibrosis (CF): Recent Progress and Future Research Agenda. Springer; 2018.
50. Wilms EB, Touw DJ, Heijerman HG, van der Ent CK. Azithromycin maintenance therapy in patients with cystic fibrosis: a dose advice based on a review of pharmacokinetics, efficacy, and side effects. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(7):658-65.
51. Flume PA, Van Devanter DR. State of progress in treating cystic fibrosis respiratory disease. *BMC Med.* 2012;10(1):88.

52. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1995;332(13):848-54.
53. Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD003428.
54. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordonez C, Elborn JS, Group VXS. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1663-72.
55. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, Colombo C, Davies JC, De Boeck K, Flume PA. Lumacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015;373(3):220-31.
56. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, Van Der Ent CK, Moeller A, Simard C, Wang LT, Ingenito EP, McKee C, Lu Y. Tezacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2013-23.
57. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, Nair N, Simard C, Han L, Ingenito EP. Tezacaftor–ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2024-35.
58. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(6):583-91.
59. Taylor-Robinson D, Whitehead M, Diderichsen F, Olesen HV, Pressler T, Smyth RL, Diggle P. Understanding the natural progression in %FEV1 decline in patients with cystic fibrosis: a longitudinal study. *Thorax.* 2012;67(10):860-6.
60. Kerem E, Viviani L, Zolin A, MacNeill S, Hatziaiorou E, Ellemunter H, Drevinek P, Gulmans V, Krivec U, Olesen H, Group EPRS. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. *Eur Respir J.* 2014;43(1):125-33.
61. Rosenbluth DB, Wilson K, Ferkol T, Schuster DP. Lung function decline in cystic fibrosis patients and timing for lung transplantation referral. *Chest.* 2004;126(2):412-9.
62. Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(5):627-32.
63. Liou TG, Elkin EP, Pasta DJ, Jacobs JR, Konstan MW, Morgan WJ, Wagener JS. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2010;9(4):250-6.
64. Cazzola M, MacNee W, Martinez F, Rabe KF, Franciosi L, Barnes P, Brusasco V, Burge P, Calverley P, Celli B. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J.* 2008;31(2):416-69.
65. Hauser AR, Jain M, Bar-Meir M, McColley SA. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(1):29-70.
66. Sibley CD, Parkins MD, Rabin HR, Surette MG. The relevance of the polymicrobial nature of airway infection in the acute and chronic management of patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Investig Drugs.* 2009;10(8):787-94.
67. Belessis Y, Dixon B, Hawkins G, Pereira J, Peat J, MacDonald R, Field P, Numa A, Morton J, Lui K, Jaffe A. Early cystic fibrosis lung disease detected by bronchoalveolar lavage and lung clearance index. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(8):862-73.

68. Eichinger M, Puderbach M, Heussel C-P, Kauczor H-U. MRT bei Mukoviszidose. *Der Radiologe*. 2006;46(4):275-81.
69. Raidt L, Idelevich EA, Dübbers A, Küster P, Drevinek P, Peters G, Kahl BCJTPidj. Increased prevalence and resistance of important pathogens recovered from respiratory specimens of cystic fibrosis patients during a decade. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(7):700-5.
70. Stressmann FA, Rogers GB, Klem ER, Lilley AK, Donaldson SH, Daniels TW, Carroll MP, Patel N, Forbes B, Boucher RC, Wolfgang MC, Bruce KD. Analysis of the bacterial communities present in lungs of patients with cystic fibrosis from American and British centers. *J Clin Microbiol*. 2011;49(1):281-91.
71. Ciofu O, Hansen CR, Hoiby N. Respiratory bacterial infections in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(3):251-8.
72. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Mayo JR, Woods R, Pare PD, Tiddens HA. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2004;23(1):93-7.
73. Ramsay KA, Sandhu H, Geake JB, Ballard E, O'Rourke P, Wainwright CE, Reid DW, Kidd TJ, Bell SC. The changing prevalence of pulmonary infection in adults with cystic fibrosis: A longitudinal analysis. *J Cyst Fibros*. 2017;16(1):70-7.
74. Amoureux L, Bador J, Siebor E, Taillefumier N, Fanton A, Neuwirth C. Epidemiology and resistance of *Achromobacter xylosoxidans* from cystic fibrosis patients in Dijon, Burgundy: first French data. *J Cyst Fibros*. 2013;12(2):170-6.
75. Ridderberg W, Bendstrup KE, Olesen HV, Jensen-Fangel S, Norskov-Lauritsen N. Marked increase in incidence of *Achromobacter xylosoxidans* infections caused by sporadic acquisition from the environment. *J Cyst Fibros*. 2011;10(6):466-9.
76. Burns JL, Emerson J, Stapp JR, Yim DL, Krzewinski J, Loudon L, Ramsey BW, Clausen CR. Microbiology of sputum from patients at cystic fibrosis centers in the United States. *Clin Infect Dis*. 1998;27(1):158-63.
77. De Baets F, Schelstraete P, Van Daele S, Haerynck F, Vaneechoutte M. *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis: prevalence and clinical relevance. *J Cyst Fibros*. 2007;6(1):75-8.
78. Raso T, Bianco O, Grosso B, Zucca M, Savoia D. *Achromobacter xylosoxidans* respiratory tract infections in cystic fibrosis patients. *APMIS*. 2008;116(9):837-41.
79. Edwards BD, Greysen-Wong J, Somayaji R, Waddell B, Whelan FJ, Storey DG, Rabin HR, Surette MG, Parkins MD. Prevalence and Outcomes of *Achromobacter* Species Infections in Adults with Cystic Fibrosis: a North American Cohort Study. *J Clin Microbiol*. 2017;55(7):2074-85.
80. Hansen CR, Pressler T, Hoiby N, Gormsen M. Chronic infection with *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis patients; a retrospective case control study. *J Cyst Fibros*. 2006;5(4):245-51.
81. Emerson J, McNamara S, Buccat AM, Worrell K, Burns JL. Changes in Cystic Fibrosis Sputum Microbiology in the United States Between 1995 and 2008. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(4):363-70.
82. Hansen CR, Pressler T, Nielsen KG, Jensen PO, Bjarnsholt T, Hoiby N. Inflammation in *Achromobacter xylosoxidans* infected cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2010;9(1):51-8.
83. Dunne WM, Maisch S. Epidemiological investigation of infections due to *Alcaligenes* species in children and patients with cystic fibrosis: use of repetitive-element-sequence polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis*. 1995;20(4):836-41.



84. Waters V, Yau Y, Prasad S, Lu A, Atenafu E, Crandall I, Tom S, Tullis E, Ratjen F. *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: serologic response and effect on lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(5):635-40.
85. Denton M, Todd NJ, Kerr KG, Hawkey PM, Littlewood JM. Molecular epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from clinical specimens from patients with cystic fibrosis and associated environmental samples. *J Clin Microbiol*. 1998;36(7):1953-8.
86. Esposito A, Pompilio A, Bettua C, Crocetta V, Giacobazzi E, Fiscarelli E, Jousson O, Di Bonaventura G. Evolution of *Stenotrophomonas maltophilia* in Cystic Fibrosis Lung over Chronic Infection: A Genomic and Phenotypic Population Study. *Front Microbiol*. 2017;8:1590.
87. Waters V, Atenafu EG, Salazar JG, Lu A, Yau Y, Matukas L, Tullis E, Ratjen F. Chronic *Stenotrophomonas maltophilia* infection and exacerbation outcomes in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012;11(1):8-13.
88. Dalbøge C, Hansen C, Pressler T, Høiby N, Johansen H. Chronic pulmonary infection with *Stenotrophomonas maltophilia* and lung function in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011;10(5):318-25.
89. Barsky EE, Williams KA, Priebe GP, Sawicki GS. Incident *Stenotrophomonas maltophilia* infection and lung function decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(10):1276-82.
90. Courtney JM, Dunbar KE, McDowell A, Moore JE, Warke TJ, Stevenson M, Elborn JS. Clinical outcome of *Burkholderia cepacia* complex infection in cystic fibrosis adults. *J Cyst Fibros*. 2004;3(2):93-8.
91. Jones AM, Dodd ME, Govan JR, Barcus V, Doherty CJ, Morris J, Webb AK. *Burkholderia cenocepacia* and *Burkholderia multivorans*: influence on survival in cystic fibrosis. *Thorax*. 2004;59(11):948-51.
92. Zlosnik JE, Zhou G, Brant R, Henry DA, Hird TJ, Mahenthiralingam E, Chilvers MA, Wilcox P, Speert DP. *Burkholderia* species infections in patients with cystic fibrosis in British Columbia, Canada. 30 years' experience. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(1):70-8.
93. Pierre-Audigier C, Ferroni A, Sermet-Gaudelus I, Le Bourgeois M, Offredo C, Vu-Thien H, Fauroux B, Mariani P, Munck A, Bingen E, Guillemot D, Quesne G, Vincent W, Berche P, Gaillard JL. Age-related prevalence and distribution of nontuberculous mycobacterial species among patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2005;43(7):3467-70.
94. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ, Jr., Faiz AR, Lee JH, Zhang Y, Brown-Elliott BA, Handler A, Wilson RW, Schechter MS, Edwards LJ, Chakraborti S, Knowles MR, Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis Study G. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(6):828-34.
95. Verregghen M, Heijerman HG, Reijers M, van Ingen J, van der Ent CK. Risk factors for *Mycobacterium abscessus* infection in cystic fibrosis patients; a case-control study. *J Cyst Fibros*. 2012;11(4):340-3.
96. Esther Jr CR, Esserman DA, Gilligan P, Kerr A, Noone PG. Chronic *Mycobacterium abscessus* infection and lung function decline in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2010;9(2):117-23.
97. Catherinot E, Roux AL, Vibet MA, Bellis G, Ravilly S, Lemonnier L, Le Roux E, Bernede-Bauduin C, Le Bourgeois M, Herrmann JL, Guillemot D, Gaillard JL, group

- OMA. *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium abscessus* complex target distinct cystic fibrosis patient subpopulations. *J Cyst Fibros*. 2013;12(1):74-80.
98. Jarlier V, Nikaido H. Mycobacterial cell wall: structure and role in natural resistance to antibiotics. *FEMS Microbiol Lett*. 1994;123(1-2):11-8.
99. Sagel SD, Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Wagener JS, Ramsey BW, Inhaled Tobramycin in Young Children Study G, Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development N. Impact of *Pseudomonas* and *Staphylococcus* infection on inflammation and clinical status in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009;154(2):183-8.
100. Govan JR, Nelson JW. Microbiology of lung infection in cystic fibrosis. *Br Med Bull*. 1992;48(4):912-30.
101. Navarro J, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Mastella G, Strandvik B, McKenzie SG. Factors associated with poor pulmonary function: cross-sectional analysis of data from the ERCF. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Eur Respir J*. 2001;18(2):298-305.
102. Junge S, Görlich D, den Reijer M, Wiedemann B, Tümmler B, Ellemunter H, Dübbers A, Küster P, Ballmann M, Koerner-Rettberg C. Factors associated with worse lung function in cystic fibrosis patients with persistent *Staphylococcus aureus*. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166220.
103. Vanderhelst E, De Meirleir L, Verbanck S, Pierard D, Vincken W, Malfroot A. Prevalence and impact on FEV(1) decline of chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) colonization in patients with cystic fibrosis. A single-center, case control study of 165 patients. *J Cyst Fibros*. 2012;11(1):2-7.
104. Dasenbrook EC, Merlo CA, Diener-West M, Lechtzin N, Boyle MP. Persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(8):814-21.
105. Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, Konstan MW, Lechtzin N, Boyle MP. Association Between Respiratory Tract Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Survival in Cystic Fibrosis. *JAMA*. 2010;303(23):2386-92.
106. Lo DK, Muhlebach MS, Smyth AR. Interventions for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD009650.
107. Jennings MT, Boyle MP, Weaver D, Callahan KA, Dasenbrook EC. Eradication strategy for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in individuals with cystic fibrosis—the PMEP trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15(1):223.
108. Starner TD, Zhang N, Kim G, Apicella MA, McCray PB, Jr. *Haemophilus influenzae* forms biofilms on airway epithelia: implications in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(2):213-20.
109. Bilton D, Pye A, Johnson MM, Mitchell JL, Dodd M, Webb AK, Stockley RA, Hill SL. The isolation and characterization of non-typeable *Haemophilus influenzae* from the sputum of adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*. 1995;8(6):948-53.
110. Roman F, Canton R, Perez-Vazquez M, Baquero F, Campos J. Dynamics of long-term colonization of respiratory tract by *Haemophilus influenzae* in cystic fibrosis patients shows a marked increase in hypermutable strains. *J Clin Microbiol*. 2004;42(4):1450-9.
111. Rayner RJ, Hiller EJ, Ispahani P, Baker M. *Haemophilus* infection in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1990;65(3):255-8.

112. Hoiby N, Kilian M. Haemophilus from the lower respiratory tract of patients with cystic fibrosis. *Scand J Respir Dis.* 1975;57(3):103-7.
113. Watson KC, Kerr EJ, Hinks CA. Distribution of biotypes of Haemophilus influenzae and H parainfluenzae in patients with cystic fibrosis. *J Clin Pathol.* 1985;38(7):750-3.
114. Hogardt M, Häußler S, Balke B, Kahl B, Schmoldt S, Leitritz L, Jäger G, Kappler M, Suerbaum S, Heesemann J. MIQ 24 Atemwegsinfektionen bei Mukoviszidose. 2006.
115. Stern M, Buss E, Deiters S, Ellemunter H, Fischer R, Günther G, Hebestreit H, Nährlich L, Niemann N, Staab D, Wietrychowski R. Qualitätssicherung Mukoviszidose - Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten 2012. 2013.
116. Marshall BC, Hazle L. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2012. Annual Data Report. 2013.
117. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(2):510-3.
118. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16 Suppl 1(Suppl1):S27-36.
119. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1999;341(25):1906-12.
120. Cox MJ, Allgaier M, Taylor B, Baek MS, Huang YJ, Daly RA, Karaoz U, Andersen GL, Brown R, Fujimura KE, Wu B, Tran D, Koff J, Kleinhenz ME, Nielson D, Brodie EL, Lynch SV. Airway microbiota and pathogen abundance in age-stratified cystic fibrosis patients. *PLoS One.* 2010;5(6):e11044.
121. Fodor AA, Klem ER, Gilpin DF, Elborn JS, Boucher RC, Tunney MM, Wolfgang MC. The Adult Cystic Fibrosis Airway Microbiota Is Stable over Time and Infection Type, and Highly Resilient to Antibiotic Treatment of Exacerbations. *PLoS One.* 2012;7(9).
122. Frayman KB, Armstrong DS, Carzino R, Ferkol TW, Grimwood K, Storch GA, Teo SM, Wylie KM, Ranganathan SC. The lower airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease: a longitudinal analysis. *Thorax.* 2017;72(12):1104-12.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Svenja Temming, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Inzidenz und klinische Relevanz verschiedener pathogener Erreger im CF-Sputum – eine Zentrumsanalyse über 5 Jahre“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

# Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Svenja Temming hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: Kaufmann S, Krannich A, Schwarz C, Staab D. Inzidenz und Prävalenz bakterieller Erreger bei Mukoviszidose – eine Zentrumsanalyse. Abstraktband DMT 2016. 2016.

Beitrag im Einzelnen:

1. Beteiligung an der Erstellung des Studiendesigns mit PD. Dr. Doris Staab
2. Ausführliche Literaturrecherche bezüglich des Krankheitsbildes Mukoviszidose sowie den untersuchten bakteriellen Erregern und aktuellen Forschungsschwerpunkten auf diesem Gebiet.
3. Selbstständige Eingabe aller Mikrobiologischen Befunde aller Patienten in Mukodok im Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2014
4. Selbstständige Akquirierung aller Patientendaten aus Mukodok und den Patientenakten und Erstellung der Datentabelle mit allen klinischen Daten im Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2014
5. Selbstständige statistische Auswertung des Datensatzes unter Nutzung der Software IBM SPSS Statistics 25 und Excel
6. Beteiligung an der Durchführung der Regressionsanalysen mit Unterstützung von Dr. Alexander Krannich
7. Selbstständige Erstellung des Posters mit allen Abbildungen und Tabellen
8. Öffentliche Präsentation des Themas auf der Deutschen Mukoviszidose Tagung (DMT) in Würzburg im November 2016 mit einem Poster.

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

# Komplette Publikationsliste

## Erstautorenschaft:

1. **Kaufmann S**, Krannich A, Schwarz C, Staab D. Inzidenz und Prävalenz bakterieller Erreger bei Mukoviszidose – eine Zentrumsanalyse. Abstraktband DMT 2016. 2016.
2. **Kaufmann S**, Barthel N, Brandt C, Holz F, Staab D, Schwarz C. Retrospektive Analyse klinischer Daten bei Patienten mit Cystischer Fibrose unter inhalativer Levofloxacin-Therapie. Abstraktband DMT 2017. 2017.

## Co-Autorenschaften:

1. Bacher P, Hohnstein T, Beerbaum E, Röcker M, Blango MG, **Kaufmann S**, Röhmel J, Eschenhagen P, Grehn C, Seidel K, Rickerts V, Lozza L, Stervbo U, Nienen M, Babel N, Milleck J, Assenmacher M, Cornely OA, Ziegler M, Wisplinghoff H, Heine G, Worm M, Siegmund B, Maul J, Creutz P, Tabeling C, Ruwwe-Glösenkamp C, Sander LE, Knosalla C, Brunke S, Hube B, Kniemeyer O, Brakhage AA, Schwarz C, Scheffold A., *Human anti-fungal Th17 immunity and pathology rely on cross-reactivity against Candida albicans*. Cell, 2019, 176. Jg., Nr. 6, S. 1340-1355. e15.
2. Wimmer E, **Kaufmann S**, Eschenhagen P, Staab D, Roehmel J, Schwarz C. Prospektive Studie zur Untersuchung der intravenösen und oralen Antibiotikatherapie bei Patienten mit CF. Abstraktband DMT 2018. 2018.
3. Eschenhagen P, Grehn C, Bacher P, Scheffold A, **Kaufmann S**, Schwarz C. Prospektive Untersuchung von Aspergillus fumigatus-spezifischem IgG bei Patienten mit Cystischer Fibrose. Abstraktband DMT 2019. 2019.
4. Grehn C., Eschenhagen P, **Kaufmann S**, Düesberg U, Neumann K, Schwarz C. Stadtleben als Risikofaktor für eine Aspergillose. Abstraktband DMT 2019. 2019.
5. Schwarz C, Eschenhagen P, **Kaufmann S**, Grehn C, Seidel K, Bacher P, Scheffold A. Immunantworten von Patienten mit CF bei unterschiedlichen Aspergillose-Stadien. Abstraktband DMT 2019. 2019.

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt und motiviert haben.

Mein größter Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD. Dr. med. Doris Staab, nicht nur für Ihre stets motivierende Begleitung während dieses Projektes und ihre inspirierende Faszination am Krankheitsbild Mukoviszidose, sondern auch für ihre zahlreichen wertvollen Tipps und Hinweise zu jeglichen inhaltlichen und formalen Fragestellungen, die mir die Fertigstellung der Dissertation außerordentlich erleichtert haben.

Weiterhin möchte ich dem gesamten Team des Mukoviszidose Zentrums an der Charité danken, insbesondere Dr. Carsten Schwarz, Dr. Patience Eschenhagen und Dr. Claudia Grehn, die mich während der Durchführung der Studie sowie der Präsentation der Ergebnisse auf der Deutschen Mukoviszidose Tagung kontinuierlich unterstützt haben.

Ein überaus großer Dank gilt Dr. Sebastian Tonke für seine Hilfe an der statistischen Auswertung mit Stata.

Von Herzen danke ich meiner Familie für die immerwährende liebevolle Unterstützung und die wertvollen Ratschläge, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.