

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie
Campus Virchow Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Evaluation des Therapieregimes der pulmonalen Exazerbation (PEx)
bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF)

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

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Eliana Wimmer

aus Tegernsee

Datum der Promotion: 18.12.2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Zusammenfassung / Abstract	6
1 Einleitung	9
1.1 Über das Krankheitsbild der zystischen Fibrose (CF)	9
1.1.1 Geschichte und Epidemiologie	9
1.1.2 Pathophysiologie und Diagnostik der CF	10
1.1.3 Das klinische Bild der CF	11
1.1.4 Therapieprinzipien der CF	13
1.2 Pulmonale Exazerbationen bei CF (PEx)	16
1.2.1 Definition und Problematik der PEx	16
1.2.2 Therapie der PEx	17
1.3 Motivation und Fragestellung	19
2 Methodik	21
2.1 Studiendesign und -durchführung	21
2.1.1 Der Studienrahmen	21
2.1.2 Die Studienpopulation	21
2.1.3 Der Studienaufbau und -ablauf	23
2.1.4 Die Datengrundlage	26
2.2 Statistische Auswertungen	27
3 Ergebnisse	30
3.1 Die Patientenkohorte	30
3.2 Die Ausgangscharakteristika der Patientenkohorte	31
3.3 Verlaufsbeobachtungen	35
3.3.1 Veränderungen von Tag 0 zu Tag 28	35
3.3.2 Ambulante und stationäre Kohorte bei Studienende	38
3.3.3 Korrelationen der Verlaufsparemeter	40
3.4 Auswertungen der wöchentlichen FEV1- und Symptom-Score-Erhebungen	42

3.4.1	FEV1-Werte und Symptom-Score im Verlauf	42
3.4.2	Der FEV1-Verlauf in ambulanter und stationärer Kohorte	44
3.4.3	Die Veränderungen des Symptom-Scores in ambulanter und stationärer Gruppe	46
3.5	Wer zeigt ein Ansprechen auf die Exazerbationstherapie?	47
4	Diskussion	50
4.1	Überblick	50
4.2	Beobachtungen zu Therapie und Verlauf der PEx	52
4.2.1	Ambulante und stationäre Kohorte	52
4.2.2	Die Veränderungen der Verlaufsparemeter	54
4.2.3	Monitoring des PEx-Verlaufes	56
4.2.4	Angleichungen und Differenzen der Therapiegruppen zum Zeitpunkt des Follow-up	57
4.2.5	Die Effekte der PEx-Therapie auf FEV1 und Klinik	58
4.3	Gibt es prädiktive Faktoren für ein gutes Ansprechen auf die PEx-Therapie?	61
4.4	Stärken und Schwächen der Studie	63
4.5	Zusammenfassung und Ausblick	64
5	Literaturverzeichnis	67
6	Anhang	72
6.1	Symptom-Score nach Bilton et al.	74
6.2	Fragebogen	75
6.3	Eidesstattliche Versicherung	76
6.4	Lebenslauf	77
6.5	Publikationen	79
6.6	Danksagung	80

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mutationsklassen.....	10
Tabelle 2: Die Ein- und Ausschlusskriterien	22
Tabelle 3: Struktur und Aufbau des CFQ.....	24
Tabelle 4: Übersicht über die Baseline-Charakteristika.....	32
Tabelle 5: Outcome Tag 0 - Tag 28.....	36
Tabelle 6: Follow-up an Tag 28: Ambulant versus stationär.....	39
Tabelle 7: Gutes Therapieansprechen versus schlechtes Therapieansprechen.....	48

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau und Ablauf der Studie.....	23
Abbildung 2: Übersicht über die Patientenkohorte.....	30
Abbildung 3: Übersicht über die antibiotische PEx-Therapie.....	34
Abbildung 4: Punkte im Symptom-Score an Tag 0 und Tag 28.....	37
Abbildung 5: CRP an Tag 0 und Tag 28	37
Abbildung 6: Bakteriellles Spektrum an Tag 0 und Tag 28	38
Abbildung 7: Korrelation FEV1-Selbstmessung und Spiro-BP.....	41
Abbildung 8: Korrelation der Δ FEV1 in % mit der CRP-Änderung	41
Abbildung 9: Der Verlauf der FEV1-Werte und des Symptom-Scores.....	43
Abbildung 10: FEV1-Verlauf - „ambulante Gruppe“	44
Abbildung 11: FEV1-Verlauf - „stationäre Gruppe“.....	45

Abkürzungsverzeichnis

ABPA	Allergische bronchopulmonale Aspergillose
BI-PAP	Bilevel positive airway pressure
BMI	Body-Mass-Index
CBAVD	Kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens
CF	Zystische Fibrose (engl. cystic fibrosis)
CFF	Cystic Fibrosis Foundation
CFLD	Cystic fibrosis-related liver disease
CFRD	Cystic fibrosis-related diabetes
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CRP	C-reaktives Protein
Δ FEV1	Änderung der FEV1 zwischen zwei Messpunkten
DMR	Deutsches Mukoviszidose-Register
DIOS	Distales intestinales Obstruktionssyndrom
FEV1	Forcierte Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
HRQL	Health-related quality of life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICM	Intestinal current measurement
IRT	Immunreaktives Trypsinogen
MEF	Mittlerer expiratorischer Fluss (engl. mid expiratory flow)
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
NPD	Nasale Potentialdifferenz
PEx	Akute pulmonale Exazerbation
PAP	Pankreatitis-assoziiertes Protein
Spiro-BP	Spirometrie-Bodyplethysmographie

Zusammenfassung

Einleitung:

Pulmonale Exazerbationen (PEx) sind ein sehr häufiges Problem bei Patienten¹ mit Mukoviszidose. Sie kennzeichnen sich durch eine Verschlechterung der klinischen Symptomatik und/oder durch einen Abfall der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1). Auf den allgemeinen Krankheitsverlauf haben PEx einen prognostisch ungünstigen Effekt, da sie mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität sowie mit einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergehen. Ein einheitliches, durch Studien evaluiertes Therapieregime für die PEx gibt es bisher nicht. Aus diesem Grund wurde diese prospektive Beobachtungsstudie durchgeführt. Anhand ausgewählter Parameter wurde die Therapie der PEx evaluiert und hinsichtlich der Differenzen im klinischen Ergebnis geprüft.

Methoden:

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene und pädiatrische Patienten, die sich ambulant oder stationär zur antibiotischen Behandlung einer akuten pulmonalen Exazerbation vorstellten. Die Evaluation der Exazerbationstherapie erfolgte über einen Zeitraum von 28 Tagen anhand wöchentlicher FEV1-Selbstmessungen und Symptom-Score-Erhebungen. Weiterhin erfolgte die Ermittlung patientenbezogener und therapieassoziiertes Daten sowie für einige Patienten die Erhebung ausgewählter sekundärer klinischer Verlaufsparemeter (Lungenfunktionsparemeter, Entzündungsparemeter, mikrobiologische Befunde, Fragebögen zur Lebensqualität). Analysen im Hinblick auf die Charakterisierung des Patientenkollektivs, die Therapieregime und die Verlaufsparemeter wurden für alle therapierten Patienten sowie gegenüberstellend in den Subgruppen „ambulante Therapie“ und „stationäre Therapie“ durchgeführt.

Ergebnisse:

Von 96 in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten 54 eine intravenöse und 42 eine orale PEx-Therapie. Alle Patienten zeigten signifikante Verbesserungen von FEV1, Symptom-Score, HRQL-Score, BMI und CRP über den Beobachtungszeitraum. Stationär therapierte Patienten wiesen unter anderem für relevante Ausgangscharakteristika, FEV1, BMI und HRQL signifikant schlechtere Werte als ambulant therapierte Patienten auf. Die relevantesten FEV1-Änderungen

¹ Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Doktorarbeit die gewohnte männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet. Dies impliziert jedoch keine Benachteiligung des weiblichen Geschlechts, sondern soll im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein.

fanden vor allem in den ersten sieben Tagen statt. Anders als in der stationären Gruppe zeigten sich in der ambulanten Gruppe auch nach Tag 14 noch signifikante FEV1-Verbesserungen. Zwischen FEV1-Selbstmessung und FEV1-Messung der Spirometrie-Bodyplethysmographie sowie zwischen FEV1-Verbesserung und CRP-Abfall konnten starke Korrelationen gezeigt werden.

Schlussfolgerungen:

PEX sind einschneidende Ereignisse für Patienten mit CF. Stationär behandelte Patienten präsentieren sich als die gesundheitlich stärker beeinträchtigte Gruppe. Der rasche Effekt der PEX-Therapie auf die Verlaufparameter unterstreicht ihre generelle Wirksamkeit. Relevante FEV1-Verbesserungen unter intravenöser PEX-Therapie sind an den Therapiezeitraum gebunden. Weitere Studien sind nötig, um den möglichen Benefit längerer Therapiezeiten zu klären. FEV1-Selbstmessungen sind gut geeignet, um die PEX-Therapie zu monitoren und macht sie zu einem einfachen und verlässlichen Instrument, um ein mögliches Therapieversagen frühzeitig zu erkennen. Dem Entzündungsmarker CRP könnte in Zukunft mehr Bedeutung als wichtiger Surrogatparameter für das Ansprechen einer PEX-Therapie eingeräumt werden. Weitere Studien sind für eine längerfristige Optimierung des PEX-Managements wünschenswert.

Abstract

Introduction:

Pulmonary exacerbations (PEX) are a common problem in patients with cystic fibrosis. They are characterized by a decline in lung function and/or worsening of clinical symptoms. PEX do have an adverse effect on the disease progression as they correlate with an increase in morbidity and mortality and lead to a significant deterioration in health related quality of life (HRQL). Currently there is no well evaluated standard treatment regime for pulmonary exacerbations. On this account this prospective observational study was performed. Using specific parameters, treatment regimes of pulmonary exacerbation were evaluated and differences in clinical outcomes got examined.

Methods:

Adult and pediatric patients with a PEX were introduced into the study on the first day of antibiotic treatment. Inpatients and outpatients were recruited in equal parts. PEX therapy was assessed for 28 days using weekly FEV1 measurements and symptom score evaluations. Additionally patient-

related data and data related to the PEx therapy as well as selected secondary follow-up parameters (lungfunction tests, inflammatory markers, microbiological findings, HRQL questionnaires) were collected.

Statistical tests, analysing the patient collective, the therapy regimes and the follow-up parameters were performed for all patients. Subgroup analysis were performed seperately in the group of inpatients and outpatients.

Results:

Of 96 patients included in the study, 54 received an intravenous and 42 an oral PEx therapy. All patients showed significant improvements in FEV1, symptom score, HRQL score, BMI and CRP during the periode of observation. Inpatients showed poorer results concerning relevant baseline characteristics, FEV1, BMI and HRQL then outpatients. Most relevant changes in FEV1 took place during the first seven days. Unlike the inpatients, outpatients showed significant improvements in FEV1 even beyond day 14. Strong correlations were found between FEV1 self-measurements and FEV1 measurments in spirometry tests as well as between improvements in FEV1 and decreases in CRP.

Conclusions:

PEx are crucial events in patients with CF. Inpatients are health-wise the severely impaired group. The rapid effect on follow-up parameters underlines the overall effectiveness of PEx treatment. In intravenous treated patients, relevant changes in FEV1 are bound to the duration of therapy. Further studies are necessary to evaluate the benefit of longer therapy durations. FEV1 self-measurements are suitable for monitoring PEx therapy and may be a simple and reliable tool to detect treament failure. In future CRP might gain more importance as surrogate for therapy response in PEx therapy. Further studies are desirable for optimizing PEx managment.

1 Einleitung

1.1 Über das Krankheitsbild der zystischen Fibrose (CF)

1.1.1 Geschichte und Epidemiologie der CF

Bei der zystischen Fibrose (engl. cystic fibrosis = CF), auch Mukoviszidose genannt, handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Multisystemerkrankung, die auf einem genetischen Defekt des cystic-fibrosis-transmembrane-conductance-regulator(CFTR)-Gen beruht. Als die Erkrankung 1938 erstmalig beschrieben wurde, lag die Lebenserwartung der Patienten bei etwa einem halben Jahr (Davis, 2006). Zehn Jahre später entdeckte ein New Yorker Kinderarzt den erhöhten Chloridgehalt im Schweiß erkrankter Kinder (Di Sant'Agnese et al., 1953) und ebnete damit den Weg für die Entwicklung des Schweißtestes als diagnostisches Instrument der CF (Gibson & Cooke, 1959). 1989 gelang schließlich die Identifikation des verantwortlichen Gens auf dem langen Arm von Chromosom 7, welches eine Fehlfunktion des CFTR mit vermindertem Chloridionen-Transport an die Zellmembran bedingt (Rommens et al., 1989). Seither ist ein weiteres Vierteljahrhundert vergangen und die mediale Überlebenszeit von Patienten mit CF liegt heutzutage bei etwa 42 Jahren (Cystic Fibrosis Foundation, 2016; Deutsches Mukoviszidose-Register, 2017). Inzwischen gibt es CFTR-Korrektoren und -Potentioren, die zur kausalen Therapie der CF zugelassen sind. Sie können den Defekt des CFTRs mutationsspezifisch beeinflussen (Boyle et al., 2014) und werden damit die Lebenserwartung von Patienten mit CF sicherlich positiv beeinflussen. Seit 2016 wird im Rahmen des Neugeborenen Screenings in Deutschland jedes Kind durch die Bestimmung von immunreaktivem Trypsinogen (IRT) bzw. von Pankreatitis-assoziiertem Protein (PAP) im Blut auf CF getestet, sodass verzögerte Diagnosestellungen den Krankheitsverlauf nicht mehr beeinflussen sollten.

Obwohl die CF den seltenen Erkrankungen zugeordnet wird, gehört sie mit einer Häufigkeit von 1:3300 zu den häufigsten autosomal-rezessiv vererbten, lebensverkürzenden Erkrankungen (World Health Organization, 2004). Aktuell leben weltweit ca. 70.000 Patienten mit CF; in Deutschland gibt es etwa 8.000 an CF Erkrankte. Über die Hälfte dieser Patienten sind > 18 Jahre alt und jährlich werden in Deutschland im Schnitt 150 Neudiagnosen einer CF gestellt (<https://www.cff.org/What-is-CF/About-Cystic-Fibrosis/> (letzter Zugriff 12.03.19, 13:25); <https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung/> (letzter Zugriff 12.03.19 13:26)). Die Heterozygotenfrequenz der Erkrankung liegt in Deutschland bei 1:25-30, das heißt, etwa jeder vierte Mensch ist Anlageträger des defekten Gens. Regional tritt die CF sehr unterschiedlich häufig

auf. So finden sich beispielsweise im nordeuropäischen Raum, in Irland, Großbritannien und Teilen der Vereinigten Staaten von Amerika eine deutlich erhöhte Inzidenz der Erkrankung (World Health Organization, 2004).

1.1.2 Pathophysiologie und Diagnostik der CF

Der dem klinischen Bild der CF zugrunde liegende, pathophysiologische Mechanismus wird durch eine Fehlfunktion des CFTR bedingt, welcher im physiologischen Zustand Chloridionen aus Drüsenzellen an die apikale Zellmembran transportiert. Ist der CFTR defekt, kommt es zu einer verminderten Chloridsekretion aus der Zelle und kompensatorisch zu einem verstärkten Einstrom von Natrium und Wasser in die Zelle. Dies bedingt eine erhöhte Viskosität des Drüsensekretes. In Folge können Störungen in allen Organen mit exokrinen Drüsen auftreten, weswegen die CF häufig auch als „Exokrinopathie“ bezeichnet wird (Eppinger & Müller, 2016).

Heutzutage sind über 2.000 Mutationen im CFTR-Gen bekannt, die zu einer Fehlregulation des Chloridkanals führen

können (<https://www.cftr2.org/resources> (letzter Zugriff: 12.03.19 13:29)). Anhand der Veränderungen im CFTR-Protein werden die Mutationen in sechs Klassen eingeteilt. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht dieser Klassifikation. Die in Deutschland am häufigsten zu findende Mutation ist F508del. Sie wird durch eine Deletion der Aminosäure Phenylalanin an der Position 508 bedingt und gehört somit den Klasse-II-Mutationen an (Zielenski & Tsui, 1995; Schwarz & Staab, 2015).

Der Goldstandard bei Verdacht auf CF ist der Schweißtest, da er im Vergleich zu anderen verfügbaren Tests nach wie vor die höchste Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik der CF aufweist. Werden nach einer Stimulation mit Pilocarpin wiederholt Schweiß-Chloridwerte > 60 mmol/l gemessen, gilt die Diagnose einer CF als gesichert. Liegen die Werte zwischen 30 mmol/l und 60 mmol/l handelt es sich um einen Graubereich und es sollten sich weitere Tests, wie

Tabelle 1: Mutationsklassen

Mutationsklasse	Molekularer Mechanismus
Klasse I	Fehlerhafte mRNA-Synthese mit funktionslosen mRNA-Molekülen
Klasse II	Aminosäureverlust mit Fehlfaltung und Abbau von CFTR-Proteinen im Proteasom
Klasse III	Reduzierte Aktivierbarkeit des CFTR
Klasse IV	Verringerte Leitfähigkeit des CFTR
Klasse V	Normale CFTR-Funktion, aber verringerte Anzahl von CFTR-Proteinen
Klasse VI	Insertionszeit des CFTR-Proteins in die Zellmembran verkürzt

beispielsweise eine Messung der nasalen Potentialdifferenz (NPD) oder ein „intestinal current measurement“ (ICM), anschließen. Eine genetische Testung sollte in beiden Fällen erfolgen, da heutzutage je nach Mutation unterschiedliche Verläufe bekannt sind bzw. inzwischen auch mutationsspezifische Therapien existieren. Bei Schweiß-Chloridwerten < 30 mmol/l ist eine CF sehr unwahrscheinlich (Naehrlich et al., 2013; De Boeck et al., 2011). Eine weitere diagnostische Option bietet in Deutschland seit 2016 im Rahmen des Neugeborenen Screenings ein Test auf IRT und PAP im Blut der wenige Tage alten Kinder. Hierdurch kann eine CF unter Umständen bereits früh erkannt und sofort mit der notwendigen Therapie begonnen werden, was sich positiv auf den weiteren Krankheitsverlauf und die körperliche Entwicklung der betroffenen Kinder auswirkt (Proesmans, 2017).

1.1.3 Das klinische Bild der CF

Bei der CF handelt es sich um eine Erkrankung, die sich in unterschiedlicher Art und Weise an den verschiedenen Organsystemen manifestieren kann. Wie ausgeprägt die einzelnen Organmanifestationen sind, hängt einerseits von genetischen Faktoren ab (Hubert et al., 1996). Andererseits spielen aber auch Umweltfaktoren, wie beispielsweise der sozioökonomische Status (Schechter et al., 2001) oder der Zeitpunkt bestimmter Keimbösesiedelungen der Atemwege (Henry et al., 1992), eine bedeutende Rolle für den Krankheitsverlauf und führen dazu, dass auch Träger identischer CFTR-Mutationen verschiedene Krankheitsausprägungen aufweisen können. Das am häufigsten und am stärksten betroffene Organ bei Patienten mit CF ist die Lunge. Der reduzierte Flüssigkeitsfilm auf den Schleimhäuten bedingt eine verminderte mukoziliäre Clearance, was bakterielle Infektionen begünstigt. Einwandernde Entzündungszellen führen unter anderem zur Freisetzung von proteolytischen Enzymen, wodurch es zu Lungenschädigungen, einer verstärkten Sekretbildung und extrazellulären Ablagerungen von Zellbestandteilen kommt. Letztendlich bewirkt dies wiederum einen Anstieg der Viskosität des Lungensekretes und eine erhöhte Vulnerabilität der Atemwege für bakterielle Besiedelungen (Konstan & Berger, 1997). Die Folge ist ein ständiger Kreislauf der Infektion und Inflammation mit zunehmenden strukturellen Lungenveränderungen (z. B. Bronchiektasen, Bullae), mit einer konsekutiv abnehmenden Lungenfunktion und oft mit einer ausgeprägten Ventilationsstörung bis hin zur respiratorischen Insuffizienz. Hämoptysen sind eine häufige Komplikation und ein weiteres Zeichen der fortgeschrittenen Lungendestruktion (Thompson et al., 2015). Auch das vermehrte Auftreten von Spontanpneumothoraces gehört zu den – vorwiegend bei erwachsenen Patienten und eher in späten Krankheitsstadien – vorkommenden Komplikationen bei Patienten mit CF (Flume, 2011). Etwa

80 % der Patienten mit CF infizieren sich mit dem ubiquitär vorhandenen Nasskeim *Pseudomonas aeruginosa* (Strausbaugh & Davis, 2007). Eine Pseudomonasinfektion geht nachweislich mit rascheren Lungenfunktionsverlusten und einer erhöhten Mortalität einher (Henry et al., 1992). Während im Kindesalter oft *Staphylococcus aureus* und *Haemophilus influenzae* im Sputum nachgewiesen werden, ist eine Pseudomonasinfektion vor allem typisch für das Erwachsenenalter. Mit dem Verlauf der Erkrankung spielen dann auch andere gramnegative Keime, wie *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* und *Burkholderia spp.* sowie *atypische Mykobakterien*, eine Rolle. Auch Pilzinfektionen der Lunge finden sich gehäuft. Kommt es zu einer Infektion mit *Aspergillus fumigatus* kann dies im Verlauf zu einer allergischen bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA) führen - unter anderem mit erhöhtem Plasma-IgE-Level (Maturu & Agarwal, 2015).

Im Bereich der oberen Atemwege kann es, durch die oben beschriebenen Mechanismen, ebenfalls zur chronischen Keimbesiedelung kommen. Meist handelt es sich um Infektionen mit gramnegativen Stäbchen, in deren Folge es zu chronischen Sinusitiden mit Nasenpolypen-Bildung kommen kann.

Neben der Lunge ist am häufigsten der Gastrointestinaltrakt mitbetroffen. Ein Mekoniumileus kann bereits in den ersten Lebenstagen das Erstsymptom einer CF sein und tritt bei ca. 20 % der betroffenen Patienten auf (Sathe & Houwen, 2017). Bei älteren Patienten kann sich durch die Verlegung des Darmes mit zähem Stuhl ein sogenanntes distales intestinales Obstruktionssyndrom entwickeln. Bei über 80 % der Patienten manifestiert sich die CF an dem Pankreas und führt zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Die Folge ist ein Pankreasenzymmangel und im weiteren Verlauf der Erkrankung kann dann, vor allem im Erwachsenenalter, ein sekundärer Diabetes (CF-related diabetes, CFRD) die Folge sein (O'Shea & O'Connell, 2014). Das Fehlen von Pankreassekret und die gastrointestinalen Funktionsstörungen führen zu einer Malabsorption, welche in Verbindung mit dem erhöhten Energieverbrauch bei vermehrter Atemarbeit zu Gedeihstörungen im Kindesalter und zu einer schweren Dystrophie im Erwachsenenalter führen kann. Des Weiteren kann sich die CF an der Leber manifestieren und es kann zu der Entwicklung einer cystic fibrosis-related liver disease (CFLD) kommen. Unter diesem Überbegriff werden, mit der CF in einem Zusammenhang stehende, Erkrankungen der Leber zusammengefasst, welche unter Umständen zu einer Leberfibrose und schließlich einer Leberzirrhose führen können. Die beiden klinisch wichtigsten Folgen sind die portale Hypertension und die biliäre Zirrhose, da sie mit einer erhöhten Mortalität einhergehen (Kamal et al., 2018).

Im Bereich der Geschlechtsorgane manifestiert sich die CF bei 99 % der Männer durch Infertilität aufgrund einer bilateralen Aplasie der Vas deferens (CBAVD). Bei Frauen mit CF kann die

Fertilität durch einen gestörten Eizellentransport in den Tuben vermindert sein. Aufgrund der Malnutrition kommt es bei Patientinnen mit CF außerdem häufig zu einem verspäteten Eintritt der Pubertät und zu einer Amenorrhoe (Jarzabek et al., 2004). Psychische Probleme sind – wie bei vielen chronischen Erkrankungen – ein weiteres Problem bei Patienten mit CF. Studien zeigen, dass 30 % der Patienten mit CF in Tests Zeichen einer Depression aufweisen. Eine Vergesellschaftung der Depression mit einer verminderten HRQL und einer geringeren Therapieadhärenz konnten gezeigt werden (Riekert et al., 2007; Quittner et al., 2008; Knudsen et al., 2016).

1.1.4 Therapieprinzipien der CF

Der multimodale Behandlungsansatz der CF stützt sich im Wesentlichen auf die drei Säulen „Physiotherapie/Sport“, „Ernährungstherapie“ und „medikamentöse Therapie“. Die Physiotherapie ist essenziell zur Förderung der pulmonalen Clearance. Selbstständig oder mit Unterstützung können die Patienten Techniken anwenden, die dem Abhusten des zähen Sekretes dienen (z. B. autogene Drainage). Kraft- und Ausdauertraining sind weitere wichtige Bestandteile des regelmäßigen Therapieprogrammes. Die Ernährungstherapie dient der Vermeidung einer Dystrophie und der Verringerung der Malabsorption. Zum Einsatz kommen eine hochkalorische fettreiche Kost, eine Pankreasenzymgabe zu den Mahlzeiten und die Substitution der fettlöslichen Vitamine A, D, E, K. Im Falle eines CFRD wird meistens mit Insulin therapiert. Patienten mit einer Beteiligung des hepatobiliären Systems erhalten Ursodesoxycholsäure (Naehrig et al., 2017; Stern et al., 2011).

Die medikamentöse Therapie kann inhalativ, oral oder intravenös erfolgen. Wichtig in der Dauertherapie sind vor allem sekretolytische Substanzen, welche die Expektoration der Bronchialsekrete erleichtern. Seit Langem angewandt werden Inhalationen mit hypertoner Kochsalzlösung (3 - 7%ige Lösung). Eine inhalative Therapie mit dem Zuckeralkohol Mannitol führt durch Aufbau eines osmotischen Gradienten zu einer Rehydratation des bronchialen Flüssigkeitsfilms. Die rekombinant hergestellten Desoxyribonuklease (DNase) Dornase alfa spaltet DNA, die durch den Zerfall neutrophiler Granulozyten anfällt und so zu einer erhöhten Viskosität des Sputums beiträgt. Für alle drei genannten Substanzen konnten in Studien signifikante Verbesserungen in der Lungenfunktion gezeigt werden (Flume et al., 2007; Bilton et al., 2011b; Fuchs et al., 1994). Acetylcystein kommt als weitere sekretolytische Substanz häufig zum Einsatz, bisher allerdings ohne Evidenz.

Atemwegserweiternd werden inhalativ kurz- und langwirksame Beta2-Rezeptoragonisten und Anticholinergika eingesetzt. Die Evidenzlage für Letztere ist bisher aber eher schwach (Halhede et al., 2005). Eine neuere Studie konnte zeigen, dass der langfristige Einsatz von Tiotropiumbromid aber möglicherweise einen positiven Effekt auf den Erhalt der Lungenfunktion hat (Brandt et al., 2016).

Die antiinfektive Therapie spielt aufgrund der akuten und chronischen bakteriellen Besiedelungen des Bronchialsystems eine wichtige Rolle. Inhalative Antibiotika sind feste Bestandteile der CF-Therapie und dienen vor allem der Eradikation bei neu aufgetretenem Pseudomonasnachweis bzw. der Kontrolle einer chronischen Pseudomonasinfektion. Im frühen Krankheitsverlauf gelingt eine Eradikation des Problemkeims noch in durchschnittlich 80 %, während in späteren Krankheitsstadien vor allem die Suppressionstherapie des, bereits schleimbildenden (mukoiden), Keims im Vordergrund steht (Doring et al., 2012). Zur Eradikationstherapie werden häufig eine inhalative Monotherapie mit Tobramycin bzw. inhalativem Colistin oder eine Kombination mit oralem Ciprofloxacin angewandt (Müller et al., 2013). In der inhalativen Suppressionstherapie kommen die Substanzen Aztreonam, Tobramycin, Colistin und Levofloxacin nach unterschiedlichen Schemata (dauerhaft oder intermittierend) zum Einsatz. In den letzten Jahren hat die Entwicklung von Trockenpulver-Inhalationen dabei zu deutlich verkürzten Anwendungszeiten geführt (Schwarz et al., 2018b).

Die orale und parenterale antibiotische Therapie spielt vor allem in der Behandlung akuter pulmonaler Infekte (vgl. Kapitel 1.2.2), aber auch in der Suppressionstherapie der chronischen Pseudomonasinfektion, eine Rolle. Ein prophylaktischer Einsatz von antipseudomonalen und Staphylokokken-wirksamen Antibiotika wird nicht empfohlen (Schwarz, 2013).

Zur Behandlung von Pilzinfektionen im Rahmen einer CF stehen Azole, Polyene, Terbinafin und Echinocandine zur Verfügung. Diese können oral, intravenös oder off-label auch inhalativ (Voriconazol und Amphotericin B) eingesetzt werden (Schwarz et al., 2018a). In der Therapie der ABPA werden hochdosierte Kortikosteroide häufig in Kombination mit einer antimykotischen Therapie angewandt. Gelegentlich kommt auch der Anti-IgE-Antikörper Omalizumab zum Einsatz; eine Evidenz dafür gibt es jedoch für Patienten mit CF nicht (Stevens et al., 2003; Tanou et al., 2014).

Im Rahmen der chronischen Hyperinflammation mit pulmonaler Obstruktion können antiinflammatorisch inhalative und systemische Glukokortikoide sowie das Makrolidantibiotikum Azithromycin eingesetzt werden. Während Azithromycin seit Langem zur Erhaltungstherapie bei Patienten mit CF gehört und nachweislich zu einer Verbesserung der Lungenfunktion und des

allgemeinen Krankheitsverlaufes führt (Wilms et al., 2012), wird der standardmäßige Einsatz von Glukokortikoiden aktuell noch diskutiert.

Die weiteren Therapieoptionen bei Patienten mit CF sind abhängig von den auftretenden Komplikationen und dem individuellen Krankheitsverlauf. So kann es im Rahmen rezidivierender Infekte zu einer strukturellen Lungenschädigung und Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz kommen, welche eine Sauerstoffsubstitution (respiratorische Partialinsuffizienz) oder eine nichtinvasive Maskenbeatmung mit „bilevel positive airway pressure“ (BI-PAP) (respiratorischen Globalinsuffizienz) notwendig macht. Im Falle von Hämoptysen kann oral oder parenteral mit Tranexamsäure und inhalativ mit Adrenalin behandelt werden. Nur selten ist eine Intervention mit Embolisation des zuführenden Gefäßes notwendig (Cornalba et al., 2013). Im Falle eines Spontanpneumothorax kommen, je nach Größe und klinischem Bild, die Anlage einer Thoraxdrainage oder ein primär beobachtendes Vorgehen zum Einsatz. Interventionelle Verfahren (Pleurodese, partielle Pleurektomie) sind schwerwiegenderen Fällen vorbehalten und sollten, insbesondere im Hinblick auf die daraus resultierende Kontraindikation für eine Lungentransplantation, kritisch abgewogen werden (Flume, 2011). Im Rahmen eines DIOS wird primär konservativ mit hohen Einläufen, Flüssigkeitszufuhr und oralen Abführmaßnahmen vorgegangen (Groves et al., 2017). Liegt eine Beteiligung der oberen Atemwege mit ausgeprägter Polyposis nasi vor, kann unter bestimmten Umständen die Indikation zur operativen Entfernung gegeben sein.

Mit der Zulassung des Wirkstoffes Ivacaftor im Jahre 2012 existierte erstmals ein kausaler Therapieansatz für Patienten mit CF und einer G551D-Mutation. Durch direkte Interaktion des Wirkstoffes mit dem CFTR-Protein kommt es zu einer vermehrten Öffnung der CFTR-Kanäle. Als sogenannter Potentiator führt Ivacaftor somit zu einem erhöhten Chloridionentransport an die Zellmembran. In Studien konnte unter anderem eine signifikante Lungenfunktionsverbesserung durch Ivacaftor gezeigt werden (Ramsey et al., 2011). Allerdings sind in Deutschland nur ca. 3 % der Patienten mit CF Träger der G551D-Mutation. Für die in Deutschland häufigste Mutation – F508del – gibt es ein seit 2015 zugelassenes Kombinationspräparat aus dem Korrektor Lumacaftor, welcher zu einer Stabilisierung des defekten CFTR-Proteins führt, und dem Potentiator Ivacaftor. Auch hier zeigten sich statistisch signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion im Vergleich zu einem Placebo (Wainwright et al., 2015). Ein gutes Therapiemonitoring ist aufgrund möglicher Nebenwirkungen (z. B. Leberenzym erhöhungen) und des hohen Interaktionspotential von Lumacaftor zwingend notwendig. Weitere Medikamente, die mutationsspezifisch die CFTR-Funktion beeinflussen können, befinden sich derzeit noch in

Phasen der klinischen Prüfung (<https://www.cff.org/Trials/pipeline> (letzter Zugriff: 12.03.19 13:51)).

Als Ultima Ratio besteht im weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium die Option einer Doppellungentransplantation. Jährlich werden in Deutschland ca. 60 Patienten mit CF neu für eine Lungentransplantation angemeldet (<https://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/lungentransplantation.html> (letzter Zugriff: 12.03.19 13:52)); das Gesamtüberleben nach Lungentransplantation im Erwachsenenalter liegt heutzutage im Median bei etwa fünf Jahren (Kimura et al., 2016). Die gastrointestinalen Komplikationen sowie Beeinträchtigungen der oberen Atemwege bestehen auch nach der Lungentransplantation weiterhin – eine komplette Heilung kann also nicht erreicht werden. Außerdem bestehen die Gefahr von Abstoßungsreaktionen sowie, durch die immunsuppressive Therapie bedingt, das Risiko pulmonaler Infektionen mit atypischen Erregern, wie beispielsweise Pilzen, dem Zytomegalie-Virus (CMV) oder dem Epstein-Barr-Virus (EBV). Liegt der Hauptmanifestationsort der CF im Gastrointestinaltrakt kann bei schwerer Leberzirrhose eine Lebertransplantation indiziert sein. Sind sowohl Lunge als auch Leber in ihrer Funktion stark eingeschränkt, kann in sehr seltenen Fällen eine Lungen- und Lebertransplantation erwogen werden.

1.2 Pulmonale Exazerbationen bei CF (PEx)

1.2.1 Definition und Problematik der PEx

Obwohl es sich bei der CF um eine Multiorganerkrankung handelt, ist der größte Teil der Morbidität und Mortalität nach wie vor Resultat der Lungenaffektion (Cystic Fibrosis Foundation, 2016; Deutsches Mukoviszidose-Register, 2017). Die chronische Infektion und Inflammation im Bereich der Atemwege führen zu einer stetigen Abnahme der Funktionalität im Lungenbereich mit persistierenden Symptomen, wie Husten und vermehrter Sputumproduktion. Neben diesen, eher chronisch progredient verlaufenden pulmonalen Infektionen, leiden Patienten mit CF unter häufig auftretenden akuten pulmonalen Exazerbationen (PEx). Im Rahmen dieser PEx kommt es typischerweise zu einer akuten Verschlechterung der respiratorischen Symptomatik. Mögliche Symptome einer PEx können eine Zunahme des Hustens, vermehrte Sputumproduktion, verstärkte Dyspnoe, Gewichts- und Appetitsverlust und/oder ein Abfall der Lungenfunktionsparameter sein (Flume et al., 2009). Eine einheitliche Definition einer PEx gibt es bisher noch nicht. Der aktuelle Konsens allerdings besagt, dass es sich bei der PEx um eine Veränderung der klinischen Symptomatik mit dem Bedarf einer zusätzlichen Antibiotikatherapie handelt (Bilton et al., 2011a;

Stenbit & Flume, 2011). Auf den allgemeinen Krankheitsverlauf der CF haben PEx einen prognostisch ungünstigen Effekt, da sie mit einer höheren Morbidität und Mortalität sowie mit einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten mit CF einhergehen (de Boer et al., 2011; Britto et al., 2002; Ellaffi et al., 2005). PEx verursachen außerdem eine erhöhte Kostenbelastung des Gesundheitssystems (Lieu et al., 1999) und es konnte gezeigt werden, dass sie mit einem schnelleren Abfall der Lungenfunktion assoziiert sind und es oft nicht gelingt, die vor einer PEx gemessene FEV1 nach der PEx-Therapie wieder zu erreichen. Die Abnahme der FEV1 scheint hierbei umso stärker je höher die Frequenz der PEx (Sanders et al., 2010; Sanders et al., 2011). Der Prävention, der Früherkennung und der raschen Behandlung von PEx kommen daher eine große Bedeutung zu, da sie langfristige Vorteile für den Verlauf der CF haben.

1.2.2 Therapie der PEx

PEx sind ein sehr häufiges Problem bei Patienten mit CF. Groß angelegte Beobachtungsstudien zeigen, dass fast die Hälfte aller Patienten mit CF innerhalb eines halben Jahres mindestens eine PEx erleiden (Rabin et al., 2004). Dennoch gibt es bisher kein einheitliches Therapieregime für die PEx und nur wenig Evidenz, auf deren Grundlage die Entwicklung eines solchen möglich wäre. Die Variationen in der Therapie der PEx sind groß und unterscheiden sich sehr stark zwischen den einzelnen Behandelnden und Zentren (Kraynack et al., 2011; West et al., 2017). 2009 wurden von der „Cystic Fibrosis Foundation“ (CFF), trotz schwacher Evidenzlage, aktuelle Empfehlungen zu den verschiedenen Aspekten der Therapie der PEx ausgesprochen (Flume et al., 2009).

Die Therapie einer PEx kann ambulant oder stationär erfolgen. In einer retrospektiv angelegten Studie konnten keine Unterschiede im Therapieerfolg (FEV1-Veränderungen, Dauer bis zur nächsten Antibiotikatherapie) zwischen ambulant und stationär intravenös antibiotisch behandelten Patienten gezeigt werden (Collaco et al., 2010). Auch eine ältere Studie konnte keine Unterschiede in relevanten Endpunkten zwischen einer intravenösen Heimtherapie und der Behandlung im Krankenhaus zeigen (Wolter et al., 1997). Dennoch empfiehlt die CFF die Bevorzugung eines stationären Therapiesettings für intravenös antibiotisch therapierte Patienten, wenn es nicht möglich ist, der stationären Behandlung äquivalente Bedingungen auch im häuslichen Setting zu schaffen (Flume et al., 2009). Patienten, die eine orale antibiotische Therapie der PEx erhalten, können hingegen ambulant therapiert werden (Briggs et al., 2012).

Während der PEx-Therapie sollte die bestehende Dauermedikation der CF weitergeführt und die Therapien, welche der besseren Expektoration von Bronchialsekreten dienen, intensiviert werden

(Flume et al., 2009). Ob die Fortführung einer inhalativen Antibiotikatherapie parallel zu einer intravenösen einen positiven Effekt hat, ist unklar. Bisherige Studien zeigen eher keinen zusätzlichen Benefit und weisen darauf hin, dass es bei einer Kombination möglicherweise zu einer Verstärkung der unerwünschten Wirkungen kommen kann (Colombo et al., 2005).

Der häufigste im Sputum von CF-Patienten nachgewiesene Keim ist *Pseudomonas aeruginosa* und die Wahl der Antibiotika in der PEx-Therapie ist auf diesen Keim hin ausgerichtet. Bei schweren PEx wird meist eine intravenöse Antibiotikatherapie durchgeführt. Welche Antibiotika zum Einsatz kommen, hängt von verschiedenen Faktoren ab (z. B. Antibiotikaunverträglichkeiten, Kolonisation, bisheriges Ansprechen/Nichtansprechen auf Antibiotikatherapie). Die intravenöse PEx-Therapie besteht meist aus einer Kombination zweier pseudomonaswirksamen Antibiotika, obwohl bisher kein Nachweis geliefert werden konnte, dass eine Monotherapie in ihrer Wirksamkeit einer Kombinationstherapie unterlegen ist (Elphick & Jahnke, 2014). Für eine kombinierte Therapie sprechen aber das breitere Wirkspektrum und eine mögliche synergistische Wirkung der Substanzen. Häufig wird eine Kombination aus einem Beta-Laktam-Antibiotikum und einem Aminoglykosid eingesetzt (Schwarz et al., 2018b). Die Wahl des Antibiotikums sollte jedoch immer individuell erfolgen, da gerade mit zunehmender Antibiotikaresistenz der Pseudomonaden der Einsatz von pseudomonaswirksamen Reserveantibiotika, wie beispielsweise Colistin, Fosfomycin oder Tigecyclin, notwendig werden kann. Je nach Schweregrad der PEx kann auch eine orale Antibiotikatherapie erwogen werden. Diese kann als Monotherapie – dann meist mit den pseudomonaswirksamen Chinolonen Ciprofloxacin und Levofloxacin – oder in Kombination mit einem inhalativen oder intravenösen Antibiotikum verabreicht werden. Für erwachsene Patienten entspricht die orale Monotherapie über 14 - 21 Tage in ihrer Wirksamkeit vermutlich der einer intravenösen Kombinationstherapie (Remington et al., 2016).

Wie lange eine PEx optimalerweise antibiotisch therapiert werden sollte, ist nicht klar definiert. In den meisten Studien liegt die Therapiedauer für die intravenöse Antibiotikatherapie zwischen 10 - 14 Tagen (Doring et al., 2012). In einer Studie aus dem Jahr 2010 erwies sich eine kürzere Dauer als vorteilhaft – die „optimale Therapiedauer“ für die intravenöse PEx-Therapie lag hier zwischen 7 - 10 Tagen (Collaco et al., 2010). Nur im Einzelfall sollte die Therapiedauer > 21 Tage betragen, da eine prolongierte PEx-Therapie mit erhöhten Kosten und vermehrten allergischen Reaktionen einhergeht (Doring et al., 2012). Die orale PEx-Therapie wird meist für 14 - 21 Tage durchgeführt. Von einer länger andauernden Therapie mit oralen Chinolonen wird aufgrund der hohen Resistenzlage abgeraten (Smyth & Elborn, 2008). Zusätzlich sind auf Nebenwirkungen bei einer prolongierten Therapie zu achten, vor allem im Hinblick auf eine Niereninsuffizienz.

Kortikosteroide werden nicht für den routinemäßigen Einsatz in der PEx-Therapie empfohlen (Flume et al., 2007). Kleinere Studien konnten keinen Benefit im Hinblick auf Lungenfunktion und Entzündungsmarker im Sputum durch den Kortikosteroideinsatz zeigen (Dovey et al., 2007). Dennoch könnte sich der kurzzeitige Einsatz von Kortikosteroiden vorteilhaft in der PEx-Therapie erweisen, unter anderem, da hierbei auch nicht mit unerwünschten Langzeitwirkungen gerechnet werden müsste – ein therapeutischer Ansatz, der bereits bei der akuten Exazerbation der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) angewandt wird (Vogelmeier et al., 2017).

1.3 Motivation und Fragestellung

Trotz bestehender Empfehlungen zur Behandlung einer PEx ist die aktuelle Medizin weit entfernt von einem einheitlichen Behandlungsregime der PEx. Dies liegt vor allem an den wenigen Studien, die es bisher zu diesem Thema gibt und an der daraus resultierenden schwachen Evidenzlage für ein bestimmtes Vorgehen. Das „Standardized Treatment of Pulmonary Exacerbations (STOP) Programm“, welches es sich zur Aufgabe gemacht hat, standardisierte Vorgehensweisen in der Therapie der PEx zu entwickeln, konnte in einer multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie zeigen, dass immer noch deutliche Unterschiede im Therapieregime der PEx zwischen den einzelnen Zentren bestehen. Die Studie zeigt weiterhin einerseits eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptome vom Beginn der PEx-Therapie zum Ende der PEx-Therapie und 28 Tage nach Therapiebeginn sowie einen mittleren Anstieg der initial gemessenen FEV1 von 9 % am Ende der PEx-Therapie und 7 % nach 28 Tagen ab Therapiebeginn. Andererseits konnte nur in 39 % der Fälle das angestrebte Therapieziel auch erreicht werden (West et al., 2017). Es ist zu vermuten, dass eine studiengestützte Vereinheitlichung der Therapieprinzipien eine Verbesserung der PEx-Therapie und damit möglicherweise auch einen positiven Effekt auf das Therapieergebnis der PEx-Therapie haben könnte.

In diesem Sinne soll die vorliegende Arbeit dazu dienen, weitere Erkenntnisse im Bereich der PEx bei Patienten mit CF zu liefern und damit offene Fragen zum Therapieregime der PEx, zu Veränderungen primärer und sekundärer Verlaufsparemeter und zu möglichen Risikofaktoren für ein schlechteres Ansprechen der PEx-Therapie zu klären. Dazu wurde eine prospektive Beobachtungsstudie am Christiane Herzog Zentrum der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Ein besonderes Augenmerk dieser Studie liegt dabei auf der Gegenüberstellung der ambulanten

(oralen) PEx-Therapie und der stationären (intravenösen) PEx-Therapie. Die wenigen bisherigen Untersuchungen zu diesem Thema legen nahe, dass eine orale PEx-Therapie einer intravenösen PEx-Therapie nicht unbedingt unterlegen ist (Remington et al., 2016). Dennoch finden sich in der aktuellen Literatur keine Arbeiten, die eine direkte Gegenüberstellung einer oralen und einer intravenösen PEx-Therapie vornehmen. Sollte sich die orale PEx-Therapie genauso wirksam und effektiv wie eine intravenöse PEx-Therapie erweisen, könnte dies möglicherweise – durch die Vermeidung von Hospitalisationen – eine Erleichterung der PEx-Therapie für Patienten mit CF bedeuten.

Als primärer Endpunkt für die Beobachtungsstudie wurde der Lungenfunktionsparameter FEV1 – mit der korrespondierenden Fragestellung nach seinen Veränderungen im Verlauf der PEx-Therapie – gewählt. Als sekundäre Endpunkte wurden weitere für die PEx relevante Parameter ausgesucht. Diese wurden nach Möglichkeit zusätzlich für die untersuchten Patienten bestimmt. Hierzu gehören die Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP) und Leukozyten (Lc), die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQL), die Lungenfunktionsparameter FVC, MEF 75, MEF 25, MEF 25/75, die Sputum-Mikrobiologie und der Body-Mass-Index (BMI). Zusätzlich zu den Veränderungen der FEV1 wird in der Arbeit die Fragestellung nach der Art der Veränderungen der sekundären Endpunkte im Therapieverlauf für einige der Studienpatienten untersucht. Im Rahmen einer dritten Fragestellung soll geklärt werden, ob sich Faktoren ermitteln lassen, die prädiktiv für ein besseres oder schlechteres Ansprechen auf die PEx-Therapie sind. Die Methodik zur Auswertung sowie die Ergebnisse dieser Beobachtungsstudie werden in der vorliegenden Arbeit dargestellt.

Zusammenfassend wurden in dieser Arbeit mittels einer prospektiven Beobachtungsstudie Fragen zu Veränderungen der FEV1 und weiteren ausgewählten sekundären Verlaufsparemtern im Rahmen der PEx-Therapie untersucht. Die Fragen wurden zusätzlich gesondert für die beiden Gruppen „ambulante PEx-Therapie“ und „stationäre PEx-Therapie“ beantwortet und es erfolgte eine Gegenüberstellung dieser beiden Gruppen. Es wurde außerdem versucht, prädiktive Faktoren zu ermitteln, die auf ein schlechtes Ansprechen der PEx-Therapie hinweisen.

2 Methodik

2.1 Studiendesign und -durchführung

2.1.1 Der Studienrahmen

Die Patientenrekrutierung für die Studie fand am Christiane Herzog Zentrum an der Charité – Universitätsmedizin Berlin statt. Das Christiane Herzog Zentrum ist ein in die Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie eingegliedertes Zentrum zur Versorgung von Patienten mit Mukoviszidose. Eine Besonderheit des Zentrums ist die gleichzeitige Betreuung von Patienten mit CF jeden Alters durch internistische Pneumologen und/oder Kinderpneumologen. Der Behandlungsansatz des Zentrums ist multimodal und beinhaltet neben der engen fachärztlichen Betreuung auch eine intensive Betreuung der Patienten durch ein erfahrenes Team aus Pflegekräften, Physio- und Atemtherapeuten, Psychologen sowie Ernährungs-/Diätberatern. Aufgrund der räumlichen Nähe besteht eine enge Kooperation zu anderen auf dem Klinikcampus ansässigen Spezialisten, wie z. B. dem Deutschen Herzzentrum Berlin (Lungentransplantationsprogramm), zu den chirurgischen Kliniken der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Lebertransplantationsprogramm), zur Gastroenterologie und den anderen Kinderkliniken. Eine weitere Besonderheit des Christiane Herzog Zentrums ist die enge Verknüpfung der ambulanten und der stationären Patientenversorgung, durch welche eine hohe Kontinuität in der Betreuung der Patienten mit CF gewährleistet wird. Im Hinblick auf die Durchführung dieser prospektiven Beobachtungsstudie ermöglichte die räumliche und personelle Nähe zwischen ambulantem und stationärem Therapiesetting eine parallele und zügige Rekrutierung sowohl von ambulant als auch von stationär behandelten Patienten. Dies wirkte sich förderlich auf die Rekrutierung eines ausgeglichenen Patientenkollektivs im Sinne der gegenüberstellenden Fragestellung dieser Studie aus.

2.1.2 Die Studienpopulation

Zum Zeitpunkt der Durchführung der vorliegenden Studie wurden am Christiane Herzog Zentrum 308 Patienten mit CF ambulant bzw. stationär betreut. Der Altersmedian dieser Patienten lag bei 26 Jahren. Der jüngste damals betreute Patient mit CF war null Jahre alt, der älteste Patient 74 Jahre alt. 99 Patienten (33 %) waren < 18 Jahre alt; davon waren 24 Patienten (8 %) < 6 Jahre alt. 209 Patienten (67 %) waren \geq 18 Jahre alt; davon war der größte Anteil der Patienten (85 Patienten,

28 %) zwischen 18 - 29 Jahren alt. 59 Patienten (19 %) waren ≥ 40 Jahre alt. 54,2 % (167 Patienten) der Patienten waren weiblich. Bei 44 % der Patienten (137 Patienten) lag der CF eine nachgewiesene homozygote F508del-Mutation (Mutationsklasse II) zu Grunde. Die mediale FEV1 aller Patienten lag bei 62 % vom Sollwert. Zu den häufigsten CF-assoziierten Komplikationen des Patientenkollektivs gehörten Lebererkrankungen (30 %) und der CF-bedingte Diabetes mellitus (29 %).

Aus diesem Kollektiv wurden Patienten in die Studie eingeschlossen, die sich zwischen Anfang September 2016 und Ende Juni 2017 ambulant oder stationär zur Behandlung einer akuten pulmonalen Exazerbation vorstellten. Hierbei war ein wichtiges Einschlusskriterium das Alter. Patienten mit einem Alter ≥ 6 Jahre und ≤ 75 Jahre wurden rekrutiert. Eine akute pulmonale Exazerbation wurde entsprechend der Vorschläge der EuroCareCF Working Group in ihrer Veröffentlichung „Pulmonary exacerbation: Towards a definition for use in clinical trials“ (Bilton et al., 2011a) als kürzlich aufgetretene Veränderung von mindestens 2/6 Punkten eines klinisch zu erhebenden Symptom-Scores definiert (vgl. Kapitel 2.1.3). Eingeschlossen in die Studie wurden weiterhin nur Patienten, die selbst bzw. deren Sorgeberechtigte schriftlich der Studienteilnahme zugestimmt hatten. Ausgeschlossen von der Studienteilnahme wurden Patienten, bei denen in der Vorgeschichte eine Lungentransplantation durchgeführt wurde und Patienten, die nicht in der Lage waren, eine Lungenfunktionsselbstmessung durchzuführen. Tabelle 2 zeigt eine vollständige Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien.

Die Selektion der Patienten erfolgte nach dem

Zufallsprinzip. Häufige Gründe, die trotz vorliegender PEx, nicht zu einem Einschluss in die Studie führten waren die Unfähigkeit eine Lungenfunktionsselbstmessung durchzuführen (z.B. bei hoher Krankheitslast, bei Bedarf einer kontinuierlichen Beatmung, nicht ausreichenden Luftvolumina um eine suffiziente Messung zu erzielen, altersbedingte Gründe), eine fehlende Einwilligung des Patienten (z.B. kein Interesse, Überforderung bei zeitgleicher Teilnahme an einer anderen klinischen Studie) und die fehlende physische Vorstellung im Zentrum (Behandlung durch ärztlichen Kollegen außerhalb des Zentrums, telefonische Übereinkünfte).

Tabelle 1: Die Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Eingeschlossen in die Studie werden Patienten, die...	Ausgeschlossen von der Studienteilnahme werden Patienten, die...
... mit einer PEx vorstellig werden ($\geq 2/6$ Punkten im Bilton-Score)	... in der Vorgeschichte ein Lungentransplantat erhalten haben
... ≥ 6 Jahre und ≤ 75 Jahre alt sind	... < 6 Jahre oder > 75 Jahre alt sind
... einwilligungsfähig sind und die (oder deren Sorgeberechtigte) ein schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme unterschrieben haben	... nicht einwilligungsfähig sind oder für welche kein schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme vorliegt
... in der Lage sind, eine Lungenfunktionsselbstmessung durchzuführen	... nicht in der Lage sind, eine Lungenfunktionssselbstmessung durchzuführen

Die Durchführung der Studie wurde am 14.06.2016 von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt (Antragsnummer EA2/014/16).

2.1.3 Der Studienaufbau und -ablauf

In der Abbildung 1 sind der Aufbau und der Ablauf der Studie dargestellt. Patienten, die sich ambulant oder stationär mit einer akuten PEx vorstellten, wurden am Tag ihrer Vorstellung (Tag 0) in die Studie eingeschlossen. Die Symptome der PEx wurden anhand eines standardisierten, von Fuchs et al. 1994 vorgeschlagenen (Fuchs et al., 1994) und durch Bilton et al. 2011 für die Anwendung in Europa modifizierten Symptom-Scores (Bilton et al., 2001) erhoben (siehe Anhang 6.1). Anhand von sechs Items, für die bei Vorliegen je ein Punkt vergeben wird, kann mit dem Score die Symptomatik der PEx erfasst werden. Der Score beurteilt „Veränderungen der Sputummenge/-farbe“, „Vermehrter Husten“, „Vermehrte Dyspnoe mit Anstrengung“, „Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust“, „Zunahme von Müdigkeit, Unwohlsein oder Abgeschlagenheit“ und „Abfall der FEV1 um mind. 10 % zum Vorbefund und/oder neue radiologische Zeichen für eine pulmonale Infektion“. Beim Vorliegen aller Symptome werden 6/6 Punkten vergeben; liegt keines der beschriebenen Symptome vor, erhält der Patient im Score 0/6 Punkten.

Zur Selbstmessung der FEV1 bekamen die Patienten an Tag 0 ein FEV1-Messgerät von der Firma Vitalograph® (asma-1™, Model 4000, BS EN ISO 23747: 2007) ausgehändigt. Der Umgang mit dem Gerät wurde den Patienten ausführlich erläutert und sie wurden angeleitet, die Messungen selbstständig durchzuführen. Eine Messung bestand aus einer Serie von drei FEV1-Messungen in einem Abstand von wenigen Minuten. Aus dieser Serie sollte letztendlich der höchste der FEV1-Werte notiert werden. Erste Messungen wurden unter Aufsicht vorgenommen, bis vom Studienteilnehmer zuverlässig eine korrekte und reproduzierbare Messung durchgeführt werden konnte. Die erste FEV1-Selbstmessung wurde dann im Anschluss direkt an Tag 0 durchgeführt.

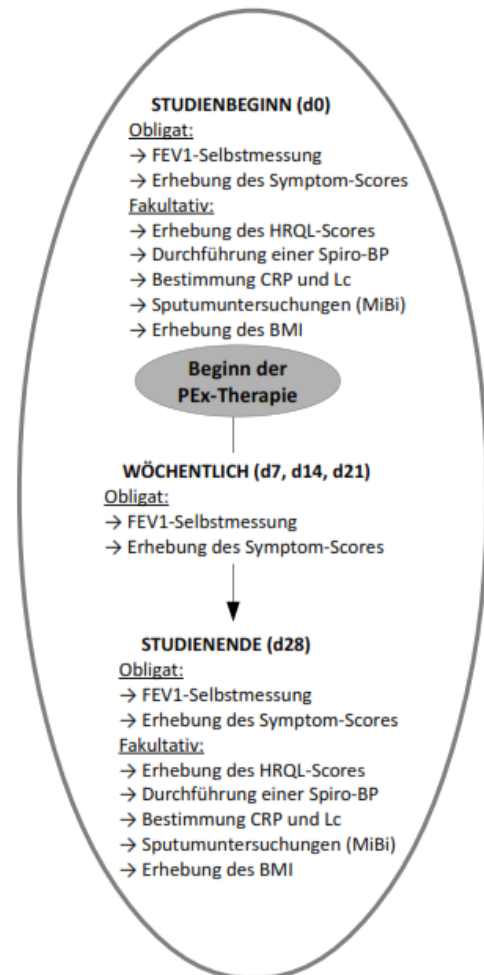


Abbildung 1: Aufbau und Ablauf der Studie

Des Weiteren fand fakultativ an Tag 0, soweit die Patienten dem zustimmten, eine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt. Hierzu wurde ein spezieller Fragebogen zur Lebensqualität bei Mukoviszidose (CFQ) verwendet, welcher die multidimensionalen Auswirkungen der Erkrankung auf die Lebensqualität der Patienten genauer abbilden soll. Es wurden je nach Altersstufe drei unterschiedliche Versionen des Fragebogens eingesetzt. Für jugendliche bzw. erwachsene Patienten wurden die Versionen CFQ14+R bzw. CFQ18+R eingesetzt, welche sich lediglich durch die Anredeform („Du“ im CFQ14+R versus „Sie“ im CFQ18+R) unterscheiden. Für Kinder unter 14 Jahre wurde eine Interview-Version (CFQk-R) des Bogens in Verbindung mit einer Version für einen Elternteil (CFQe-R) angewandt. Alle CFQ-Bögen wurden 1994 von der französischen Firma Hoffmann-La Roche anhand von halbstrukturierten Interviews mit Patienten entwickelt. Im Verlauf erfolgte anhand von Querschnittsstudien eine Anpassung und schließlich eine Validierung der Bögen im Rahmen von je drei größeren Studien (Henry et al., 2003). Für die Entwicklung der deutschsprachigen Versionen des CFQ wurden, nach einer professionellen Übersetzung aus dem Französischen, weitere Studien zur Validierung und Anpassung der Fragebögen durchgeführt, aus welchen die Vorgängerversionen der verwendeten Version hervorgingen (Wenninger et al., 2003). Eine weitere Anpassung des CFQ erfolgte im Rahmen einer Angleichung an die amerikanische Version des CFQ, um in internationalen Studien eine einheitliche Auswertung der Bögen zu ermöglichen (Modi & Quittner, 2003). Daraus resultieren die aktuellen deutschen Versionen des CFQ: die CFQ-Revised (CFQ14+R, CFQ18+R, CFQk-R und CFQe-R). Der CFQ14+R/CFQ18+R umfasst insgesamt 50 Items, welche in drei Module gegliedert sind („Lebensqualitätsprofil“, „Allgemeine Gesundheitseinschätzung“ und „Symptome“). Die Module wiederum bestehen aus mehreren Skalen, welche in der Tabelle 3 aufgelistet sind. Der CFQk-R umfasst 35, der CFQe-R 44 Items. Im Gegensatz zu den anderen beiden Fragebögen, gliedert sich der CFQk-R nur in zwei Module (vgl. Tabelle 3). Ebenfalls angegeben in der Tabelle 3 ist in der rechten Spalte die Anzahl der Items für die jeweilige Skala im CFQ14+R/ CFQ18+R (J), im CFQk-R (K) und im CFQe-R (E).

Tabelle 2: Struktur und Aufbau des CFQ

Skalename (Abkürzung)	Items J (K) E
Modul 1: Lebensqualitätsprofil:	
Körperliches Wohlbefinden (KÖR)	8 - 9
Energie (ENE)	4 (6) 5
Psychisches Wohlbefinden (PSY)	5 - 5
Soziale Einschränkungen (SOZ) im CFQ14/18+R bzw.	
Schuldschwierigkeiten (SCH) im CFQe-R	6 (8) 3
Alltagsleben (TAG)	4 (7) -
Körperbild (BLD)	3 (3) 3
Essstörungen (ESS)	3 (3) 2
Therapiebelastung (THE)	3 (3) 3
Modul 2: Allgemeine Gesundheitseinschätzung	
Subjektive Gesundheitseinschätzung (SGE)	3 - 3
Modul 3: Symptome	
Gewichtsprobleme (GEW)	1 - 1
Respiratorische Symptome (RES)	6 (4) 6
Gastrointestinale Symptome (GAS)	3 (1) 3

Neben der FEV1-Selbstmessung wurde bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten die Durchführung einer kompletten Lungenfunktionsuntersuchung (Spirometrie-Bodyplethysmographie, kurz „Spiro-BP“) an Tag 0 angestrebt. Diese erfolgte ebenfalls fakultativ, wenn sich der Patient einverstanden beziehungsweise dazu in der Lage zeigte und die entsprechenden Kapazitäten vorhanden waren. Erhoben wurden dann die FEV1, die forcierte Vitalkapazität (FVC) in l/s und der maximale expiratorische Fluss bei 75 % (MEF 75), 50 % (MEF 50) und 25 % (MEF 25) der forcierten Vitalkapazität in l/s. Eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung der Leukozytenzahl und des CRPs erfolgte bei Zustimmung durch die Patienten ebenfalls am selben Tag. Auch Sputumproben bzw. Rachenabstriche zur mikrobiologischen Beurteilung wurden zu Studienbeginn von den Patienten abgegeben, sofern dies möglich war. Außerdem wurde nach Möglichkeit der aktuelle BMI der Patienten mit CF erfasst.

Die Entscheidung über die Art, den Ort und die Dauer der PEx-Therapie wurde studienunabhängig von dem behandelnden Facharzt getroffen. Im Anschluss erfolgte eine Beobachtung der Symptomentwicklung und des FEV1-Verlaufes über 28 Tage im wöchentlichen Rhythmus. Die Patienten erhielten hierzu einen Bogen zur Dokumentation ihrer gemessenen FEV1-Werte und zur Evaluation ihrer Symptome anhand der Kriterien des Symptom-Scores nach Bilton et al. (siehe Anhang 6.2). Symptom-Score-Erhebungen und FEV1-Messungen fanden so an Tag 7, Tag 14 und Tag 21 nach Therapiebeginn statt. Um zu gewährleisten, dass die Erhebungen termingerecht durchgeführt wurden, erfolgte wöchentlich eine Kontaktierung der Studienteilnehmer per Telefon oder über digitale Medien.

Ein abschließender ambulanter Termin zum Studienende wurde für Tag 28 geplant. Dort erfolgte die fünfte FEV1-Selbstmessung und Symptom-Erfassung. Nach Möglichkeit erfolgte weiterhin eine erneute Erhebung der an Tag 0 untersuchten Verlaufsparemeter (CFQ-Bogen, „Spiro-BP“, CRP- und Leukozyten-Bestimmung, MiBi-Untersuchungen des Sputums oder Rachenabstrichs, Erfassung des aktuellen BMI). Da die CF-Sprechstunde am Christiane-Herzog-Zentrum nur zweimalig pro Woche stattfindet, erfolgte der abschließende Termin nicht bei allen Patienten an Tag 28. Es wurde aber versucht, für den Abschlusstermin die Zeitspanne von 28 ± 3 Tage nicht zu überschreiten. Patienten, denen es nicht möglich war, an Tag 28 zu einer Abschlussuntersuchung in der Sprechstunde zu erscheinen (z. B. aufgrund einer zu weiten Anreise, Terminkollisionen, schlechtem Allgemeinzustand etc.), führten die letzte FEV1-Messung sowie die Erhebungen des Symptom-Scores und ggf. des CFQ selbstständig zu Hause durch. Auf die Erfassung der weiteren sekundären Endpunkte wurde in diesen Fällen folglich verzichtet (vergl. Abb. 1).

2.1.4 Die Datengrundlage

Im Rahmen der prospektiven Studie wurden die nötigen Informationen anhand von Fragebögen (CFQ, Symptom-Score), der Patientenkurven/-akten und mithilfe der Registersoftware „Muko.web“ generiert. Gesammelt wurden Informationen zu a) den Stammdaten der Patienten, zu b) der PEx-Therapie sowie zu c) der Entwicklung der Verlaufsparemeter (vgl. Kapitel 2.1.3). Informationen zu den Stammdaten der Studienteilnehmer wurden größtenteils über die Dokumentationssoftware „Muko.web“ und die Patientenakten erfasst. Zu folgenden Aspekten wurden Daten erhoben:

- Personenbezogene Daten: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI
- Bisheriger Krankheitsverlauf: Mutationstyp, Transplantationen, Schwangerschaften, Δ FEV1 der letzten zwei Jahre, Anzahl der Hospitalisationen und Exazerbationen in den letzten zwei Jahren
- Komplikationen/Begleiterkrankungen: pulmonale Komplikationen (z. B. ABPA, respiratorische Insuffizienz, Pneumothorax), gastrointestinale Komplikationen (z. B. Pankreasinsuffizienz, Lebererkrankungen, DIOS), andere Komplikationen (z. B. Diabetes mellitus Typ 3, Osteoporose, Arthropathie, Depression)
- Chronische Atemwegsbesiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia spp.*, *Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA)*, *Achromobacter xylosoxidans*
- Dauertherapien:
 - Pulmonale Dauertherapien (inhalative/orale Dauerantibiosen, antimykotische Therapie, schleimlösende Therapie, atemwegserweiternde Medikamente, Steroide, Sauerstofftherapie/nicht-invasive Beatmung)
 - Gastrointestinale Dauertherapien (z. B. Pankreasenzymsubstitution, Vitaminsubstitution, PPIs, Ernährungsergänzung)
 - Endokrine Dauertherapie (z. B. Calciumgabe, Bisphosphonate, antidiabetische Therapie)
 - Therapie mit CFTR-Modulatoren (z. B. Ivacaftor, Lumacaftor/Ivacaftor)
 - Weitere Dauertherapien (z. B. nicht-CF bedingte Medikation, Antidepressiva)

Angaben zur Therapie und zum Therapieverlauf wurden im Verlauf der PEx-Therapie aus den Patientenkurven/-akten gesammelt. Erhoben wurden Informationen zu:

- Ort (ambulante/stationäre bzw. Heimtherapie) und Dauer der PEx-Therapie in Tagen

- Art der PEx-Therapie (oral/inhalativ/intravenös, kombinierte/einfache antibiotische Therapie)
- In der PEx-Therapie eingesetzte Wirkstoffe und ihrer Applikation (Dosierung, Anwendungsdauer, Anzahl der täglichen Gaben)
- Anwendungsdauer, Dosierung, Anzahl der täglichen Gaben von zusätzlichen Therapien (z. B. Kortikosteroidtherapie, antimykotische Therapie, Schmerztherapie)

Die Erhebung der, bereits in Kapitel 2.1.3 beschriebenen, Verlaufparameter erfolgte mithilfe von Fragebögen (Symptom-Score nach Bilton et al., Dokumentation der FEV1-Werte, CFQ-Bögen nach Wenninger et al.) sowie mithilfe der Patientenakten (Laborwerte, Lungenfunktionsparameter, Mikrobiologie, BMI).

Für die statistische Auswertung erfolgte eine Einteilung in drei Gruppen. Zum einen in die Gruppe „alle Patienten“, die alle Patienten mit vollständigen FEV1-Selbstmessungen und Symptom-Score-Erhebungen beinhaltet. Zum anderen in die beiden Untergruppen „ambulante Patienten“ und „stationäre Patienten“. Die Gruppe „ambulante Patienten“ umfasste alle ambulant therapierten Patienten aus der Gruppe „alle Patienten“, wohingegen die Gruppe „stationäre Patienten“ alle Patienten beinhaltet, die initial stationär behandelt und die Therapie dann entweder stationär oder als intravenöse Heimtherapie fortgesetzt haben.

In die statistischen Auswertungen eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen zu jedem Erhebungszeitpunkt (Tag 0, Tag 7, Tag 14, Tag 21, Tag 28) eine richtig durchgeführte FEV1-Selbstmessung sowie ein vollständig erhobener Symptom-Score vorlagen. Zur Analyse der sekundären Endpunkte wurden mehrere Untergruppen mit kleineren Patientenzahlen gebildet. Eine Untergruppe beinhaltet alle Patienten, für die an Tag 0 und/oder Tag 28 eine Erhebung des jeweiligen sekundären Verlaufsparemters stattgefunden hatte. Auch für diese Untergruppen wurde dann wiederum die Einteilung in „alle Patienten“, „ambulante Patienten“ und „stationäre Patienten“ vorgenommen.

2.2 Statistische Auswertungen

Zur statistischen Auswertung der Daten wurden das Software-Programm „SPSS für Windows“ in der Version 24.0 sowie Microsoft Excel 2016 und OpenOffice Calc in der Version 4.1.1 verwendet.

Die deskriptive Statistik wurde für die gesamte Kohorte „alle Patienten“ und noch einmal separat für die beiden Untergruppen „ambulante Patienten“ und „stationäre Patienten“ durchgeführt. Im Vergleich der beiden Untergruppen wurde zunächst mit dem Kolmogorov-Smirnov-Z-Test bzw. dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Für intervallskalierte Variablen wurde im Anschluss bei Normalverteilung der t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt; lag keine Normalverteilung vor oder handelte es sich um ordinalskalierte Variablen, erfolgte die Durchführung eines Mann-Whitney-U-Tests. Für den Gruppenvergleich der ermittelten Daten bei dichotomen Variablen wurde der χ^2 -Test durchgeführt. Traten in der Kreuztabelle Erwartungswerte < 5 auf, wurde stattdessen der „Exakte Fisher-Test“ angewandt. Für die Analyse der Verlaufsparemeter wurde nach Testung auf Normalverteilung (siehe oben) der t-Test für verbundene Stichproben (im Falle einer normalverteilten Stichprobe) oder der Wilcoxon-Test (im Falle einer nicht-normalverteilten Stichprobe) verwendet. Zur Analyse der Veränderungen von dichotomen Variablen im Studienverlauf wurde wiederum mit dem χ^2 -Test bzw. dem „Exakten Fisher-Test“ gearbeitet. Zur Klärung möglicher Zusammenhänge zwischen der Δ FEV1 und sekundären Verlaufsparemetern wurden Korrelationsanalysen durchgeführt. Für die Korrelationsanalysen metrischer Variablen wurden eine bivariate Korrelationsanalyse durchgeführt und der Korrelationsquotient nach Pearson bestimmt. Im Falle ordinalskalierter Variablen oder einer ordinalskalierten und einer metrischen Variable wurde eine Rangkorrelationsanalyse nach Spearman angewandt. Um herauszufinden, ob sich statistisch signifikante Unterschiede in der Stärke zweier Korrelationen zeigen (z. B. zwischen den Gruppen „ambulant“ und „stationär“), wurde für beide Korrelationskoeffizienten ein Konfidenzintervall mithilfe der z-Transformation von Fisher berechnet. Zeigte sich eine Überschneidung der Konfidenzintervalle konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Korrelationen ausgeschlossen werden.

Um die Bedeutsamkeit signifikanter Ergebnisse zu beurteilen, wurden Effektstärken berechnet (z. B. Effektstärke nach Cohen (d), Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)). Mithilfe der Einteilung von Cohen wurde die Größe des Effektes bewertet. In dieser Einteilung entspricht $r = 0,10$ einem schwachen, $r = 0,30$ einem mittleren und $r = 0,50$ einem starken Effekt.

Zur Analyse des Ansprechens auf die PEx-Therapie wurde die gesamte Kohorte aller Patienten anhand des FEV1-Anstieges von Tag 0 zu Tag 28 in die zwei Gruppen „gutes Therapieansprechen“ und „schlechtes Therapieansprechen“ eingeteilt. Bei der Gegenüberstellung der beiden Untergruppen entsprach das Vorgehen bezüglich der statistischen Auswertungen dem bereits oben für den Vergleich der „ambulanten“ und „stationären“ Kohorte beschriebenen.

Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Prof. Dr. Geraldine Rauch) war im Rahmen statistischer Beratungen in die statistische Auswertung einbezogen worden.

3 Ergebnisse

3.1 Die Patientenkohorte

Insgesamt wurden innerhalb des Erhebungszeitraumes von zehn Monaten 105 Patienten in die Studie eingeschlossen. Fünf der ambulant eingeschlossenen Patienten mussten im Verlauf zur intravenösen Antibiotikatherapie stationär aufgenommen werden. Diese Patienten wurden, ebenso wie vier weitere Patienten, welche die Selbstmessungen nicht oder nur unvollständig durchgeführt hatten, nicht in die statistischen Auswertungen einbezogen (vgl. Abbildung 2). Statistische Analysen wurden letztendlich für 96 Patienten durchgeführt. Für diese lagen zu allen fünf Messzeitpunkten eine korrekt durchgeführte FEV1-Selbstmessung sowie ein vollständig erhobener Symptom-Score vor. Zur Analyse der sekundären Endpunkte wurde, aufgrund fehlender Werte, mit geringeren Patientenzahlen gerechnet (vgl. Tabelle 4 - 6).

In die Betrachtung der Veränderung sekundärer Endpunkte über den Zeitraum der Studie (siehe Kapitel 3.3) wurden nur solche Patienten einbezogen, für die sowohl zu Beginn (Tag 0) als auch zum Ende der Studie (Tag 28) die jeweiligen Parameter vorlagen:

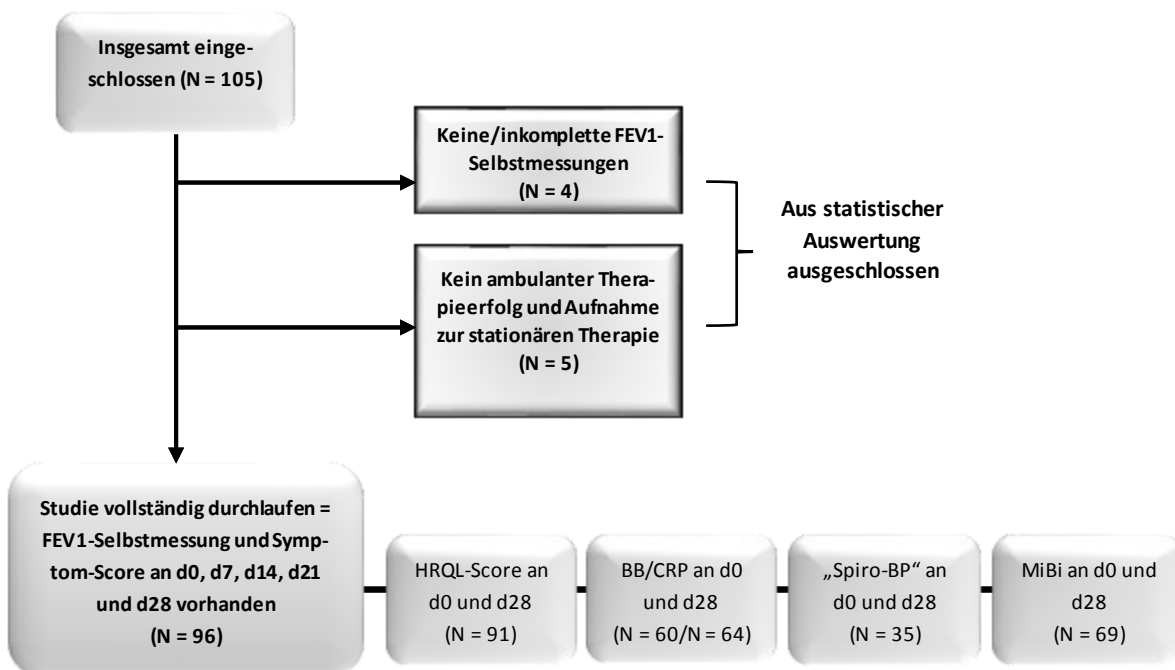


Abbildung 2: Übersicht über die Patientenkohorte

3.2 Die Ausgangscharakteristika der Patientenkohorte

Tabelle 4 zeigt die Baseline-Charakteristika der in die statistische Auswertung eingegangenen Patienten. Von 96 Patienten waren 50 (52,1 %) weiblich, der Altersmedian lag bei 28,5 (\pm 11,5 SD), wobei 10 Patienten (10,4 %) jünger als 18 Jahre alt waren. Der Anteil der unter 18-Jährigen war in der Gruppe der stationär behandelten Patienten höher (1 (2,4 %) ambulant versus 9 (16,7 %) stationär, $p = 0,039$). Der Großteil der Patienten in beiden Gruppen war homozygoter Träger der F508del-Mutation. Häufigste krankheitsassoziierte Begleiterkrankungen waren die exokrine Pankreasinsuffizienz (92,7 %) und der CF-bezogene Diabetes mellitus (39,6 %), wobei in der stationären Gruppe eine höhere Patientenzahl pankreasinsuffizient war (36 (85,7 %) ambulant versus 53 (98,1 %) stationär, $p = 0,041$). 62,5 % der Patienten zeigten eine chronische Atemwegsinfektion mit dem Bakterium *Pseudomonas aeruginosa*, 42,7 % eine mit *Staphylococcus aureus*. Die chronische Atemwegsbesiedelung mit *Staphylococcus aureus* war in der ambulanten Patientengruppe signifikant höher ($p = 0,003$). Die pulmonale Dauertherapie beinhaltete bei 83,3 % der eingeschlossenen Patienten eine Therapie mit Glukokortikoiden, 75 % der Patienten erhielten eine Dauerantibiose. Die häufigsten in der pulmonalen Dauertherapie eingesetzten Antibiotika waren Azithromycin (35,9 %) und inhalatives Colistin (35,0 %).

Im Hinblick auf den Krankheitsverlauf der letzten zwei Jahre zeigte sich eine mediale Exazerbationsrate von 4 (\pm 4 SD) Exazerbationen und eine mediale Hospitalisationsrate von 3 (\pm 4 SD) Hospitalisationen. Die Differenz (Δ) des mittleren FEV1-Wertes der letzten zwei Jahre (Δ FEV1 = M Jahr1 - M Jahr2) zeigte einen medialen Abfall der FEV1 von -6,9 % (\pm 14,7 SD). Während sich bei der Exazerbationsrate der letzten zwei Jahre keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen ambulant und stationär behandelten Patienten fanden, zeigte sich in der stationären Gruppe eine signifikant höhere Hospitalisationsrate ($p = 0,011$) sowie ein stärkerer Abfall der Δ FEV1 in den vergangenen zwei Jahren ($p = 0,004$).

Bei der ersten, an Tag 0 vor Therapiebeginn der PEx durchgeführten FEV1-Selbstmessung, ergab sich ein medialer FEV1-Wert von 1,3 l/s (\pm 0,8 SD). In der ambulanten Therapiegruppe lag dieser Wert etwas über dem der Gesamtkohorte (1,4 l/s (\pm 0,8 SD)), in der stationären etwas darunter (1,1 l/s (\pm 0,6)). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,001$). Signifikante Unterschiede zeigten sich auch bei den FEV1-Messungen in der „Spiro-BP“ sowie bei den weiteren Lungenfunktionsparametern FVC, MEF 25, MEF 25/75, die allerdings an Tag 0 zusätzlich nur bei 59 der Patienten durchgeführt werden konnten (vgl. Tabelle 4). Im Symptom-Score nach Bilton et al. hingegen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen gezeigt werden.

Tabelle 3: Übersicht über die Baseline-Charakteristika^a

Baseline-Charakteristika	Alle Patienten (N = 96)	Ambulante Patienten (N = 42)	Stationäre/Heim-IV Pati- enten (N = 54)	p-Werte ^b
Geschlecht: weiblich	50 (52,1)	22 (52,4)	28 (51,9)	ns
Alter (Jahre)	28,5 ± 11,5 (8,8 - 57,9)	29,2 ± 11,4 (17,5 - 57,9)	26,95 ± 11,53 (8,8 - 57,0)	ns
Alter < 18 Jahre	10 (10,4)	1 (2,4)	9 (16,7)	p = 0,039*
BMI (kg/m ²)	19,9 ± 3,7 (12,2 - 33,7)	20,4 ± 3,9 (14,3 - 33,7)	19,15 ± 3,11 (12,2 - 28,8)	p = 0,001***
Genotyp:				
F508del homozygot	56 (58,3)	24 (57,1)	32 (59,3)	ns
F508del heterozygot	28 (29,2)	15 (35,7)	13 (24,1)	ns
Nicht identifiziert	10 (10,4)	0 (0,0)	2 (3,7)	ns
Andere	2 (2,1)	3 (7,1)	7 (13,0)	ns
Diabetes mellitus Typ 3c	38 (39,6)	15 (35,7)	23 (42,6)	ns
Exokrine Pankreasinsuffizienz	89 (92,7)	36 (85,7)	53 (98,1)	p = 0,041*
Chronische Atemwegsinfektion:				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	60 (62,5)	23 (54,8)	37 (68,5)	ns
<i>Staphylococcus aureus</i>	41 (42,7)	25 (59,5)	16 (29,6)	p = 0,003**
Pulmonale Dauertherapie:				
Dauerantibiose	72 (75,0)	30 (71,4)	42 (77,8)	ns
Steroide	80 (83,3)	32 (76,2)	48 (88,9)	ns
Hospitalisationen der letzten 2 Jahre	3 ± 4 (0 - 17)	2 ± 3 (0 - 11)	4 ± 4 (0 - 17)	p = 0,011**
Exazerbationen in letzten 2 Jahren	4 ± 4 (0 - 18)	4 ± 3 (0 - 14)	4 ± 4 (0 - 18)	ns
ΔFEV1 der letzten 2 Jahre:	(N = 82)	(N = 33)	(N = 49)	
ΔFEV1 in %	-6,9 ± 14,7 (-58,5 - 28,9)	-4,1 ± 11,5 (-21,9 - 28,9)	-8,7 ± 15,1 (-58,5 - 13,9)	p = 0,004**
FEV1-Selbstmessung (l/s)	1,3 ± 0,8 (0,4 - 3,2)	1,4 ± 0,8 (0,7 - 3,9)	1,1 ± 0,6 (0,4 - 3,1)	p = 0,001***
Punkte im Symptom-Score	4 ± 1 (3 - 6)	4 ± 1 (3 - 6)	5 ± 1 (3 - 6)	ns
Lungenfunktion (Spiro-BP):				
	(N = 59)	(N = 34)	(N = 25)	
FEV1 (l/s)	1,4 ± 0,9 (0,5 - 3,7)	1,9 ± 0,9 (0,7 - 3,7)	1,1 ± 0,6 (0,5 - 3,0)	p < 0,001***
FVC (l)	2,6 ± 1,0 (1,1 - 5,7)	2,9 ± 1,0 (1,5 - 5,6)	2,2 ± 0,8 (1,1 - 4,1)	p < 0,001***
MEF 25 (l/s)	0,3 ± 0,3 (0,1 - 1,4)	0,3 ± 0,4 (0,1 - 1,4)	0,2 ± 0,3 (0,1 - 1,3)	p = 0,012**
MEF 25/75 (l/s)	0,7 ± 0,8 (0,2 - 3,3)	0,8 ± 1,0 (0,3 - 3,3)	0,6 ± 0,6 (0,2 - 2,4)	p = 0,003**
Labor:				
	(N = 83)	(N = 29)	(N = 54)	
CRP (mg/l)	20,3 ± 31,7 (0,3 - 177,5)	15,4 ± 21,5 (0,3 - 72,0)	21,1 ± 35,3 (0,8 - 177,5)	ns
Leukozyten (/nl)	13,1 ± 5,1 (4,1 - 29,3)	11,0 ± 3,9 (5,2 - 18,8)	13,6 ± 5,2 (4,1 - 29,3)	p = 0,004**
Lebensqualität-Items (in %):				
	(N = 91)	(N = 40)	(N = 51)	
KÖR	42 ± 25 (0 - 92)	56 ± 24 (17 - 92)	33 ± 21 (0 - 67)	p < 0,001***
ENE	33 ± 18 (0 - 75)	38 ± 18 (0 - 75)	33 ± 18 (0 - 75)	ns
PSY	67 ± 18 (17 - 100)	73 ± 17 (20 - 100)	60 ± 19 (17 - 93)	p = 0,018*
SOZ	56 ± 18 (22 - 100)	61 ± 21 (22 - 100)	50 ± 15 (22 - 100)	ns
TAG	58 ± 26 (0 - 100)	67 ± 24 (17 - 100)	56 ± 26 (0 - 100)	ns
BLD	67 ± 25 (22 - 100)	67 ± 24 (22 - 100)	44 ± 24 (22 - 100)	p = 0,001***
ESS	78 ± 24 (11 - 100)	89 ± 22 (11 - 100)	78 ± 25 (11 - 100)	p = 0,049*
THE	56 ± 18 (11 - 100)	56 ± 18 (11 - 100)	56 ± 18 (11 - 89)	ns
SGE	33 ± 22 (0 - 100)	39 ± 25 (0 - 100)	33 ± 20 (0 - 78)	p = 0,042*
GEW	67 ± 38 (0 - 100)	44 ± 19 (11 - 78)	28 ± 19 (0 - 72)	p = 0,041*
RES	39 ± 20 (0 - 78)	89 ± 15 (44 - 100)	78 ± 22 (22 - 100)	p = 0,004**
GAS	89 ± 20 (22 - 100)	100 ± 36 (0 - 100)	67 ± 39 (0 - 100)	ns
Mikrobiologie:				
	(N = 93)	(N = 39)	(N = 54)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	57 (61,3)	21 (53,9)	36 (66,7)	ns
<i>Staphylococcus aureus</i>	44 (47,3)	27 (69,2)	17 (31,5)	p < 0,001***
Pilze der unteren Atemwege	73 (78,5)	26 (66,7)	47 (87,0)	p = 0,018*
Exazerbationstherapie:				
Therapiedauer (d)	14 ± 5 (10 - 28)	14 ± 7 (10 - 28)	14 ± 4 (10 - 28)	ns
Kombinierte antibiotische Therapie	62 (64,6)	9 (21,4)	53 (98,1)	p < 0,001***
Intravenöse Antibiose	54 (56,3)	0 (0,0)	54 (100,0)	p < 0,001***
Orale Antibiose	43 (44,8)	39 (92,9)	5 (9,3)	p < 0,001***
Inhalative Antibiose	20 (20,8)	12 (28,6)	8 (14,8)	ns
Steroidtherapie	38 (39,6)	6 (14,3)	32 (59,3)	p < 0,001***
Antifungale Therapie	26 (27,1)	0 (0,0)	26 (48,1)	p < 0,001***

^a Die Daten werden in der Form **Median ± SD (Min - Max)** oder **Anzahl (%)** dargestellt.

^b Die p-Werte beziehen sich auf die Signifikanzen zwischen den Gruppen „ambulant“ und „stationär“.

* = Signifikanz auf dem Niveau von ≤ 0,05. ** = Signifikanz auf dem Niveau von ≤ 0,01. *** = Signifikanz auf dem Niveau von ≤ 0,001. ns = keine statistische Signifikanz.

Der Median für die erreichte Punktzahl im Score lag bei 4/6 Punkten, Minimum und Maximum lagen bei 3/6 und 6/6 Punkten. Die am häufigsten angegebenen Beschwerden im Score waren „Vermehrter Husten“ (92,7 %) und „Veränderungen des Sputums“ (92,7 %), gefolgt von „Müdigkeit/Abgeschlagenheit“ (83,3 %) und „Vermehrte Dyspnoe“ (82,3 %). Etwas seltener lag ein „FEV1-Abfall > 10 %“ zu Beginn der PEx-Therapie vor (61,5 %). Am seltensten angegeben wurde ein „Appetits- oder Gewichtsverlust“ (45,8 %). Bei 83 Patienten konnte an Tag 0 eine Blutentnahme durchgeführt und die Entzündungsmarker CRP und Leukozyten bestimmt werden. Der mediale Wert für das CRP lag bei 20,3 mg/dl (\pm 31,7 SD), für die Leukozytenzahl bei 13,1/nl (\pm 5,1 SD). In der stationären Gruppe zeigten sich, im Vergleich zur ambulanten Gruppe sowie zur Gesamtkohorte, im Median höhere Entzündungsparameter. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte hier aber nur für die Zahl der Leukozyten gezeigt werden ($p = 0,004$). HRQL-Fragebögen wurden für 91 Patienten ausgewertet, besonders niedrige Score-Werte fanden sich hier vor allem bei den Items „Energie (ENE)“ (33 % \pm 18 SD) und „Subjektive Gesundheitseinschätzung (SGE)“ (33 % \pm 22 SD). Im Vergleich der beiden Gruppen zeigten sich in sieben der zwölf Score-Items statistisch signifikant schlechtere Score-Werte in der stationären Kohorte (vgl. Tabelle 4). Vor allem für die Items „Körperliches Wohlbefinden (KÖR)“, „Körperbild (BLD)“ und „Respiratorische Symptome (RES)“ fanden sich hoch-signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

In den an Tag 0 entnommenen Proben für die Mikrobiologie konnte am häufigsten *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen werden (61,3 %). Als zweithäufigster Keim fand sich *Staphylococcus aureus* in 47,3 % der Fälle; dieser wurde im Vergleich signifikant häufiger in der ambulanten Kohorte nachgewiesen ($p < 0,001$). Pilze der unteren Atemwege waren bei 78,5 % aller Patienten, in der Gruppe der stationär behandelten Patienten bei 87,0 % und in der ambulanten Gruppe bei 66,7 % zu finden ($p = 0,018$).

Die Dauer der PEx betrug im Median 14 Tage (\pm 5 SD); bei einer Mindesttherapiedauer von 10 Tagen und einer maximalen Therapiedauer von 28 Tagen (= Studienende). Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen „ambulant“ und „stationär“. Stationär behandelte Patienten bekamen in 100 % eine intravenöse Antibiotikatherapie. In 98,1 % handelte es sich dabei um eine Kombinationstherapie von zwei oder mehreren Antibiotika. Die häufigsten intravenös verabreichten Antibiotika waren Tobramycin (36,5 %), Meropenem (26,0 %), Piperacillin/Tazobactam (20,8 %), Ceftazidim (19,8 %) und Colistin (16,7 %). Die am häufigsten verabreichten Kombinationen bestanden aus Tobramycin plus Ceftazidim (18,3 %), Tobramycin plus Piperacillin/Tazobactam (15,5 %) und Tobramycin plus Meropenem (14,1 %). Fünf (9,3 %) der stationär behandelten Patienten erhielten zusätzlich eine orale antibiotische Therapie. Drei dieser

Patienten erhielten die oralen Antibiotika im Anschluss an die intravenöse Therapie, zwei der Patienten im Verlauf ergänzend zu dieser.

Ambulant behandelte Patienten bekamen in 92,9 % eine orale Antibiotikatherapie. Drei (7,1 %) der Patienten in der ambulanten Gruppe erhielten lediglich eine inhalative PEx-Therapie. Die am häufigsten in der oralen Therapie verwendeten Antibiotika waren die Fluorchinolone Levofloxacin (17,7 %) und Ciprofloxacin (10,4 %) (vgl. Abbildung 3). Im Vergleich zur stationären Gruppe erhielten in der ambulanten Gruppe nur 21,4 % der Patienten eine kombinierte Antibiotikatherapie ($p < 0,001$). In der Mehrzahl der Fälle (bei sieben von neun Patienten) handelte es sich dabei um eine Kombination aus einem oralen Antibiotikum plus einem inhalativen Antibiotikum. Seltener (zwei von neun Patienten) war eine Kombination aus zwei oralen Antibiotika.

Bei 20,8 % der Patienten wurden inhalative Antibiotika in der PEx-Therapie eingesetzt. Die am häufigsten verwendeten inhalativen Antibiotika waren Levofloxacin (6,3 %) und Colistin (6,3 %). Etwas seltener wurden Tobramycin (4,2 %), Aztreonam (3,1 %) und Ceftazidim (1,0 %) inhalativ eingesetzt (vgl. Abbildung 3). In der stationären Gruppe erhielten acht Patienten (14,8 %) eine inhalative antibiotische Therapie. Bei vier dieser Patienten wurde die inhalative Antibiotikatherapie im Anschluss an die intravenöse Antibiotikatherapie begonnen. Alle vier Patienten erhielten inhalativ Colistin. Die anderen vier stationär behandelten Patienten bekamen die inhalative Antibiotikatherapie parallel zur intravenösen. In der ambulanten Kohorte erhielten zwölf Patienten (28,6 %) eine inhalative Antibiotikatherapie. Drei dieser Patienten erhielten eine reine inhalative PEx-Therapie, ohne den Einsatz eines zusätzlichen oralen Antibiotikums. Die anderen neun Patienten bekamen die inhalativen Antibiotika in Kombination mit der oralen Antibiose (acht Patienten) bzw. im Anschluss an diese (ein Patient) verabreicht. Zwischen den beiden Gruppen „ambulant“ und „stationär“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Einsatz inhalativer Antibiotika ($p > 0,05$). Bei neun der stationär behandelten Patienten wurde die Therapie im Verlauf aufgrund

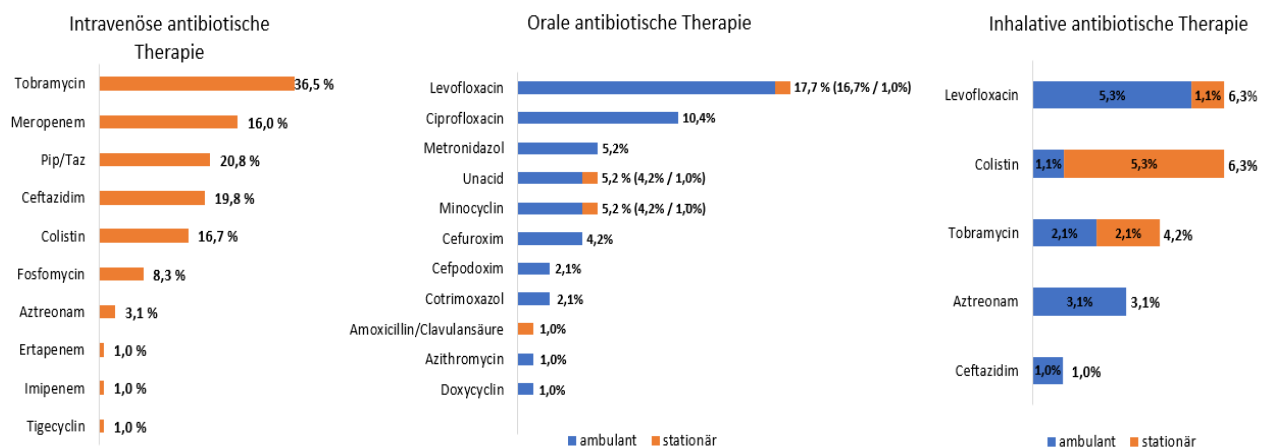


Abbildung 3: Übersicht über die antibiotische PEx-Therapie

von Nicht-Ansprechen bzw. Unverträglichkeiten umgestellt. Bei vier dieser Patienten wurde nur ein Antibiotikum in der intravenösen Kombinationstherapie ausgetauscht; bei den restlichen fünf Patienten erfolgte eine komplette Umstellung der intravenösen Kombinationstherapie. In 11,5 % der Fälle wurde die initiale antibiotische Therapie im Verlauf durch weitere Antibiotika ergänzt – eine Therapieergänzung fand häufiger in der stationären Gruppe statt ($p = 0,001$).

In 39,6 % wurden im Rahmen der PEx-Therapie zusätzliche Steroide verabreicht. Bei den stationär behandelten Patienten war der Anteil mit zusätzlicher Steroidtherapie signifikant höher als in der ambulanten Kohorte (ambulant 14,3 % versus stationär 59,3 %; $p < 0,001$).

In der stationären Gruppe wurden 48,1 % der Patienten begleitend antifungal behandelt. Am häufigsten wurde dabei oral mit Fluconazol (22,2 %), inhalativ/oral mit Amphotericin B (16,7 %) und oral mit Caspofungin (11,1 %) therapiert. In der ambulanten Gruppe erhielt kein Patient eine die PEx-Therapie begleitende antifungale Therapie.

3.3 Verlaufsbeobachtungen

3.3.1 Veränderungen von Tag 0 zu Tag 28

Im folgenden Abschnitt soll eine Darstellung der Veränderungen primärer (FEV₁, Symptom-Score) und sekundärer (HRQL-Score, CRP/Leukozyten etc.) Endpunkte von Einschluss in die Studie (Tag 0) zum Follow-up an Tag 28 erfolgen. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die erhobenen Parameter an Tag 0 und Tag 28 und über signifikante Änderungen zwischen diesen beiden Messpunkten. In die Analyse eingegangen sind nur Fälle, bei welchen an Tag 0 und an Tag 28 ein gemessener Wert für den jeweiligen Parameter vorlag. In der FEV₁-Selbstmessung zeigte sich eine signifikante Veränderung der Werte von einer medialen FEV₁ von 1,3 l/s ($\pm 0,8$ SD) an Tag 0 zu einer medialen FEV₁ von 1,4 l/s ($\pm 0,6$ SD) an Tag 28 ($p < 0,001$). Im Symptom-Score fand sich ein signifikanter Abfall von im Median 4/6 Punkten an Tag 0 zu im Median 1/6 Punkten an Tag 28. Etwas detaillierter zeigt sich dieser Sachverhalt in Abbildung 4. Dort wird der prozentuale Anteil der Punkte im Symptom-Score an Tag 0 (graue Balken) und Tag 28 (schwarze Balken) dargestellt. Es zeigt sich, dass an Tag 0 der Großteil der Patienten einen Wert von 4/6 Punkte im Score aufweist. An Tag 28 zeigt der größte Patientenanteil einen Score-Wert von 0/6 Punkten. Eine signifikante Veränderung zeigte sich auch in der Verlaufsbeobachtung des CRP, welches bei 64 Patienten zu beiden Zeitpunkten bestimmt werden konnte. Der initiale CRP-Wert lag an Tag 0 im Median bei 21,1 mg/l ($\pm 33,1$ SD) und an Tag 28 bei 11,5 mg/l ($\pm 27,5$ SD). Diese Veränderung

Tabelle 4: Outcome Tag 0 - Tag 28

	d0 Median ± SD (Min - Max)	d28 Median ± SD (Min - Max)	p-Wert ^f
FEV1- Selbstmessung in l/s ^a	1,3 ± 0,8 (0,4 - 3,2)	1,4 ± 0,6 (0,4 - 4,8)	p < 0,001***
Symptom-Score in Punkten ^a	4 ± 1 (3 - 6)	1 ± 2 (0 - 6)	p < 0,001***
<u>Entzündungsmarker:^b</u>			
CRP (mg/l)	21,1 ± 33,1 (0,3 - 177,5)	11,5 ± 27,5 (0,3 - 195,6)	p < 0,001***
Leukozyten (/nl)	12,7 ± 5,1 (4,1 - 29,3)	11,9 ± 5,4 (2,4 - 25,5)	ns
<u>„Spiro-BP“:^c</u>			
FEV1 (l/s)	1,5 ± 0,8 (0,5 - 3,7)	1,7 ± 0,9 (0,5 - 3,7)	ns
FEV1 (%vS)	43 ± 20,4 (16 - 101)	52,5 ± 21 (17 - 107)	p < 0,001***
FVC (l)	2,6 ± 1,0 (1,1 - 5,6)	2,8 ± 1,1 (0,9 - 5,9)	ns
MEF 25 (l/s)	0,1 ± 0,4 (0,1 - 1,4)	0,3 ± 0,4 (0,1 - 1,8)	p = 0,046*
MEF 25/75 (l/s)	0,7 ± 0,8 (0,2 - 3,2)	0,8 ± 0,8 (0,2 - 3,8)	ns
<u>Items im HRQL-Score in %:^d</u>			
KÖR	42 ± 25 (0 - 92)	58 ± 26 (0 - 100)	p < 0,001***
ENE	33 ± 18 (0 - 75)	50 ± 19 (8 - 100)	p < 0,001***
PSY	67 ± 18 (17 - 100)	73 ± 19 (20 - 100)	p < 0,001***
SOZ	56 ± 18 (22 - 100)	56 ± 18 (11 - 100)	ns
TAG	58 ± 26 (0 - 100)	67 ± 24 (8 - 100)	ns
BLD	67 ± 25 (22 - 100)	67 ± 23 (11 - 100)	ns
ESS	78 ± 24 (11 - 100)	100 ± 20 (11 - 100)	p < 0,001***
THE	56 ± 18 (11 - 100)	56 ± 17 (11 - 100)	p = 0,011**
SGE	33 ± 22 (0 - 100)	44 ± 21 (0 - 89)	p = 0,001***
RES	39 ± 20 (0 - 78)	56 ± 20 (0 - 89)	p < 0,001***
GAS	89 ± 20 (22 - 100)	78 ± 18 (33 - 100)	ns
GEW	67 ± 38 (0 - 100)	100 ± 32 (0 - 100)	p = 0,002**
BMI (kg/m ²) ^e	19,8 ± 3,7 (12,8 - 33,7)	20,0 ± 3,7 (13,1 - 34,2)	p = 0,009**

^a Alle Patienten (N = 96)

^b Werte für CRP (N = 64) und Leukozyten (N = 60) an d0 und d28 vorhanden

^c Große Lungenfunktion an d0 und d28 vorhanden (N = 36)

^d Angaben im HRQL-Score an d0 und d28 vorhanden (N = 91)

^e BMI-Wert an d0 und d28 vorhanden (N = 67)

^f* = Signifikanz auf dem Niveau von ≤ 0,05. ** = Signifikanz auf dem Niveau von ≤ 0,01. *** = Signifikanz auf dem Niveau von ≤ 0,001. ns = keine statistische Signifikanz.

war auf dem Niveau $p < 0,001$ signifikant. Abbildung 5 stellt die Veränderungen des CRP-Wertes von Tag 0 zu Tag 28 graphisch dar. Keine signifikante Änderung zeigte sich in der Anzahl der Leukozyten. Im Median lag die Leukozytenzahl an Tag 0 bei 12,7/nl ($\pm 5,1$ SD) und an Tag 28 bei 11,9/nl ($\pm 5,4$ SD). Eine Spiro-BP konnte bei 36 Patienten an Tag 0 sowie an Tag 28 durchgeführt werden. Dabei zeigten sich – im Unterschied zu den FEV1-Selbstmessungen – keine Signifikanzen für die FEV1 in l/s. Allerdings konnte nach Umrechnung der FEV1-Werte in die Einheit „% vom Sollwert“ (%vS) eine signifikante Veränderung von Tag 0 zu Tag 28 gezeigt werden ($p < 0,001$). Keine signifikanten Veränderungen über den Studienzeitraum ergaben sich für die Parameter FVC und MEF 25/75. Eine schwach signifikante Änderung fand sich für den MEF 25 ($p = 0,046$). Bei 91 Patienten konnte zu beiden Zeitpunkten der HRQL-Score erhoben werden. Es zeigten sich signifikante Änderungen bei acht der zwölf Items des Scores (vgl. Tabelle 5). Dabei fand en sich für alle diese acht Items an Tag 28 bessere Score-Werte als an Tag 0. Hoch signifikante Ergebnisse

zeigten sich für die Veränderungen in den Items „Körperliches Wohlbefinden (KÖR)“, „Energie (ENE)“, „Psychisches Wohlbefinden (PSY)“, „Essstörungen (ESS)“ und „Respiratorische Symptome (RES)“. Bei 67 Patienten konnte der BMI bei Studienbeginn und bei dem Follow-up an Tag 28 bestimmt werden. Der mediale BMI lag für diese Patienten an Tag 0 bei $19,8 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 3,7$ SD). Ein Anstieg auf einen medialen BMI von $20,0 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 3,7$ SD) an Tag 28 erwies sich als statistisch signifikant ($p = 0,009$).

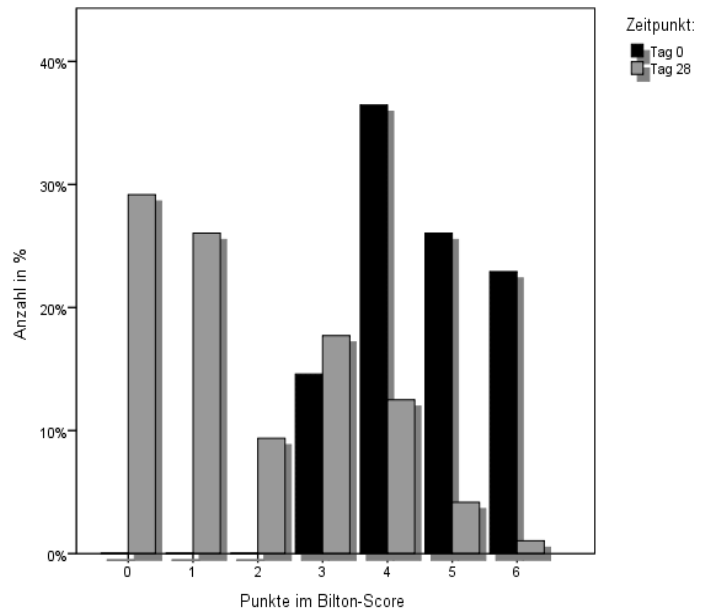


Abbildung 4: Punkte im Symptom-Score an Tag 0 und Tag 28

Für 69 Patienten konnten Sputumproben bzw. Rachenabstriche an Tag 0 sowie an Tag 28 gewonnen werden. Abbildung 6 gibt einen Überblick über das Keimspektrum an Tag 0 (dunkelrote Balken) und Tag 28 (hellrote Balken). Als häufigste Keime konnten an Tag 0, wie auch an Tag 28, *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* nachgewiesen werden. *Pseudomonas aeruginosa* fand sich an Tag 0 bei 61 % und an Tag 28 bei 57 % der Patienten. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). *Staphylococcus aureus* fand sich an Tag 0 bei 42 % der Patienten und an Tag 28 bei 32 %. Dieser Unterschied zeigte sich als statistisch signifikant ($p = 0,035$). Weiterhin wurden häufig Keime der Spezies *Achromobacter* (d0 bei 16 %; d28 bei 17,5 %) und das Bakterium *Stenotrophomonas maltophilia* (d0 bei 7,2 %; d28 bei 8,7 %) nachgewiesen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Tag 0 und Tag 28 konnten für diese beiden Keime nicht gezeigt werden. Bei etwa 50 % der Patienten konnten an Tag 0 und Tag 28 „Pilze der unteren

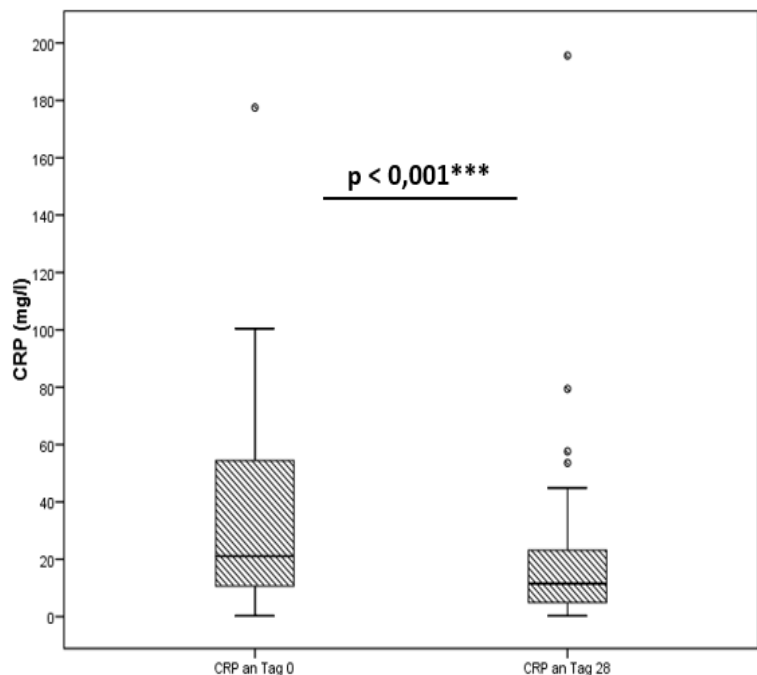


Abbildung 5: CRP an Tag 0 und Tag 28

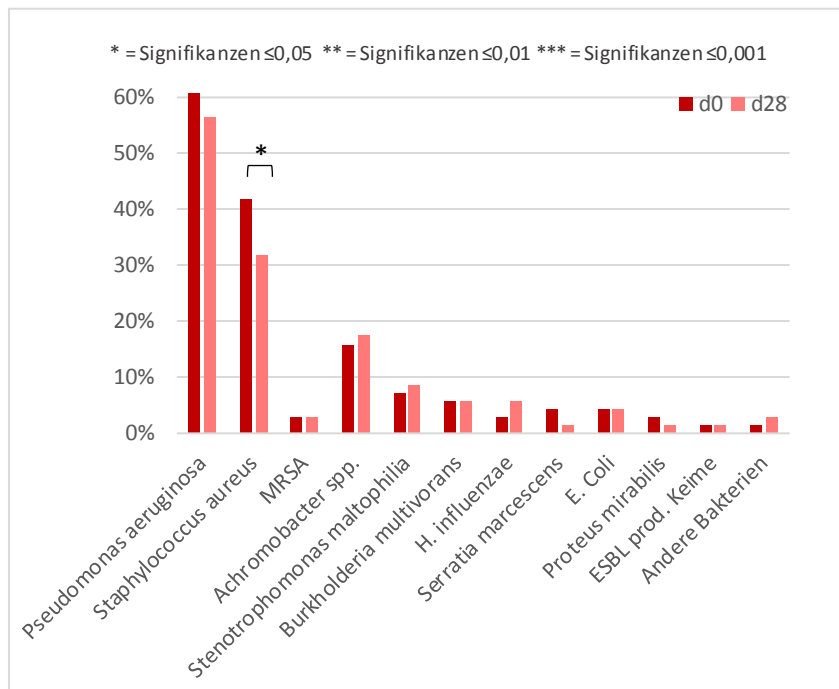


Abbildung 6: Bakteriellies Spektrum an Tag 0 und Tag 28

28 in 13 %. Auch hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tag 0 und Tag 28 ($p > 0,05$).

Atemwege“ nachgewiesen werden (d0 bei 52 %; d28 bei 51 %; $p > 0,05$). Zu den am häufigsten nachgewiesenen Pilzspezies gehörten Sprosspilze und Aspergillen. Sprosspilze konnten an Tag 0 bei 68 % und an Tag 28 bei 73 % der Patienten nachgewiesen werden. Statistisch war dieser Unterschied nicht signifikant ($p > 0,05$). Aspergillen konnten an Tag 0 in 19 % der Fälle nachgewiesen werden, an Tag

3.3.2 Ambulante und stationäre Kohorte bei Studienende

Tabelle 6 zeigt eine Übersicht über die Ergebnisse des Follow-up an Tag 28 in den beiden Gruppen „ambulant“ und „stationär“. Wie bei Studienbeginn (vgl. Tabelle 4), zeigt sich in der ambulanten Gruppe ein im Median höherer FEV1-Wert als in der stationären Gruppe (ambulant 1,9 l/s ($\pm 0,9$ SD); stationär 1,2 l/s ($\pm 0,8$ SD); $p = 0,002$). Im Symptom-Score lag der mediale Score-Wert in der ambulanten Gruppe bei 1/6 Punkten (± 1 SD) und in der stationären bei 2/6 Punkten (± 2 SD). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,025$). Der Großteil der Patienten in der ambulanten sowie in der stationären Gruppe zeigte an Tag 28 einen Score-Wert von 0/6 Punkten (ambulant 33 %; stationär 26 %). In der ambulanten Gruppe wurde an Tag 28 am häufigsten noch von „Vermehrtem Husten“ (42,9 %) und „Sputumveränderungen“ (33,3 %) berichtet. In der stationären Gruppe wurden am meisten Punkte für „FEV1-Abfall > 10 %“ (40,7 %) sowie „Sputumveränderungen“ und „Dyspnoe“ (beide je 38,9 %) vergeben.

Die Entzündungsmarker CRP und Leukozyten konnten an Tag 28 bei 29 der ambulant und 40 der stationär therapierten Patienten bestimmt werden. Bei dem Entzündungsprotein CRP zeigte sich in der ambulanten Gruppe an Tag 28 ein medialer CRP-Wert von 7,1 mg/l ($\pm 12,1$ SD). In der stationären Therapiegruppe lag der mediale Wert bei 15,6 mg/l ($\pm 33,2$ SD). Hier zeigt sich kein

Tabelle 6: Follow-up an Tag 28 - ambulant versus stationär

	Ambulant	Stationär	p-Wert ^g
	Median ± SD (Min - Max)	Median ± SD (Min - Max)	
FEV1- Selbstmessung in l/s ^a	1,9 ± 0,9 (0,9 - 4,8)	1,2 ± 0,8 (0,4 - 3,8)	p = 0,002**
Symptom-Score in Punkten ^a	1 ± 1 (0 - 5)	2 ± 2 (0 - 6)	p = 0,025*
<u>Entzündungsmarker:</u> ^b			
CRP (mg/l)	7,1 ± 12,1 (0,3 - 45,0)	15,6 ± 33,2 (0,3 - 195,3)	ns
Leukozyten (/nl)	10,4 ± 3,9 (2,4 - 18,6)	13,7 ± 5,7 (2,8 - 25,5)	p = 0,013*
<u>„Spiro-BP“:</u> ^c			
FEV1 (l/s)	1,7 ± 0,8 (0,6 - 3,7)	1,5 ± 0,8 (0,4 - 3,7)	ns
FVC (l)	3,0 ± 1,1 (1,5 - 5,9)	2,8 ± 1,1 (0,9 - 5,9)	ns
MEF 25 (l/s)	0,3 ± 0,4 (0,1 - 1,8)	0,3 ± 0,3 (0,1 - 1,0)	ns
MEF 25/75 (l/s)	0,7 ± 0,8 (0,3 - 3,8)	0,7 ± 0,7 (0,2 - 2,4)	ns
<u>Items im HRQL-Score in %:</u> ^d			
KÖR	67 ± 23 (13 - 100)	46 ± 26 (0 - 92)	p < 0,001***
ENE	50 ± 20 (8 - 100)	50 ± 19 (8 - 83)	ns
PSY	73 ± 18 (20 - 100)	67 ± 19 (27 - 100)	ns
SOZ	61 ± 19 (11 - 100)	56 ± 17 (22 - 94)	ns
TAG	67 ± 19 (17 - 100)	53 ± 25 (8 - 100)	p = 0,007**
BLD	67 ± 22 (22 - 100)	56 ± 23 (11 - 100)	p = 0,013*
ESS	100 ± 13 (44 - 100)	78 ± 22 (11 - 100)	p = 0,002**
THE	56 ± 14 (33 - 89)	56 ± 19 (11 - 100)	ns
SGE	44 ± 19 (11 - 78)	44 ± 22 (0 - 89)	ns
RES	56 ± 19 (11 - 83)	56 ± 22 (0 - 89)	ns
GAS	89 ± 16 (44 - 100)	78 ± 19 (33 - 100)	p = 0,020*
GEW	100 ± 27 (0 - 100)	67 ± 35 (0 - 100)	p = 0,037*
BMI (kg/m ²) ^e	20,6 ± 3,8 (17,8 - 16,4)	19,6 ± 3,3 (13,1 - 28,6)	p = 0,018*
	N (%)	N (%)	
<u>Mikrobiologie:</u> ^f			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17 (56,7)	24 (58,5)	ns
<i>Staphylococcus aureus</i>	14 (46,7)	8 (19,5)	p = 0,029*
Pilze der unteren Atemwege	20 (66,7)	33 (80,5)	ns

^a Ambulante Gruppe N = 41 / Stationäre Gruppe N = 54

^b Ambulante Gruppe N = 29 / Stationäre Gruppe N = 40

^c Ambulante Gruppe N = 25 / Stationäre Gruppe N = 28

^d Ambulante Gruppe N = 40 / Stationäre Gruppe N = 51

^e Ambulante Gruppe N = 30 / Stationäre Gruppe N = 38

^f Ambulante Gruppe N = 30 / Stationäre Gruppe N = 41

^g* = Signifikanz auf dem Niveau von ≤ 0,05. ** = Signifikanz auf dem Niveau von ≤ 0,01. *** = Signifikanz auf dem Niveau von ≤ 0,001. ns = keine statistische Signifikanz.

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Leukozytenzahl lag in der ambulanten Gruppe an Tag 28 bei 10,4/nl (± 3,9 SD), in der stationären bei 13,7/nl (± 5,7 SD). Statistisch war dieser Unterschied signifikant (p = 0,013).

Eine „Spiro-BP“ konnte für 25 der Patienten in der ambulanten und für 28 Patienten in der stationären Therapiegruppe durchgeführt werden. Hierbei zeigten sich zwischen den beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Lungenfunktionsparameter FEV1, FVC, MEF 25 und MEF 25/75.

Bei 40 Patienten in der ambulanten Gruppe und für 51 Patienten in der stationären Gruppe konnte an Tag 28 der HRQL-Fragebogen erhoben werden. Dabei zeigten sich in der ambulanten Gruppe

für alle Items des Fragebogens höhere Score-Werte als in der stationären Therapiegruppe. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich bei sechs der zwölf Score-Items (KÖR, TAG, BLD, ESS, GAS und GEW). Besonders signifikante Ergebnisse zeigten sich insbesondere bei den Items „Körperliches Wohlbefinden (KÖR)“, „Alltagsleben (TAG)“ und „Essstörungen (ESS)“ (vgl. Tabelle 6). Besonders niedrige Score-Werte zeigten sich in der ambulanten als auch in der stationären Gruppe für die Items „Energie (ENE)“ und „Subjektive Gesundheitseinschätzung (SGE)“.

Für 30 ambulant therapierte und 38 stationär therapierte Patienten konnte ein BMI-Wert an Tag 28 der Studie bestimmt werden. In der ambulanten Gruppe lag der mediale BMI bei 20,6 kg/m² (\pm 3,8 SD), in der stationären Gruppe lag er bei 19,6 kg/m² (\pm 3,3 SD). Dieser Unterschied war auf dem Niveau $p = 0,018$ signifikant.

Bei 30 Patienten der ambulanten und 41 Patienten der stationären Gruppe konnte an Tag 28 ein Mikrobiologiebefund aus Sputum oder Rachenabstrich erhoben werden. Dabei zeigte sich sowohl in der ambulanten als auch in der stationären Gruppe eine Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* in > 50 % der Fälle. Zwischen den Gruppen zeigte sich hier aber kein signifikanter Unterschied. Bei 80,5 % der Fälle in der stationären und bei 66,7 % der Fälle in der ambulanten Gruppe fanden sich „Pilze der unteren Atemwege“ im Mikrobiologiebefund. Statistisch war dieser Unterschied nicht signifikant. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich in der Besiedelung mit *Staphylococcus aureus* ($p = 0,029$): In der ambulanten Therapiegruppe zeigten 46,7 % der Patienten eine Besiedelung mit dem Bakterium, in der stationären Gruppe waren es 19,5 %.

3.3.3 Korrelationen der Verlaufparameter

Um mögliche Zusammenhänge zwischen der Δ FEV1 und definierter, im Studienverlauf erhobener und beobachteter, sekundärer Verlaufparameter aufzuzeigen, wurde eine bivariate Korrelationsanalyse durchgeführt. Es wurde untersucht, ob sich eine gute Korrelation der FEV1-Selbstmessungswerte mit den FEV1-Werten aus der Spiro-BP zeigt. Weiterhin wurde untersucht, ob sich relevante Korrelationen zwischen der Δ FEV1 und der Änderung des Entzündungsmarkers CRP, den Veränderungen im Symptom-Score und der Änderung der Items des HRQL von Tag 0 zu Tag 28 zeigen.

Statistisch und graphisch (vgl. Abbildung 7) zeigte sich eine gute positive Korrelation der FEV1-Selbstmessungswerte mit den FEV1-Werten, die für einige Patienten in der „Spiro-BP“ erhoben wurden. Der Korrelationsquotient nach Pearson lag bei $r = 0,57$. Dieser Wert entspricht einem

mittel starken Effekt nach Cohen. Statistisch war die Korrelation auf dem Niveau $p = 0,0004$ hoch signifikant.

Abbildung 8 zeigt eine graphische Darstellung der Korrelation zwischen der Δ FEV1 und der CRP-Veränderung von Tag 0 zu Tag 28. Auf der X-Achse ist hierbei die prozentuale Änderung der FEV1 über den Studienzeitraum angegeben, wobei negative

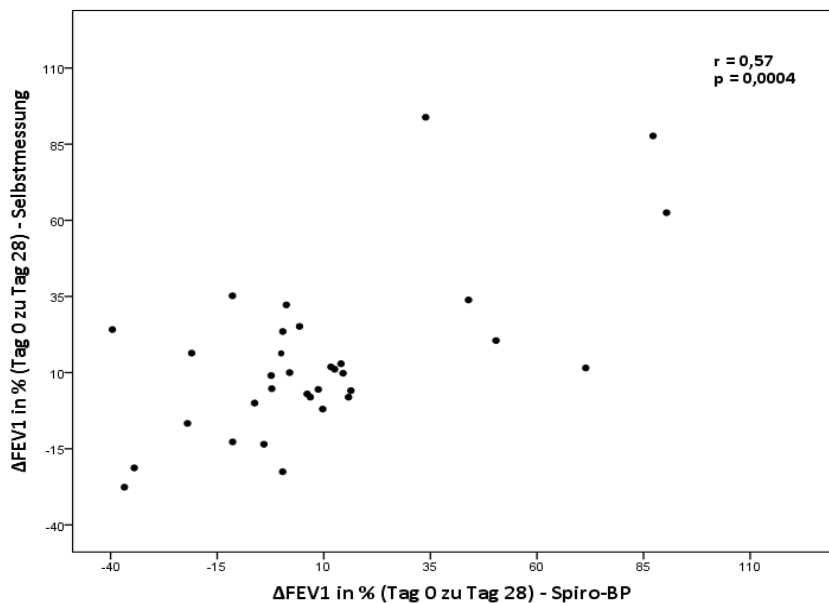


Abbildung 7: Korrelation FEV1-Selbstmessung und Spiro-BP

Werte einen Abfall und positive Werte eine Zunahme der FEV1 verglichen mit Tag 0 bedeuten. Auf der Y-Achse ist die CRP-Änderung aufgetragen. Ein negativer Wert entspricht einem Abfall des CRP-Wertes im Vergleich zu Tag 0.

Graphisch zeigt sich eine Vergesellschaftung hoher Werte der Δ FEV1 mit negativen Werten in der CRP-Änderung. Statistisch ließ sich diese negative Korrelation bestätigen. Der Korrelations-

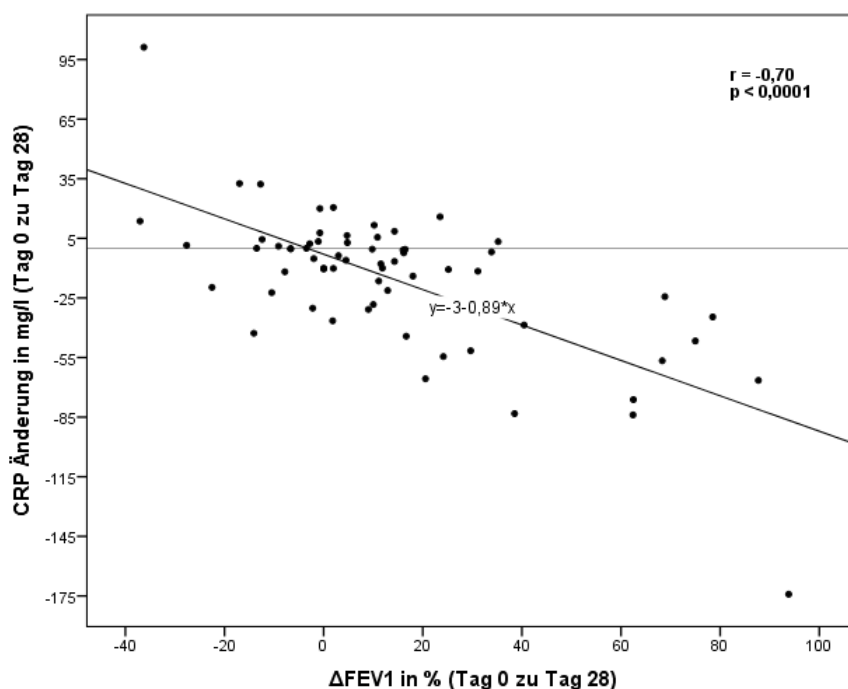


Abbildung 8: Korrelation der Δ FEV1 in % mit der CRP-Änderung

quotient nach Pearson lag bei $r = -0,70$. Dieser Wert entspricht einem starken Effekt nach Cohen. Statistisch war die Korrelation auf dem Niveau $p < 0,0001$ hoch signifikant. Rechnerisch konnte eine, die Korrelation näherungsweise beschreibende, Regressionsgerade mit der Gleichung $y = -3 - 0,89 * x$ ermittelt werden (vgl. Abbildung 8).

Auch in der ambulanten und stationären Therapiegruppe isoliert betrachtet, zeigten

sich signifikante Korrelationen zwischen der prozentualen Δ FEV1 und der Änderung des CRP über den Studienverlauf. In der stationären Gruppe zeigte sich diese Korrelation stärker (stationär $r = -0,75$; $p = < 0,0001$ versus ambulant $r = -0,66$; $p = 0,0004$). Dieser Unterschied in der Stärke der Korrelation zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant.

Eine weitere Korrelationsanalyse wurde für die prozentuale Δ FEV1 und die Veränderungen der Punkte im Symptom-Score durchgeführt. Hierbei konnte keine relevante Korrelation für diese beiden Parameter gezeigt werden. Auch bei der gesonderten Betrachtung der beiden Gruppen „ambulant“ und „stationär“ konnte keine Korrelation in der ambulanten Gruppe und nur eine sehr schwache Korrelation in der stationären Gruppe ($r = -0,242$; $p = 0,014$) gezeigt werden.

Korrelationen einer mittleren Effektstärke nach Cohen zeigten sich zwischen Δ FEV1 und einigen Items des HRQL-Scores. Die stärksten Korrelationen konnten hier bei den Items „Energie (ENE)“ ($r = 0,391$; $p < 0,0001$), „Körperliches Wohlbefinden (KÖR)“ ($r = 0,383$; $p = 0,0002$) und „Respiratorische Symptome (RES)“ ($r = 0,325$; $p = 0,002$) gezeigt werden. Weitere signifikante Korrelationen waren für die Items „Subjektive Gesundheitseinschätzung (SGE)“ und „Gewicht (GEW)“ zu finden. Sowohl in der ambulanten als auch in der stationären Gruppe ließen sich die Korrelationen für die Items „Körperliches Wohlbefinden (KÖR)“ (ambulant $r = 0,518$; $p = 0,001$; stationär $r = 0,301$; $p = 0,032$), „Energie (ENE)“ (ambulant $r = 0,454$; $p = 0,003$; stationär $r = 0,359$; $p = 0,010$) und „Respiratorische Symptome (RES)“ (ambulant $r = 0,330$; $p = 0,038$; stationär $r = 0,321$; $p = 0,021$) ebenfalls finden. In der stationären Gruppe fanden sich zusätzlich signifikante Korrelationen einer mittleren Effektstärke nach Cohen für die Items „Körperbild (BLD)“, „Subjektive Gesundheitseinschätzung (SGE)“ und „Gewicht (GEW)“.

3.4 Auswertung der wöchentlichen FEV1- und Symptom-Score-Erhebungen

3.4.1 FEV1-Werte und Symptom-Score im Verlauf

FEV1-Selbstmessungen und Erhebungen des Symptom-Scores wurden über den Studienzeitraum in wöchentlichen Abständen von allen in die Studie eingeschlossenen Patienten durchgeführt. Abbildung 9 zeigt eine Darstellung der medialen Werte der beiden Parameter an den fünf Erhebungszeitpunkten. Die Werte sind in der Abbildung jeweils für die gesamte Kohorte (grau) sowie noch einmal gesondert für die beiden Gruppen „ambulant“ (blau) und „stationär“ (rot) graphisch dargestellt. Wird der mediale FEV1-Verlauf für die Gesamtkohorte (graue Linie) betrachtet, so zeigte sich innerhalb der ersten Woche ein Anstieg der FEV1-Werte. An Tag 7 lag die mediale FEV1

aller Patienten bei $1,4 \pm 0,8$ (0,4 - 4,7) l/s. Die prozentuale FEV1-Änderung von Tag 0 zu Tag 7 (Δ FEV1%) betrug $7,6 \pm 18,6$ (-27,3 - 90,7) % und war statistisch auf dem Niveau $p < 0,0001$ signifikant. Im Symptom-Score wurden an Tag 7 im Median 3 ± 1 (0 - 6) Punkte erhoben. Im Vergleich zu Tag 0 bedeutete dies eine mediale Abnahme der Score-Werte um 2 ± 1 (-1 - 5) Punkte. Statistisch war diese Änderung zu Tag 0 signifikant ($p < 0,0001$). An Tag 14 lag die me-

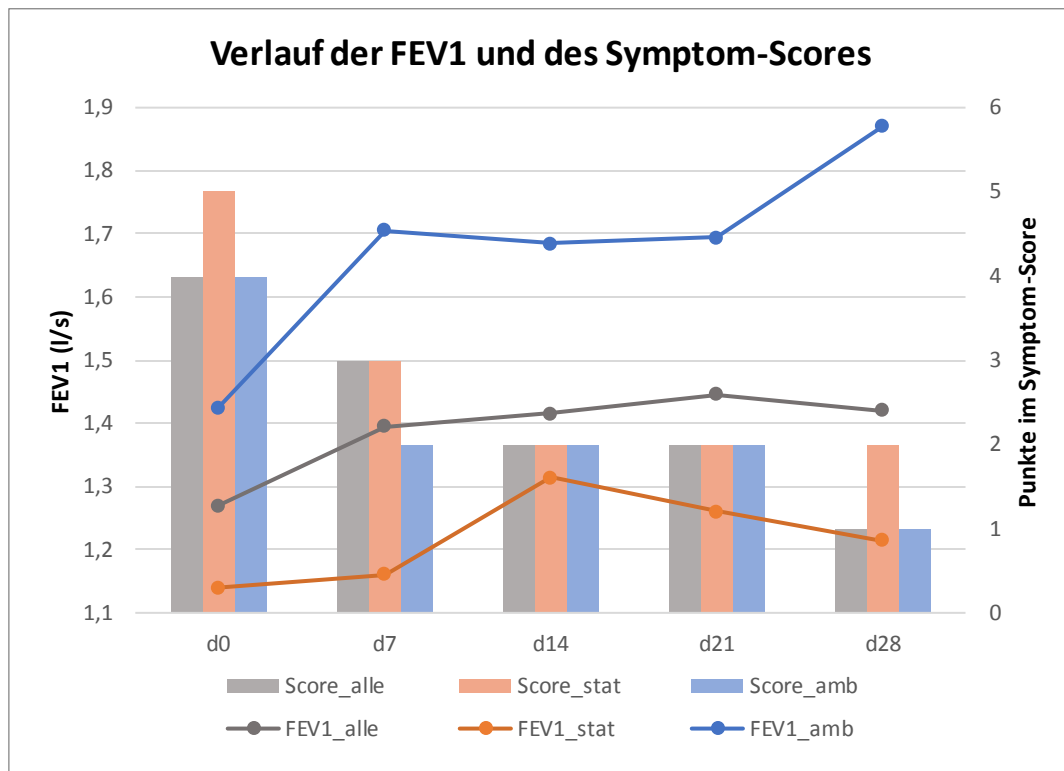


Abbildung 9: Der Verlauf der FEV1-Werte und des Symptom-Scores

diale FEV1 aller Studienteilnehmer bei $1,4 \pm 0,8$ (0,3 - 4,9) l/s. Dies entsprach einer prozentualen FEV1-Änderung von Tag 0 zu Tag 14 von $8,0 \pm 23,1$ (-31,7 - 86,4) %. Auch diese Änderung war statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Eine statistisch signifikante Änderung der FEV1 zwischen Tag 7 und Tag 14 ergab sich nicht ($p = 0,516$). Im Symptom-Score wurden an Tag 14 im Median 2 ± 1 (0 - 5) von 6 Punkten erhoben. Dies entsprach einem Abfall von $2,5 \pm 2$ (-2 - 6) Punkten im Vergleich zu Tag 0. Statistisch war diese Abnahme signifikant ($p < 0,0001$). Auch im Vergleich zu den medialen Score-Werten an Tag 7 zeigte sich eine statistische Signifikanz ($p < 0,0001$).

Nach 21 Tagen zeigte sich in der Gesamtkohorte ein medialer FEV1-Wert von $1,4 \pm 0,8$ (0,4 - 4,9) l/s. Dies entsprach einer signifikanten prozentualen FEV1-Änderung von $7,9 \pm 26,6$ (-34,1 - 91,8) % im Vergleich zu Studienbeginn ($p < 0,0001$). Eine signifikante Änderung der FEV1 zu Tag 7 und Tag 14 lag nicht vor ($p > 0,05$). Der mediale Symptom-Score-Wert an Tag 21 betrug im Median 2 ± 1 (0 - 6) Punkte und zeigte somit eine Abnahme von medial 3 ± 2 (-2 - 6) Punkten zu Tag

0 ($p < 0,0001$). Eine signifikante Änderung der Score-Werte ergab sich auch im Vergleich zu den Punktwerten an Tag 7 ($p = 0,005$). Zu Tag 14 war die Änderung des Scores nicht signifikant ($p > 0,05$).

FEV1-Werte und Symptom-Score-Werte an Tag 28 wurden bereits in Kapitel 3.3.1 dargestellt (vgl. Tabelle 5). Die mediale prozentuale FEV1-Änderung von Tag 0 zu Tag 28 betrug $11,7 \pm 27,5$ ($-44,0 - 93,8$) % ($p < 0,0001$). Eine weitere statistisch signifikante Änderung der FEV1-Werte auf dem Niveau $p = 0,033$ zeigte sich für die Δ FEV1 von Tag 14 zu Tag 28. Signifikante Änderungen der FEV1 von Tag 28 zu Tag 7 und Tag 21 konnten nicht gezeigt werden.

An Tag 28 war der mediale Score-Wert im Symptom-Score um 3 ± 2 ($-2 - 6$) Punkte im Vergleich zum initialen Wert abgefallen ($p < 0,0001$). Statistisch signifikante Änderungen des medialen Score-Wertes an Tag 28 zeigten sich auch zu Tag 7 ($p < 0,0001$), Tag 14 ($p = 0,003$) und Tag 21 ($p = 0,005$).

3.4.2 Der FEV1-Verlauf in ambulanter und stationärer Kohorte

Abbildung 10 und Abbildung 11 stellen den FEV1-Verlauf über den Studienzeitraum gesondert für die Gruppen „ambulant“ und „stationär“ in Form eines Boxplot-Diagramms dar. In Abbildung 10 ist der FEV1-Verlauf in der ambulanten Gruppe mit den sich ergebenden Signifikanzen veranschaulicht. Abbildung 11 zeigt das

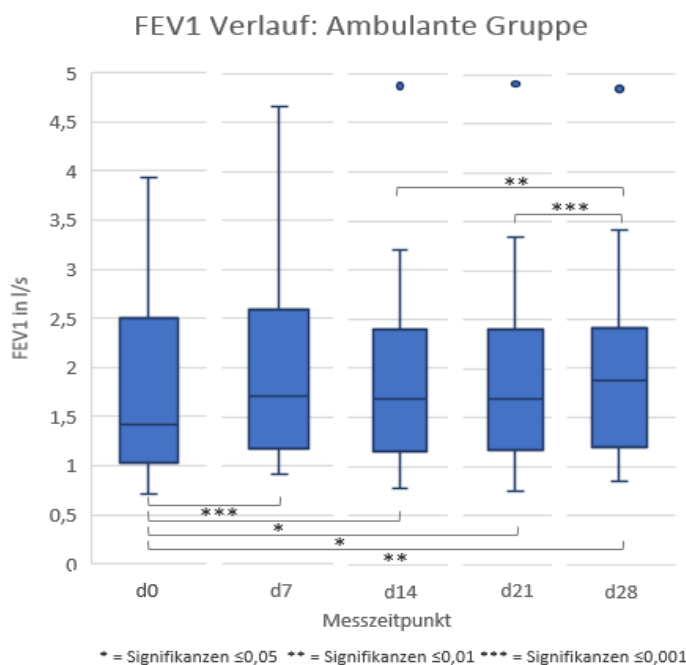


Abbildung 10: FEV1-Verlauf - „ambulante Gruppe“

die prozentuale FEV1-Änderung in der stationären Gruppe $8,1 \pm 18,5$ ($-14,6 - 90,7$) % ($p < 0,001$,

Abbildung 11 zeigt das Gleiche für die stationäre Gruppe.

In der ambulanten Kohorte lag der mediale FEV1-Wert an Tag 7 mit $1,7 \pm 0,8$ ($0,9 - 4,7$) l/s etwas über dem der Gesamtkohorte (vgl. Kapitel 3.4.1). Die prozentuale FEV1-Änderung zu Tag 0 betrug $6,9 \pm 19,1$ ($-27,3 - 72,9$) % ($p = 0,001$, vgl. Abbildung 10). In der stationären Kohorte zeigte sich an Tag 7 dagegen mit $1,2 \pm 0,7$ ($0,4 - 3,4$) l/s ein medialer FEV1-Wert unter dem Wert der Gesamtkohorte. Im Vergleich zu Tag 0 betrug

vgl. Abbildung 11). Der Unterschied in den FEV1-Werten zwischen der ambulanten und stationären Gruppe war statistisch signifikant ($p = 0,0009$). An Tag 14 zeigte die FEV1 in der ambulanten Gruppe einen medialen Wert von $1,7 \pm 0,9$ ($0,8 - 4,9$) l/s. Dies entsprach einer prozentualen medialen FEV1-Änderung von $3,1 \pm 20,4$ ($23,7 - 74,8$) % zu Tag 0 ($p = 0,035$, vgl. Abbildung 10). Zu Tag 7 zeigte sich in der ambulanten Gruppe keine signifikante Änderung der FEV1 ($p > 0,05$). In der stationären Gruppe betrug der mediale FEV1-Wert an Tag 14 $1,3 \pm 0,7$ ($0,3 - 3,4$) l/s. Dies entsprach einer prozentualen medialen FEV1-Änderung von $12,0 \pm 24,7$ ($-31,7 - 86,4$) % zu Tag 0 ($p < 0,001$). Zu Tag 7 zeigte sich in der stationären Gruppe ebenfalls eine signifikante FEV1-Änderung auf dem Niveau $p = 0,026$ (vgl. Abbildung 11). Zwischen den FEV1-Werten der Gruppen

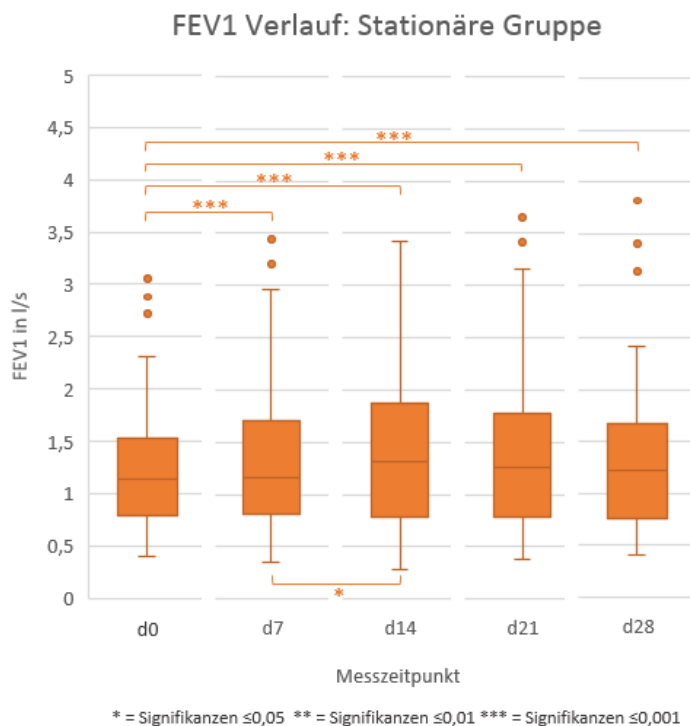


Abbildung 11: FEV1-Verlauf - „stationäre Gruppe“

den „ambulante“ und „stationäre“ zeigte sich auch an Tag 14 ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,007$). In der ambulanten Kohorte lagen die FEV1-Werte an Tag 21 im Median unverändert zu Tag 14 bei $1,7 \pm 0,9$ ($0,8 - 4,9$) l/s. Die prozentuale FEV1-Änderung zu Tag 0 lag in dieser Gruppe bei $7,0 \pm 23,8$ ($-34,2 - 91,8$) % ($p = 0,040$, vgl. Abbildung 10). In Bezug auf die FEV1-Änderung zu Tag 7 und zu Tag 14 ergaben sich keine Signifikanzen ($p > 0,05$). In der stationären Gruppe lag die mediale FEV1 an Tag 21 bei $1,3 \pm 0,8$ ($0,4 - 3,7$) l/s. Die prozentuale Änderung der FEV1 zu Tag 0 betrug im Median $9,7 \pm 28,4$ ($-30,1 - 91,4$) % ($p < 0,001$, vgl. Abbildung 11). Statistisch signifikante Änderungen der FEV1 zu Tag 7 und zu Tag 14 zeigten sich nicht ($p > 0,05$). Eine statistische Signifikanz zwischen den FEV1-Werten beider Gruppen ließ sich für Tag 21 wiederum nachweisen ($p = 0,008$).

Die Gegenüberstellung der FEV1-Werte in der ambulanten und stationären Gruppe an Tag 28 wurde bereits in Kapitel 3.3.2 behandelt (vgl. Tabelle 6). Die mediale FEV1-Änderung in der ambulanten Gruppe von Tag 0 zu Tag 28 lag bei $11,5 \pm 25,3$ ($-27,6 - 87,7$) % ($p = 0,002$, vgl. Abbildung 10). Weitere statistisch signifikante Änderungen der FEV1 zeigten sich zu Tag 21 ($p = 0,001$) und Tag 14 ($p = 0,002$). Eine signifikante Änderung zu Tag 7 zeigte sich nicht ($p > 0,05$). Die mediale FEV1-Änderung in der stationären Gruppe von Tag 0 zu Tag 28 lag bei $11,7 \pm 29,3$ ($-44,0$

- 93,8) % ($p = 0,001$, vgl. Abbildung 11). Statistisch signifikante Änderungen der FEV1-Werte zu Tag 7, 14 und 21 konnten in der stationären Gruppe nicht gezeigt werden ($p > 0,05$).

Im Hinblick auf die prozentualen FEV1-Änderungen ergaben sich zu keinem der Zeitpunkte signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen „ambulant“ und „stationär“.

3.4.3 Die Veränderungen des Symptom-Scores in ambulanter und stationärer Gruppe

Im Symptom-Score zeigte sich für die beiden Gruppen „ambulant“ und „stationär“ ein signifikanter Abfall des medialen Punktwertes zu allen vier Messzeitpunkten verglichen mit dem initialen Score-Wert an Tag 0 ($p < 0,001$ in beiden Gruppen).

Im Symptom-Score zeigte sich in der ambulanten Gruppe an Tag 7 ein medialer Score-Wert von 2 ± 1 (0 - 6). Dies bedeutete einen signifikanten Abfall um 2 ± 1 (-1 - 5) Punkte zu Tag 0 ($p < 0,001$). In der stationären Gruppe lag der mediale Punktwert an Tag 7 bei 3 ± 2 (0 - 6) Punkten; entsprechend einem signifikanten medialen Abfall von 2 ± 1 (-1 - 5) Punkten zu Tag 0 ($p < 0,001$). Zwischen den Score-Werten der beiden Gruppen zeigte sich an Tag 7 jedoch kein signifikanter Unterschied.

An Tag 14 lag der mediale Score-Wert in beiden Gruppen bei 2 ± 1 (0 - 5) Punkten. In der ambulanten Gruppe bedeutete dies einen signifikanten medialen Punkteabfall um 2 ± 2 (-1 - 6) Punkte zu Tag 0 ($p < 0,001$). Im Vergleich zu Tag 7 ergab sich eine weitere statistisch signifikante Änderung des Score-Wertes in der ambulanten Gruppe ($p = 0,020$). In der stationären Gruppe war der Punktwert an Tag 14 im Median signifikant um 3 ± 2 (-2 - 5) Punkte im Vergleich zu Tag 0 gefallen ($p < 0,001$). Eine signifikante Änderung des Scores zu Tag 7 konnte ebenfalls gezeigt werden ($p = 0,005$).

An Tag 21 betrug der Symptom-Score für die ambulante Gruppe medial 2 ± 1 (0 - 5) Punkte. Der Punkteabfall zu Tag 0 betrug so $2,5 \pm 2$ (-1 - 6) Punkte ($p < 0,001$). In Bezug auf die Punktwerte an Tag 7 und Tag 14 zeigten sich keine signifikanten Änderungen ($p > 0,05$). In der stationären Gruppe lag der Score-Wert an Tag 21 bei medial 2 ± 2 (0 - 6) von 6 Punkten. Der Punkteabfall zu Tag 0 lag bei 3 ± 2 (-2 - 5) Punkten ($p < 0,001$). Ein signifikanter Punkteabfall zeigte sich auch zu Tag 7 ($p = 0,023$). Unterschiede in den Punktwerten der ambulanten und stationären Gruppe zeigten sich nicht.

Die Darstellung der Score-Werte in der ambulanten und stationären Gruppe an Tag 28 erfolgte bereits in Kapitel 3.3.2 (vgl. Tabelle 6). In der ambulanten Gruppe lag der Punkteabfall von Tag 0 zu Tag 28 im Median bei 3 ± 2 (0 - 6) Punkten ($p < 0,001$). Weitere signifikante Veränderungen im Punktwert des Symptom-Scores zeigten sich in der ambulanten Gruppe zu Tag 7 ($p < 0,001$),

zu Tag 14 ($p = 0,002$) und zu Tag 21 ($p = 0,001$). In der stationären Gruppe lag der Abfall des Punktwertes von Tag 0 zu Tag 28 im Median bei 3 ± 2 (-2 - 6) Punkten ($p < 0,001$). Die Veränderungen im Score zu den Tagen 14 und 21 waren nicht signifikant. Ein schwach signifikanter Wert zeigte sich für die Änderung im Score zu Tag 7 ($p = 0,020$).

Im Hinblick auf den Punkteabfall im Symptom-Score ergaben sich zu keinem der Zeitpunkte signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen „ambulant“ und „stationär“.

3.5 Wer zeigt ein gutes Ansprechen auf die Exazerbationstherapie?

Im folgenden Abschnitt sollen das Therapieansprechen in der Gesamtkohorte untersucht und die Charakteristika in den beiden Gruppen („Gutes Therapieansprechen“ versus „Schlechtes Therapieansprechen“) dargestellt werden. Daraus soll im Verlauf ein Rückschluss auf mögliche prädiktive Faktoren für ein gutes oder nicht so gutes Therapieansprechen gezogen werden. Eine erfolgreiche Exazerbationstherapie (= gutes Therapieansprechen) wurde hierbei definiert als der prozentuale Anstieg der FEV1 in der Selbstmessung um $\geq 5\%$ von Tag 0 zu Tag 28. Ein schlechtes Ansprechen auf die Therapie wurde folglich definiert als ein FEV1-Anstieg $< 5\%$ von Tag 0 zu Tag 28. Tabelle 7 zeigt eine Übersicht ausgewählter Parameter für die beiden Gruppen „Gutes Therapieansprechen“ und „Schlechtes Therapieansprechen“. 57 Patienten (59,4 %) erfüllten die Kriterien eines guten Therapieansprechens, 39 Patienten (40,6 %) zeigten keinen FEV1-Anstieg $\geq 5\%$ und wurden der Gruppe „Schlechtes Therapieansprechen“ zugeordnet.

Keine signifikanten Unterschiede fanden sich zwischen den Gruppen hinsichtlich der Geschlechter- und Altersverteilung (vgl. Tabelle 7). Auch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Vorliegens einer exokrinen Pankreasinsuffizienz (91,2 % versus 94,9 %) und eines Diabetes mellitus (33,3 % versus 48,7 %). Eine schwache statistische Signifikanz fand sich im Hinblick auf das Vorhandensein einer respiratorischen Insuffizienz (Partial- oder Globalinsuffizienz). In der Gruppe „Gutes Therapieansprechen“ hatten 7 Patienten (12,3 %) und in der Gruppe „Schlechtes Therapieansprechen“ 12 Patienten (30,8 %) eine respiratorische Insuffizienz ($p = 0,040$). Patienten mit einem guten Therapieansprechen hatten medial 2 ± 3 (0 - 12) Hospitalisationen in den vergangenen zwei Jahren, Patienten mit schlechtem Therapieansprechen medial 4 ± 4 (0 - 17) Hospitalisationen. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Auch hinsichtlich der Exazerbationsrate in den vorangegangenen zwei Jahren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (4 ± 4 Exazerbationen/letzten 2 Jahre versus 4 ± 5 Exazerbationen/letzten 2 Jahre). Der prozentuale FEV1-Abfall der letzten zwei Jahre lag in

der Gruppe „Gutes Therapieansprechen“ im Median bei $-6,3 \pm 14,0$ % und in der Gruppe „Schlechtes Therapieansprechen“ bei $-7,0 \pm 15,6$ %. Dieser Unterschied zeigte sich statistisch als nicht signifikant.

Tabelle 7: Gutes Therapieansprechen versus schlechtes Therapieansprechen^a

	„Gutes Therapieansprechen“ (%-Anstieg FEV1 \geq 5 %) (N = 57)	„Schlechtes Therapieansprechen“ (%-Anstieg FEV1 < 5 %) (N = 39)	p-Wert ^b
Geschlecht: weiblich	28 (49,1)	22 (56,4)	ns
Alter (Jahre)	28,1 \pm 11,4 (8,8 - 57,9)	32,1 \pm 11,7 (16,2 - 57,0)	ns
Diabetes mellitus Typ 3c	19 (33,3)	19 (48,7)	ns
Exokrine Pankreasinsuffizienz	52 (91,2)	37 (94,9)	ns
Respiratorische Insuffizienz	7 (12,3)	12 (30,8)	p = 0,040*
Hospitalisationen der letzten 2 Jahre (Anzahl)	2 \pm 3 (0 - 12)	4 \pm 4 (0 - 17)	ns
Exazerbationen der letzten 2 Jahre (Anzahl)	4 \pm 4 (0 - 13)	5 \pm 4 (1 - 18)	ns
Δ FEV1 der letzten 2 Jahre (in %) ^c	-6,3 \pm 14,0 (-58,5 - 22,7)	-7,0 \pm 15,6 (-56,5 - 28,9)	ns
Keimbesiedelungen:			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	34 (59,6)	26 (66,7)	ns
<i>Staphylococcus aureus</i>	26 (45,6)	15 (38,5)	ns
Pilze der unteren Atemwege	47 (82,5)	26 (72,2)	ns
Parameter an Tag 0:			
Symptom-Score in Punkten d0	5 \pm 1 (3 - 6)	4 \pm 1 (3 - 6)	p = 0,022*
BMI (kg/m ²)	19,8 \pm 3,6 (12,2 - 33,5)	20,0 \pm 3,8 (14,4 - 33,7)	ns
FEV1-Selbstmessung (l/s)	1,2 \pm 0,8 (0,4 - 3,9)	1,3 \pm 0,7 (0,4 - 3,2)	ns
FEV1 „Spiro-BP“ (l/s) ^e	1,3 \pm 0,8 (0,5 - 3,4)	1,6 \pm 0,9 (0,5 - 3,7)	ns
CRP (mg/l) ^d	26,5 \pm 34,7 (0,5 - 177,5)	14,9 \pm 24,7 (0,3 - 100,4)	p = 0,043*
Leukozyten (/nl) ^e	12,6 \pm 5,3 (4,1 - 29,3)	12,9 \pm 5,0 (4,8 - 25,0)	ns
Therapie-assoziierte Faktoren:			
Therapie-Gruppe: ambulant/oral	25 (43,9)	17 (43,6)	ns
Therapiedauer (d)	14 \pm 6 (10 - 28)	14 \pm 5 (10 - 28)	ns
Steroidtherapie	25 (43,9)	13 (33,3)	ns
Indikatoren für ein Ansprechen der PEx-Therapie im Therapieverlauf:			
Verlaufs-assoziierte Faktoren (d0 zu d28):			
BMI-Veränderung (kg/m ²) ^f	0,3 \pm 1,0 (-0,7 - 4,1)	0,0 \pm 0,8 (-3,0 - 1,4)	ns
CRP-Änderung (mg/dl) ^d	-18,9 \pm 38,2 (-174,1 - 15,8)	0,0 \pm 25,6 (-42,8 - 101,2)	p < 0,001***
Leukozyten-Änderung (/nl) ^e	-1,4 \pm 3,2 (-7,6 - 6,5)	0,4 \pm 4,0 (-9,0 - 10,0)	ns
Punkteabfall im Symptom-Score	-4 \pm 2 (-6 - 2)	-2 \pm 2 (-5 - 1)	p < 0,001***

^a Die Daten werden in der Form **Median \pm SD (Min - Max)** oder **Anzahl (%)** dargestellt.

^b Die p-Werte beziehen sich auf die Signifikanzen zwischen den Gruppen „ambulant“ und „stationär“. * = Signifikanz auf dem Niveau von $\leq 0,05$. ** = Signifikanz auf dem Niveau von $\leq 0,01$. *** = Signifikanz auf dem Niveau von $\leq 0,001$. ns = keine statistische Signifikanz.

^c N = 79 (Ansprechen N = 46; kein Ansprechen N = 33)

^d N = 64 (Ansprechen N = 34; kein Ansprechen N = 30)

^e N = 60 (Ansprechen N = 32; kein Ansprechen N = 28)

^f N = 67 (Ansprechen N = 39; kein Ansprechen N = 28)

^g N = 59 (Ansprechen N = 35; kein Ansprechen N = 24)

In der Keimbesiedelung der Lunge konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden (vgl. Tabelle 7). Sowohl in der bakteriellen Besiedelung als auch in der Besiedelung mit Pilzen zeigte sich in beiden Gruppen ein ähnliches Spektrum. Subgruppenanalysen zur *Pseudomonas*-Besiedelung in Kombination mit anderen Keimen zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Hinsichtlich der an Tag 0 erhobenen Parameter zeigte sich ein schwach signifikanter Unterschied in der Punktezahl des Symptom-Scores. Der Score-Wert in der Gruppe „Gutes Therapieansprechen“ lag bei 5 ± 1 (3 - 6) Punkten. In der Gruppe

„Schlechtes Therapieansprechen“ lagen die Score-Werte an Tag 0 bei 4 ± 1 (3 - 6) Punkten ($p = 0,022$). Keine Signifikanzen zwischen den Gruppen zeigten sich für die BMI-Werte an Tag 0 ($19,8 \pm 3,6 \text{ kg/m}^2$ versus $20,0 \pm 3,8 \text{ kg/m}^2$) und die Werte der FEV1-Selbstmessungen ($1,2 \pm 0,8 \text{ l/s}$ versus $1,3 \pm 0,7 \text{ l/s}$). In der Gruppe „Gutes Therapieansprechen“ lag der CRP-Wert an Tag 0 im Median bei $26,5 \pm 34,7 \text{ mg/dl}$, in der Gruppe „Schlechtes Therapieansprechen“ bei $14,9 \pm 24,7 \text{ mg/dl}$. Dieser Unterschied war auf dem Niveau $p = 0,043$ signifikant. Für die Leukozytenwerte an Tag 0 ergaben sich hingegen keine Signifikanzen zwischen den Gruppen ($12,6 \pm 5,3 \text{ /nl}$ versus $12,9 \pm 5,0 \text{ /nl}$).

Im Hinblick auf den Therapieort (ambulant/stationär) bzw. die Therapieart (oral/intravenös) zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In der Gruppe der guten Therapieansprecher wurden 25 Patienten (43,9 %) ambulant und 32 Patienten (56,1 %) stationär behandelt. In der Gruppe der schlechten Therapieansprecher bekamen 17 Patienten (43,6 %) eine ambulante und 22 Patienten (56,4 %) eine stationäre Exazerbationstherapie. Des Weiteren konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Therapiedauer (14 ± 6 Tage versus 14 ± 5 Tage) zwischen den Gruppen gezeigt werden. 43,9 % (25 Patienten) der Gruppe „Gutes Therapieansprechen“ und 33,3 % (13 Patienten) der Patienten mit schlechtem Therapieansprechen erhielten Kortikosteroide im Rahmen der Exazerbationstherapie. Statistisch war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant.

Bei Betrachtung der Veränderungen der erhobenen Parameter im Therapieverlauf zeigt sich in der Gruppe der guten Therapieansprecher ein signifikant höherer Abfall der CRP-Werte von Tag 0 zu Tag 28 ($-18,9 \pm 38,2 \text{ mg/dl}$) als in der Gruppe der schlechten Therapieansprecher ($0,0 \pm 25,6 \text{ mg/dl}$) ($p < 0,001$). Des Weiteren zeigt sich in der Gruppe „Gutes Therapieansprechen“ eine Abnahme der Punkte im Symptom-Score um 4 ± 2 Punkte von Tag 0 zu Tag 28. In der Gruppe „Schlechtes Therapieansprechen“ lag der mediale Punkteabfall bei 2 ± 2 Punkten im Symptom-Score. Dieser Unterschied zeigte sich mit $p < 0,001$ als statistisch signifikant. In den Veränderungen des BMI von Tag 0 zu Tag 28 ergaben sich keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen ($0,3 \pm 1,0 \text{ kg/m}^2$ versus $0,0 \pm 0,8 \text{ kg/m}^2$). Auch die Veränderungen der Leukozytenwerte im Therapieverlauf differierten nicht signifikant zwischen den oben genannten Gruppen ($-1,4 \pm 3,2 \text{ /nl}$ versus $0,4 \pm 4,0 \text{ /nl}$).

4 Diskussion

4.1 Überblick

Die häufig auftretenden PEx besitzen eine ausgesprochen hohe klinische Relevanz in der Behandlung von Patienten mit CF. Sie gehen mit einem überdurchschnittlich starken jährlichen Abfall der FEV1 einher und bedingen eine erhöhte Mortalität (de Boer et al., 2011; Sanders et al., 2011). Ein besseres Verständnis der PEx, die Früherkennung sowie die rasche und konsequente Behandlung von PEx sind daher essenziell für die Progression der Grunderkrankung.

In der vorliegenden Studie konnten während eines Zeitraumes von etwa zehn Monaten 96 Patienten mit PEx eingeschlossen werden – dies entspricht einem Drittel aller zu dieser Zeit am Zentrum betreuten Patienten. Eine gezielte Selektion der, für die Studie rekrutierten, Patienten erfolgte nicht. Ziel im Rahmen der Rekrutierung war es, ein zahlenmäßig ausgewogenes Verhältnis an ambulanten und stationären Patienten in die Studie einzuschließen. Die vorliegenden Daten zeigen, dass dieses mit einer Verteilung von 54 (56,3 %) stationären zu 43 (44,8 %) ambulanten Patienten gelungen ist.

Am Christiane Herzog Zentrum werden überwiegend erwachsene Patienten mit CF betreut. So waren zum Erhebungszeitpunkt 67 % der Patienten am Zentrum ≥ 18 Jahre alt. Dies spiegelt sich auch im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie wider. Der Anteil an unter 18-jährigen Patienten liegt mit 10,4 % deutlich unter dem Anteil minderjähriger Patienten in vergleichbaren Studien (vgl. 19 % bei Sanders et al.) (Sanders et al., 2011).

Als eines der großen Behandlungszentren mit der Option zur Durchführung einer Lungentransplantation bietet das Zentrum vor allem für Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien beste Versorgungsmöglichkeiten. Dies zeigt sich auch mit Blick auf die Patientenkohorte dieser Studie. Im Vergleich der, im Rahmen der vorliegenden Studie erhobenen, Patientencharakteristika mit den aktuellen Daten des Deutschen Mukoviszidose-Registers (DMR) findet sich ein tendenziell gesundheitlich stärker beeinträchtigtes Patientenkollektiv: 92,7 % der Studienpatienten waren pankreasinsuffizient (vgl. DMR: 86,9 %); 36,9 % hatten einen CFRD (vgl. DMR 20,6 %). Auch der BMI der Patienten lag mit 19,9 kg/m² unter dem Median im DMR (vgl. DMR 21,1 kg/m²). Mehr Patienten wiesen eine chronische Atemwegsinfektion mit *Pseudomonas aeruginosa* (62,5 % versus 58 % im DMR) und *Staphylococcus aureus* (42,7 % versus 41,5 % im DMR) auf (Deutsches Mukoviszidose-Register, 2017).

Klinisch präsentierte sich die PEx bei > 90 % der Patienten mit vermehrtem Husten und Veränderungen des Sputums. Dies deckt sich mit den Befunden vorangegangener Arbeiten (vgl. Abbott et

al., 2009; Bilton et al., 2011; McCourt et al., 2015). Laborchemisch zeigten sich erhöhte Werte für die Entzündungsmarker Leukozyten und CRP; im HRQL zeigten sich niedrige Score-Werte vor allem das subjektive Gesundheitsempfinden, die körperliche Aktivität und die respiratorischen Symptome betreffend. Auch diese beiden Befunde entsprechen denen vorangegangener Untersuchungen (vgl. Shoki et al., 2013; Solem et al., 2016). Die mediale Therapiedauer der PEx-Therapie betrug 14 Tage und liegt somit im Rahmen des aktuellen Konsenses zur Dauer der antibiotischen Therapie bei PEx (vgl. Schwarz et al. 2018b; Doring et al., 2012). Da ein Großteil der Patienten (62,5 %) eine chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* aufwies, war die häufigste intravenös verabreichte antibiotische Therapie eine Pseudomonas-wirksame Kombinationstherapie aus einem Beta-Laktam-Antibiotikum und einem Aminoglykosid – eine gängige Kombination in der Suppressionstherapie bei chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion (Schwarz et al., 2018b). Anzumerken ist hier, dass, obwohl nicht alle Patienten eine Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* aufwiesen, fast alle Patienten mit Pseudomonas-wirksamen Antibiotika behandelt wurden. Dafür sind im Wesentlichen zwei Gründe anzunehmen. Der entscheidende Punkt in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, dass nahezu alle Patienten eine chronische bakterielle Besiedelung der Atemwege aufweisen, die als Grundlage für die Therapieentscheidung im Sinne einer kalkulierten Antibiotikatherapie dient. Zu den typischen bei CF relevanten bakteriellen Atemwegspathogenen zählen auch weitere gramnegative Bakterien, die einen hohen Grad an natürlichen Antibiotikaresistenzen aufweisen, wie Burkholderia und Achromobacter. Hier erweisen sich die Pseudomonas-wirksamen Medikamente dann ebenfalls effektiv in der Therapie. Weiterhin kann davon ausgegangen werden, dass bei einigen Patienten vielleicht nicht zum Untersuchungszeitpunkt aber zu einem vorherigen Zeitpunkt bereits Pseudomonaden nachgewiesen wurden und dies ebenfalls einen Einfluss auf die aktuelle Therapieentscheidung hatte.

Bei 69 % der ambulant therapierten Patienten fand sich auch *Staphylococcus aureus* im Sputum. Ambulant wurde daher am häufigsten das Chinolon Levofloxacin als orale Monotherapie eingesetzt. Levofloxacin zeigt als potentes Antibiotikum mit hoher oraler Bioverfügbarkeit eine gute Wirksamkeit gegen Pseudomonaden als auch gegen Staphylokokken.

4.2 Beobachtungen zu Therapie und Verlauf der PEx

4.2.1 Ambulante und stationäre Kohorte

Ein besonderes Augenmerk der vorliegenden Studie lag auf der Gegenüberstellung der ambulanten (oralen) PEx-Therapie und der stationären (intravenösen) PEx-Therapie. In der Literatur finden sich kaum Untersuchungen zu diesem Thema und nach Kenntnis der Autorin erfolgte im Rahmen der vorliegenden Studie erstmalig eine solche Gegenüberstellung. Patienten, die eine stationäre Therapie erhalten, sind im Hinblick auf die Ausgangscharakteristika die schwerer betroffenen Patienten. Sie leiden signifikant häufiger unter einer exokrinen Pankreasinsuffizienz ($p = 0,041$) und haben einen signifikant niedrigeren BMI ($p = 0,001$). Ihre mediale Ausgangs-FEV1 liegt deutlich unter der der ambulant therapierten Patienten ($p = 0,001$). Eine frühere Studie konnte bereits eine Assoziation zwischen niedriger FEV1 und einem erhöhten Risiko für eine intravenöse PEx-Therapie zeigen ($p < 0,0001$) (Jarad & Giles, 2008). Ein niedriger BMI selbst stellt einen Risikofaktor für einen schlechteren Krankheitsverlauf dar. Sanders et al. konnten des Weiteren zeigen, dass es vor einer intravenös behandelten PEx zu einem mittleren BMI-Abfall von $0,7 \text{ kg/m}^2$ zum Bestwert der vorherigen sechs Monate kommt (Sanders et al., 2011). Zwischen niedriger FEV1 und niedrigem BMI konnten in früheren Arbeiten außerdem Korrelationen gezeigt werden (Stephenson et al., 2013), sodass davon auszugehen ist, dass beide Parameter nicht nur einzeln als wichtige Risikofaktoren für einen schwereren PEx-Verlauf gelten, sondern sie sich auch gegenseitig negativ beeinflussen. Die Parameter der Spiro-BP zeigten ebenfalls niedrigere Lungenfunktionswerte in der stationären Gruppe. Dies spricht für eine insgesamt deutlich schlechtere respiratorische Situation in dieser Kohorte. Stationär therapierte Patienten zeigen im Vergleich einen signifikant stärkeren prozentualen Abfall der FEV1 in den letzten zwei Jahre ($p = 0,004$). Die Stärke der, der PEx vorangehenden, FEV1-Abfälle scheint so ebenfalls Kennzeichen eines schwereren Krankheitsverlaufs mit der Notwendigkeit zur Hospitalisation zu sein. Dies unterstreicht die Ergebnisse einer anderen Studie, bei der die Stärke des Abfalls der FEV1 vor der PEx, das Alter der Patienten und ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium als Risikofaktoren für eine intravenöse PEx-Therapie ermittelt werden konnten (Wagener et al., 2013). Des Weiteren zeigt die vorliegende Arbeit, dass eine hohe Anzahl vorangegangener Hospitalisationen für eine erneute stationäre Aufnahme mit intravenöser Therapie zu prädisponieren scheint ($p = 0,011$). Die vorliegenden Daten legen nahe, dass die Exazerbationsrate der letzten zwei Jahren hingegen kein Faktor ist, der über die Art der Therapie entscheidet ($p > 0,05$). Dies lässt darauf schließen, dass vor allem der klinische Gesamtzustand des einzelnen Patienten entscheidend für das gewählte Therapieregime ist. Viele Studien

konnten bisher den Zusammenhang gehäufte Exazerbationen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität zeigen (de Boer et al., 2011; Britto et al., 2002; Ellaffi et al., 2005). Auch Hinweise, dass ein Zusammenhang gehäufte PEx mit einer höheren Rate an erneuten intravenösen/stationären Behandlungen besteht, lassen sich in der Literatur finden (VanDevanter et al., 2016b; Block et al., 2006). Diese Beziehung zwischen Höhe der PEx-Rate und intravenöser PEx-Behandlung konnte in der vorliegenden Studie allerdings nicht bestätigt werden.

Staphylococcus aureus wurde signifikant häufiger in der ambulanten Gruppe nachgewiesen ($p < 0,001$), was sich, wie bereits oben diskutiert, durch die große Anzahl an vorhandenen potenten, oralen Staphylokokken-wirksamen Antibiotika erklären lässt. Die Staphylokokkenbesiedelung ist typischer im jungen Alter bzw. in frühen Krankheitsstadien. Mit Fortschreiten der Erkrankung und im Erwachsenenalter werden immer häufiger Pseudomonaden im Sputum nachgewiesen und der Staphylokokkennachweis geht zurück. Eine Pseudomonasinfektion lässt sich oft nur unzureichend oral behandeln und geht nachweislich mit einer schnelleren Krankheitsprogredienz einher (Henry et al., 1992). Ein mikrobiologischer Nachweis von *Staphylococcus aureus* im Sputum scheint so ein Faktor zu sein, der eine orale PEx-Therapie begünstigt. Pilzinfektionen sind, wie die chronische Pseudomonasinfektion, Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung. Brandt et al. konnten zeigen, dass eine Infektion mit Aspergillus-Spezies mit einer höheren Pseudomonasbesiedelung, einer niedrigeren FEV1 und einem höheren Lebensalter einhergeht (Brandt et al., 2018). Der signifikant höhere Pilznachweis ($p = 0,018$) und die vermehrte antifungale Therapie ($p > 0,001$) in der stationären Gruppe deuten daher wiederum auf ein tendenziell eher weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium in dieser Gruppe hin.

Signifikant höhere Leukozytenwerte ($p = 0,004$) in der stationären Gruppe weisen auf eine stärker ausgeprägte Infektion zu Beginn der PEx hin und könnten ein Hinweis auf das vermehrte Auftreten bakteriell verursachter Exazerbationen in der stationären Gruppe sein. Unterschiede in den CRP-Werten fanden sich hingegen nicht zwischen den Gruppen ($p > 0,05$). Bereits 2014 konnte eine spanische Gruppe zeigen, dass die initialen CRP-Werte bei einer PEx nicht mit der Schwere der PEx korrelieren (Giron-Moreno et al., 2014); dies scheint sich auch durch die vorliegenden Daten zu bestätigen.

Dass nicht die Infektion selbst entscheidend für die Art der gewählten PEx-Therapie ist, sondern dass vor allem individuelle, Patienten-assoziierte Faktoren (niedrige FEV1, niedriger BMI) über eine stationäre oder ambulante Therapie entscheiden, zeigt sich auch in den fast identischen Symptom-Score-Werten in beiden Gruppen (vgl. Tabelle 4). Entscheidender als die Symptomatik selbst (Husten, Sputumproduktion etc.) ist somit die Prädisposition des Patienten, der die Infektion erleidet.

In den durchweg niedrigeren Werten im HRQL-Score zeigt sich, dass auch das subjektive Krankheitsempfinden der stationär therapierten Patienten deutlich eingeschränkter ist. Dies passt gut zu dem bisher erarbeiteten Bild eines, bereits von den Grundvoraussetzungen her, initial deutlich belasteteren Patientenkollektivs in der stationären Gruppe.

Die Therapiedauer betrug in beiden Gruppen im Median 14 Tage. In der aktuellen Leitlinie zur Behandlung der chronischen Pseudomonasinfektion wird für die PEx eine orale Therapie für 14 - 21 Tage bzw. eine intravenöse Therapiedauer von 14 Tagen empfohlen. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten oder bei multiresistenten Keimen eine längere intravenöse Antibiotikagabe erforderlich sein kann (Schwarz et al., 2018b). Eine Studie aus dem Jahre 2016 konnte zeigen, dass die Dauer der intravenösen PEx-Therapie mit dem Risiko einer erneuten intravenösen Behandlung innerhalb der nächsten 30 Tage korreliert. Besonders kurze (< 9 Tage) und besonders lange (> 22 Tage) Therapieintervalle sind demnach mit einem erhöhten Risiko einer erneuten Therapie verbunden (VanDevanter et al., 2016a). Waters et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass eine Therapie > 14 Tage mit einem signifikant höheren FEV1-Anstieg zwischen Tag 14 und dem Follow-up einhergeht (Waters et al., 2015). Insbesondere im Hinblick auf den fehlenden FEV1-Anstieg nach Tag 14 in der stationären Gruppe (vgl. Abbildung 9, vgl. Kapitel 4.2.5) könnte die Option einer längeren intravenösen, antibiotischen Therapie bei PEx in Zukunft diskutiert werden. Dies sollte natürlich unter Berücksichtigung einer möglicherweise erhöhten Rate an unerwünschten Arzneimittelreaktionen geschehen. Generell gestaltet sich eine Aussage über die optimale Therapiedauer mit Blick auf die aktuelle Studienlage schwierig. Es gibt bisher keine prospektiven Studien, welche die unterschiedliche Dauer der PEx-Therapie hinsichtlich ihres Outcomes vergleichen. Zur besseren Einschätzung des Einflusses der Therapiedauer auf das Ergebnis der PEx-Therapie werden in Zukunft weitere Studien – beispielsweise der Vergleich eines 14-tägigen versus eines 21-tägigen Therapieregimes – vonnöten sein.

4.2.2 Die Veränderungen der Verlaufsparmeter

Die CF ist eine Erkrankung mit chronisch progredientem Verlauf. PEx gehen mit einem Abfall der FEV1 einher und nur in den seltensten Fällen gelingt es, den vor einer PEx gemessenen FEV1-Wert im Anschluss an eine PEx-Therapie wieder zu erreichen (de Boer et al., 2011; Heltshe et al., 2016; Sanders et al., 2010; Wagener et al., 2013). Dennoch zeigen die vorliegenden Daten beim Follow-up, 28 Tage nach Beginn der PEx-Therapie, eine signifikante Verbesserung der medialen FEV1-Werte ($p < 0,001$). Auch die Symptome im Symptom-Score zeigen eine signifikante Verbesserung nach dieser Zeit ($p < 0,001$). Dies bestätigt die richtige Indikation und unterstreicht die

generelle Wirksamkeit einer antibiotischen PEx-Therapie; auch passt dies zu den Ergebnissen bisheriger Studien, die ebenfalls signifikante Verbesserungen der FEV1 und des Symptom-Scores 28 Tage nach Beginn der PEx-Therapie nachweisen konnten (vgl. Wagener et al., 2013; West et al., 2017). Insbesondere die hochsignifikanten Veränderungen der FEV1-Werte könnten suggerieren, dass auch ein Lerneffekt bei der Bedienung der FEV1-Selbstmessgeräte Mitursache der FEV1-Verbesserungen sind. Da die meisten Patienten jedoch bereits zuvor regelmäßig Messungen mit EasyOne-Spirometern durchgeführt haben, die den Selbstmessungsgeräten in Technik und Bedienung gleichen, ist ein Gewöhnungseffekt zwar möglich, aber hier eher unwahrscheinlich. Weiterhin wurde, wie in Abschnitt 2.1.2 beschrieben, bei jedem Patienten nach Studieneinschluss eine ausführliche Einweisung in das Gerät vorgenommen (vergl. S. 23).

Das rasche Greifen und die zeitnahen Effekte der antibiotischen PEx-Therapie spiegeln sich auch in der Veränderung der sekundären Verlaufsparemeter wider. Signifikante Verbesserungen in einem Großteil der Items des HRQL-Scores zeigen einen deutlichen Effekt der Therapie auf die subjektiv empfundene gesundheitsbezogene Lebensqualität. Als objektive Marker finden sich signifikante Veränderungen des BMI ($p = 0,009$), des CRP ($p < 0,001$), der spirometrischen Parameter und der mikrobiologischen Befunde. Die signifikanten Veränderungen im BMI (im Median $0,2 \text{ kg/m}^2$ innerhalb von 28 Tagen) zeigen den schnellen Effekt der PEx-Therapie auch auf weniger variable Parameter. Mehrere Autoren haben bereits deutliche Veränderungen des Entzündungsmarkers CRP im Laufe der PEx-Therapie beschrieben. Sowohl Horsley et al. als auch Sagel et al. konnten zeigen, dass es im Rahmen der PEx-Behandlung zu signifikanten Abfällen des CRP kommt (Horsley et al., 2013; Sagel et al., 2015), was somit die Befunde dieser Studie unterstreicht. Signifikante Änderungen der Leukozytenwerte über den Verlauf der PEx-Therapie hinweg konnte die vorliegende Studie hingegen nicht zeigen ($p > 0,05$). Im Hinblick auf den hohen Anteil an zusätzlich mit Steroiden therapierten Patienten (39,6 %) ist zu vermuten, dass möglicherweise eine Steroidinduzierte Leukozytose einen potenziellen Abfall der Leukozyten verschleiert.

Die schwach signifikanten Veränderungen der MEF 25 ($p = 0,046$) zeigt, dass die PEx-Therapie nicht nur einen Effekt auf die FEV1, sondern auch auf die Widerstände in den kleinen Atemwegen hat.

Die antibiotische PEx-Therapie führte nur zu geringen Veränderungen der mikrobiologischen Befunde. Zwar zeigte sich eine leichte Reduktion des Nachweises von *Pseudomonas aeruginosa* in den Sputumbefunden, allerdings ohne statistische Signifikanz ($p > 0,05$). Dies scheint der Tatsache eines meistens schon mukoiden *Pseudomonas* geschuldet, der durch eine antibiotische Therapie lediglich supprimiert, aber nicht mehr eradiziert werden kann. Eine signifikante Reduktion der Keimlast um 10 % von Tag 0 zu Tag 28 zeigt sich jedoch für den Nachweis von *Staphylococcus*

aureus ($p = 0,035$). Dies unterstreicht die Wirksamkeit der, vor allem oralen, Antistaphylokokken-Therapie.

4.2.3 Monitoring des PEx-Verlaufes

Ein selbstständig durch die Patienten durchgeführtes Monitoring ihrer FEV1 könnte mit Vorteilen, nicht nur in der Evaluation einer PEx-Therapie, sondern auch in den PEx-freien Intervallen, verbunden sein. Die vorliegenden Daten zeigen, dass die FEV1-Werte der Selbstmessungen nicht exakt mit denen der Spiro-BP übereinstimmen. Es handelt sich um unterschiedliche Messverfahren bzw. -geräte und die FEV1-Werte der Selbstmessung sind etwas niedriger als die der Spiro-BP (vgl. Tabellen 4, 5, 6). Die durchgeführten Korrelationsanalysen konnten jedoch eine gute Korrelation der Selbstmessungswerte mit denen der Spiro-BP zeigen ($r = 0,57$; $p = 0,0004$). Dies bestätigt die FEV1-Selbstmessung als zuverlässige, praktikable, schnell verfügbare und einfache Möglichkeit zur Überwachung der PEx-Therapie. In Bezug auf eine PEx-Therapie könnten fehlende FEV1-Verbesserungen schneller erkannt werden, wodurch auf ein Nicht-Ansprechen der begonnenen Therapie rascher reagiert werden könnte, auch, wenn der Patient sich nicht im Krankenhaus befindet. Langfristig würde dies möglicherweise zu einer deutlichen Verbesserung des Managements der PEx-Therapie führen.

Regelmäßige ambulante, durch die Patienten selbst durchgeführte, FEV1-Messungen könnten dazu dienen, FEV1-Abfälle frühzeitig zu detektieren. Auf diese Weise könnten beginnende PEx schneller – eventuell noch vor dem Auftreten klinischer Zeichen – erkannt werden. Eine ärztliche Vorstellung und der Beginn der PEx-Therapie könnten jeweils früher erfolgen. Es ist zu vermuten, dass ein frühzeitiger Therapiebeginn den Erfolg der PEx-Therapie deutlich steigern könnte. West et al. stellten fest, dass nur 39 % der Patienten ihre vor der PEx gemessenen FEV1-Werte wieder erreichen (West et al., 2017). Ein rechtzeitiger Therapiebeginn könnte zu geringeren Verlusten der FEV1 im Rahmen der PEx führen. Größere Gewebsschädigungen könnten verhindert und der Entwicklung von Atelektasen oder Bronchiektasien vorgebeugt werden. Es ist anzunehmen, dass dies langfristig zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens der Patienten führen würde. Ein selbstständiges FEV1-Heimmonitoring sollte daher für Patienten mit CF erwogen werden.

Vielerorts wird das CRP als aussagekräftiger Marker im Monitoring der PEx-Therapie noch vernachlässigt. Aufgrund der chronischen Inflammationsprozesse im Bereich der Lunge werden den Veränderungen dieses Entzündungsmarkers wenig Bedeutung in der Betreuung von Patienten mit CF beigemessen. Die vorliegende Studie konnte eine starke Korrelation zwischen Anstieg der FEV1 und Abfall der CRP-Werte im Verlauf der PEx-Therapie zeigen ($r = -0,70$; $p < 0,0001$).

Dies passt zu den Befunden einer Studie von Sagel et al., in der ebenfalls eine Korrelation zwischen Verbesserungen in der Lungenfunktion und einem Abfall des CRP gezeigt werden konnte (Sagel et al., 2013). Die vorliegenden Daten zeigen – sowie auch die Studie von Sagel et al. – des Weiteren, dass ein gutes Therapieansprechen mit einem signifikant höheren CRP-Abfall einhergeht als ein schlechtes Therapieansprechen. Dies legt nahe, dass die Veränderungen des CRP das Ansprechen auf die PEx-Therapie gut abbilden können und so ein mögliches Nicht-Ansprechen auf eine PEx-Therapie frühzeitig festgestellt werden könnte. Es könnte so schneller reagiert und die Therapie angepasst oder verändert werden. Längerfristig wären dadurch eventuell positive Effekte auf den Krankheitsverlauf zu erwarten, die über den Verlauf der PEx-Therapie hinausgehen. Mittelstarke Korrelationen zwischen Veränderungen im HRQL-Score und Veränderungen der FEV1 spiegeln eine Verbesserung der HRQL mit der Zunahme der FEV1 bzw. einer erfolgreichen PEx-Therapie wider. Dieser Zusammenhang ist kaum verwunderlich, unterstreicht aber die gute Aussagekraft des verwendeten HRQL-Scores.

Demgegenüber zeigen sich nur schwache Korrelationen zwischen dem Rückgang der Symptome im Score nach Bilton mit den Veränderungen der FEV1. Der Symptom-Score scheint lediglich eine Aussage darüber zu liefern, ob noch Symptome einer PEx bestehen, lässt aber keine Rückschlüsse auf den Schweregrad der PEx oder die zugehörigen Lungenfunktionsparameter zu.

4.2.4 Angleichungen und Differenzen der Therapiegruppen zum Zeitpunkt des Follow-up

Wird der Blick auf die beiden Therapiegruppen „ambulant“ und „stationär“ zum Zeitpunkt des Follow-up an Tag 28 gerichtet, so zeigt sich, dass die, bereits an Tag 0 festgestellten, Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auch nach abgeschlossener PEx-Therapie größtenteils bestehen bleiben. Die Therapie führt innerhalb der beiden Gruppen jeweils zu einer Verbesserung der Verlaufparameter; insgesamt scheint es im Rahmen der PEx-Therapie aber nur in einigen vereinzelten Parametern zu einer Angleichung der beiden Gruppen aneinander zu kommen. Unterschiede in der FEV1-Selbstmessung ($p = 0,002$), dem BMI ($p = 0,018$) und der Besiedelung mit *Staphylococcus aureus* ($p = 0,029$) bleiben auch an Tag 28 zwischen den Gruppen bestehen, wenn auch mit etwas geringerer Signifikanz. Gerade im Hinblick auf die FEV1-Entwicklung unter der PEx-Therapie zeigt dies, dass sich die FEV1 von Tag 0 zu Tag 28 in beiden Gruppen – relativ gesehen – ähnlich entwickelt. Dazu passt auch, dass die prozentuale FEV1-Änderung in beiden Gruppen zwischen diesen Zeitpunkten etwa 11 % beträgt. Unterschiede bleiben auch in der HRQL bestehen. Vor allem die körperliche Einschätzung betreffend, zeigt die stationäre Kohorte deutlich schlechtere Werte als die ambulante.

Interessanterweise zeigen sich an Tag 28 – im Gegensatz zu Tag 0 – nun signifikante Unterschiede im Symptom-Score zwischen den beiden Gruppen. Ambulant therapierte Patienten weisen niedrigere Score-Werte auf als stationär behandelte ($p = 0,025$). Dies lässt vermuten, dass es in der ambulanten Kohorte möglicherweise zu einer schnelleren Symptomreduktion kommt beziehungsweise die PEx-Symptome in der stationären Gruppe länger persistieren oder aber oft gar nicht komplett regredient sind oder wiederkehren. Das passt gut zu der oben beschriebenen Tatsache eines, von den Grundvoraussetzungen her, insgesamt schon kränkeren Patientenkollektivs in der stationären Gruppe.

Die Entzündungsmarker betreffend, zeigen sich, wie bereits an Tag 0, auch an Tag 28 signifikant höhere Leukozytenwerte in der stationären Gruppe ($p = 0,013$). Dies könnte einerseits auf ein nach wie vor stärkeres Infektionsgeschehen in der stationären Gruppe hindeuten oder aber Resultat des signifikant höheren Glukokortikoideinsatzes innerhalb dieser Gruppe sein. Im Median unveränderte Leukozytenwerte an Tag 0 und Tag 28 bei gleichzeitiger Reduktion der Symptome und Verbesserung der Lungenfunktion scheinen Letzteres wahrscheinlicher zu machen.

Eine Angleichung der Verlaufparameter in den beiden Gruppen an Tag 28 zeigt sich für die in der „Spiro-BP“ erhobenen Parameter und den mikrobiologischen Nachweis von Pilzen im Sputum. Obwohl sich in der FEV1-Selbstmessung an Tag 28 weiterhin signifikante Differenzen zwischen den Gruppen zeigen, scheint dies für die Werte der Spiro-BP nicht zuzutreffen. Mit Blick auf die Messwerte zeigt sich, dass es in der stationären Kohorte zu einer schnelleren Verbesserung der Lungenfunktion und so zu einer Angleichung an die ambulante Patientengruppe kommt. Dies passt zu den Ergebnissen von Wagener et al., die zeigen konnten, dass Patienten unter intravenöser PEx-Therapie eine signifikant stärkere Verbesserung der Lungenfunktion zeigen als oral therapierte Patienten ($p < 0,001$) (Wagener et al., 2013). Patienten in der stationären Gruppe erhielten signifikant häufiger eine zusätzliche antifungale Therapie im Rahmen der PEx-Therapie ($p < 0,001$). Dass sich nun an Tag 28 keine signifikanten Unterschiede mehr im Pilznachweis zwischen den beiden Gruppen zeigen, deutet den Erfolg dieser Pilzbehandlung in der stationären Gruppe an.

4.2.5 Die Effekte der PEx-Therapie auf FEV1 und Klinik

Wird die Entwicklung der FEV1-Selbstmessungen und des Symptom-Scores zu allen fünf Messzeitpunkten betrachtet, so zeigt sich, dass die stärkste und signifikanteste FEV1-Änderung zwischen Tag 0 und Tag 7 stattfindet ($p < 0,0001$). Hier spiegelt sich der rasche Effekt der PEx-Therapie in einem prompten Anstieg der FEV1-Werte wider. Im Anschluss zeigen sich kaum noch

relevante Änderungen der FEV1. Ein ganz schwach signifikanter FEV1-Anstieg findet sich lediglich noch zwischen Tag 14 und dem Zeitpunkt des Follow-up (Tag 28) ($p = 0,033$). Dies bedeutet, dass sich die Effekte der PEx-Therapie auf die FEV1 vor allem in den ersten Tagen der PEx-Therapie zeigen. Relevante Änderungen der FEV1 finden, auch bei länger andauernder PEx-Therapie, nach Tag 7 kaum noch statt. In der klinischen Symptomatik zeigen sich die Effekte der PEx-Therapie ebenfalls – anders als bei der FEV1 verbessern sich die Werte des Symptom-Scores allerdings kontinuierlich über den Studienzeitraum hinweg. Signifikante Verbesserungen der Score-Werte finden sich, außer zwischen Tag 14 und Tag 21, zwischen allen Messzeitpunkten. Es zeigt sich also ein sofortiger Effekt der PEx-Therapie auch in der Klinik der Patienten; allerdings setzt sich dieser bis Tag 28 noch in relevantem Maße fort. Während die FEV1 die relevantesten Verbesserungen bereits nach Tag 7 vollzogen hat, zeigen sich klinisch bis Tag 28 noch relevante Verbesserungen im klinischen Zustand der Patienten. Der Effekt der PEx-Therapie zeigt sich initial also vor allem in den Veränderungen der Lungenfunktion und erst deutlich später in einem vollständigen Rückgang der PEx-Symptome.

Wird der FEV1-Verlauf über den Studienzeitraum gesondert für die Gruppen „ambulant“ und „stationär“ betrachtet, so finden sich hierbei interessanterweise deutlich unterschiedliche FEV1-Verläufe. In der ambulanten Gruppe zeigt sich ein zweiphasiger Verlauf: hoch-signifikante Änderungen der FEV1 ($p \leq 0,001$) finden sich zwischen Tag 0 und 7 und erneut zwischen Tag 21 und 28, während zwischen Tag 7 und Tag 21 keine relevanten Veränderungen festzustellen sind. Es zeigt sich hier wiederum der direkte Effekt der PEx-Therapie auf die FEV1 innerhalb der ersten Woche. Nach einer „Stabilisierungsphase“, in der sich die FEV1 nicht mehr relevant verändert, scheint es, nach Beendigung der Therapie um Tag 14 zu einem verzögerten Effekt der PEx-Therapie mit einem weiteren Anstieg der FEV1 zu kommen. Da die Patienten im Rahmen dieser Studie nur für 28 Tage beobachtet wurden, ist nicht klar, wie sich die FEV1 im Anschluss weiter entwickelt und ob es zu einer Stabilisierung, einem weiteren Anstieg oder Abfall der FEV1 nach Tag 28 kommt. Weitere Studien mit einem längeren Beobachtungszeitraum werden zur Klärung dieser Frage vonnöten sein. Offensichtlich scheint eine 14-tägige orale PEx-Therapie aber einen auch längerfristig andauernden positiven Effekt auf die Lungenfunktion der entsprechenden Patienten zu haben. Die Veränderungen im Symptom-Score der ambulanten Patienten zeigen einen der FEV1-Änderung ähnlichen Verlauf: Relevante Verbesserungen im Symptom-Score zeigen sich vor allem gleich zu Beginn der PEx-Therapie und ein zweites Mal zwischen Tag 21 und 28. Auch klinisch scheint sich also ein verzögerter Therapieeffekt im Sinne einer zweiten Symptomverbesserung nach Beendigung der PEx-Therapie bemerkbar zu machen.

In der stationären Kohorte zeigen sich die statistisch relevanten FEV1-Veränderungen ausschließlich während des Zeitraumes der intravenösen antibiotischen PEx-Therapie, das heißt zwischen Tag 0 und 14. Anders als in der ambulanten Gruppe zeigt sich hier nicht nur zwischen Tag 0 und 7 ($p \leq 0,001$), sondern auch zwischen Tag 7 und Tag 14 noch eine schwach signifikante FEV1-Verbesserung ($p = 0,026$). Nach Beendigung der PEx-Therapie, finden sich allerdings keine relevanten FEV1-Verbesserungen mehr. Unter Betrachtung der medialen FEV1-Werte an Tag 21 und 28 scheint es hingegen sogar zu einem erneuten – statistisch aber nicht signifikanten – Abfall der FEV1 nach Tag 14 zu kommen. Auch hier ist die Frage nach den Entwicklungen über Tag 28 hinaus von großem Interesse und muss in nachfolgenden Studien geklärt werden. Im klinischen Score zeigt sich ebenfalls eine rasche, statistisch relevante Symptomreduktion bis Tag 14. Ab Tag 14 verändern sich die Score-Werte dann aber nicht mehr relevant. Dies bedeutet, dass in der stationären Gruppe relevante Verbesserungen der Lungenfunktion sowie der klinischen Symptomatik an den Zeitraum der intravenösen Therapie gekoppelt sind. Der Therapieeffekt scheint eher kurzfristig und dauert nicht weit über den Zeitraum der eigentlichen PEx-Therapie an. Während es in der ambulanten Gruppe auch nach Beendigung der Therapie noch zu signifikanten Verbesserungen in Lungenfunktion und Klinik kommt, scheinen diese Effekte in der stationären Gruppe mit Ende der Therapie zu stagnieren und sind möglicherweise nach Therapieende sogar wieder rückläufig. Dies passt zu den Befunden einer retrospektiven Untersuchung von VanDevanter et al., die zu dem Schluss kommen, dass die wesentlichen Effekte der intravenösen PEx-Therapie auf die FEV1 in den ersten 14 Tagen stattfinden (VanDevanter et al., 2010). Auch West et al. konnten in ihrer groß angelegten prospektiven Beobachtungsstudie bei intravenös therapierten Patienten mit PEx einen ähnlichen Effekt feststellen. Hier zeigte sich auch nur bis zum Ende der intravenösen Therapie ein Anstieg der FEV1. Beim Follow-up an Tag 28 war die FEV1 bereits wieder um 2 % unter den mittleren FEV1-Wert bei Therapieende abgefallen. Auch in dem von West et al. verwendeten Symptom-Score konnte in der Zeit zwischen Therapieende und Follow-up (Tag 28) eine erneute Verschlechterung des klinischen Zustandes der Patienten gezeigt werden (West et al., 2017). Diese Funde waren allerdings klinisch nicht signifikant. Dennoch decken sie sich sehr gut mit denen der vorliegenden Studie und unterstreichen die, bereits oben erwähnte, Notwendigkeit weiterer Studien, welche die Entwicklung der FEV1 und der klinischen Symptome auch über Tag 28 hinaus untersuchen. Insbesondere auch deshalb, da der Erfolg einer PEx-Therapie häufig direkt nach Ende der PEx-Therapie oder 28 Tage nach Beginn der PEx-Therapie beurteilt wird. Sehr wenig ist aber über den weiteren klinischen Verlauf bekannt beziehungsweise darüber, wie lange der Therapieerfolg einer intravenösen PEx-Therapie tatsächlich anhält. Möglicherweise könnte daraus eine relevante Fehleinschätzung der Effektivität der intravenösen PEx-Therapie resultieren.

Andererseits erhebt sich, angesichts des sehr Therapiedauer-abhängigen Effektes der intravenösen PEx-Therapie, die Frage nach einer Re-Evaluation des intravenösen PEx-Regimes. Möglicherweise ist eine regelhaft längere Therapiedauer (>14 Tage) nötig, um letztendlich einen längerfristig andauernden Effekt auf FEV1 und Klinik zu erzielen. Auch hier könnten zukünftige prospektive Studien, die den FEV1-Verlauf in Abhängigkeit der intravenösen Therapiedauer untersuchen, weitere Erkenntnisse auf diesem Gebiet liefern.

4.3 Gibt es prädiktive Faktoren für ein gutes Ansprechen auf die PEx-Therapie?

Für die Beurteilung des Erfolges einer PEx-Therapie werden in der Literatur die unterschiedlichsten Parameter herangezogen. Häufig werden das Wiedererreichen von > 90 % der Baseline-FEV1, das Erreichen eines zu Beginn der PEx-Therapie festgelegten Therapiezieles oder Verbesserungen im Symptom-Score für die Bewertung des Erfolges herangezogen (vgl. Waters et al., 2015; West et al., 2017; VanDevanter et al., 2017). Ein einheitlicher Standard besteht allerdings nicht. In der vorliegenden Studie wurde eine absolute FEV1-Verbesserung von 5 % und mehr als „gutes Therapieansprechen“ gewertet. Von den, in die Studie eingeschlossenen, Patienten zeigen demnach 59,4 % ein „gutes Therapieansprechen“. Dies entspricht den Befunden vergleichbarer Studien, in denen die PEx-Therapie bei 61 % der Patienten (West et al., 2017) beziehungsweise bei 51 % der Patienten (Waters et al., 2015) als erfolgreich gewertet wurde. Mit Blick auf die Baseline-Charakteristika zeigen die vorliegenden Daten keine Faktoren – mit Ausnahme der respiratorischen Insuffizienz –, die signifikant häufiger mit einem schlechteren Therapieansprechen verbunden sind. Auch Waters et al., die in ihrer Studie Parameter, die mit dem Ansprechen auf die PEx-Therapie assoziiert sind, untersuchten, konnten keine relevanten Faktoren in den Baseline-Charakteristika aufdecken (Waters et al., 2015). Interessanterweise scheint auch die Anzahl der vorangegangenen Exazerbationen und Hospitalisationen sowie der FEV1-Abfall in den letzten zwei Jahren keinen Einfluss auf das Resultat der PEx-Therapie zu haben. Eine andere Studie konnte eine Korrelation hoher PEx-Raten mit einem negativen Therapieerfolg zeigen (VanDevanter et al., 2016). Dies scheinen die vorliegenden Daten hingegen nicht zu bestätigen.

Bezogen auf die Parameter an Tag 0 scheinen hohe CRP-Werte ($p = 0,043$) und ein hoher Punktwert im Symptom-Score ($p = 0,022$) relevante Faktoren für ein gutes Therapieansprechen zu sein. Eine PEx mit ausgeprägter klinischer Symptomatik und hohen Entzündungsmarkern im Serum scheint folglich besser auf die anschließende antibiotische Therapie anzusprechen. In diesem

Zusammenhang könnte vermutet werden, dass eine ausgeprägte Klinik eine raschere ärztliche Vorstellung und somit einen zeitnahen Beginn der PEx-Therapie zur Folge hat. Dass ein verzögerter Beginn der PEx-Therapie Grund für das Nicht-Wiedererreichen der Ausgangs-FEV1 ist, wird häufig gemutmaßt. Der verhältnismäßig frühere Therapiebeginn könnte daher an sich schon ein Faktor für einen besseren Therapieerfolg sein.

Die Ausgangs-FEV1 an Tag 0 scheint, den vorliegenden Daten nach, unbedeutend für das Therapieansprechen zu sein. Dies bedeutet, dass die Höhe des FEV1-Wertes allein kein Faktor ist, der entscheidet, ob eine PEx-Therapie gut anspricht oder nicht. Auch Therapie-assoziierte Faktoren, wie Ort und Dauer der Therapie, scheinen keinen Einfluss auf das Ansprechen der Therapie zu haben. Ein ambulantes/orales Therapieregime ist demnach einem stationären/intravenösen nicht unterlegen. Auch der Einsatz von Kortikosteroiden scheint unbedeutend für den eigentlichen Therapieerfolg zu sein. Eine kleine randomisierte Placebo-kontrollierte Pilotstudie konnte bereits 2007 zeigen, dass die Gabe systemischer Kortikosteroide den PEx-Verlauf nicht signifikant beeinflusst (Dovey et al., 2007). Es lassen sich dementsprechend relativ wenige prädiktive Faktoren ermitteln, die eine Aussage über das Ansprechen auf die PEx-Therapie liefern können. Eine Hypothese für diese Aussage wäre, dass der Erfolg der PEx-Therapie möglicherweise mit anderen, nicht unbedingt Patienten-assoziierten Faktoren, in Zusammenhang steht. Die PEx-verursachende Infektion selbst oder der Zeitraum zwischen PEx-Beginn und PEx-Therapie können hier beispielhaft als solche, möglicherweise relevante, aber im Rahmen von Studien schwer zu erfassende, Parameter genannt werden.

Wird hingegen betrachtet, welche Faktoren im PEx-Verlauf Indikatoren für ein gutes Therapieansprechen – d. h. eine gute FEV1-Verbesserung – sind, so scheinen große Abfälle des CRP und des Symptom-Scores ein gutes Therapieansprechen zu prognostizieren. Das unterstreicht die – bereits in Kapitel 4.2.3 diskutierte – Relevanz des CRP als aussagekräftigen Verlaufsparemeter in der PEx-Therapie. Weiterhin bestätigt es Ergebnisse vorangegangener Studien, die Änderungen inflammatorischer Marker, vor allem des CRP, als wichtige Vorhersageparameter für ein Ansprechen der PEx-Therapie ermitteln konnten (Sagel et al., 2013; Waters et al., 2015). Eine verstärkte Abnahme der Punktwerte im Symptom-Score als Zeichen eines guten Therapieansprechens erscheint intuitiv nicht verwunderlich – obwohl sich in den Korrelationsanalysen nur eine sehr schwache Korrelation zwischen FEV1 und Symptom-Score zeigt. Insbesondere in Kombination mit einem Abfall des CRP kann, so scheint es, ein rascher Abfall des Punktwertes im Symptom-Score jedoch den Erfolg einer PEx-Therapie zusätzlich unterstreichen.

4.4 Stärken und Schwächen der Studie

Folgende Stärken und Schwächen der vorliegenden Studie sollten berücksichtigt werden: Nach Kenntnis der Autorin ist dies die erste prospektive Studie, die gleichzeitig die PEx-Therapie bei oral/ambulant und intravenös/stationär therapierten Patienten untersucht und sie gegenüberstellt. Es gelang, hierfür ambulante und stationäre Patienten in einem ausgewogenen Verhältnis zu rekrutieren. Des Weiteren fand das Monitoring des Therapieverlaufes über 28 Tage in sehr kurzen Abständen statt und erlaubte somit eine detaillierte Aufzeichnung der FEV1- und Symptom-Veränderungen unter PEx-Therapie. Erstmals wurden hierfür, durch die Patienten mittels Selbstmessgerät durchgeführte, FEV1-Messungen verwendet. Da die verwendeten FEV1-Selbstmessgeräte der Firma Vitalograph® die FEV1 lediglich in Liter pro Sekunde messen, wurde für die Analysen und Auswertungen der vorliegenden Daten überwiegend auch diese Einheit verwendet. Dies ermöglicht eine bessere Beurteilbarkeit auch kleinster FEV1-Veränderungen, erschwert aber auch den Vergleich mit anderen Studien zur PEx, in denen die FEV1 überwiegend in Prozent vom persönlichen Sollwert angegeben wird. Auch erfolgten die FEV1-Selbstmessungen – ohne externe Kontrollen – durch die Patienten selbst und somit im Vergleich zu den, unter Anleitung durchgeführten, Messungen in der Spiro-BP unter weniger standardisierten Bedingungen.

Die Evaluation und das Monitoring der PEx-Therapie erfolgten anhand verschiedenster subjektiver (Symptom-Score, HRQL-Score) und zum Teil auch objektiver Parameter (Lungenfunktion, Entzündungsmarker, BMI). Auf die Miteinbeziehung bildgebender Verfahren (Röntgen-Thorax-Aufnahmen, Computertomographie) als weitere objektive Parameter zur Beurteilung der Krankheitsaktivität wurde bei der vorliegenden Studie allerdings verzichtet.

Der Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte am Tag der ärztlichen Vorstellung. Der genaue PEx-Beginn und die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Beginn der PEx-Therapie wurden daher nicht miterfasst. Möglicherweise ist aber gerade diese Latenzzeit ein entscheidender Faktor für das Ansprechen einer PEx-Therapie und sollte zukünftig berücksichtigt werden. Weiterhin erfolgte die Evaluation des Therapieansprechens nur für 28 Tage nach Therapiebeginn. Die weitere Entwicklung der Verlaufparameter nach Tag 28 oder auch der Zeitpunkt bis zum Auftreten der nächsten PEx als möglicher zusätzlicher Endpunkt wurden in der vorliegenden Studie nicht erfasst. Gerade im Hinblick auf die weitere Entwicklung des FEV1-Verlaufes könnte ein längerer Beobachtungszeitraum jedoch durchaus von Interesse sein.

Im Rahmen der vorliegenden Studie weiterhin nicht miterfasst worden sind Angaben zu den nicht-medikamentösen Therapiemaßnahmen während der PEx – beispielsweise die Dauer und Anzahl von Physiotherapie- oder Sporteinheiten.

Verglichen mit den Daten der in Deutschland lebenden Patienten mit CF, zeigen sich die Ausgangscharakteristika der Studienpatienten als durchaus repräsentativ. Allerdings bedingt die besondere Stellung des CF-Zentrums an einem großen Universitätsklinikum ein tendenziell eher schwerer beeinträchtigtes Patientenkollektiv, was bei der Interpretation der Daten zu berücksichtigen ist. Weiterhin zu berücksichtigen ist, dass nur etwas 25% der, statistisch am behandelnden Zentrum auftretenden, PEx im Rahmen dieser Studie untersucht wurden. Obwohl die Selektion der Patienten rein zufällig erfolgte, schieden viele Patienten als Studienteilnehmer trotz vorliegender PEx aus (vergl. Abschnitt 2.1.2). Eine Stichprobenverzerrung lässt sich zwar nicht vollends ausschließen, allerdings spricht die Tatsache, dass die Ausgangscharakteristika der Studienpatienten im Großen und Ganzen relativ kongruent mit den Daten der in Deutschland lebenden Patienten mit CF sind für ein durchaus repräsentatives Kollektiv.

Obwohl Datensätze von etwa 100 Patienten in die Analysen dieser Studie eingegangen sind, konnten Subgruppen-Analysen der sekundären Verlaufsparemeter aufgrund fehlender Daten oft nur für kleinere Fallzahlen durchgeführt werden (das gilt insbesondere für die ermittelten Werte der Spiro-BP). Dies mindert selbstverständlich die Aussagekraft der einzelnen Analysen. Auch dies gilt es bei der Bewertung mit zu berücksichtigen. Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag jedoch auf den FEV1-Veränderungen im Rahmen PEx. Hinsichtlich der beschriebenen Veränderungen im Bereich der sekundären Endpunkte Bedarf es in jedem Fall weiterführende Untersuchungen, um zu einer abschließenden Beurteilung zu gelangen.

4.5 Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend konnte die vorliegende Studie zeigen, dass PEx ein einschneidendes Ereignis für Patienten mit CF sind. Sie gehen mit klinischen Verschlechterungen, Verminderungen der FEV1, erhöhten Entzündungsmarkern und einer schlechten HRQL einher. Stationär behandelte Patienten zeigen eher Zeichen eines bereits fortgeschrittenen Krankheitsstadiums und präsentieren sich im Hinblick auf die Ausgangscharakteristika vergleichsweise als die gesundheitlich stärker beeinträchtigte Gruppe. Diese Tatsache ändert sich auch nach einer erfolgreichen PEx-Therapie nur unwesentlich. Die Therapiedauer beträgt, sowohl für die orale als auch für die intravenöse PEx-Therapie, in der Regel 14 Tage und enthält meist mindestens ein Pseudomonas-wirksames

Antibiotikum. Signifikante Veränderungen über den Beobachtungszeitraum hinweg unterstreichen die Wirksamkeit dieser Therapie: Der rasche Effekt der PEx-Therapie zeigt sich hier in einer prompten Verbesserung der FEV1 und weiterer sekundärer Verlaufparameter (z. B.: BMI, CRP, HRQL, Symptom-Score). FEV1-Selbstmessungen durch die Patienten sind gut geeignet, um die PEx-Therapie zu monitoren. Obwohl die FEV1-Selbstmessungen meist nicht exakt denen der „Spiro-BP“ entsprechen, zeigt sich eine gute Korrelation der gemessenen FEV1-Werte beider Messverfahren. Dies macht die FEV1-Selbstmessung zu einem verlässlichen, einfach zu verwendenden Instrument, das möglicherweise dazu dienen könnte, ein Therapieversagen frühzeitig zu erkennen. Weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet sind hier vonnöten. Ebenfalls weiter untersucht und diskutiert werden sollte die Frage, ob routinemäßige FEV1-Selbstmessungen das Management der PEx verbessern können. Es ist anzunehmen, dass durch regelmäßige Selbstmessungen der PEx vorangehende FEV1-Abfälle schneller erkannt und Patienten möglicherweise früher ärztlich vorstellig würden. Gäbe es die Möglichkeit, die Messwerte direkt an die behandelnden Ärzte zu übermitteln, so könnten auch Kliniker rascher auf FEV1-Abfälle noch nicht klinisch vorstellig gewordener Patienten reagieren.

Weiterhin suggerieren die vorliegenden Daten, dass dem Entzündungsmarker CRP in Zukunft mehr Bedeutung als wichtiger Surrogatparameter für das Ansprechen einer PEx-Therapie eingeräumt werden könnte. Aufgrund der limitierten Fallzahlen bedarf diese Erkenntnis natürlich einer Bestätigung durch weitere Studien. Dennoch konnte die vorliegende Studie, wie bereits zwei vorangegangene Arbeiten (Sagel et al., 2013; Waters et al., 2015), zeigen, dass eine starke Korrelation zwischen CRP-Abfall und FEV1-Anstieg besteht und ein starker CRP-Abfall wiederum ein prognostischer Faktor für ein gutes Therapieansprechen ist.

In der vorliegenden Studie wurde für Patienten mit CF, nach Kenntnis der Autorin, erstmals die Gegenüberstellung eines oralen/ambulanten Therapieansatzes der PEx mit einem intravenösen/stationären vorgenommen. Es konnte gezeigt werden, dass hinsichtlich des Therapieansprechens kein Therapieansatz dem anderen unterlegen ist, jedoch unter Berücksichtigung einer Patientengruppe im stationären Therapiearm, die krankheitsbezogen weiter fortgeschritten ist. Weiterhin konnten eindrücklich die unterschiedlichen Verläufe von Klinik und FEV1 in den beiden Gruppen aufgezeigt werden: Signifikante Veränderungen in FEV1 und Klinik unter intravenöser PEx-Therapie sind überwiegend an den Therapiezeitraum gebunden, während unter oraler PEx-Therapie signifikante Veränderungen auch noch zeitversetzt nach Beendigung der Therapie stattfinden. Dies wirft Fragen, vor allem hinsichtlich der weiteren Entwicklungen über Tag 28 hinaus und des aktuellen Managements der intravenösen PEx-Therapie, auf. Weitere Studien sind hier vonnöten,

um beispielsweise zu klären, ob sich eventuell längere intravenöse Therapien positiv auf den klinischen Verlauf der stationären Patienten auswirken.

Prädiktive Faktoren für ein gutes Therapieansprechen konnten im Rahmen dieser Studie nur wenige ermittelt werden. Dies legt einerseits nahe, dass PEx interindividuell sehr unterschiedlich verlaufen, andererseits lässt sich vermuten, dass es weitere Faktoren gibt, die in der vorliegenden Arbeit nicht mituntersucht wurden. Ein solcher Faktor ist möglicherweise die Zeit bis zum Beginn der PEx-Therapie. Eine Verbesserung der Früherkennung von PEx wäre hier ein denkbarer Ansatz, um auch in Zukunft das PEx-Management weiter zu optimieren.

Zusammenfassend konnte die vorliegende Studie einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis der PEx liefern und den großen Bedarf an weiteren Studien zu diesem wichtigen Thema aufzeigen. Nur so lassen sich längerfristig eine Optimierung des PEx-Managements und damit möglicherweise auch ein prognostischer Benefit für alle Patienten mit CF erzielen.

5 Literaturverzeichnis

- ABBOTT, J., HOLT, A., HART, A., MORTON, A. M., MACDOUGALL, L., POGSON, M., MILNE, G., RODGERS, H. C. & CONWAY, S. P. 2009. What defines a pulmonary exacerbation? The perceptions of adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 8, 356-9.
- BALAGUER, A. & GONZALEZ DE DIOS, J. 2015. Home versus hospital intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001917.
- BILTON, D., CANNY, G., CONWAY, S., DUMCIUS, S., HJELTE, L., PROESMANS, M., TUMMLER, B., VAVROVA, V. & DE BOECK, K. 2011a. Pulmonary exacerbation: towards a definition for use in clinical trials. Report from the EuroCareCF Working Group on outcome parameters in clinical trials. *J Cyst Fibros*, 10 Suppl 2, 79-81.
- BILTON, D., ROBINSON, P., COOPER, P., GALLAGHER, C. G., KOLBE, J., FOX, H., JAQUES, A., CHARLTON, B. & INVESTIGATORS, C. F. S. 2011b. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur Respir J*, 38, 1071-80.
- BLOCK, J. K., VANDEMHEEN, K. L., TULLIS, E., FERGUSON, D., DOUCETTE, S., HAASE, D., BERTHIAUME, Y., BROWN, N., WILCOX, P., BYE, P., BELL, S., NOSEWORTHY, M., PEDDER, L., FREITAG, A., PATERSON, N. & AARON, S. D. 2006. Predictors of pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis infected with multi-resistant bacteria. *Thorax*, 61, 969-74.
- BOYLE, M. P., BELL, S. C., KONSTAN, M. W., MCCOLLEY, S. A., ROWE, S. M., RIETSCHER, E., HUANG, X., WALTZ, D., PATEL, N. R., RODMAN, D. & GROUP, V. X. S. 2014. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*, 2, 527-38.
- BRANDT, C., ROEHMEL, J., RICKERTS, V., MELICHAR, V., NIEMANN, N. & SCHWARZ, C. 2018. Aspergillus Bronchitis in Patients with Cystic Fibrosis. *Mycopathologia*, 183, 61-69.
- BRANDT, C., THRONICKE, A., ROEHMEL, J. F., KRANNICH, A., STAAB, D. & SCHWARZ, C. 2016. Impact of Long-Term Tiotropium Bromide Therapy on Annual Lung Function Decline in Adult Patients with Cystic Fibrosis. *PLoS One*, 11, e0158193.
- BRIGGS, E. C., NGUYEN, T., WALL, M. A. & MACDONALD, K. D. 2012. Oral antimicrobial use in outpatient cystic fibrosis pulmonary exacerbation management: a single-center experience. *Clin Respir J*, 6, 56-64.
- BRITTO, M. T., KOTAGAL, U. R., HORNUNG, R. W., ATHERTON, H. D., TSEVAT, J. & WILMOTT, R. W. 2002. Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis. *Chest*, 121, 64-72.
- COLLACO, J. M., GREEN, D. M., CUTTING, G. R., NAUGHTON, K. M. & MOGAYZEL, P. J., JR. 2010. Location and duration of treatment of cystic fibrosis respiratory exacerbations do not affect outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*, 182, 1137-43.
- COLOMBO, C., COSTANTINI, D., ROCCHI, A., CARIANI, L., GARLASCHI, M. L., TIRELLI, S., CALORI, G., COPRENI, E. & CONESE, M. 2005. Cytokine levels in sputum of cystic fibrosis patients before and after antibiotic therapy. *Pediatr Pulmonol*, 40, 15-21.
- CORNALBA, G. P., VELLA, A., BARBOSA, F., GRECO, G., MICHELOZZI, C., SACRINI, A. & MELCHIORRE, F. 2013. Bronchial and nonbronchial systemic artery embolization in managing haemoptysis: 31 years of experience. *Radiol Med*, 118, 1171-83.

- CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION. 2016. Patient registry annual data report, [online] <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2016-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf> [11.03.2019].
- DAVIS, P. B. 2006. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med*, 173, 475-82.
- DE BOECK, K., DERICHS, N., FAJAC, I., DE JONGE, H. R., BRONSVELD, I., SERMET, I., VERMEULEN, F., SHEPPARD, D. N., CUPPENS, H., HUG, M., MELOTTI, P., MIDDLETON, P. G., WILSCHANSKI, M., GROUP, E. D. N. W. & EURO CARE, C. F. W. P. G. O. C. F. D. 2011. New clinical diagnostic procedures for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros*, 10 Suppl 2, 53-66.
- DE BOER, K., VANDEMHEEN, K. L., TULLIS, E., DOUCETTE, S., FERGUSSON, D., FREITAG, A., PATERSON, N., JACKSON, M., LOUGHEED, M. D., KUMAR, V. & AARON, S. D. 2011. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*, 66, 680-5.
- DEUTSCHES MUKOVISZIDOSE REGISTER. 2017. Berichtsband 2016, [online] https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2016.pdf [11.03.2019].
- DEUTSCHES MUKOVISZIDOSE REGISTER. 2018. Berichtsband 2017, [online] https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2017.pdf
- DI SANT'AGNESE, P. A., DARLING, R. C., PERERA, G. A. & SHEA, E. 1953. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics*, 12, 549-63.
- DORING, G., FLUME, P., HEIJERMAN, H., ELBORN, J. S. & CONSENSUS STUDY, G. 2012. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros*, 11, 461-79.
- DOVEY, M., AITKEN, M. L., EMERSON, J., MCNAMARA, S., WALTZ, D. A. & GIBSON, R. L. 2007. Oral corticosteroid therapy in cystic fibrosis patients hospitalized for pulmonary exacerbation: a pilot study. *Chest*, 132, 1212-8.
- ELLAFFI, M., VINSONNEAU, C., COSTE, J., HUBERT, D., BURGEL, P. R., DHAINAUT, J. F. & DUSSER, D. 2005. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 171, 158-64.
- ELPHICK, H. E. & JAHNKE, N. 2014. Single versus combination intravenous antibiotic therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*, CD002007.
- EPPINGER, M. & MÜLLER, M. 2016. Pädiatrie für Studium und Praxis. 3.Aufl., Breisach: *Medizinische Verlags- und Informationsdienste*, 246-48.
- FLUME, P. A. 2011. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*, 17, 220-5.
- FLUME, P. A., MOGAYZEL, P. J., JR., ROBINSON, K. A., GOSS, C. H., ROSENBLATT, R. L., KUHN, R. J., MARSHALL, B. C. & CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR PULMONARY THERAPIES, C. 2009. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*, 180, 802-8.
- FLUME, P. A., O'SULLIVAN, B. P., ROBINSON, K. A., GOSS, C. H., MOGAYZEL, P. J., JR., WILLEY-COURAND, D. B., BUJAN, J., FINDER, J., LESTER, M., QUITTELL, L., ROSENBLATT, R., VENDER, R. L., HAZLE, L., SABADOSA, K., MARSHALL, B. & CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION, P. T. C. 2007. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*, 176, 957-69.
- FUCHS, H. J., BOROWITZ, D. S., CHRISTIANSEN, D. H., MORRIS, E. M., NASH, M. L., RAMSEY, B. W., ROSENSTEIN, B. J., SMITH, A. L. & WOHL, M. E. 1994. 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*, 331, 637-42.
- GIBSON, L. E. & COOKE, R. E. 1959. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*, 23, 545-9.
- GIRON-MORENO, R. M., JUSTICIA, J. L., YAMAMOTO, S., VALENZUELA, C., CISNEROS, C., GOMEZ-PUNTER, R. M., FERNANDES-VASCONCELOS, G. & ANCOCHEA, J. 2014. Role of C-reactive protein as a biomarker for prediction of the severity of pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med*, 14, 150.
- GOEMINNE, P. C., KICINSKI, M., VERMEULEN, F., FIERENS, F., DE BOECK, K., NEMERY, B., NAWROT, T. S. & DUPONT, L. J. 2013. Impact of air pollution on cystic fibrosis pulmonary exacerbations: a case-crossover analysis. *Chest*, 143, 946-54.
- GROVES, T., KENCH, A., DUTT, S., GASKIN, K. & FITZGERALD, D. A. 2017. Question 8: How should distal intestinal obstruction syndrome [DIOS] be managed? *Paediatr Respir Rev*, 21, 68-71.
- HALFHIDE, C., EVANS, H. J. & COURIEL, J. 2005. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003428.
- HELTSHE, S. L., GOSS, C. H., THOMPSON, V., SAGEL, S. D., SANDERS, D. B., MARSHALL, B. C. & FLUME, P. A. 2016. Short-term and long-term response to pulmonary exacerbation treatment in cystic fibrosis. *Thorax*, 71, 223-9.
- HENRY, B., AUSSAGE, P., GROSSKOPF, C. & GOEHRS, J. M. 2003. Development of the Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ) for assessing quality of life in pediatric and adult patients. *Qual Life Res*, 12, 63-76.
- HENRY, R. L., MELLIS, C. M. & PETROVIC, L. 1992. Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* is a marker of poor survival in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 12, 158-61.
- HORSLEY, A. R., DAVIES, J. C., GRAY, R. D., MACLEOD, K. A., DONOVAN, J., AZIZ, Z. A., BELL, N. J., RAINER, M., MT-ISA, S., VOASE, N., DEWAR, M. H., SAUNDERS, C., GIBSON, J. S., PARRALEITON, J., LARSEN, M. D., JESWIET, S., SOUSSI, S., BAKAR, Y., MEISTER, M. G., TYLER, P., DOHERTY, A., HANSELL, D. M., ASHBY, D., HYDE, S. C., GILL, D. R., GREENING, A. P., PORTEOUS, D. J., INNES, J. A., BOYD, A. C., GRIESENBACH, U., CUNNINGHAM, S. & ALTON, E. W. 2013. Changes in physiological, functional and structural markers of cystic fibrosis lung disease with treatment of a pulmonary exacerbation. *Thorax*, 68, 532-9.
- HUBERT, D., BIENVENU, T., DESMAZES-DUFEU, N., FAJAC, I., LACRONIQUE, J., MATRAN, R., KAPLAN, J. C. & DUSSER, D. J. 1996. Genotype-phenotype relationships in a cohort of adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*, 9, 2207-14.
- JARAD, N. A. & GILES, K. 2008. Risk factors for increased need for intravenous antibiotics for pulmonary exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. *Chron Respir Dis*, 5, 29-33.
- JARZABEK, K., ZBUCKA, M., PEPINSKI, W., SZAMATOWICZ, J., DOMITRZ, J., JANICA, J., WOLCZYNSKI, S. & SZAMATOWICZ, M. 2004. Cystic fibrosis as a cause of infertility. *Reprod Biol*, 4, 119-29.
- KAMAL, N., SURANA, P. & KOH, C. 2018. Liver disease in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol*, 34, 146-151.
- KIMURA, N., KHAN, M. S., SCHECTER, M., RIZWAN, R., BRYANT, R., 3RD, WELLS, E., TOWE, C., ZAFAR, F. & MORALES, D. L. 2016. Changing demographics and outcomes of lung transplantation recipients with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant*, 35, 1237-1244.
- KNUDSEN, K. B., PRESSLER, T., MORTENSEN, L. H., JARDEN, M., SKOV, M., QUITTNER, A. L., KATZENSTEIN, T. & BOISEN, K. A. 2016. Associations between adherence, depressive

- symptoms and health-related quality of life in young adults with cystic fibrosis. *Springerplus*, 5, 1216.
- KONSTAN, M. W. & BERGER, M. 1997. Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: onset and etiology. *Pediatr Pulmonol*, 24, 137-42.
- KRAYNACK, N. C., GOTHARD, M. D., FALLETTA, L. M. & MCBRIDE, J. T. 2011. Approach to Treating Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbations Varies Widely Across US CF Care Centers. *Pediatric Pulmonology*, 46, 870-881.
- LIEU, T. A., RAY, G. T., FARMER, G. & SHAY, G. F. 1999. The cost of medical care for patients with cystic fibrosis in a health maintenance organization. *Pediatrics*, 103, 72.
- MATURU, V. N. & AGARWAL, R. 2015. Prevalence of Aspergillus sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*, 45, 1765-78.
- MCCOURT, F., O'NEILL, B., LOGAN, I., ABBOTT, J., PLANT, B., MCCRUM-GARDNER, E., MCKEOWN, S., STUART ELBORN, J. & BRADLEY, J. M. 2015. Indicators of pulmonary exacerbation in cystic fibrosis: A Delphi survey of patients and health professionals. *J Cyst Fibros*, 14, 90-6.
- MODI, A. C. & QUITTNER, A. L. 2003. Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. *J Pediatr Psychol*, 28, 535-45.
- MÜLLER, F. M., BEND, J., RIETSCHEL, E., ABELE-HORN, M., BALLMANN, M., BARGON, J., BAUMANN, I., BREMER, W., BRUNS R., BRUNSMANN, F., FISCHER, R., GEIDEL, C., HEBESTREIT, H., HIRCHE, T.O., HOGARDT, M., HUTTEGGER, I., ILLING, S., KOITSCHIEV, A., ; KOHLHÄUFL, M., MAHLBERG, R., MAINZ, J.G., MÖLLER, A., PFEIFFER-AULER, S., PUDERBACH, M., RIEDLER, J., SCHULTE-HUBBERT, B., SCHWARZ, C., SEDLACEK, L., SITTER, H., SMACZNYE, CH., STAAB, D., TÜMMLER, B., VONBERG R.P., WAGNER, T.O.F., ZERLIK, J. 2013. S3 - Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“. Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. [online] https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026022l_S3_Lungenerkrankung_bei_Mukoviszidose_Modul_1_2013-06-abgelaufen.pdf [11.03.19].
- NAEHRIG, S., CHAO, C. M. & NAEHRLICH, L. 2017. Cystic Fibrosis. Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl In*, 114, 564-74.
- NAEHRICH, L., STUHRMANN-SPANGENBERG, M., BARBEN, J., BARGON, J., BLANKENSTEIN, O., BREMER, W., BRUNSMANN, F., BUCHHOLZ, T., ELLEMUNTER, H., FUSCH, C., GEMBRUCH, U., HAMMERMANN, J., JACOBET, J., JUNG, A., KEIM, V., LOFF, S., MAYR, S., PFEIFFER-AULER, S., ROSSI, R., SITTER, H., STERN, M., STRASSBURG, C., DERICHS, N. 2013. S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrischen Pneumologie, [online] https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-023IS_2k_Diagnose_der_Mukoviszidose_2013-07-abgelaufen.pdf [11.03.19].
- O'SHEA, D. & O'CONNELL, J. 2014. Cystic fibrosis related diabetes. *Curr Diab Rep*, 14, 511.
- PROESMANS, M. 2017. Best practices in the treatment of early cystic fibrosis lung disease. *Ther Adv Respir Dis*, 11, 97-104.
- QUITTNER, A. L., BARKER, D. H., SNELL, C., GRIMLEY, M. E., MARCIEL, K. & CRUZ, I. 2008. Prevalence and impact of depression in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*, 14, 582-8.
- RABIN, H. R., BUTLER, S. M., WOHL, M. E., GELLER, D. E., COLIN, A. A., SCHIDLOW, D. V., JOHNSON, C. A., KONSTAN, M. W., REGELMANN, W. E. & EPIDEMIOLOGIC STUDY OF CYSTIC, F. 2004. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 37, 400-6.

- RAMSEY, B. W., DAVIES, J., MCELVANEY, N. G., TULLIS, E., BELL, S. C., DREVINEK, P., GRIESE, M., MCKONE, E. F., WAINWRIGHT, C. E., KONSTAN, M. W., MOSS, R., RATJEN, F., SERMET-GAUDELUS, I., ROWE, S. M., DONG, Q., RODRIGUEZ, S., YEN, K., ORDONEZ, C., ELBORN, J. S. & GROUP, V. X. S. 2011. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*, 365, 1663-72.
- REMMINGTON, T., JAHNKE, N. & HARKENSEE, C. 2016. Oral anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 7, CD005405.
- RIEKERT, K. A., BARTLETT, S. J., BOYLE, M. P., KRISHNAN, J. A. & RAND, C. S. 2007. The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest*, 132, 231-7.
- ROMMENS, J. M., IANNUZZI, M. C., KEREM, B., DRUMM, M. L., MELMER, G., DEAN, M., ROZMAHEL, R., COLE, J. L., KENNEDY, D., HIDAKA, N. & ET AL. 1989. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*, 245, 1059-65.
- SAGEL, S. D., THOMPSON, V., CHMIEL, J. F., MONTGOMERY, G. S., NASR, S. Z., PERKETT, E., SAAVEDRA, M. T., SLOVIS, B., ANTHONY, M. M., EMMETT, P. & HELTSHE, S. L. 2015. Effect of treatment of cystic fibrosis pulmonary exacerbations on systemic inflammation. *Ann Am Thorac Soc*, 12, 708-17.
- SAMSON, C., TAMALET, A., THIEN, H. V., TAYTARD, J., PERISSON, C., NATHAN, N., CLEMENT, A., BOELLE, P. Y. & CORVOL, H. 2016. Long-term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis. *Respir Med*, 117, 1-6.
- SANDERS, D. B., BITTNER, R. C., ROSENFELD, M., HOFFMAN, L. R., REDDING, G. J. & GOSS, C. H. 2010. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*, 182, 627-32.
- SANDERS, D. B., BITTNER, R. C., ROSENFELD, M., REDDING, G. J. & GOSS, C. H. 2011. Pulmonary exacerbations are associated with subsequent FEV1 decline in both adults and children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 46, 393-400.
- SATHE, M. & HOUWEN, R. 2017. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*, 16 Suppl 2, 32-39.
- SCHECHTER, M. S., SHELTON, B. J., MARGOLIS, P. A. & FITZSIMMONS, S. C. 2001. The association of socioeconomic status with outcomes in cystic fibrosis patients in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*, 163, 1331-7.
- SCHWARZ, C. 2013 Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose). *Arzneimitteltherapie 2013*, 31, 80-8.
- SCHWARZ, C., HARTL, D., EICKMEIER, O., HECTOR, A., BENDEN, C., DURIEU, I., SOLE, A., GARTNER, S., MILLA, C. E. & BARRY, P. J. 2018a. Progress in Definition, Prevention and Treatment of Fungal Infections in Cystic Fibrosis. *Mycopathologia*, 183, 21-32.
- SCHWARZ, C., SCHULTE-HUBBERT, B., BEND, J., ABELE-HORN, M., BAUMANN, I., BREMER, W., BRUNSMANN, F., DIENINGHOFF, D., EICKMEIER, O., ELLEMUNTER, H., FISCHER, R., GROSSE-ONNEBRINK, J., HAMMERMANN, J., HEBESTREIT, H., HOGARDT, M., HÜGEL, C., HUG, M., ILLING, S., JUNG, A., KAHL, B., KOITSCHIEV, A., MAHLBERG, R., MAINZ, J. G., MATTNER, F., MEHL, A., MÖLLER, A., MUCHE-BOROWSKI, C., NÜßLEIN, T., PUDERBACH, M., RENNER, S., RIETSCHEL, E., RINGSHAUSEN, F. C., SCHMIDT, S., SEDLACEK, L., SITTER, H., SMACZNY, C., TÜMMLER, B., VONBERG, R., WIELPÜTZ, M. O., WILKENS, H., WOLLSCHLÄGER, B., ZERLIK, J., DÜESBERG, U. & VAN KONINGSBRUGGEN-RIETSCHEL, S. 2018b. S3-Leitlinie: Lungenerkrankung bei Mukoviszidose – Modul 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*. *Pneumologie*, 72, 347-392.

- SCHWARZ, C. & STAAB, D. 2015. Zystische Fibrose und ihre Komplikationen. *Der Internist*, 56, 263-274.
- SHOKI, A. H., MAYER-HAMBLETT, N., WILCOX, P. G., SIN, D. D. & QUON, B. S. 2013. Systematic review of blood biomarkers in cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *Chest*, 144, 1659-70.
- SMYTH, A. & ELBORN, J. S. 2008. Exacerbations in cystic fibrosis: 3--Management. *Thorax*, 63, 180-4.
- SOLEM, C. T., VERA-LLONCH, M., LIU, S., BOTTEMAN, M. & CASTIGLIONE, B. 2016. Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis. *Health Qual Life Outcomes*, 14, 63.
- STENBIT, A. E. & FLUME, P. A. 2011. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*, 17, 442-7.
- STEPHENSON, A. L., MANNIK, L. A., WALSH, S., BROTHERWOOD, M., ROBERT, R., DARLING, P. B., NISENBAUM, R., MOERMAN, J. & STANOJEVIC, S. 2013. Longitudinal trends in nutritional status and the relation between lung function and BMI in cystic fibrosis: a population-based cohort study. *Am J Clin Nutr*, 97, 872-7.
- STERN, M., ELLEMUNTER, H., PALM, B., POSSELT, H.-G., SMACZNY, C. 2011. Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE). Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz, [online] https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/LL_S_1_mukoviszidose_ernaehrung_exokrine_pankreasinsuffizienz.pdf [11.03.19].
- STEVENS, D. A., MOSS, R. B., KURUP, V. P., KNUTSEN, A. P., GREENBERGER, P., JUDSON, M. A., DENNING, D. W., CRAMERI, R., BRODY, A. S., LIGHT, M., SKOV, M., MAISH, W., MASTELLA, G. & PARTICIPANTS IN THE CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION CONSENSUS, C. 2003. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis*, 37 Suppl 3, 225-64.
- STRAUSBAUGH, S. D. & DAVIS, P. B. 2007. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med*, 28, 279-88.
- TANOU, K., ZINTZARAS, E. & KADITIS, A. G. 2014. Omalizumab therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis: a synthesis of published evidence. *Pediatr Pulmonol*, 49, 503-7.
- THOMPSON, V., MAYER-HAMBLETT, N., KLOSTER, M., BILTON, D. & FLUME, P. A. 2015. Risk of hemoptysis in cystic fibrosis clinical trials: A retrospective cohort study. *J Cyst Fibros*, 14, 632-8.
- VANDEVANTER, D. R., FLUME, P. A., MORRIS, N. & KONSTAN, M. W. 2016a. Probability of IV antibiotic retreatment within thirty days is associated with duration and location of IV antibiotic treatment for pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 15, 783-790.
- VANDEVANTER, D. R., HELTSHE, S. L., SPAHR, J., BECKETT, V. V., DAINES, C. L., DASENBROOK, E. C., GIBSON, R. L., RAKSHA, J., SANDERS, D. B., GOSS, C. H., FLUME, P. A. & GROUP, S. S. 2017. Rationalizing endpoints for prospective studies of pulmonary exacerbation treatment response in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 16, 607-615.
- VANDEVANTER, D. R., MORRIS, N. J. & KONSTAN, M. W. 2016b. IV-treated pulmonary exacerbations in the prior year: An important independent risk factor for future pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 15, 372-9.

- VANDEVANTER, D. R., O'RIORDAN, M. A., BLUMER, J. L. & KONSTAN, M. W. 2010. Assessing time to pulmonary function benefit following antibiotic treatment of acute cystic fibrosis exacerbations. *Respir Res*, 11, 137.
- VOGELMEIER, C. F., CRINER, G. J., MARTINEZ, F. J., ANZUETO, A., BARNES, P. J., BOURBEAU, J., CELLI, B. R., CHEN, R., DECRAMER, M., FABBRI, L. M., FRITH, P., HALPIN, D. M., LOPEZ VARELA, M. V., NISHIMURA, M., ROCHE, N., RODRIGUEZ-ROISIN, R., SIN, D. D., SINGH, D., STOCKLEY, R., VESTBO, J., WEDZICHA, J. A. & AGUSTI, A. 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J*, 49, 128-149.
- WAGENER, J. S., RASOULIYAN, L., VANDEVANTER, D. R., PASTA, D. J., REGELMANN, W. E., MORGAN, W. J., KONSTAN, M. W., INVESTIGATORS & COORDINATORS OF THE EPIDEMIOLOGIC STUDY OF CYSTIC, F. 2013. Oral, inhaled, and intravenous antibiotic choice for treating pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 48, 666-73.
- WAINWRIGHT, C. E., ELBORN, J. S. & RAMSEY, B. W. 2015. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*, 373, 1783-4.
- WATERS, V., STANOJEVIC, S., KLINGEL, M., CHIANG, J., SONNEVELD, N., KUKKAR, R., TULLIS, E. & RATJEN, F. 2015. Prolongation of antibiotic treatment for cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Cyst Fibros*, 14, 770-6.
- WENNINGER, K., AUSSAGE, P., WAHN, U., STAAB, D. & GERMAN CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE STUDY, G. 2003. The revised German Cystic Fibrosis Questionnaire: validation of a disease-specific health-related quality of life instrument. *Qual Life Res*, 12, 77-85.
- WEST, N. E., BECKETT, V. V., JAIN, R., SANDERS, D. B., NICK, J. A., HELTSHE, S. L., DASENBROOK, E. C., VANDEVANTER, D. R., SOLOMON, G. M., GOSS, C. H., FLUME, P. A. & INVESTIGATORS, S. 2017. Standardized Treatment of Pulmonary Exacerbations (STOP) study: Physician treatment practices and outcomes for individuals with cystic fibrosis with pulmonary Exacerbations. *J Cyst Fibros*, 16, 600-606.
- WILMS, E. B., TOUW, D. J., HEIJERMAN, H. G. & VAN DER ENT, C. K. 2012. Azithromycin maintenance therapy in patients with cystic fibrosis: a dose advice based on a review of pharmacokinetics, efficacy, and side effects. *Pediatr Pulmonol*, 47, 658-65.
- WOLTER, J. M., BOWLER, S. D., NOLAN, P. J. & MCCORMACK, J. G. 1997. Home intravenous therapy in cystic fibrosis: a prospective randomized trial examining clinical, quality of life and cost aspects. *Eur Respir J*, 10, 896-900.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2004. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis, [online] https://www.who.int/genomics/publications/en/HGN_WB_04.02_report.pdf?ua=1 [11.03.19].
- ZEMANICK, E. T., WAGNER, B. D., HARRIS, J. K., WAGENER, J. S., ACCURSO, F. J. & SAGEL, S. D. 2010. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis with negative bacterial cultures. *Pediatr Pulmonol*, 45, 569-77.
- ZIELENSKI, J. & TSUI, L. C. 1995. Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. *Annu Rev Genet*, 29, 777-807.

6 Anhang

6.1 Symptom-Score nach Bilton et al.



Exazerbations-Verlaufsbogen Nr.
Sektion Mukoviszidose – Christiane Herzog-Zentrum

NACHNAME Vorname
*DD.MM.YYYY

Datum						
vermehrter Husten						
Veränderungen der Sputummenge/-farbe						
vermehrte Dyspnoe mit Anstrengung						
Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust *						
Zunahme von Müdigkeit, Unwohlsein oder Abgeschlagenheit						
Abfall der FEV ₁ um mind. 10 % zum Vorbefund und/oder neue radiologische Zeichen für pulmonale Infektion						
SCORE (modifizierte Fuchskriterien n. Bilton)	/6	/6	/6	/6	/6	/6
Antibiotikatherapie aufgrund SCORE (ja/nein)						
Antibiotikatherapie aus anderen Gründen (ja/nein; falls ja bitte Grund angeben)						
Unterschrift/Kürzel Ärztin/Arzt						

Eine pulmonale infektbedingte Exazerbation wird definiert als Notwendigkeit für eine zusätzliche Antibiotikatherapie. Gemäß der modifizierten Fuchskriterien nach Bilton liegt eine pulmonale Exazerbation vor, wenn mindestens 2 der 6 Kriterien erfüllt sind.

* bei Kindern auch Gewichtsstillstand

6.2 Fragebogen

Name: _____

Datum: _____

Eine Woche (7 Tage) nach Beginn der Exazerbation. Bitte Zutreffendes ankreuzen. Verglichen mit dem Zeitpunkt vor der Exazerbation bestehen bei mir.....

- Vermehrter Husten
- Veränderung der Sputummenge / -farbe
- Atemnot verbunden mit Anstrengung
- Appetitverlust und/oder Gewichtsabnahme
- Müdigkeit und/oder Abgeschlagenheit und/oder Unwohlsein

FEV1-Wert nach einer Woche: _____ (Bitte FEV1-Wert eintragen!!)

Zwei Wochen (14 Tage) nach Beginn der Exazerbation. Bitte Zutreffendes ankreuzen. Verglichen mit dem Zeitpunkt vor der Exazerbation bestehen bei mir.....

- Vermehrter Husten
- Veränderung der Sputummenge / -farbe
- Atemnot verbunden mit Anstrengung
- Appetitverlust und/oder Gewichtsabnahme
- Müdigkeit und/oder Abgeschlagenheit und/oder Unwohlsein

FEV1-Wert nach zwei Wochen: _____ (Bitte FEV1-Wert eintragen!!)

Drei Wochen (21 Tage) nach Beginn der Exazerbation. Bitte Zutreffendes ankreuzen. Verglichen mit dem Zeitpunkt vor der Exazerbation bestehen bei mir.....

- Vermehrter Husten
- Veränderung der Sputummenge / -farbe
- Atemnot verbunden mit Anstrengung
- Appetitverlust und/oder Gewichtsabnahme
- Müdigkeit und/oder Abgeschlagenheit und/oder Unwohlsein

FEV1-Wert nach drei Wochen: _____ (Bitte FEV1-Wert eintragen!!)

Termin zur Wiedervorstellung in der Ambulanz: _____

6.3 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Eliana Wimmer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation des Therapieregimes der pulmonalen Exazerbation (PEX) bei Patienten mit zystischer Fibrose“ 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 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.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/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) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Datum

Unterschrift

6.4 Lebenslauf

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

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

6.5 Publikationen

Im Zusammenhang mit meiner Promotion ist seit Beginn meiner Mitarbeit im September 2016 in der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie bzw. am Christiane Herzog Zentrum Berlin zum Thema „PEX bei Patienten mit CF“ folgende Veröffentlichung entstanden:

Posterbeitrag bei Konferenzen:

- Postervortrag bei der Deutschen Mukoviszidose Tagung in Würzburg vom 22. - 24.11.2018 mit dem Titel: „Prospektive Studie zur intravenösen und oralen Antibiotikatherapie bei Patienten mit CF“. Autoren: Patience Eschenhagen, Eliana Wimmer, Svenja Kaufmann, Doris Staab, Jobst Röhmel, Carsten Schwarz.

6.6 Danksagung

Mein Dank gilt der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, für die Möglichkeit zur dortigen Durchführung meiner Dissertation.

Ganz herzlich danken möchte ich insbesondere meinem Doktorvater Dr. med. Carsten Schwarz, Leiter des Christiane-Herzog-Zentrums, der mich von Beginn an kontinuierlich in meiner Arbeit unterstützt hat und mir bei Fragen jederzeit hilfreich und verständnisvoll zur Seite stand. Mit seiner positiven Art und seiner Begeisterung für das Thema ist es ihm gelungen, auch mich immer wieder aufs Neue zu begeistern und zu motivieren.

Dr. Claudia Brandt danke ich vielmals für ihre große Geduld und die Zeit, die sie sich genommen hat, um Antworten auf alle meine Fragen zu finden. Ohne ihre angenehme Gesellschaft und Unterstützung wären mir die statistischen Auswertungen sicherlich deutlich schwerer gefallen.

Bedanken möchte ich mich weiterhin bei allen anderen Mitarbeitern und den Patienten des Christiane Herzog Zentrums der Charité – Universitätsmedizin Berlin, ohne deren zuverlässige und kontinuierliche Mitarbeit die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen wäre.

Von Herzen danken möchte ich auch meiner lieben Familie und insbesondere meinen Eltern für ihre immerwährende Unterstützung in meinen verschiedenen Lebensbereichen. Sie ermöglichten mir in vielerlei Hinsicht meinen schulischen, universitären und nun auch beruflichen Werdegang und standen dabei stets bedingungslos und uneingeschränkt hinter mir.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Freunden, die mich in der Zeit meiner Promotion begleitet, unterstützt und immer wieder aufs Neue motiviert haben. Ohne ihren uneingeschränkten Glauben an mich wäre diese Arbeit vermutlich nie in dieser Form entstanden.