

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Einflussfaktoren auf die Lungenfunktion sowie
Fragebogen zu Adhärenz und Therapiebelastung erwachsener Mukoviszidosepatienten

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Maximilian Clemens Otterbach
geboren am 25.12.1989 in Kirchen (Sieg)

Betreuer: Prof. Dr. med Bernd Schmidt

Gutachter:	1.	apl. Prof. B. Schmidt	MF / Halle
	2.	Prof. P. Michl	Halle
	3.	Prof. J. Mainz	Brandenburg

14.04.2020

17.12.2020

Referat

Die vorliegende Arbeit befasst sich in ihrem ersten Teil mit einer retrospektiven Datenanalyse der Lungenfunktionswerte erwachsener Mukoviszidosepatienten der Universitätsklinik Halle (Saale). Ausgehend von Literaturdaten mit bekannten Einflussfaktoren auf die Entwicklung der Lungenfunktion sollte untersucht werden, ob sich diese Zusammenhänge in unserem Patientenkollektiv bestätigen und ob sich darüber hinaus weitere Prädiktoren finden lassen. Es wurden hierzu sowohl Bestwerte als auch der Lungenfunktionsverlauf über 5 Jahre dokumentiert. Hauptsächlich zeigen sich signifikante Zusammenhänge der Lungenfunktionsbestwerte zu den erhobenen Einflussfaktoren. Insbesondere die verabreichte Antibiotikatherapie, die Exazerbationshäufigkeit, als auch die Jahre seit Erstdiagnose waren relevante Einflussgrößen. Der Keimstatus sowie mukoviszidoseassoziierte Begleiterkrankungen fielen, bei den von uns untersuchten 47 Patienten, weniger stark ins Gewicht.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden bei 23 Patienten Daten bezüglich der Lebensqualität und Therapietreue mittels selbst erstellten Fragebogens erhoben. Hier konnte die umfangreiche medikamentöse CF-Therapie dargestellt werden. Insbesondere für berufstätige Patienten stellt diese eine starke Belastung im Alltag dar und geht häufig mit einer verminderten Adhärenz einher. Die inhalative Therapie ist für Patienten im Mittel ähnlich belastend wie die intravenöse Therapie, der empfundene Nutzen ist im Vergleich jedoch etwas geringer. Orale und inhalative Therapie werden als ähnlich förderlich empfunden. Die Belastung durch die orale Therapie wird jedoch deutlich geringer eingestuft. In allen Fällen übersteigt der subjektiv empfundene Nutzen der einzelnen Therapieformen den Grad der Belastung. Trotzdem führt der hohe Zeitaufwand zu einer verminderten Adhärenz bezogen auf alle drei medikamentösen Therapieformen einschließlich der wichtigen Antibiotikatherapie. Auch die nichtmedikamentösen Therapieformen Sport und Physiotherapie konnten das subjektive Wohlbefinden ebenso gut steigern, wie die orale und inhalative Therapie. Einzig die intravenöse Therapie fördert das subjektiv empfundene Wohlbefinden effektiver.

Zusammenfassend gibt diese Arbeit einen Überblick über Einflussgrößen auf die Lungenfunktion, den wichtigsten Prognosefaktor für Mukoviszidosepatienten. Darüber hinaus wurden schwer objektivierbare und subjektive Faktoren dargestellt, die erforderlich sind, um die Lungenfunktion zu erhalten.

Otterbach, Maximilian Clemens: Einflussfaktoren auf die Lungenfunktion sowie Fragebogen zu Adhärenz und Therapiebelastung erwachsener Mukoviszidosepatienten. Halle (Saale), Univ., Med.Fak., Diss., 74 Seiten, 2020

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Mukoviszidose	1
1.1.1	Genetik, Physiologie und Diagnostik	1
1.1.2	Organmanifestationen und wesentliche Komplikationen	2
1.1.3	Therapie	4
1.1.4	Lebensqualität und Adhärenz bei Mukoviszidosepatienten	7
1.2	Lungenfunktionsmessung	7
2	Zielstellung	9
3	Material und Methodik	10
4	Ergebnisse	13
4.1	Klinisch relevanter Unterschied / Faktorenauswahl	13
4.2	Entwicklung der Lungenfunktion	14
4.2.1	Lungenfunktion in Abhängigkeit zu personenbezogenen Daten	15
4.2.2	Lungenfunktionswerte und Antibiotikatherapie bzw. Exazerbationshäufigkeit	21
4.2.3	Lungenfunktion in Abhängigkeit zur Keimbesiedelung	25
4.2.4	Lungenfunktion in Abhängigkeit von Begleiterkrankungen	32
5	Ergebnisse des Fragebogens	35
5.1	Medikamenteneinnahme der befragten Personen	36
5.2	Adhärenz der Patienten	36
5.3	Belastung und Nutzen durch die einzelnen medikamentösen Therapieformen	40
5.4	Nebenwirkungen der einzelnen Therapieformen	43
5.5	Belastung und Nutzen durch nichtmedikamentöse Therapieansätze	44
6	Diskussion	47
6.1	Diskussion der Ergebnisse aus dem ersten Teil der Arbeit	47
6.1.1	Personenbezogene Daten	47
6.1.2	Antibiotikatherapie und Exazerbationshäufigkeit	51
6.1.3	Keimbesiedelung	54
6.1.4	Begleiterkrankungen	56
6.2	Diskussion der Ergebnisse des Fragebogens	58
6.2.1	Ziele und Schwierigkeiten des Fragebogens	58
6.2.2	Belastung und Adhärenz	58
6.2.3	Nutzen der verschiedenen Therapieformen	60
7	Zusammenfassung	64
8	Literaturverzeichnis	66
9	Thesen	74

Abkürzungsverzeichnis

ABPA	allergische bronchopulmonale Aspergillose
arith. Mittel	arithmetischer Mittelwert
Abb.	Abbildung
ca.	circa
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
<i>B. cepacia</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>
CF	Cystische Fibrose
CFTR	Cystic-fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator
DIOS	distales intestinales Obstruktionssyndrom
ED	Erstdiagnose
et al.	und andere
F508del	häufigste CFTR-Mutation
<i>FEF</i> x	forced expiratory flow bei x % der verbliebenen Vitalkapazität
<i>FET</i>	forced expiratory technique
<i>FEV1</i>	Einsekundenkapazität
<i>FEV1</i> rel	relevanter Abfall der <i>FEV1</i>
<i>FVC</i>	forcierte Vitalkapazität
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
IL-8	Interleukin 8
i.v.	intravenös
Max	Maximum
Med	Median
<i>MEF</i> x	mittlere Atemstromstärke bei x % verbliebener Vitalkapazität
<i>MEF25</i> rel	relevanter Abfall der <i>MEF25</i>
Min	Minimum
mmol/l	Millimol pro Liter
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
n	Stichprobenumfang
NPD	nasal potential difference measurement
OGTT	Orales Glukosetoleranztest
p <i>FEV1</i>	physiologischer <i>FEV1</i> -Wert
p <i>MEF25</i>	physiologischer <i>MEF25</i> -Wert
path.	pathologisch
psych.	psychische

<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
r	Korrelationskoeffizient
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. maltophilia</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
s.o.	siehe oben
Std	Standardabweichung
UKH	Universitätsklinikum Halle (Saale)
VC	Vitalkapazität
vs.	versus

1 Einleitung

1.1 Mukoviszidose

1.1.1 Genetik, Physiologie und Diagnostik

Mukoviszidose oder Cystische Fibrose, wurde in den 1930er Jahren erstmalig als eigenständige Erkrankung beschrieben (Andersen, 1938). Sie gilt heutzutage als die häufigste, autosomal rezessiv vererbte, lebenszeitbestimmende Erkrankung der kaukasischen Bevölkerung. Die Inzidenz liegt zwischen 1:2000 und 1:3000 (Rosenstein und Cutting, 1998).

Ursächlich liegt dem Krankheitsbild ein Bildungs- bzw. Funktionsdefekt eines transmembranösen Chloridkanals zugrunde (Zielenski, 2000). Dieser durch cAMP regulierte Kanal wird als „cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“ (CFTR) bezeichnet. Durch den vorliegenden genetischen Defekt wird die Permeabilität der Zellmembran für Chloridionen verändert. Dieser Effekt ist gewebespezifisch: exemplarisch ist die Nettoelektrolytaborption in den Schweißdrüsen vermindert, während sie in der Lunge erhöht ist. Eine verminderte Funktion oder gar das Fehlen des CFTR führt in den Atemwegen zu einem gestörten Chloridtransport und einer gegenregulatorisch erhöhten Natriumkonzentration in den Drüsenzellen der Lunge (Reinhardt et al., 2001).

Durch das Ungleichgewicht der Ionenverteilung entsteht ein Wassermangel in der epithelialen Schleimschicht. Eine erhöhte Sputumviskosität ist die Folge, welche wiederum zu einer Funktionseinschränkung des Flimmerepithels und somit zu einer reduzierten mukoziliären Clearance führt. Der verdickte Schleim kann nicht suffizient abgehustet werden und verbleibt in den Atemwegen. Daraus resultiert eine erhöhte Infektanfälligkeit, Infektionshäufigkeit und Entzündungsbereitschaft (Ratjen, 2009). Bereits im frühen Kindesalter zeigen sich erste Anzeichen dieser stark erhöhten Entzündungsaktivität. Wird bei Krankheitsverdacht eine bronchoalveoläre Lavage durchgeführt, lässt sich die zunehmende Entzündungsaktivität, insbesondere in den kleinen Atemwegen nachweisen. Schon lange ist bekannt, dass erhöhte Werte für Neutrophile, IL-8 und neutrophile Elastase bei diesen Patienten nachweisbar sind (Khan et al., 1995). Trotz ausgeprägter Entzündungsreaktion sind die immunologischen Abwehrmechanismen aufgrund der abnormalen Schleimbeschaffenheit stark eingeschränkt (Smith et al., 1996).

Um eine erfolgreiche Therapie einleiten zu können, ist eine Diagnosesicherung essentiell. Bis 2015 erhielten in Deutschland lediglich 55 % der Kinder mit Mukoviszidose ihre Diagnose im ersten Lebensjahr, von denen viele bereits prognostisch ungünstige Komplikationen der Erkrankung zeigten (Naehrlich et al., 2016). In vielen anderen Ländern hatte das Neugeborenencreening einen günstigen Einfluss auf die Prognose der Patienten, da hierdurch eine Verbesserung der Lungenfunktion und des körperlichen Zustandes erreicht werden konnte (Farrell et al., 2001).

Seit September 2016 wurde die Mukoviszidose in das deutsche Neugeborenencreening aufgenommen (Gemeinsamer Bundesausschuss: Kinder-Richtlinie: Formale und inhaltliche Überarbeitung, 2016).

Zur Diagnosestellung muss mindestens einer von drei diagnostischen Hinweisen vorliegen. Dazu zählen ein positives Neugeborenencreening, Geschwister mit gesicherter Mukoviszidose und ein klinischer Hinweis auf eine vorliegende Erkrankung (Naehrlich et al., 2013). Zudem muss die zugrundeliegende CFTR-Funktionsstörung nachgewiesen werden. Hinweise auf eine Malfunktion sind dabei erhöhte Schweißchloridwerte (>60 mmol/l), der genetische Nachweis zweier CFTR-Mutationen sowie CFTR-Funktionsabnormalitäten, welche mittels nasaler Potentialdifferenzmessung oder intestinaler Kurzschlussstrommessung nachgewiesen werden können (Naehrlich et al., 2013).

1.1.2 Organmanifestationen und wesentliche Komplikationen

Die Mukoviszidose zeigt ein breites Spektrum an verschiedenen Symptomen. Die pulmonale Symptomatik dominiert bei der Mehrheit der Patienten den Krankheitsverlauf. Lungenkomplikationen gelten dabei als Haupttodesursache (Reinhardt et al., 2001). Das mediane Überlebensalter liegt aktuell bei rund 42 Jahren (Naehrlich et al., 2017).

Zum Zeitpunkt der Geburt sind die Neugeborenen pulmonal meist unauffällig, erst im weiteren Verlauf entstehen strukturelle Veränderungen. Bereits nach vier Monaten sind erste Schäden in Form von Bronchiektasen, Infiltraten und Schleimretentionen zu sehen (Bedrossian et al., 1976). Durch die verminderte mukoziliäre Clearance kommt es zu einer Besiedelung der Lunge mit opportunistischen Keimen. Während die Besiedelung mit *S. aureus* und *H. influenzae* meist schon im frühen Krankheitsalter auftritt, kommen im fortgeschrittenen Alter Keime wie *P. aeruginosa* und *B. cepacia* hinzu (Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, Annual Data Report, 2017). Die hierdurch hervorgerufene chronische Entzündungsreaktion führt zu einer fortschreitenden Zerstörung des Lungengewebes bis zur respiratorischen Insuffizienz (Pletz et al., 2010).

Die allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) ist eine pulmonale Komplikation bei Mukoviszidose. Da beide Erkrankungen häufig mit ähnlichen Symptomen einhergehen, gilt diese im Rahmen der Cystischen Fibrose als unterdiagnostiziert (Stevens et al., 2003). Hieraus lassen sich auch die differierend angegebenen Prävalenzen zwischen 2 % und 15 % erklären (Huttegger et al., 2006). Eine sichere Diagnosestellung ist jedoch, insbesondere aufgrund der weitreichenden Symptomatik, wichtig. Die Symptome erstrecken sich über eine Gewichtsabnahme, Allgemeinzustandsverschlechterung, Atelektasenbildung und Hämoptysen bis zu einer respiratorischen Insuffizienz (Huttegger et al., 2006).

Eine weitere schwierig zu differenzierende Begleiterkrankung ist das Asthma bronchiale. Beide Erkrankungen lassen sich häufig nur durch klinische Hinweise, wie eine positive Familienanamnese, differenzieren (Balfour-Lynn und Elborn, 2002). Eine Unterscheidung ist zwar schwierig, aber ebenso wichtig, da die Patienten von asthmaspezifischer Therapie, wie zum Beispiel inhalativen Steroiden, profitieren können (Balfour-Lynn, 2003).

Neben der pulmonalen Symptomatik spielt auch die gastrointestinale Beteiligung bei der Mukoviszidose eine wichtige Rolle. Sie ist der häufigste Grund für die Entstehung einer exokrinen Pankreasinsuffizienz im Kleinkindes- und Jugendalter (Reinhardt et al., 2001).

Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz werden klinisch auffällig durch fettige, voluminöse Stühle sowie abdominelle Beschwerden und Dystrophie (Durno et al., 2002). Sie haben ein erhöhtes Risiko an rezidivierenden oder chronischen Pankreatitiden zu erkranken. Häufig kann die Pankreatitis der erste Hinweis auf eine zugrunde liegende Mukoviszidose sein (Durno et al., 2002). Die exokrine Pankreasinsuffizienz erfordert eine lebenslange Therapie mit fettlöslichen Vitaminen, Pankreasenzymen und hochkalorischer, fetthaltiger Kost (O'Sullivan et al., 2013). Etwa 87 % der Patienten sind hiervon betroffen (Naehrig et al., 2017).

Diabetes mellitus, als weitere Ausprägung des zunehmenden Funktionsverlustes der Bauchspeicheldrüse, stellt eine weitere wichtige Komorbidität dar, die insbesondere bei steigender Lebenserwartung der Patienten einer intensiven Therapie bedarf (Laguna et al., 2010). Diabetes mellitus betrifft dabei mehr als 30 % der CF-Patienten (Naehrig et al., 2017).

Eine schwere Komplikation im Neugeborenenalter ist der Mekoniumileus. Hiervon sind ca. 20 % der Neugeborenen mit CF betroffen. Er ist ein typischer, häufig bereits intrauterin bemerkter Hinweis auf die zugrundeliegende Erkrankung (Dupuis et al., 2016). Im Erwachsenenalter kommt es äquivalent durch die chronische Resorptions- und Transportstörung zu einem distalen intestinalen Obstruktionssyndrom mit Ileus- und Subileussympomen (Smaczny et al., 2012). Klinisch zeigen sich krampfartige Bauchschmerzen, ein geblähtes Abdomen und tastbare Stuhlmassen (Hirche et al., 2006).

Weitere Begleiterscheinungen bei Mukoviszidosepatienten sind in vielen Fällen eine Steatosis hepatis. Bei 10 % der CF-Patienten entwickelt sich im Verlauf eine manifeste Leberzirrhose (Debray et al., 2011). Häufigste Manifestationsart der Leberzirrhose ist die fokale biliäre Zirrhose, hervorgerufen durch eine Schädigung des Gallengangsepithels, die zu einer generalisierten Leberzirrhose und konsekutiv zu einer portalen Hypertension führen kann (Debray et al., 2011). Patienten, die an Mukoviszidose erkrankten, zeigen als häufige Komplikation eine Osteopenie (11,7 %) oder auch eine manifeste Osteoporose (5,0 %) (Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, Annual Data Report, 2016). In einigen Studien wiesen sogar nahezu ein Drittel der Patienten eine verminderte Knochendichte auf (Robertson und Macdonald, 2010).

Als mögliche Risikofaktoren für die Entstehung dieser Komplikation werden sowohl die Mangelernährung, der Mangel an Vitamin D und K als auch eine verspätete Pubertät, Lungeninfektionen, das Auftreten von Diabetes mellitus und die häufig notwendige Therapie mit Glukokortikoiden diskutiert (Robertson und Macdonald, 2010).

Mit fortschreitender Erkrankung kommen auch psychische Erkrankungen, wie Angststörungen (10,8 %) und Depressionen (14,8 %) gehäuft vor (Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, Annual Data Report, 2016).

Neben der frühzeitig erforschten Beteiligung der Lunge und der unteren Atemwege, werden auch die oberen Atemwege häufig im Rahmen der Mukoviszidose beeinträchtigt. So sind 36 % der Patienten von einer Polyposis nasi betroffen. Eine Häufung fand sich bei homozygoten Patienten mit F508del-Mutation (Sakano et al., 2007). Nicht nur die Lebensqualität der CF-Patient wird durch die chronische Rhinosinusitis eingeschränkt, sie stellt auch häufig den Ort für die Erstbesiedelung mit Problemkeimen dar (Mainz et al., 2015). Eine chronische Rhinosinusitis stellt eine häufige, operationspflichtige Komplikation dar (Crosby et al., 2014).

1.1.3 Therapie

Die chronisch fortschreitende Lungenerkrankung ist die häufigste Todesursache der Mukoviszidosepatienten. Ein Therapieziel ist daher die Verlangsamung des Lungenfunktionsverlustes (Naehrlich et al., 2017). Ansatzpunkte sind hierfür eine aktive Atemtherapie, Sport, die sekretolytische Therapie und eine Eindämmung der bakteriellen Besiedlung und Exazerbationen durch gezielte Antibiotikatherapie. Daraus resultieren zwei der drei wichtigsten Säulen der Therapie der Mukoviszidose: die medikamentöse Therapie sowie Physiotherapie und Sport. Als dritte Säule spielt die Ernährungstherapie mit hochkalorischer Kost und Pankreasenzymsubstitution eine wichtige Rolle (Hirche et al., 2013). Insbesondere bei fortgeschrittener pulmonaler Schädigung ist der Energiebedarf häufig auf 130-150 % erhöht und nicht mehr durch eine reguläre Nahrungsaufnahme zu decken (Stern et al., 2011). Häufig kommt es zudem noch zu einer verminderten Appetenz und in Kombination mit den verminderten Pankreasenzymen zu einer Malnutrition und in der Folge zu einer Kachexie. Durch die Ernährungstherapie und Pankreasenzymsubstitution soll dieser entgegengewirkt werden (Stern et al., 2011).

Die bakterielle Besiedelung der Lunge, insbesondere mit dem Pathogen *P. aeruginosa* und die damit verbundenen pulmonalen Komplikationen sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei CF-Patienten verbunden (Nixon et al., 1992; Emerson et al., 2002). Für die antibiotische Therapie einer chronischen bakteriellen Infektion werden inhalative, orale und/oder intravenöse Wirkstoffe eingesetzt (Schwarz, 2013).

Neben *P. aeruginosa* spielen weitere Leitkeime, wie *S. aureus*, *H. influenza*, MRSA, *S. maltophilia* und *B. cepacia* eine entscheidende Rolle in der chronischen Keimbesiedelung der CF-Lunge. Exemplarisch zeigt Abbildung 1 eine altersabhängige Verteilung einzelner Keime in der Lunge von Patienten mit Mukoviszidose.

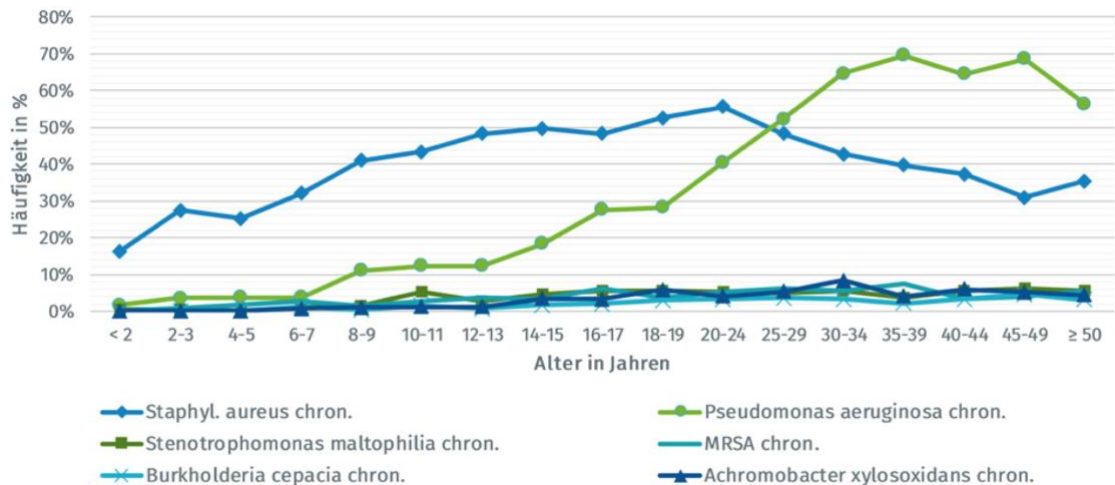


Abbildung 1: Altersabhängige Häufigkeit von chronischen Lungeninfektionen 2016 (Naehrlich et al., 2017).

Oft sind bakterielle Infektionen sehr hartnäckig und eine erfolgreiche Keimeradikation wird im Krankheitsverlauf zunehmend erschwert. Aus diesem Grund kommt einer frühzeitigen, gezielten Antibiotikatherapie ein großer Stellenwert zu. Zur Eradikation und zur Behandlung der chronischen *P.-aeruginosa*-Infektion können inhalative Antibiotika in Ergänzung zur oralen und intravenösen Antibiotikatherapie eingesetzt werden (Schwarz, 2013). Die Eradikationstherapie zeigte sich in verschiedenen Studien als wirkungsvoll mit Erfolgsraten zwischen 63 % und 100% (Gibson et al., 2003; Taccetti et al., 2005; Ratjen et al., 2010; Treggiari et al., 2011). Für die Therapie einer chronischen *P.-aeruginosa*-Besiedelung stehen zur Inhalation die Antibiotika Aztreonam, Colistin, Tobramycin und Levofloxacin zur Verfügung. Für eine orale Therapie können Ciprofloxacin und Levofloxacin verwendet werden (Mueller et al., 2017). Für die intravenöse Therapie einer *P.-aeruginosa*-Infektion stehen zudem intravenös zu verabreichende beta-Lactam-Antibiotika und Fluorchinolone zur Verfügung (Mueller et al., 2017).

Weiterhin konnte in Studien gezeigt werden, dass durch eine sechsmonatige Azithromycintherapie aufgrund der antiinflammatorischen und immunmodulatorischen Effekte die Biofilmbildung durch *P. aeruginosa* verringert werden kann. Hierdurch kann die FEV1 verbessert und die Exazerbationshäufigkeit gesenkt werden (Mueller et al., 2017).

Die Infektion mit *S. aureus* spielt ebenfalls eine wichtige Rolle. Hier wird zwischen dem Methicillin-sensiblen *S. aureus* (*MSSA*) und dem Methicillin-resistenten *S. aureus* (*MRSA*) unterschieden. Während zur Therapie einer *MSSA*-Infektion noch eine Vielzahl Antibiotika zur Verfügung stehen, ist die Auswahl bei einer *MRSA*-Infektion eingeschränkt (Kirkby et al., 2009).

Lange Zeit war die Therapie einer *H.-influenzae*-Infektion umstritten. Mittlerweile gibt es jedoch weitreichende Hinweise für eine Biofilmformation durch diesen Keim. Er spielt somit eine relevante Rolle für den weiteren Krankheitsverlauf (Stamer et al., 2006). Auch wenn es zurzeit noch keine sicheren Daten für den Nutzen einer Eradikationstherapie gibt, wird ein Antibiotikaregime aus Amoxicillin und Clavulansäure oder alternativ Doxycyclin empfohlen (Cystic Fibrosis Trust, Antibiotic treatment for cystic fibrosis: report of the UK Cystic Fibrosis Antibiotic Working Group, 2009).

Neben der medikamentösen Therapie spielen auch nichtmedikamentöse Therapieformen bei der Mukoviszidose eine wichtige Rolle. Bereits dreimalige sportliche Aktivität pro Woche führt zu einem langsameren Abfall der *FVC* und *FEV1* und zu einem höheren Maß an Wohlbefinden und ist somit eine wichtige unterstützende Therapie in Ergänzung zur medikamentösen Therapie (Schneiderman-Walker et al., 2000). Sport führt hierbei durch die mechanische Vibration, die Hyperventilation und eine Verbesserung der Fließfähigkeit des Sputums zu einer besseren Sputumexpektoration (Dwyer et al., 2011). Als Begründung für die Verbesserung der Fließfähigkeit wird ein durch die sportliche Aktivität verbesserter Salztransport vermutet (Hebestreit et al., 2001). Durch diese Effekte kann die Leistungsfähigkeit erhöht und das Fortschreiten des Lungenfunktionsverlustes verlangsamt werden (Schneiderman et al., 2014). Auch kann durch die klinische Verbesserung die tägliche Physiotherapie reduziert werden, ohne hierdurch den Krankheitsverlauf zu erschweren (Andreasson et al. 1987).

Die Physiotherapie des Thorax spielt eine wichtige Rolle in der täglichen Routine der Mukoviszidosepatienten. Hierdurch kann ebenfalls eine verbesserte Sputumexpektoration erreicht werden. Die Therapie wird jedoch als sehr aufwendig und unangenehm empfunden und bedarf zudem einer weiteren geschulten Person zur Durchführung (Warnock und Gates, 2015). Heutzutage wird immer mehr Wert auf neue Therapiekonzepte, wie aktives Atemtraining, forcierte Expirationstechnik (*FET* – „*forced expiratory Technique*“), autogene Drainage und viele Weitere gelegt, die den Patienten eine einfachere Durchführung im Alltag ermöglichen sollen (Warnock und Gates, 2015). Den nachweislich besten Effekt auf die Gesundheit der Mukoviszidosepatienten hat eine Kombination aus Physiotherapie und Sport (Baldwin et al. 1994). Bei einer chronischen Besiedelung mit *P. aeruginosa* sollte aufgrund der zu erwartenden Häufung pulmonaler Komplikationen die Frequenz von Physiotherapie und Sport erhöht werden (Mueller et al., 2017).

1.1.4 Lebensqualität und Adhärenz bei Mukoviszidosepatienten

Die Lebensqualität spielt, insbesondere bei steigender Lebenserwartung und der damit einhergehenden krankheits- und behandlungsbedingten Belastung von CF-Patienten, eine zunehmend wichtige Rolle (Goldbeck et al., 1999). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Betroffenen ist häufig eingeschränkt (Schmitz et al., 2006). Erwartungsgemäß fühlen sich die CF-Patienten insbesondere in den Bereichen der körperlichen Verfassung und Leistungsfähigkeit beeinträchtigt (Goldbeck et al., 1999). Verschiedene Faktoren wurden bisher identifiziert, die einen positiven oder auch negativen Einfluss auf die krankheitsbezogene Lebensqualität haben können. Exemplarisch sind hier die Anzahl an Exazerbationen, eine *P.-aeruginosa*-Erstbesiedelung, eine Partnerschaft, ein eigenständiger Haushalt und der Beruf zu nennen (Goldbeck et al., 2007). Zwar spielt auch der allgemeine Gesundheitsstatus bei der Einschätzung der Lebensqualität eine wichtige Rolle, dennoch wird die hierfür erforderliche tägliche Therapiezeit als negativer Einflussfaktor wahrgenommen (Goldbeck et al., 1999). Sawicki et al. zeigten bereits 2009 in einer Befragung, dass ein Mukoviszidosepatient im Durchschnitt sieben Behandlungen pro Tag durchführen muss und hierfür durchschnittlich eine Zeit von 108 Minuten benötigt (Sawicki et al., 2009). Eine Vielzahl von Studien zeigt die unterschiedlichsten Einflussgrößen auf die Adhärenz erwachsener CF-Patienten. Unter anderem wurden die Art der Krankheitsbewältigung, der selbst empfundene Nutzen der jeweiligen Therapie und die hierbei erfahrene Unterstützung als Faktoren einbezogen (Abbott et al., 1994). Eine weitere Studie von Ievers et al. zeigte zudem den Zusammenhang zwischen dem Verständnis sowie Wissen über die jeweiligen Therapieformen und der Adhärenz von Müttern erkrankter Kinder (Ievers et al., 1999). Insgesamt war die Compliance jedoch stark abhängig von der jeweiligen Therapieform und dem für die Patienten hieraus unmittelbar ableitbaren Nutzen. Die Schwere der Erkrankung selbst hatte keinen Einfluss auf die Adhärenz (Abbott et al., 1994). Studien konnten zeigen, dass eine gute Adhärenz auch mit einer Verbesserung der Lungenfunktion und einer höheren Lebenserwartung einhergeht (Bucks et al., 2009). Dies unterstreicht den hohen Nutzen einer guten Adhärenz auf den Krankheitsverlauf.

1.2 Lungenfunktionsmessung

Neben dem Ernährungszustand stellt die Lungenfunktion den wichtigsten Prognosefaktor in Bezug auf den Krankheitsverlauf bei Mukoviszidosepatienten dar (Sens und Stern, 2013). Die Messung der Lungenfunktionsparameter erfolgt durch die Spirometrie. Hierdurch wird die Darstellung der dynamischen und statischen Lungenvolumina ermöglicht (Pierce, 2005). Im Folgenden werden die wichtigsten Lungenfunktionsgrößen erläutert.

Die Vitalkapazität (*VC*) beschreibt die Volumendifferenz zwischen vollständiger Inspiration und Expiration. Sie zählt zu den statischen Lungenfunktionsparametern und wird bestimmt indem der Proband zunächst bis zu seinem Residualvolumen ausatmet und daraufhin zügig, jedoch nicht forciert, bis zu seiner totalen Lungenkapazität einatmet. Atmet der Proband bis zu seiner totalen Lungenkapazität ein, dann forciert aus, so erhält man die forcierte expiratorische Vitalkapazität (*FVC*) (Criée et al., 2015).

Die Einsekundenkapazität (*FEV1*) beschreibt das dynamische Volumen, das ein Patient nach maximaler Inspiration innerhalb einer Sekunde forciert ausatmen kann (Criée et al., 2015). Die *FEV1* wurde bereits in den frühen 90er Jahren als wichtigster eigenständiger Faktor zur Prognose des Gesamtüberlebens bei CF-Patienten beschrieben (Kerem et al., 1992). Bei einer *FEV1* Reduktion um 10 % wird im Allgemeinen von einer Verschlechterung des Erkrankungszustandes ausgegangen (Wagener und Headley, 2003). Die oben genannten Einflussfaktoren auf die Lungenfunktion wurden in vielen Studien erhoben. In den meisten Fällen wurde hier die prognostisch relevanteste *FEV1* mit verschiedenen Einflussgrößen verglichen. Exemplarisch zeigt Abbildung 2 den altersabhängigen Verlauf der *FEV1*.

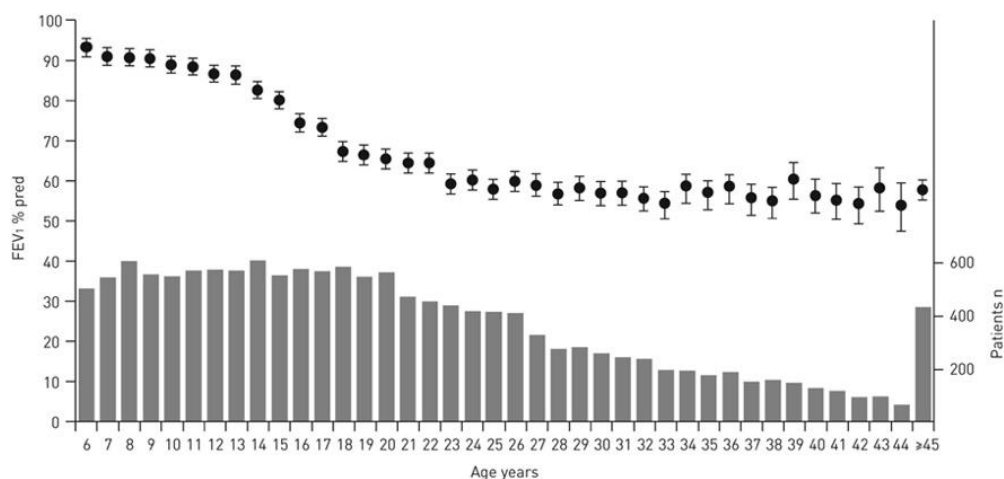


Abbildung 2: Altersabhängiger Verlauf der *FEV1*. Aus: (Kerem et al., 2014)

FEF (forced expiratory flow) als Prozentsatz: Sie zeigt die maximale Atemstromstärke nach Ausatmung eines definierten Anteils der *FVC*. Standardmäßig wird die *FVC* als *FEF25*, *FEF50* und *FEF75* errechnet. Komplementär ist die Darstellung der *MEF* (maximaler expiratorischer Fluss) als Prozentsatz. Hierbei bezieht sich der Prozentwert auf den noch verbleibenden Teil der forcierten Vitalkapazität (*FVC*) (Criée et al., 2015).

Als *Tiffeneau*-Index wird der Quotient aus *FEV1* und *FVC* bezeichnet. Er beschreibt somit den prozentualen Anteil des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde an der forcierten Vitalkapazität. Er wird auch als relative Einsekundenkapazität bezeichnet (Criée et al., 2015).

2 Zielstellung

Diese wissenschaftliche Arbeit gliedert sich in eine retrospektive Datenanalyse sowie einen zweiten Teil, in dem mittels selbst erstellten Fragebogens Daten erhoben wurden.

Ziel der retrospektiven Analyse war die Auswertung des Lungenfunktionsverlaufs erwachsener CF-Patienten unter Berücksichtigung verschiedener, die Lungenfunktion beeinflussender Faktoren. Beim Vergleich mit den aus der Literatur bekannten Daten sollte evaluiert werden, ob sich die in vergleichbaren Arbeiten ermittelten Ergebnisse in unserem Patientenkollektiv reproduzieren lassen und ob die bereits bekannten Einflussfaktoren auf die Entwicklung der Lungenfunktion bestätigt werden können. Es sollte ermittelt werden, ob sich neben den bekannten, auch weitere Faktoren finden lassen, die im untersuchten Patientenkollektiv eine Änderung der Lungenfunktion bedingen. Bisher erhobene Werte stützen sich häufig auf die Erhebung der *FEV1*. Eine Zielstellung war es daher, weitere wichtige Lungenfunktionswerte (*FVC*, *MEF25*, *Tiffeneau-Index*) in die Auswertung einzubeziehen.

In einem zweiten Teil wurden mittels selbst erstellten Fragebogens Daten zur Lebensqualität und Therapietreue in Bezug auf die CF-spezifische Therapie erhoben. In der Auswertung des Fragebogens wurden folgende Fragen analysiert:

- Wie stark beeinflussen die verschiedenen Therapieformen den Alltag der Patienten sowie deren Lebensqualität und Wohlbefinden?
- Wie wirkt sich die Therapiebelastung auf die Therapietreue aus?
- Welchen Stellenwert haben die nichtmedikamentösen Therapieformen wie Physiotherapie und Sport?

3 Material und Methodik

Im Rahmen der retrospektiven Analyse wurden die Daten von 47 erwachsenen CF-Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale) erhoben, die zwischen 2009 und 2015 in der Inneren Ambulanz behandelt wurden. Im Mittel waren die Patienten zum Auswertungszeitpunkt 37,4 Jahre alt mit einer Altersspanne von 24 bis 74 Jahren. Der Großteil (65 %) waren junge Erwachsene zwischen 24 und 40 Jahren. 22 waren weibliche, 25 männliche Patienten. Alle Patienten wurden über einen zusammenhängenden Zeitraum von jeweils 5 Jahren beobachtet: 5 Patienten von 2009 bis 2013, 40 Patienten über die Jahre 2010 bis 2014 und 2 Patienten von 2011 bis 2015. Lungentransplantierte Patienten wurden aus dieser Auswertung ausgeschlossen.

Die Datenerhebung erfolgte mittels ambulanter Patientenakten sowie mit Hilfe des zertifizierten Dokumentationsprogramms Muko.dok® und dem Klinikprogramm Orbis®. Die erhobenen Daten wurden tabellarisch mit dem Programm Excel® anonymisiert erfasst und statistisch mittels SPSS® (Version 22) ausgewertet.

Folgende Daten wurden jeweils für 5 Jahre erfasst: Geschlecht, Patientenalter, Jahr der Erstdiagnose, Alter bei Erstdiagnose, Anzahl der Exazerbationen; die jeweiligen krankheitsverursachenden Mutationen; die nachgewiesenen Keime sowie Tage intravenöser und oraler Antibiotikatherapie. Separat wurde die kontinuierliche immunmodulatorische Azithromycintherapie dokumentiert. Die inhalative Antibiotikatherapie wurde aufgrund der nicht kontinuierlich durchgeführten Dokumentation nicht in die Auswertung mit aufgenommen. An Nebendiagnosen wurden erfasst: DIOS (distales intestinales Obstruktionssyndrom), Pankreasinsuffizienz, Polyposis nasi, pathologische Glukosetoleranztestung, manifester Diabetes mellitus, Asthma bronchiale, ABPA, CF-Hepatopathie, Hämoptysen, psychische Erkrankungen, Osteopenie und Osteoporose.

Eine stattgehabte Exazerbation wurde in der Patientenakte schriftlich vermerkt. Ein als Exazerbation bezeichnetes Ereignis wurde häufig aufgrund von subjektiven Patientenangaben, aber auch aufgrund der benötigten Antibiotikatherapie definiert. Wurden in einem dreiwöchigen Zeitraum mehr als eine Exazerbation notiert, wurden diese nur als eine einzelne Exazerbation gewertet.

Die Definition einer chronischen *P.-aeruginosa*-Besiedelung wurde von der *EuroCareCF Working Group* übernommen. Hiernach gelten Patienten als chronisch besiedelt, wenn in mehr als 50 % von mindestens 6 Sputumproben pro Jahr *P. aeruginosa* nachgewiesen werden konnte (Pressler et al., 2011). In unserem Kollektiv lagen in vielen Fällen weniger als 6 Sputumproben pro Jahr vor, weshalb die Daten über den gesamten Zeitraum von 5 Jahren ausgewertet wurden. Bei mehr als 50% positiver Proben im Untersuchungszeitraum wurde der Patient als chronisch besiedelt gewertet. Für die weiteren Keime wurde diese Definition in gleicher Weise angewendet, da bisher keine allgemeingültigen Richtlinien zur Verfügung stehen.

All diese Einflussgrößen wurden mit den Bestwerten in 5 Jahren (Prozent vom Sollwert) der *FEV1*, der *MEF25*, der *FVC*, des *Tiffeneau*-Index sowie den Delta-Werten, also den von uns errechneten Verlaufswerten dieser Lungenfunktionsparameter über den 5-Jahreszeitraum, verglichen. Ein für den Patienten klinisch relevanter Lungenfunktionsabfall wurde ab einem Abfall von 5 % postuliert. Als normale Lungenfunktion galten in unserer Auswertung, in Anlehnung an den Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose von 2012, *FEV1* Werte von mehr als 80 % des Normwertes und *MEF25* Werte von mehr als 60 % des Normwertes (Sens und Stern, 2013).

Die Berechnung der Sollwerte der Lungenfunktionsparameter erfolgte nach Wang / Hankinson über das Programm Muko.dok®. Die jeweiligen prozentualen Bestwerte wurden in einem zusammenhängenden Zeitraum von mindestens fünf Jahren quartalsweise dokumentiert. Der Delta-Wert wurde als Unterschied der Prozentwerte zwischen dem Bestwert im ersten Jahr und dem Bestwert im letzten Jahr des Beobachtungszeitraums berechnet. Sofern für ein Jahr nur ein einzelner Lungenfunktionswert vorlag, wurde dieser Patient aus der Auswertung genommen.

Faktoren, deren Ausprägung bei weniger als 10 Patienten gegeben bzw. nicht gegeben waren, wurden ebenfalls aus der Berechnung ausgeschlossen. Hierdurch sollte bei insgesamt nur geringer Fallzahl in unserer Analyse die Menge an Einflussgrößen auf statistisch valide und für eine Vielzahl an Patienten relevante Variablen reduziert werden. Zusätzlich wurde der Faktor „Diabetes mellitus“ aufgrund seiner engen kausalen Verknüpfung zu „pathologischer oraler Glukosetoleranztest“ nicht ausgewertet. Osteopenie und manifeste Osteoporose fielen, aufgrund der niedrigen Fallzahl, beide aus der Auswertung. Eine Besiedelung mit *B. cepacia* und *S. maltophilia* konnte ebenfalls aufgrund der nur geringen Anzahl chronisch besiedelter Personen nicht sinnvoll ausgewertet werden.

Die erhobenen Daten wurden mittels Kolmogorow-Smirnow-Test auf das Vorliegen einer Normalverteilung untersucht. Da nicht in allen Fällen von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte und um gleichbleibende, vergleichbare statistische Methoden zu verwenden, wurden im Folgenden nichtparametrische Test angewendet. Wurde eine dichotome Variable verglichen, so wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Bei Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen wurde der Kruskal-Wallis-Test herangezogen. Zur Bestätigung zwischen welchen Gruppen der signifikante Unterschied liegt, wurde als Post-hoc-Test der Dunn-Bonferroni-Test angeschlossen. Bei einer rein stetigen Einflussgröße wurde eine Spearman-Korrelation verwendet. Zur Einschätzung der Effektstärke signifikanter Variablen wurde nach gängiger Praxis ein Korrelationskoeffizient von weniger 0,3 als geringer Effekt, von 0,3 bis 0,5 als mittlerer und von mehr als 0,5 als großer Effekt bewertet.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden anhand eines kurzen selbst erstellten Fragebogens Daten zur Therapiebelastung, Therapietreue sowie dem subjektiv empfundenen Nutzen für die Mukoviszidosepatienten durch eine intensive Antibiotikatherapie erhoben.

Die Fragen wurden in einem Experten-Panel aus zwei Ärzten, zwei Studenten und einer Mathematikerin erstellt und zunächst nicht erkrankten Test-Personen zur Beantwortung überlassen. Hiernach wurde der Fragebogen probeweise an zwei Mukoviszidosepatienten ausgegeben. Nach Einpflegen der Änderungsvorschläge und nach Ergänzung wichtiger Anmerkungen wurde der Fragebogen im Zeitraum zwischen dem 01.01.2016 und 31.12.2016 von 23 Patienten der Erwachsenen-CF-Ambulanz des Universitätsklinikums Halle (Saale) im Rahmen der ambulanten Kontrolluntersuchung anonym beantwortet.

Es wurden hauptsächlich geschlossene Fragen mit nicht mehr als 4 Antwortmöglichkeiten gestellt. In einem zusätzlichen Feld konnten Anmerkungen bzw. Erläuterungen zu den gestellten Fragen durch die Patienten ergänzt werden. Die Steigerung des Wohlbefindens sowie die subjektiv empfundene Belastung und der Therapienutzen wurden anhand einer visuellen Analogskala erhoben. Bezug auf das Wohlbefinden wurden 5 Auswahlmöglichkeiten gegeben. Fragen zu Nutzen und Belastung wurden auf einer zehnstufigen Skala beantwortet. Zur späteren Auswertung wurden diese Werte in Punktwerte umgewandelt. Die statistische Auswertung erfolgte anhand nichtparametrischer Tests.

Ein positives Votum der Ethik-Kommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg vom 19.10.2015 liegt vor. Die Ethik-Kommission äußert keine Bedenken gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens, sowohl in Bezug auf die durchgeführte Befragung von Patienten als auch gegen die retrospektive Datenauswertung.

4 Ergebnisse

4.1 Klinisch relevanter Unterschied / Faktorenauswahl

Die Patienten wurden anhand der Lungenfunktionsverlaufsparemeter in Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 zeigte einen, nach unseren Kriterien, klinisch relevanten Unterschied in Bezug auf die jeweilige Variable (Abfall von mehr als 5 % vom Sollwert), Gruppe 0 zeigte diesen Unterschied nicht. Die *FEV1* wurde als wichtigster und etablierter Prognosefaktor für den klinischen Verlauf als Ausgangsvariable gewählt. Einzig die *MEF25* zeigte in dieser Betrachtung keinen signifikanten Zusammenhang zur *FEV1* (siehe Tabelle 2). Die Übereinstimmung der Patienten mit relevantem Unterschied in *FEV1* und *MEF25* zeigte sich geringer als zwischen *FEV1* und der *FVC* (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2).

Tabelle 1: Vergleich der Patienten mit relevantem Abfall (Gruppe 1) und ohne relevanten Abfall (Gruppe 0) der Lungenfunktionsparameter *FEV1* und *FVC*.

n = 47		<i>FVC</i>		p = 0,025
<i>FEV1</i>	0	19	5	24
	1	11	12	23
		30	17	

n = Stichprobenumfang, Gruppe 0 = Patienten ohne, Gruppe 1 = Patienten mit relevantem Lungenfunktionsabfall

Tabelle 2: Vergleich der Patienten mit relevantem Abfall (Gruppe 1) und ohne relevanten Abfall (Gruppe 0) der Lungenfunktionsparameter *FEV1* und *MEF25*.

n = 47		<i>MEF25</i>		p = 0,108
<i>FEV1</i>	0	17	7	24
	1	11	12	23
		28	19	

n = Stichprobenumfang, Gruppe 0 = Patienten ohne, Gruppe 1 = Patienten mit relevantem Lungenfunktionsabfall

Durch diese Beobachtung lässt sich vermuten, dass die *MEF25*, die den Lungenfunktionsverlust in den kleinen Atemwegen zeigt, und die *FEV1* von den untersuchten Lungenfunktionsparametern am ehesten losgelöst voneinander absinken. Aus diesem Grund und da, wie oben beschrieben, häufig primär eine Entzündungsaktivität in den kleinen Atemwegen vorherrscht, wurde neben der etablierten *FEV1* die *MEF25* als Variable für eine genauere Betrachtung der physiologischen Lungenfunktionswerte sowie eines relevanten Lungenfunktionsabfalls herangezogen.

Hierzu wurden die Patienten zusätzlich nach ihren Bestwerten in den beiden Lungenfunktionsparametern (*FEV1* und *MEF25*) in zwei Gruppen, Gruppe 1 mit normalen Lungenfunktionsbestwerten, Gruppe 0 mit Bestwerten unterhalb der als normal definierten Grenzlinie eingeteilt.

Die jeweiligen Grenzwerte wurden, in Anlehnung an die Qualitätssicherung Mukoviszidose bei der FEV1 bei 80 % vom Normwert, bei der MEF25 bei 60 % vom Normwert festgelegt (Sens und Stern, 2013).

Als mögliche Einflussfaktoren auf die Lungenfunktion wurden in dieser retrospektiven Analyse verschiedene Faktoren erhoben. Eine Übersicht über diese Faktoren gibt Tabelle 3.

Faktoren, die erhoben, jedoch aus unterschiedlichen Gründen (s.o.) nicht berücksichtigt wurden, sind als durchgestrichen markiert. Dies ist zum einen die chronische Besiedelung mit *B. cepacia* und *S. maltophilia* sowie die Begleiterkrankungen Pankreasinsuffizienz, Diabetes mellitus, Asthma, CF-Hepatopathie, psychische Erkrankungen, Osteoporose und Osteopenie.

Tabelle 3: Einbezogene Einflussfaktoren.

Kriterium	Maßeinheit		
Alter	Jahre	Pankreasinsuffizienz	Begleiterkrankung ja/nein
Alter bei Erstdiagnose	Jahre	Polyposis nasi	Begleiterkrankung ja/nein
Jahre seit Erstdiagnose	Jahre	path. OGTT	Begleiterkrankung ja/nein
Exazerbationen	Anzahl in 5 Jahren	Diabetes mellitus	Begleiterkrankung ja/nein
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	chronisch besiedelt ja/nein	Asthma	Begleiterkrankung ja/nein
<i>Staphylococcus aureus</i>	chronisch besiedelt ja/nein	ABPA	Begleiterkrankung ja/nein
<i>Haemophilus influenzae</i>	chronisch besiedelt ja/nein	Hepatopathie	Begleiterkrankung ja/nein
<i>Burkholderia cepacia</i>	chronisch besiedelt ja/nein	Hämoptysen	Begleiterkrankung ja/nein
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	chronisch besiedelt ja/nein	Psych. Erkrankungen	Begleiterkrankung ja/nein
intravenöse Antibiotikatherapie	Anzahl Tage in 5 Jahren	Osteoporose	Begleiterkrankung ja/nein
orale Antibiotikatherapie	Anzahl Tage in 5 Jahren	Osteopenie	Begleiterkrankung ja/nein
Azithromycinterapie	ja / nein	Mutation	Homozygot für F508del ja/nein
DIOS	Begleiterkrankung ja/nein		

DIOS = distales intestinales Obstruktionssyndrom, OGTT = oraler Glukosetoleranztest, ABPA = allergische Bronchopulmonale Aspergillose, Psych. Erkrankungen = psychische Erkrankungen, durchgestrichene Objekte wurden nicht in die Auswertung aufgenommen

Die hier gefundenen Einflussfaktoren werden im nächsten Schritt in Bezug auf die einzelnen Lungenfunktionswerte ausgewertet.

Das Vorgehen sollte hier bei allen Faktoren gleich gestaltet werden. Zunächst steht die Gegenüberstellung der einzelnen Lungenfunktionsparameter zu den jeweiligen Gruppen. In den weiteren Tabellen werden die Gruppen, eingeteilt nach Patienten mit und ohne relevanten Lungenfunktionsabfall bzw. physiologischen Lungenfunktionsbestwerten, ausgewertet.

4.2 Entwicklung der Lungenfunktion

Eine Übersicht über die Lungenfunktionsbestwerte und Verlaufsparemeter gibt Tabelle 4.

Die Spannweite der Variablen ist groß (z.B. FEV1 Verlauf über 5 Jahre: Min = - 41 %, Max = 26 %) und nicht bei allen Patienten zeigt sich im Verlauf eine Verschlechterung der Lungenfunktion (siehe Tabelle 4). In den folgenden Auswertungen wurde ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Gruppen postuliert, wenn der Bestwert 10 % unter dem der Vergleichsgruppe lag bzw. in denen der prozentuale Abfall mehr als 5 % differierte.

Tabelle 4: Lungenfunktion, Bestwerte und Verlaufsparemeter des gesamten Kollektivs.

n = 47	Min	Max	Median	arith.
FEV1 Verlauf über 5 Jahre	- 41,0%	+ 26,0%	- 3,6%	- 6,3%
FVC Verlauf über 5 Jahre	- 27,0%	+ 30,2%	- 1,0%	- 1,1%
MEF25 Verlauf über 5 Jahre	- 53,0%	+ 13,0%	- 3,0%	- 5,4%
Tiffeneau Verlauf über 5 Jahre	- 33,0%	+ 14,0%	- 3,3%	- 6,6%
FEV1 prozentualer Bestwert	11,0%	127,0%	72,0%	71,8%
FVC prozentualer Bestwert	39,4%	128,0%	89,0%	88,0%
MEF25 prozentualer Bestwert	0,0%	106,0%	22,0%	32,4%
Tiffeneau prozentualer Bestwert	47,0%	99,0%	65,6%	69,2%

n = Stichprobenumfang, Min = Minimum, Max = Maximum, arith. = arithmetische Mittel

4.2.1 Lungenfunktion in Abhängigkeit zu personenbezogenen Daten

In vielen Studien wurden Lungenfunktionsunterschiede zwischen an Mukoviszidose erkrankten Männern und Frauen gezeigt. In dieser Arbeit sollte überprüft werden, ob diese Unterschiede auch bei Patienten der Mukoviszidoseambulanz des Universitätsklinikums Halle (Saale) nachweisbar sind. Tabelle 5 und Tabelle 6 geben einen Überblick über die geschlechtsabhängigen Lungenfunktionswerte.

Tabelle 5: Geschlechtsabhängige Lungenfunktionsverlaufsparemeter im Zeitraum von 5 Jahren.

n = 47		n	Min	Max	Median	Signifikanz
FEV1 Verlauf über 5 Jahre	w	22	- 30,0%	+ 26,0%	- 4,5%	p = 0,670
	m	25	- 41,0%	+ 13,0%	- 3,6%	
FVC Verlauf über 5 Jahre	w	22	- 27,0%	+ 30,2%	+ 2,5%	p = 0,070
	m	25	- 19,0%	+ 14,0%	+ 4,0%	
MEF25 Verlauf über 5 Jahre	w	22	- 33,0%	+ 12,0%	- 2,1%	p = 0,907
	m	25	- 53,0%	+ 13,0%	- 3,0%	
Tiffeneau Verlauf über 5 Jahre	w	22	- 33%	+ 9%	- 3%	p = 0,639
	m	25	- 28%	+ 14%	- 4%	

n = Stichprobenumfang, Min = Minimum, Max = Maximum, w = weibliche Patienten, m = männlich Patienten

Tabelle 6: Geschlechtsabhängige Lungenfunktionsbestwerte in 5 Jahren.

n = 47		n	Min	Max	Median	Signifikanz
FEV1 prozentualer Bestwert	w	22	34,0%	111,0%	71,0%	p = 0,983
	m	25	11,0%	127,0%	72,0%	
FVC prozentualer Bestwert	w	22	58,0%	123,0%	88,5%	p = 0,741
	m	25	39,4%	128,0%	92,0%	
MEF25 prozentualer Bestwert	w	22	6,0%	106,0%	18,5%	p = 0,572
	m	25	0,0%	102%	25,0%	
Tiffeneau prozentualer Bestwert	w	22	50%	97%	74,0%	p = 0,359
	m	25	47%	99%	65,3%	

n = Stichprobenumfang, Min = Minimum, Max = Maximum, w = weibliche Patienten, m = männlich Patienten

Die Gruppeneinteilung war mit 22 weiblichen und 25 männlichen Patienten in etwa ausgeglichen. Der Altersdurchschnitt der weiblichen Patienten (Mittelwert: 42, Median: 41) lag circa zehn Jahre über dem der männlichen Patienten (Mittelwert: 33, Median: 32). Ein niedriger p-Wert, mit $p = 0,07$ wurde für den Verlauf der FVC über 5 Jahre erreicht. Signifikante Ergebnisse fanden sich jedoch nicht (siehe Tabelle 5).

Die männlichen Patienten unseres Kollektivs zeigten einen höheren Abfall der *FVC* im beobachteten Zeitraum (siehe Abbildung 3). In der grafischen Gegenüberstellung sieht man, dass der Median der männlichen Patienten unter dem der weiblichen Patienten liegt. Der Median der weiblichen Patienten liegt im positiven Bereich. Hier hat die Großzahl der Patientinnen sogar einen Zuwachs der *FVC* über 5 Jahre verzeichnet. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war mit einer Differenz von ca. 6 % im Verlauf über 5 Jahre auch klinisch relevant, erreichte mit $p = 0,07$ jedoch keine Signifikanz.

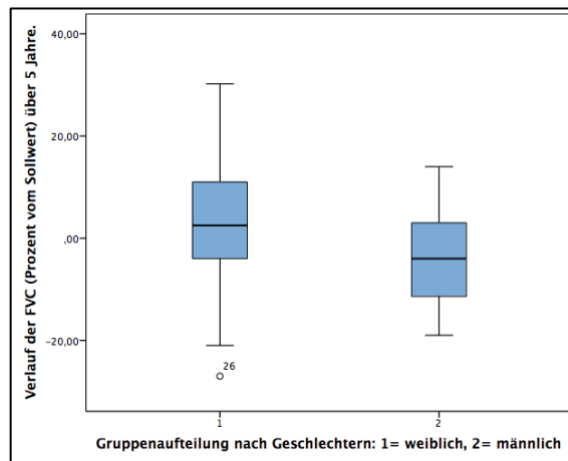


Abbildung 3: Boxplot Diagramm des Verlaufs der *FVC* über fünf Jahre. Gruppeneinteilung nach Geschlechtern.

Tabelle 7: Anteil an Patienten mit klinisch relevantem Lungenfunktionsabfall / physiologischen Lungenfunktionsbestwerten in nach Geschlecht eingeteilten Patientengruppen.

n = 47		Frauen	Männer	Signifikanz
Relevanter Abfall der <i>FEV1</i>	ja	11	12	$p = 0,891$
	nein	11	13	
Relevanter Abfall der <i>MEF25</i>	ja	8	11	$p = 0,595$
	nein	11	19	
Physiologischer Bestwert der <i>FEV1</i>	ja	6	10	$p = 0,358$
	nein	16	15	
Physiologischer Bestwert der <i>MEF25</i>	ja	4	4	$p = 0,843$
	nein	18	21	
n = Stichprobenumfang				

Im Vergleich der Geschlechter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Betrachtung der Variablen zur Bestimmung eines klinisch relevanten Lungenfunktionsabfalls. Auch zwischen den Patienten mit und ohne pathologischen Lungenfunktionsbestwert gab es keine relevanten Unterschiede (siehe Tabelle 7).

Wir vermuteten einen Zusammenhang zwischen den Lungenfunktionswerten und dem Alter in dem die Erstdiagnose gestellt wurde, der Anzahl an Jahren, die seit der Erstdiagnose vergangen sind sowie dem Alter der Patienten. Eine Übersicht über die Ergebnisse dieser Korrelationen gibt Tabelle 8.

Tabelle 8: Signifikanzwerte (*p*) sowie Korrelationskoeffizient (*r*) der Lungenfunktionsparameter im Vergleich zum Alter der Patienten bei Erstdiagnose, den vergangenen Jahren seit Erstdiagnose und dem Alter der Patienten.

n = 47	Alter bei ED		Jahre seit ED		Alter	
	r	p	r	p	r	p
<i>FEV1</i> prozentualer Bestwert	+ 0,195	0,189	- 0,490	0,000	- 0,277	0,060
<i>FVC</i> prozentualer Bestwert	+ 0,171	0,250	- 0,488	0,001	- 0,364	0,012
<i>MEF25</i> prozentualer Bestwert	+ 0,042	0,779	- 0,299	0,041	- 0,341	0,019
<i>Tiffeneau</i> prozentualer Bestwert	+ 0,065	0,662	- 0,321	0,028	- 0,223	0,132
<i>FEV1</i> Verlauf über 5 Jahre	+ 0,163	0,274	- 0,099	0,506	+ 0,053	0,724
<i>FVC</i> Verlauf über 5 Jahre	+ 0,063	0,672	- 0,157	0,292	- 0,067	0,655
<i>MEF25</i> Verlauf über 5 Jahre	+ 0,173	0,245	+ 0,091	0,542	+ 0,422	0,003
<i>Tiffeneau</i> Verlauf über 5 Jahre	+ 0,082	0,584	- 0,041	0,787	- 0,005	0,976

n = Stichprobenumfang, ED = Erstdiagnose, r = Korrelationskoeffizient

Insbesondere die Jahre seit Erstdiagnose hatten einen signifikanten Einfluss auf den prozentualen Bestwert aller getesteten Variablen. Je mehr Jahre seit der Erstdiagnose vergangen waren, desto niedriger wurden die einzelnen Lungenfunktionswerte.

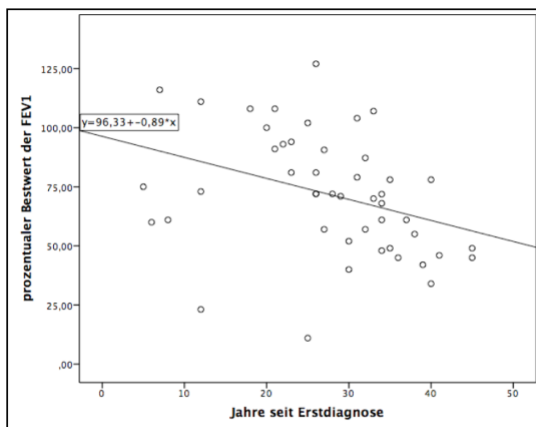


Abbildung 4: Streudiagramm der prozentualen Bestwerte der *FEV1* und den Jahren seit Erstdiagnose der Patienten.

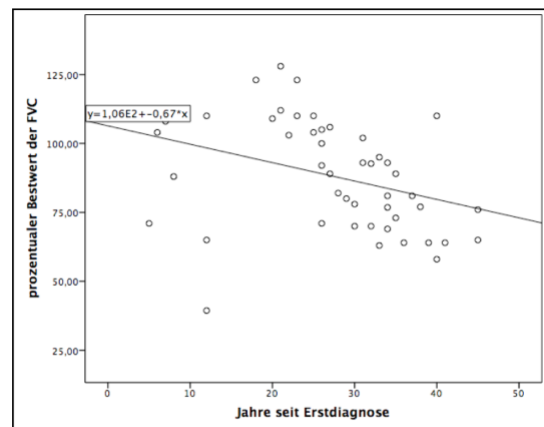


Abbildung 5: Streudiagramm der prozentualen Bestwerte der *FVC* und den Jahren seit Erstdiagnose der Patienten.

Exemplarisch zeigen Abbildung 4 und Abbildung 5 die prozentualen Bestwerte der *FEV1* sowie der *FVC* korreliert mit den Jahren seit Erstdiagnose. Es lässt sich, bei zwar breiter Streuung der Messwerte, die Korrelation gut ablesen. Bei Korrelationskoeffizienten zwischen 0,3 und 0,5 ist hier von einer mittleren Effektstärke auszugehen.

Umgekehrt zeigt sich die Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und dem Verlauf der *MEF25* über 5 Jahre (siehe Abbildung 6). Hier verzeichneten die jungen Patienten einen größeren Abfall der prozentualen Bestwerte über die beobachteten 5 Jahre. Bei $r = 0,422$ ist auch hier von einer mittleren Effektstärke auszugehen.

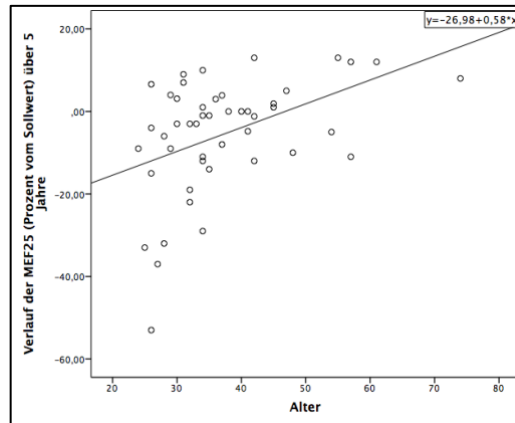


Abbildung 6: Streudiagramm des Verlaufs der *MEF25* über fünf Jahre und dem Alter der Patienten.

Das Alter bei Erstdiagnose zeigte in Bezug auf den relevanten Lungenfunktionsabfall, als auch im Vergleich der Patienten mit und ohne physiologischen Lungenfunktionsbestwert keinen signifikanten Zusammenhang (siehe Tabelle 9). Patienten, die bereits länger mit der Diagnose CF lebten, hatten häufiger einen relevanten *FEV1*-Abfall, signifikant wurde dieser Zusammenhang nicht ($p = 0,088$). Patienten mit pathologischen Bestwerten der *MEF25* und *FEV1* lebten bereits signifikant länger mit der Diagnose Mukoviszidose (siehe Tabelle 10). Die Patienten mit physiologischen Bestwerten der *FEV1* waren signifikant jünger als das übrige Patientenkollektiv (siehe Tabelle 10).

Tabelle 9: Deskriptive Statistik des Alters bei Erstdiagnose bei nach relevantem Lungenfunktionsabfall / physiologischen Lungenfunktionsbestwerten eingeteilten Patientengruppen.

n = 47		Alter bei Erstdiagnose				STD	Signifikanz
		arith.	Med	Min	Max		
Relevanter Abfall der <i>FEV1</i>	ja	7,5	1,0	0	51	16,8	$p = 0,136$
	nein	12,1	3,5	0	56	16,7	
Relevanter Abfall der <i>MEF25</i>	ja	9,1	1,0	0	51	16,9	$p = 0,535$
	nein	10,4	2,0	0	56	16,8	
Physiologischer Bestwert der <i>FEV1</i>	ja	11,6	3,5	0	56	16,1	$p = 0,176$
	nein	9,0	1,0	0	51	17,2	
Physiologischer Bestwert der <i>MEF25</i>	ja	11,8	2,5	0	30	14,3	$p = 0,411$
	nein	9,5	1,0	0	56	17,3	

arith. = arithmetischer Mittelwert, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum, STD = Standardabweichung

Tabelle 10: Deskriptive Statistik der Jahre seit Erstdiagnose bei nach relevantem Lungenfunktionsabfall / physiologischen Lungenfunktionsbestwerten eingeteilten Patientengruppen.

n = 47		Jahre seit Erstdiagnose					Signifikanz
		arith.	Med	Min	Max	STD	
Relevanter Abfall der FEV1	ja	29,8	32,0	5	45	10,5	p = 0,088
	nein	25,3	26,5	7	41	9,5	
Relevanter Abfall der MEF25	ja	25,3	26,0	5	40	9,9	p = 0,179
	nein	29,1	30,5	8	45	10,2	
Physiologischer Bestwert der FEV1	ja	22,9	23,0	7	33	6,8	p = 0,002
	nein	29,9	33,0	5	45	10,8	
Physiologischer Bestwert der MEF25	ja	20,9	23,0	7	31	7,9	p = 0,012
	nein	28,9	31,0	5	45	10,1	

arith. = Mittelwert, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum, STD = Standardabweichung

Tabelle 11: Deskriptive Statistik des Alters der Patienten bei nach relevantem Lungenfunktionsabfall / physiologischen Lungenfunktionsbestwerten eingeteilten Patientengruppen.

n = 47		Alter					Signifikanz
		arith.	Med	Min	Max	STD	
Relevanter Abfall der FEV1	ja	37,4	34,0	26	61	10,0	p = 0,179
	nein	37,5	34,0	24	74	11,7	
Relevanter Abfall der MEF25	ja	34,2	32,0	24	57	9,6	p = 0,485
	nein	39,5	36,5	26	74	11,2	
Physiologischer Bestwert der FEV1	ja	34,5	31,5	24	74	12,2	p = 0,035
	nein	38,9	36,0	26	61	9,8	
Physiologischer Bestwert der MEF25	ja	32,6	29,0	25	48	8,5	p = 0,118
	nein	38,4	34,0	24	74	11,0	

arith. = arithmetischer Mittelwert, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum, STD = Standardabweichung

Für die Krankheitsentstehung der Mukoviszidose sind viele Mutationen, die entsprechend unterschiedlich schwere Störungen der Ausbildung des CFTR-Kanals bedingen, bekannt. Wir vermuteten einen Zusammenhang zwischen den verschiedenen Mutationen und dem Verlauf der Lungenfunktion. Bei 46 von 47 Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenanalyse die Mutationen bekannt. 20 der Patienten waren homozygot für die häufigste Mutation F508del. Ziel der Analyse war es zu zeigen, welche Lungenfunktionsparameter besonders starke Zusammenhänge zur jeweiligen Mutation zeigen und ob sich die aus der Literatur bereits bekannten Ergebnisse für das hier beobachtete Patientenkollektiv bestätigen lassen. Die Patienten wurden hierfür in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten homozygot für die Mutation F508del (Gruppe 1) und Patienten mit einer oder zwei anderen Mutationen (Gruppe 2).

Tabelle 12: Lungenfunktionsverlauf im Vergleich von homozygoten F508del-Trägern zum übrigen Patientenkollektiv.

n = 46		n	Min	Max	Median	Signifikanz
<i>FEV1</i> Verlauf über 5 Jahre	1	20	- 41,0%	+ 13,0%	- 5,5%	p = 0,358
	2	26	- 30,0%	+ 26,0%	- 3,0%	
<i>FVC</i> Verlauf über 5 Jahre	1	20	- 17,0%	+ 14,0%	- 2,0%	p = 0,602
	2	26	- 27,0%	+ 30,2%	- 1,0%	
<i>MEF25</i> Verlauf über 5 Jahre	1	20	- 53,0%	+ 13,0%	- 5,0%	p = 0,231
	2	26	- 32,0%	+ 13,0%	- 0,5%	
<i>Tiffeneau</i> Verlauf über 5 Jahre	1	20	- 28,0%	+ 3%	- 3%	p = 0,565
	2	26	- 33,0%	+ 14%	- 3%	

n = Stichprobenumfang, Min = Minimum, Max = Maximum, Gruppe 1 = homozygot für F508del, Gruppe 2 = mindestens eine andere Mutation

Tabelle 13: Lungenfunktionsbestwerte im Vergleich von homozygoten F508del-Trägern zum übrigen Patientenkollektiv.

n = 46		n	Min	Max	Median	Signifikanz
<i>FEV1</i> prozentualer Bestwert	1	20	11,0%	127,0%	71,5%	p = 0,773
	2	26	40,0%	116,0%	72,0%	
<i>FVC</i> prozentualer Bestwert	1	20	39,4%	112,0%	89,0%	p = 0,956
	2	26	63,0%	128,0%	90,0%	
<i>MEF25</i> prozentualer Bestwert	1	20	0,0%	85,0%	22,0%	p = 0,859
	2	26	0,5%	106,0%	25,0%	
<i>Tiffeneau</i> prozentualer Bestwert	1	20	47,0%	99,0%	68,6%	p = 0,587
	2	26	50,0%	97,0%	65,4%	

n = Stichprobenumfang, Min = Minimum, Max = Maximum, Gruppe 1 = homozygot für F508del, Gruppe 2 = mindestens eine andere Mutation

In unserem Patientenkollektiv zeigten sich keine signifikanten und auch keine klinisch relevanten Zusammenhänge zwischen diesen zwei mutationsspezifischen Gruppen und den beobachteten Lungenfunktionsparametern (siehe Tabelle 12 und Tabelle 13). Auch eine Tendenz lässt sich bei diesem beobachteten Faktor nicht ablesen. Ebenso wenig zeigten sich Zusammenhänge zwischen den Patienten mit relevantem Lungenfunktionsabfall und der krankheitsverursachenden Mutation. Auch die Einteilung nach erreichten physiologischen Bestwerten ergab keine signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Anteil an Patienten mit klinisch relevantem Lungenfunktionsabfall / physiologischen Lungenfunktionsbestwerten im Vergleich von homozygoten F508del-Trägern zum übrigen Patientenkollektiv.

n = 46		1	2	Signifikanz
Relevanter Abfall der <i>FEV1</i>	ja	11	11	p = 0,393
	nein	9	15	
Relevanter Abfall der <i>MEF25</i>	ja	10	9	p = 0,293
	nein	10	17	
Physiologischer Bestwert der <i>FEV1</i>	ja	6	10	p = 0,550
	nein	14	16	
Physiologischer Bestwert der <i>MEF25</i>	ja	5	3	p = 0,232
	nein	15	23	

n = Stichprobenumfang, Gruppe 1 = homozygot für F508del, Gruppe 2 = mindestens eine andere Mutation

4.2.2 Lungenfunktionswerte und Antibiotikatherapie bzw. Exazerbationshäufigkeit

Im Mittel erhielten die Patienten 15,03 Tage pro Jahr intravenöse und 17,26 Tage orale Antibiotikatherapie. Betrachtet man nur Patienten mit chronischer *P.-aeruginosa*-Besiedelung lagen diese Werte bei 19,03 Tagen für die intravenöse und bei 20,02 Tagen für die orale Antibiotikatherapie. Das Maximum für die intravenöse Therapie eines Patienten lag bei 81,6 Tagen, für die orale bei 86,4 Tagen. Im Rahmen einer pulmonalen Exazerbation ist häufig eine intensive, orale und/oder intravenöse Antibiotikatherapie erforderlich.

Exazerbationen beeinflussen zudem die Lungenfunktion von CF-Patienten. In der Ambulanz der Inneren Medizin des Universitätsklinikums Halle (Saale) wurde die Anzahl der Exazerbationen regelmäßig nach klinischen Parametern dokumentiert und für die Auswertung in diese Analyse aufgenommen. Der Mittelwert lag bei 7 Exazerbationen in 5 Jahren (Median: 6). Insgesamt lagen die Werte zwischen keiner Exazerbation und 34 durchgemachten Exazerbationen. Die hier generierten Ergebnisse sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Signifikanzwert (*p*) sowie Korrelationskoeffizient (*r*) der Lungenfunktionsparameter im Vergleich zu Therapie oraler und intravenöser Antibiotikatherapie sowie der Anzahl an Exazerbationen.

	orale Antibiotikatherapie		i.v. Antibiotikatherapie		Exazerbationen	
	r	p	r	p	r	p
n = 47						
<i>FEV1</i> prozentualer Bestwert	- 0,254	0,085	- 0,479	0,001	- 0,450	0,001
<i>FVC</i> prozentualer Bestwert	- 0,253	0,087	- 0,414	0,004	- 0,391	0,007
<i>MEF25</i> prozentualer Bestwert	- 0,335	0,021	- 0,487	0,001	- 0,513	0,000
<i>Tiffeneau</i> prozentualer Bestwert	- 0,244	0,099	- 0,366	0,011	- 0,426	0,003
<i>FEV1</i> Verlauf über 5 Jahre	- 0,210	0,156	- 0,321	0,028	- 0,213	0,151
<i>FVC</i> Verlauf über 5 Jahre	- 0,073	0,625	- 0,046	0,760	- 0,160	0,283
<i>MEF25</i> Verlauf über 5 Jahre	- 0,068	0,651	- 0,034	0,818	+ 0,037	0,803
<i>Tiffeneau</i> Verlauf über 5 Jahre	- 0,315	0,031	- 0,332	0,023	- 0,160	0,281

n = Stichprobenumfang, r = Korrelationskoeffizient

Die Korrelation zeigt einen Zusammenhang zwischen den Lungenfunktionsbestwerten und den drei beobachteten Variablen. Viele Korrelationen konnten signifikante Unterschiede darstellen. Alle zeigten *p*-Werte von $p < 0,1$. Die Effektstärke war in nahezu allen signifikanten Fällen mittelgroß. Die Exazerbationshäufigkeit hatte auf den Bestwert der *MEF25* sogar einen starken Effekt von $r = -0,513$. Die Lungenfunktionsverlaufparameter erreichten nur in Einzelfällen signifikante Korrelationen mit ebenfalls mittlerer Effektstärke. Je mehr orale bzw. intravenöse Therapie gegeben wurde, oder je mehr Exazerbationen die Personen in 5 Jahren erlitten hatten, desto niedriger waren die Lungenfunktionsbestwerte und umso stärker war der Abfall der Lungenfunktion. Beispielhaft zeigen die Streudiagramme in Abbildung 7 und Abbildung 8 den Zusammenhang der einzelnen Variablen.

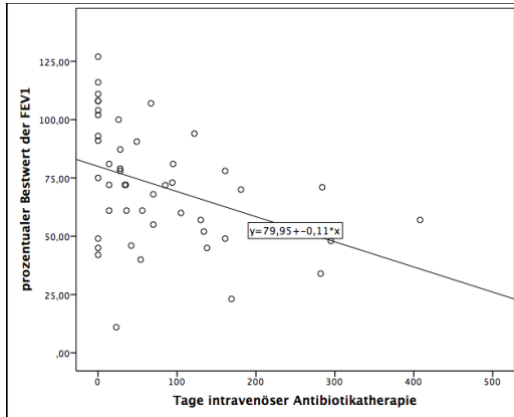


Abbildung 7: Streudiagramm des prozentualen Bestwertes der FEV1 sowie der Tage intravenöser Antibiotikatherapie.

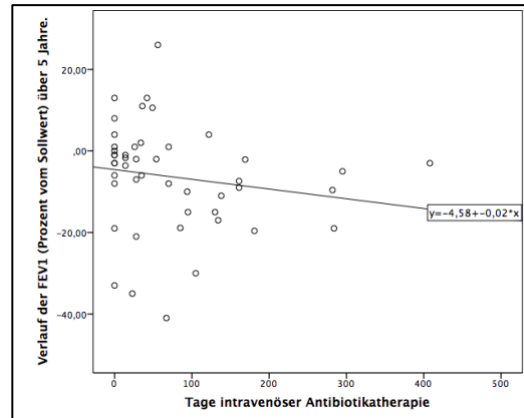


Abbildung 8: Streudiagramm des prozentualen Verlaufs der FEV1 in 5 Jahren sowie der Tage intravenöser Antibiotikatherapie.

Die Patienten mit relevantem Lungenfunktionsabfall der *FEV1* erhielten signifikant mehr orale und intravenöse Antibiotikatherapie. Ebenso zeigten sie tendenziell mehr Exazerbationen. In Bezug auf den von uns als relevant angesehenen Abfall der *MEF25* zeigten sich diese Zusammenhänge nicht (siehe Tabelle 16, Tabelle 17 und Tabelle 18). Jeweils signifikant war der Zusammenhang zwischen den nach Lungenfunktionsbestwert eingeteilten Patientengruppen. Die Patienten mit physiologischen Lungenfunktionsbestwerten bedurften signifikant weniger oraler und intravenöser Antibiotikatherapie und erlitten signifikant weniger Exazerbationen.

Tabelle 16. Deskriptive Statistik der Tage oraler Antibiotikatherapie bei nach relevantem Lungenfunktionsabfall / physiologischen Lungenfunktionsbestwerten eingeteilten Patientengruppen.

n = 47		orale Antibiotikatherapie					Signifikanz
		arith.	Med	Min	Max	STD	
Relevanter Abfall der <i>FEV1</i>	ja	111,9	75,0	9	432	107,1	p = 0,033
	nein	61,8	27,0	0	230	67,4	
Relevanter Abfall der <i>MEF25</i>	ja	81,8	54,0	0	281	74,2	p = 0,745
	nein	89,4	52,0	0	432	103,0	
Physiologischer Bestwert der <i>FEV1</i>	ja	44,3	30,0	0	183	47,9	p = 0,021
	nein	108,0	80,0	0	432	101,5	
Physiologischer Bestwert der <i>MEF25</i>	ja	29,9	24,0	0	86	26,3	p = 0,036
	nein	97,9	70,0	0	432	96,1	

arith. = arithmetischer Mittelwert, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum, STD = Standardabweichung

Tabelle 17: Deskriptive Statistik der Tage intravenöser Antibiotikatherapie bei nach relevantem Lungenfunktionsabfall / physiologischen Lungenfunktionsbestwerten eingeteilten Patientengruppen.

n = 47		intravenöse Antibiotikatherapie					Signifikanz
		arith.	Med	Min	Max	STD	
Relevanter Abfall der FEV1	ja	104,2	94,0	0	295	91,7	p = 0,008
	nein	47,3	20,0	0	408	87,4	
Relevanter Abfall der MEF25	ja	76,7	28,0	0	408	106,2	p = 0,965
	nein	74,1	45,5	0	295	85,1	
Physiologischer Bestwert der FEV1	ja	25,1	0,0	0	122	38,6	p = 0,001
	nein	101,0	70,0	0	408	102,5	
Physiologischer Bestwert der MEF25	ja	6,1	0,0	0	26	11,4	p = 0,001
	nein	89,3	56,0	0	408	96,2	

arith. = arithmetischer Mittelwert, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum, STD = Standardabweichung

Tabelle 18: Deskriptive Statistik der Exazerbationshäufigkeit in 5 Jahren bei nach relevantem Lungenfunktionsabfall / physiologischen Lungenfunktionsbestwerten eingeteilten Patientengruppen.

n = 47		Exazerbationshäufigkeit					Signifikanz
		arith.	Med	Min	Max	STD	
Relevanter Abfall der FEV1	ja	8,8	7,0	0	34	8,0	p = 0,094
	nein	5,2	4,5	0	16	4,2	
Relevanter Abfall der MEF25	ja	6,3	5,0	0	17	5,5	p = 0,671
	nein	7,4	6,5	0	34	7,2	
Physiologischer Bestwert der FEV1	ja	3,4	2,5	0	10	2,9	p = 0,001
	nein	8,8	7,0	0	34	7,1	
Physiologischer Bestwert der MEF25	ja	1,9	2,0	0	5	1,6	p = 0,001
	nein	8,0	7,0	0	34	6,7	

arith. = arithmetischer Mittelwert, Med = Median, Min = Minimum, Max = Maximum, STD = Standardabweichung

Als zusätzliche orale Antibiotikatherapie bekamen 27 von 47 Patienten eine Azithromycintherapie. Dieses Antibiotikum wird jedoch nicht als gezielte Antibiose eingesetzt, sondern aufgrund seiner immunmodulatorischen Wirkung verwendet. Aus diesem Grund wurde es in dieser Analyse gesondert und nicht im Rahmen der oralen Antibiotikatherapie dokumentiert. Die Geschlechteraufteilung der Patienten mit und ohne Azithromycintherapie war etwa ausgeglichen. Die Patienten mit Azithromycintherapie waren im Schnitt ca. 5 Jahre älter (35 vs 40 Jahre), der Median lag in beiden Gruppen jedoch bei 34 Jahren.

Tabelle 19: Lungenfunktionsverlaufparameter im Zeitraum von 5 Jahren. Gruppeneinteilung nach Azithromycintherapie.

	n	Min	Max	Median	Signifikanz	
FEV1 Verlauf über 5 Jahre	0	20	- 30,0	13,0	- 1,0	p = 0,024
	1	27	- 41,0	26,0	- 7,4	
FVC Verlauf über 5 Jahre	0	20	- 27,0	16,0	+ 2,5	p = 0,413
	1	27	- 21,0	30,2	- 2,0	
MEF25 Verlauf über 5 Jahre	0	20	- 33,0	13,0	- 0,5	p = 0,220
	1	27	- 53,0	13,0	- 4,0	
Tiffeneau Verlauf über 5 Jahre	0	20	- 31%	14%	- 3%	p = 0,292
	1	27	- 33%	9%	- 5%	

n = Stichprobenumfang, Min = Minimum, Max = Maximum, Gruppe 0 = Patienten ohne, Gruppe 1 = Patienten mit Azithromycintherapie

Tabelle 20: Lungenfunktionsbestwerte im Zeitraum von 5 Jahren. Gruppeneinteilung nach Azithromycintherapie.

	n	Min	Max	Median	Signifikanz	
<i>FEV1</i> prozentualer Bestwert	0	20	40,0	116,0	78,0	p = 0,074
	1	27	11,0	127,0	70,0	
<i>FVC</i> prozentualer Bestwert	0	20	64,0	128,0	102,5	p = 0,074
	1	27	39,4	110,0	82,0	
<i>MEF25</i> prozentualer Bestwert	0	20	6,0	106,0	25,0	p = 0,249
	1	27	0,0	82,0	21,0	
<i>Tiffeneau</i> prozentualer Bestwert	0	20	50%	96%	68%	p = 0,914
	1	27	47%	99%	65%	

n = Stichprobenumfang, Min = Minimum, Max = Maximum, Gruppe 0 = Patienten ohne, Gruppe 1 = Patienten mit Azithromycintherapie

Der Abfall der *FEV1* in 5 Jahren lag bei den Patienten mit Azithromycintherapie signifikant über dem der übrigen Patienten (siehe Tabelle 19). Tendenziell niedriger waren die prozentualen Bestwerte der *FEV1* und *MEF25* im Patientenkollektiv mit dieser Antibiotikatherapie, mit jeweils $p = 0,074$ wurde eine Signifikanz hier jedoch verfehlt (siehe Tabelle 20).

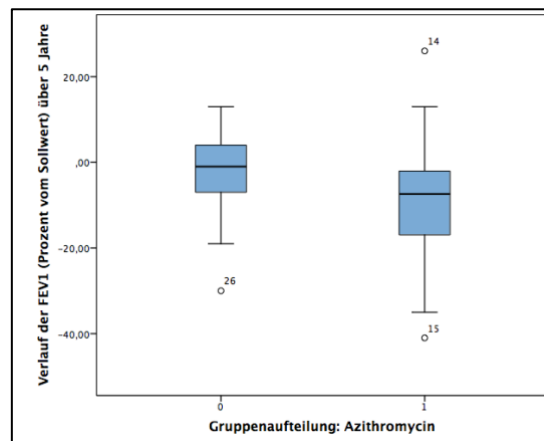


Abbildung 9: Gruppeneinteilung nach Azithromycintherapie. Verlauf der *FEV1* in 5 Jahren.

Im Boxplot-Diagramm sieht man den Zusammenhang der Azithromycintherapie mit einem stärkeren Abfall der *FEV1* über fünf Jahre. Während das obere Quartil in beiden Fällen etwa identisch im positiven Bereich liegt, reichen die Werte im Kollektiv mit Therapie deutlich weiter in den negativen Bereich. Auch der Median liegt niedriger (siehe Abbildung 9).

Die Patienten mit Azithromycintherapie wurden signifikant öfter in die Gruppe mit relevantem Abfall der *FEV1* eingeteilt. Sie erreichten auch signifikant seltener physiologische Bestwerte der *FEV1* (siehe Tabelle 21). In Bezug auf die *MEF25* zeigten sich diese Zusammenhänge nicht.

Tabelle 21: Anteil an Patienten mit klinisch relevantem Lungenfunktionsabfall / physiologischen Lungenfunktionsbestwerten bei nach Azithromycintherapie eingeteilten Patientengruppen.

n = 47		0	1	Signifikanz
Relevanter Abfall der FEV1	ja	6	17	p = 0,025
	nein	14	10	
Relevanter Abfall der MEF25	ja	7	12	p = 0,514
	nein	13	15	
Physiologischer Bestwert der FEV1	ja	10	6	p = 0,047
	nein	6	21	
Physiologischer Bestwert der MEF25	ja	4	4	p = 0,640
	nein	16	23	

n = Stichprobenumfang, Gruppe 0 = Patienten ohne, Gruppe 1 = Patienten mit Azithromycintherapie

4.2.3 Lungenfunktion in Abhängigkeit zur Keimbesiedelung

In Abhängigkeit von der chronischen Besiedelung mit unterschiedlichen Keimen wird für die CF-Patienten ein unterschiedlich starker Lungenfunktionsverlust beschrieben. Ob sich dies für die Patienten der Mukoviszidoseambulanz der Universitätsklinik Halle (Saale) bestätigen lässt und welche Lungenfunktionswerte hier die stärkste Abhängigkeit zeigen, sollte in diesem Teil der Arbeit untersucht werden. Die Aufteilung des Patientenkollektivs nach chronischer *P.-aeruginosa*-Besiedelung wird in Tabelle 22 dargestellt.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne chronischer *P.-aeruginosa*-Besiedelung zeigte sich einzig in Bezug auf den Bestwert des Tiffeneau-Index ($p = 0,002$).

Die Bestwerte des FEV1 und MEF25 zeigten einen tendenziellen Unterschied, verfehlten jedoch mit $p = 0,06$ und $p = 0,08$ das Signifikanzniveau (siehe Tabelle 23 und Tabelle 24).

Tabelle 22: Gruppenaufteilung nach chronischer *P.-aeruginosa*-Besiedelung.

Gruppe	0	1
n	21	26
Geschlecht:		
<input type="checkbox"/> männlich	52,4%	53,8%
<input type="checkbox"/> weiblich	47,6%	46,2%
Alter:		
Durchschnitt	37 Jahre	38 Jahre
Median	34 Jahre	34 Jahre

n = Stichprobenumfang, Gruppe 0 = ohne, Gruppe 1 = mit chronischer *P.-aeruginosa*-Besiedelung

Tabelle 23: Lungenfunktionsverlaufparameter im Zeitraum von 5 Jahren. Gruppenaufteilung nach chronischer *P.-aeruginosa*-Besiedelung.

n = 47		n	Min	Max	Median	Signifikanz
FEV1 Verlauf über 5 Jahre	0	21	- 35,0%	+ 13,0%	- 3,6%	p = 0,872
	1	26	- 41,0%	+ 26,0%	- 4,5%	
FVC Verlauf über 5 Jahre	0	21	- 17,0%	+ 16,0%	- 1,0%	p = 0,294
	1	26	- 27,0%	+ 30,2%	- 2,5%	
MEF25 Verlauf über 5 Jahre	0	21	- 53,0%	+ 13,0%	- 4,0%	p = 0,500
	1	26	- 32,0%	+ 13,0%	- 0,5%	
Tiffeneau Verlauf über 5 Jahre	0	21	- 31,0%	+ 4,0%	- 3,3%	p = 0,578
	1	26	- 33,0%	+ 14,0%	- 4,2%	

n = Stichprobenumfang, Min = Minimum, Max = Maximum, Gruppe 0 = ohne, Gruppe 1 = mit chronischer *P.-aeruginosa*-Besiedelung

Tabelle 24: Lungenfunktionsbestwerte im Zeitraum von 5 Jahren. Gruppenaufteilung nach chronischer *P.-aeruginosa*-Besiedelung.

n = 47	n	Min	Max	Median	Signifikanz	
<i>FEV1</i> prozentualer Bestwert	0	21	11,0%	127,0%	78,0%	p = 0,063
	1	26	23,1%	108,0%	64,5%	
<i>FVC</i> prozentualer Bestwert	0	21	63,0%	112,0%	93,0%	p = 0,467
	1	26	39,4%	128,0%	81,0%	
<i>MEF25</i> prozentualer Bestwert	0	21	0,5%	106,0%	30,0%	p = 0,083
	1	26	0,0%	58,0%	21,5%	
<i>Tiffeneau</i> prozentualer Bestwert	0	21	56,0%	99,0%	79,1%	p = 0,002
	1	26	47,0%	90,0%	62,1%	

n = Stichprobenumfang, Min = Minimum, Max = Maximum, Gruppe 0 = ohne, Gruppe 1 = mit chronischer *P.-aeruginosa*-Besiedelung

In der grafischen Gegenüberstellung zeigt sich, dass die Bestwerte des *Tiffeneau*-Index in der Gruppe mit chronischer *P.-aeruginosa*-Besiedelung deutlich unter dem des übrigen Patientenkollektivs liegen. Insbesondere zeigt sich dies in der Betrachtung der jeweiligen Mediane (siehe: Abbildung 10).

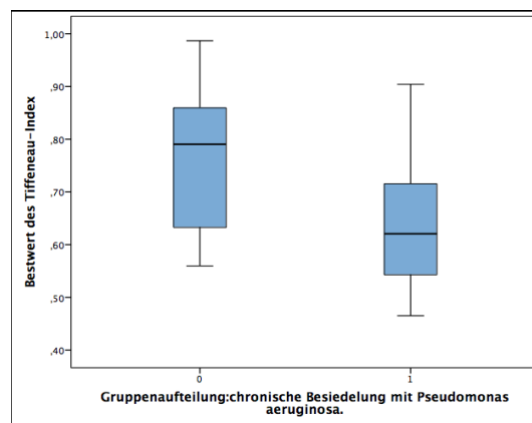


Abbildung 10: Gruppenaufteilung nach chronischer *P.-aeruginosa*-Besiedelung. Bestwert des *Tiffeneau*-Index in 5 Jahren.

Auch im Hinblick auf die Parameter mit niedrigen p-Werten ($p < 0,1$) aber ohne signifikante Unterschiede, zeigt sich dieser Zusammenhang: Die Patienten ohne chronische *P.-aeruginosa*-Besiedelung erreichten bei diesen Lungenfunktionswerten höhere Bestwerte als das übrige Patientenkollektiv (siehe Abbildung 11, Abbildung 12). Die Mediane der einzelnen Gruppen liegen hier dicht beieinander, das 75. Perzentil erstreckt sich in beiden Fällen zu deutlich höheren Werten. Bei nahezu allen Lungenfunktionsparametern gab es auch einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen.

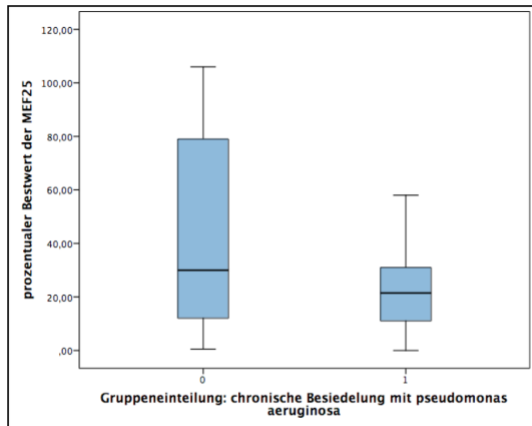


Abbildung 11: Gruppeneinteilung nach chronischer *P.-aeruginosa*-Besiedelung. Bestwert der MEF25 in 5 Jahren.

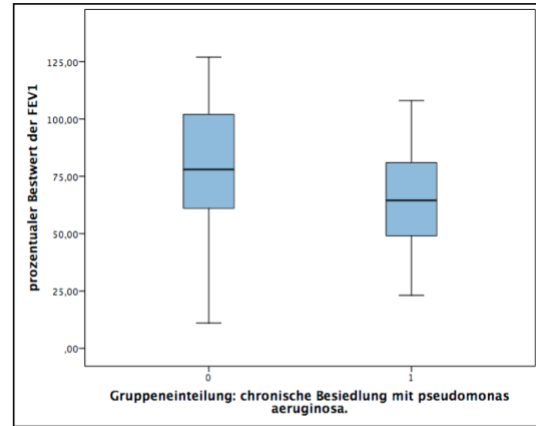


Abbildung 12: Gruppeneinteilung nach chronischer *P.-aeruginosa*-Besiedelung. Bestwert des Tiffeneau-Index in 5 Jahren.

Die Aufteilung der Patienten mit und ohne klinisch relevanten Lungenfunktionsabfall ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. Einzig die Bestwerte der *MEF25* waren im chronisch besiedelten Patientenkollektiv signifikant häufiger im pathologischen Bereich als bei den übrigen Patienten (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Anteil an Patienten mit klinisch relevantem Lungenfunktionsabfall / physiologischen Lungenfunktionsbestwerten bei nach chronischer *P.-aeruginosa*-Besiedelung eingeteilten Patientengruppen.

n = 47		0	1	Signifikanz
Relevanter Abfall der <i>FEV1</i>	ja	10	13	p = 0,871
	nein	11	13	
Relevanter Abfall der <i>MEF25</i>	ja	9	10	p = 0,760
	nein	12	16	
Physiologischer Bestwert der <i>FEV1</i>	ja	9	7	p = 0,355
	nein	12	19	
Physiologischer Bestwert der <i>MEF25</i>	ja	8	0	p = 0,001
	nein	13	26	

n = Stichprobenumfang, Gruppe 1 = mit, Gruppe 0 = ohne chronische *P.-aeruginosa*-Besiedelung.

Als zweiter Keim wurde in dieser Studie die chronische Besiedelung mit *S. aureus* dokumentiert. Die Definition einer chronischen *S.-aureus*-Besiedelung wurde der einer chronischen *P.-aeruginosa*-Besiedelung angeglichen und die entscheidenden Kriterien wurden in diesem Falle übernommen.

Tabelle 26: Gruppeneinteilung nach chronischer *S.-aureus*-Besiedelung.

Gruppe	0	1
n	21	26
Geschlecht:		
<input type="checkbox"/> männlich	47,6%	57,7%
<input type="checkbox"/> weiblich	52,4%	42,3%
Alter:		
Durchschnitt	41 Jahre	34 Jahre
Median	38 Jahre	32 Jahre

n = Stichprobenumfang, Gruppe 1 = mit, Gruppe 0 = ohne chronische *S.-aureus*-Besiedelung

Tabelle 26 zeigt die Einteilung in Patienten mit und ohne chronische *S.-aureus*-Besiedelung. Insgesamt wurde bei 26 Patienten anhand der bereits erwähnten Kriterien eine chronische *S.-aureus*-Besiedelung nachgewiesen. Die besiedelten Patienten waren in dieser Stichprobe etwas jünger, die Geschlechterverteilung war nahezu ausgeglichen. 13 der 26 Patienten, die eine chronische Besiedelung mit *S. aureus* aufwiesen, zeigten gleichzeitig eine chronische Besiedelung mit *P. aeruginosa*. Ob eine Besiedelung mit beiden Keimen, wie oft diskutiert, einen zusätzlichen Nachteil darstellt, konnte aufgrund der nur geringen Fallzahl nicht untersucht werden.

Tabelle 27: Lungenfunktionsverlaufsparameter im Zeitraum von 5 Jahren. Gruppeneinteilung nach chronischer *S.-aureus*-Besiedelung.

n = 47	n	Min	Max	Median	Signifikanz	
<i>FEV1</i> Verlauf über 5 Jahre	0	21	- 41,0%	26,0%	- 3,0%	p = 0,299
	1	26	- 35,0%	13,0%	- 5,5%	
<i>FVC</i> Verlauf über 5 Jahre	0	21	- 21,0%	30,2%	- 2,0%	p = 0,983
	1	26	- 27,0%	16,0%	- 1,0%	
<i>MEF25</i> Verlauf über 5 Jahre	0	21	- 14,0%	13,0%	+ 0,0%	p = 0,045
	1	26	- 53,0%	12,0%	- 4,4%	
<i>Tiffeneau</i> Verlauf über 5 Jahre	0	21	- 31,0%	4,0%	- 3,3%	p = 0,480
	1	26	- 33,0%	14,0%	- 4,2%	

n = Stichprobenumfang, Min = Minimum, Max = Maximum, Gruppe 1 = mit, Gruppe 0 = ohne chronische *S.-aureus*- Besiedelung

Tabelle 28: Lungenfunktionsbestwerte im Zeitraum von 5 Jahren. Gruppeneinteilung nach chronischer *S.-aureus*-Besiedelung.

n = 47	n	Min	Max	Median	Signifikanz	
<i>FEV1</i> prozentualer Bestwert	0	21	23,1%	116,0%	72,0%	p = 0,535
	1	26	11,0%	127,0%	72,0%	
<i>FVC</i> prozentualer Bestwert	0	21	39,5%	123,0%	82,0%	p = 0,266
	1	26	58,0%	128,0%	92,4%	
<i>MEF25</i> prozentualer Bestwert	0	21	0,0%	102,0%	18,0%	p = 0,164
	1	26	0,5%	106,0%	25,0%	
<i>Tiffeneau</i> prozentualer Bestwert	0	21	56,0%	99,0%	79,0%	p = 0,473
	1	26	47,0%	90,0%	62,1%	

n = Stichprobenumfang, Min = Minimum, Max = Maximum, Gruppe 1 = mit, Gruppe 0 = ohne chronische *S.-aureus*-Besiedelung

Signifikant war in dieser Betrachtung lediglich der Verlauf der *MEF25* über die beobachteten 5 Jahre (siehe Tabelle 27 und Tabelle 28). In der grafischen Gegenüberstellung zeigt der Median der beiden Gruppen nur einen geringfügigen Unterschied. In der Gruppe mit chronischer Besiedelung zeigt sich jedoch eine deutlich größere Streuung insbesondere im negativen Bereich (siehe Abbildung 13).

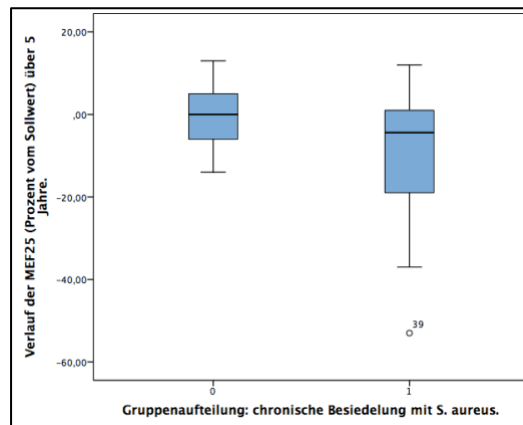


Abbildung 13: Gruppenaufteilung nach chronischer *S.-aureus*-Besiedelung. Verlauf der prozentualen *MEF25* in 5 Jahren.

Tabelle 29: Anteil an Patienten mit klinisch relevantem Lungenfunktionsabfall bei nach chronischer *S.-aureus*-Besiedelung eingeteilten Patientengruppen.

n = 47		0	1	Signifikanz
Relevanter Abfall der <i>FEV1</i>	ja	9	14	p = 0,454
	nein	12	12	
Relevanter Abfall der <i>MEF25</i>	ja	7	12	p = 0,373
	nein	14	14	
Physiologischer Bestwert der <i>FEV1</i>	ja	6	10	p = 0,477
	nein	10	16	
Physiologischer Bestwert der <i>MEF25</i>	ja	2	6	p = 0,219
	nein	19	20	

n = Stichprobenumfang, Gruppe 1 = mit, Gruppe 0 = ohne chronische *S.-aureus*-Besiedelung

In der Zusammenschau der relevanten Lungenfunktionsabfälle sowie auch der physiologischen Lungenfunktionsbestwerte zeigten sich trotz des signifikanten Unterschiedes zwischen den beiden Patientengruppen im Verlauf der *MEF25* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen (siehe Tabelle 29).

Ein weiterer Keim, der insbesondere in frühen Krankheitsstadien der CF eine Rolle spielt, ist *H. influenzae*. Die Geschlechterverteilung innerhalb der nach Besiedelung mit diesem Keim eingeteilten Gruppe zeigt sich leicht inhomogen: Während die nicht besiedelten Patienten in etwa zu gleichen Teilen männlich und weiblich waren, war die Verteilung in der Gruppe mit Besiedelung 70 % männlich und 30 % weiblich. Die besiedelte Gruppe war, mit im Median 33 Jahren, im Gegensatz zu 35 Jahren geringfügig jünger (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: Gruppeneinteilung nach chronischer *H.-influenzae*-Besiedelung.

Gruppe	0	1
n	37	10
Geschlecht:		
☐ männlich	48,6%	70,0%
☐ weiblich	51,4%	30,0 %
Alter:		
Durchschnitt	38 Jahre	34 Jahre
Median	35 Jahre	33 Jahre

n = Stichprobenumfang, Gruppe 1 = mit, Gruppe 0 = ohne chronische *H.-influenzae*-Besiedelung

Tabelle 31: Lungenfunktionsverlaufparameter im Zeitraum von 5 Jahren. Gruppeneinteilung nach chronischer *H.-influenzae*-Besiedelung.

n = 47	n	Min	Max	Median	Signifikanz
<i>FEV1</i> Verlauf über 5 Jahre	0	37	- 41,0%	26,0%	p = 0,513
	1	10	- 33,0%	13,0%	
<i>FVC</i> Verlauf über 5 Jahre	0	37	- 27,0%	30,2%	p = 0,788
	1	10	- 16,0%	12,0%	
<i>MEF25</i> Verlauf über 5 Jahre	0	37	- 53,0%	13,0%	p = 0,868
	1	10	- 37,0%	9,0%	
<i>Tiffeneau</i> Verlauf über 5 Jahre	0	37	- 33,0%	14,0%	p = 0,480
	1	10	- 25,0%	6,0%	

n = Stichprobenumfang, Min = Minimum, Max = Maximum, Gruppe 1 = mit, Gruppe 0 = ohne chronische *H.-influenzae*-Besiedelung

Tabelle 32: Lungenfunktionsbestwerte im Zeitraum von 5 Jahren. Gruppeneinteilung nach chronischer *H.-influenzae*-Besiedelung.

n = 47	n	Min	Max	Median	Signifikanz
<i>FEV1</i> prozentualer Bestwert	0	37	11,0%	116,0%	p = 0,059
	1	10	23,1%	127,0%	
<i>FVC</i> prozentualer Bestwert	0	37	58,0%	123,0%	p = 0,231
	1	10	39,4%	128,0%	
<i>MEF25</i> prozentualer Bestwert	0	37	0,5%	102,0%	p = 0,037
	1	10	0,0%	106,0%	
<i>Tiffeneau</i> prozentualer Bestwert	0	37	50,0%	97,0%	p = 0,473
	1	10	47,0%	99,0%	

n = Stichprobenumfang, Min = Minimum, Max = Maximum, Gruppe 1 = mit, Gruppe 0 = ohne chronische *H.-influenzae*-Besiedelung

Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit *H.-influenzae*-Infektion bestand einzig im prozentualen Bestwert der *MEF25*. Der prozentuale Bestwert der *FEV1* verfehlte die Signifikanz mit $p = 0,059$ nur knapp (siehe Tabelle 31 und Tabelle 32).

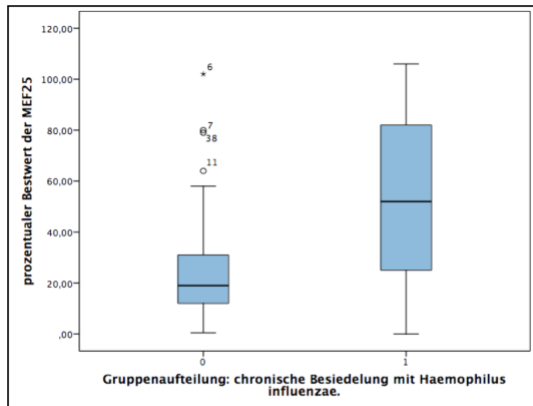


Abbildung 14: Gruppeneinteilung nach chronischer *H.-influenzae*-Besiedelung. Prozentualer Bestwert der *MEF25* in 5 Jahren.

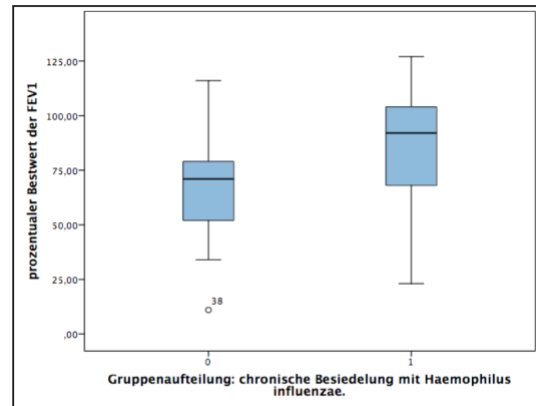


Abbildung 15: Gruppeneinteilung nach chronischer *H.-influenzae*-Besiedelung. Prozentualer Bestwert der *FEV1* in 5 Jahren.

Es zeigte sich, dass die Gruppe mit chronischer *H.-influenzae*-Besiedelung höhere prozentuale Bestwerte der *FEV1* und *MEF25* erreichte, als die Patienten ohne Besiedelung. Die Streuung der Messwerte in beiden Gruppen war jedoch sehr ausgeprägt (siehe Abbildung 14 und Abbildung 15). Die Exazerbationshäufigkeit war unter den chronisch mit *H. influenzae* Besiedelten niedriger als in der Vergleichsgruppe. Ein signifikanter Zusammenhang wurde hier jedoch knapp verfehlt ($p = 0,055$). Deutlich sieht man in Abbildung 16 jedoch die höhere Streuung in den oberen Bereichen in der nicht besiedelten Gruppe.

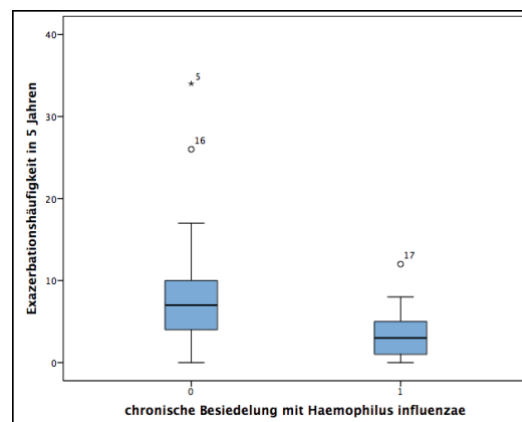


Abbildung 16: Exazerbationshäufigkeit. Gruppeneinteilung nach chronischer *H.-influenzae*-Besiedelung.

Vereinbar mit der oberen Betrachtung, in der kein signifikanter Unterschied im Verlauf der beiden Patientengruppen festgestellt werden konnte, kann auch zwischen den, nach relevantem Lungenfunktionsabfall eingeteilten Patientengruppen kein bedeutsamer Unterschied festgestellt werden. In der Einteilung nach physiologischen Bestwerten erreichten signifikant mehr Patienten mit chronischer Besiedelung physiologische Bestwerte der *FEV1*, signifikant weniger pathologische Werte der *MEF25* (siehe Tabelle 33).

Tabelle 33: Anteil an Patienten mit klinisch relevantem Lungenfunktionsabfall in nach chronischer *H.-influenzae*-Besiedelung eingeteilten Patientengruppen.

n = 47		0	1	Signifikanz
Relevanter Abfall der <i>FEV1</i>	ja	19	4	p = 0,524
	nein	18	6	
Relevanter Abfall der <i>MEF25</i>	ja	16	3	p = 0,449
	nein	21	7	
Physiologischer Bestwert der <i>FEV1</i>	ja	9	7	p = 0,007
	nein	28	3	
Physiologischer Bestwert der <i>MEF25</i>	ja	4	4	p = 0,029
	nein	33	6	

n = Stichprobenumfang, Gruppe 1 = mit, Gruppe 0 = ohne chronische *H.-influenzae*-Besiedelung

4.2.4 Lungenfunktion in Abhängigkeit von Begleiterkrankungen

Als mögliche Einflussfaktoren wurden auch die häufigsten mukoviszidoseassoziierten Begleiterkrankungen der untersuchten Patienten erfasst.

In wieweit auch diese, nicht zwingend auf die Lunge bezogenen Erkrankungen, einen Einfluss auf den Verlauf der Lungenfunktion haben, sollte in unserer Studie gezeigt werden.

Die Erkrankungen mit einer Ausprägung von $n < 10$ wurden nicht in die Auswertung mit aufgenommen, um statistische Ungenauigkeiten zu vermeiden. Diese nicht aufgenommenen Erkrankungen waren Asthma bronchiale ($n = 4$), psychische Erkrankungen ($n = 4$) und Osteoporose ($n = 3$). Die Pankreasinsuffizienz wurde aus der Analyse ausgeschlossen, da nur 6 Patienten nicht von dieser Erkrankung betroffen waren.

Tabelle 34: Abhängigkeit der Lungenfunktionsbestwerte (Prozent vom Sollwert) der jeweiligen Lungenfunktionsparameter in Abhängigkeit zu den erfassten Begleiterkrankungen.

	<i>FEV1</i>	<i>FVC</i>	<i>MEF25</i>	Tiffeneau-Index
DIOS (n = 10)	p = 0,159	p = 0,144	p = 0,465	p = 0,184
Polyposis nasi (n = 22)	p = 0,550	p = 0,100	p = 0,565	p = 0,120
Path OGTT (n = 17)	p = 0,799	p = 0,313	p = 0,084	p = 0,595
Hämoptysen (n = 11)	p = 0,665	p = 0,872	p = 0,165	p = 0,290

n = Stichprobenumfang

Tabelle 35: Anteil an Patienten mit klinisch relevantem Lungenfunktionsabfall in nach Begleiterkrankungen eingeteilten Patientengruppen.

	<i>FEV1</i> rel	<i>MEF25</i> rel	p <i>FEV1</i>	p <i>MEF25</i>
DIOS (n = 10)	p = 0,940	p = 0,183	p = 0,291	p = 0,778
Polyposis nasi (n = 22)	p = 0,106	p = 0,259	p = 0,351	p = 0,843
Path OGTT (n = 17)	p = 0,846	p = 0,485	p = 0,614	p = 0,089
Hämoptysen (n = 11)	p = 0,265	p = 0,310	p = 0,853	p = 0,086

n = Stichprobenumfang, rel = relevanter Unterschied, p*FEV1* bzw. p*MEF25* = nach physiologischem Bestwert eingeteilte Gruppen

Keine der Erkrankungen zeigte eine signifikante Abhängigkeit zu den getesteten prozentualen Bestwerten der erfassten Lungenfunktionsparameter (siehe Tabelle 34). Ebenso zeigte sich kein deutlicher Zusammenhang zwischen den Patienten mit und ohne klinisch relevantem Lungenfunktionsabfall bzw. den Patientengruppen mit und ohne physiologischen Bestwert der *FEV1* und *MEF25* (siehe Tabelle 35). Auf eine detaillierte Auswertung der beiden Tabellen wurde hier verzichtet. Anders stellten sich die Lungenfunktionsverlaufparameter dar. Hier zeigten sich einzelne signifikante Zusammenhänge zu den erfassten Begleiterkrankungen (siehe Tabelle 36 und Tabelle 37).

Tabelle 36: Abhängigkeit der Lungenfunktionsverlaufparameter in fünf Jahren in Abhängigkeit zu den erfassten Begleiterkrankungen.

	<i>FEV1</i>	<i>FVC</i>	<i>MEF25</i>	Tiffeneau-Index
DIOS (n = 10)	p = 0,888	p = 0,033	p = 0,434	p = 0,211
Polyposis nasi (n = 22)	p = 0,034	p = 0,773	p = 0,043	p = 0,120
Path OGTT (n = 17)	p = 0,674	p = 0,382	p = 0,268	p = 0,595
Hämoptysen (n = 11)	p = 0,434	p = 0,302	p = 0,776	p = 0,911
n = Stichprobenumfang				

Tabelle 37: Detailauswertung der signifikanten Ergebnisse aus Tabelle 46.

DIOS	n	Min	Max	Median	p-Wert	
<i>FVC</i> Verlauf über 5 Jahre	0	37	- 27,0%	+ 30,2%	+ 1,0%	p = 0,033
	1	10	- 21,0%	+ 6,0%	- 6,5%	
Polyposis nasi						
<i>FEV1</i> Verlauf über 5 Jahre	0	25	- 41,0%	+ 8,0%	- 7,0%	p = 0,034
	1	22	- 30,0%	+ 26,0%	- 2,0%	
<i>MEF25</i> Verlauf über 5 Jahre	0	25	- 53,0%	+ 12,0%	+ 4,8%	p = 0,043
	1	22	- 33,0%	+ 13,0%	+ 0,5%	
n = Stichprobenumfang, Min = Minimum, Max = Maximum, Gruppe 1 = Patienten mit, Gruppe 0 = Patienten ohne DIOS bzw. Polyposis nasi						

Die grafische Gegenüberstellung veranschaulicht die signifikanten Effekte der Erkrankungen auf den Lungenfunktionsabfall. Patienten, die an einem DIOS erkrankten, hatten einen signifikant schnelleren Abfall der *FVC* in 5 Jahren (siehe Abbildung 17).

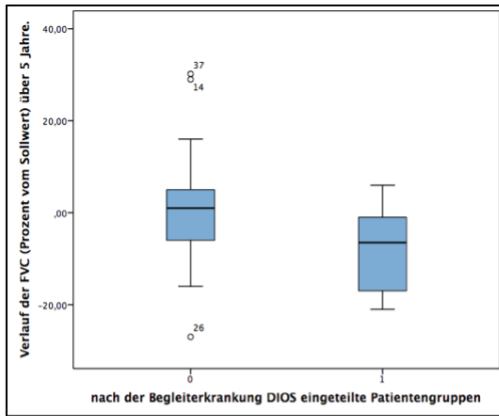


Abbildung 17: Gruppeneinteilung nach Erkrankung an DIOS. Prozentualer Verlauf der FVC in 5 Jahren.

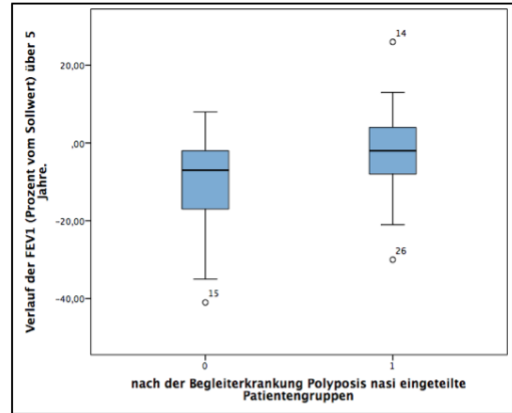


Abbildung 18: Gruppeneinteilung nach Erkrankung an Polyposis nasi. Prozentualer Verlauf der FEV1 in 5 Jahren.

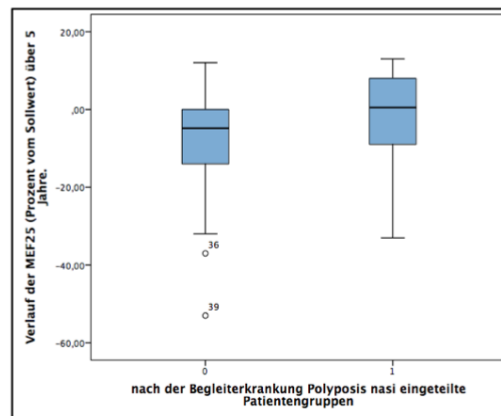


Abbildung 19: Gruppeneinteilung nach Erkrankung an Polyposis nasi. Prozentualer Verlauf der MEF25 in 5 Jahren.

In Bezug auf die Begleiterkrankung Polyposis nasi zeigten die Erkrankten einen geringeren Abfall der *FEV1* sowie der *MEF25*, wobei die Mittelwerte hier in beiden Fällen nur gering differierten, die Ausreißer in den negativen Bereich jedoch bei den nicht Erkrankten überwogen (siehe Abbildung 18 und Abbildung 19).

5 Ergebnisse des Fragebogens

Die Mukoviszidose ist eine Erkrankung, die mit einer chronischen Keimbeseidlung der Lunge einhergeht. Daher ist oft eine intensive medikamentöse, insbesondere antibiotische Therapie notwendig. Diese Therapie ist zeitlich und körperlich belastend und prägt den Alltag der betroffenen Patienten. Das Ziel unseres Fragebogens war es Hypothesen über die Zusammenhänge zwischen dieser intensiven Therapie, dem empfundenen Nutzen, der subjektiv empfundenen Belastung und der Adhärenz der Patienten im Sinne einer explorativen Datenanalyse zu entwickeln. Insgesamt wurden 23 Fragebögen an Patienten mit Mukoviszidose in der Inneren Ambulanz des Universitätsklinikums Halle (Saale) verteilt.

Tabelle 38: Demographische Kennwerte der befragten Patienten (UKH= Universitätsklinikum Halle (Saale))

	n	%
Geschlecht:		
<input type="checkbox"/> männlich	13	56,5%
<input type="checkbox"/> weiblich	10	42,5%
<input type="checkbox"/> keine Angabe	0	0%
Alter:		
<input type="checkbox"/> 11-20 Jahre	2	8,7%
<input type="checkbox"/> 21-30 Jahre	8	34,8%
<input type="checkbox"/> 31-40 Jahre	9	39,1%
<input type="checkbox"/> 41 Jahr und älter	4	17,4%
<input type="checkbox"/> keine Angabe	0	0%
Jahre in Behandlung am UKH:		
<input type="checkbox"/> 0-3 Jahre	4	17,4%
<input type="checkbox"/> 4-6 Jahre	0	0%
<input type="checkbox"/> 7-10 Jahre	1	4,3%
<input type="checkbox"/> mehr als 10 Jahre	18	78,3%
<input type="checkbox"/> keine Angabe	0	0%
Berufstätig:		
<input type="checkbox"/> ja	11	47,8%
<input type="checkbox"/> nein	11	47,8%
<input type="checkbox"/> keine Angaben	1	4,3%
UKH = Universitätsklinikum Halle (Saale), n = Stichprobenumfang		

Der Großteil (82,6 %) der befragten Patienten waren junge Erwachsene unter 40 Jahren, der Anteil von Frauen und Männern war relativ ausgeglichen (43,5 % vs. 56,5 %), die meisten Patienten waren seit mehr als 10 Jahren in Behandlung im Universitätsklinikum Halle (Saale) (78 %). Die Anzahl der Berufstätigen machte in etwa die Hälfte der Befragten aus (47,8 %). Für die genaue Verteilung siehe Tabelle 38.

5.1 Medikamenteneinnahme der befragten Patienten

Da oft eine intensive Therapie bei CF-Patienten erforderlich ist, vermuteten wir einen Einfluss der täglichen Medikamenteneinnahme auf die Lebensqualität der Patienten. Um hier zunächst einen Überblick zu erhalten, wurden gezielte Fragen zu den verabreichten Medikamenten gestellt (siehe Tabelle 39). Die Mehrzahl der Patienten (69,6 %) gab an mehr oder weniger häufig auch eine intravenöse Antibiotikatherapie zu bekommen. In etwa ausgeglichen war der Anteil der Patienten, bei denen die Therapie nur akut, oder zudem auch prophylaktisch gegeben wurde (39,1 % bzw. 30,4 %) (siehe Tabelle 39).

Tabelle 39: medikamentöse Therapie der Patienten mit Mukoviszidose.

	n	%
Bekommen Sie intravenöse Antibiotikatherapie?		
<input type="checkbox"/> Ja, nur bei akuten Infekten	9	39,1%
<input type="checkbox"/> Ja, bei akuten Infekten <u>und</u> vorbeugend	7	30,4%
<input type="checkbox"/> Nein, nie	6	26,1%
<input type="checkbox"/> keine Angaben	1	4,3%
Wie oft bekommen Sie intravenöse Therapie bei akuten Infekten pro Jahr?		
<input type="checkbox"/> 1-2mal	13	56,5%
<input type="checkbox"/> 2-4mal	1	4,3%
<input type="checkbox"/> mindestens 5mal	2	8,7%
<input type="checkbox"/> keine Angabe	7	30,4
Wie viele Tabletten nehmen Sie pro Tag ein?		
<input type="checkbox"/> 1-5	1	4,3%
<input type="checkbox"/> 6-10	7	30,4%
<input type="checkbox"/> >10	15	65,2%
<input type="checkbox"/> keine Angabe	0	0%
Wie oft müssen Sie durchschnittlich pro Tag inhalieren?		
<input type="checkbox"/> 1mal	3	13,0%
<input type="checkbox"/> 2mal	10	43,5%
<input type="checkbox"/> 3mal	6	26,1%
<input type="checkbox"/> mehr als 3mal	4	17,4%
<input type="checkbox"/> keine Angabe	0	0%

Zwölf (75,0 %) der 16 Patienten mit intravenöser Therapie führten diese auch als Heim-i.v.-Therapie durch. Die Mehrheit der Patienten (65,2 %) nahmen pro Tag mehr als 10 Tabletten ein. Alle Patienten mussten zudem noch täglich inhalieren, fast die Hälfte (43,5 %) der Patienten mindestens 3-mal pro Tag (siehe Tabelle 39).

5.2 Adhärenz der Patienten

Wir vermuteten einen Zusammenhang zwischen der intensiven und zeitaufwendigen Therapie und der Adhärenz der Patienten. In unserem Fragebogen wurde hier noch einmal speziell auf die Anonymität der Befragung hingewiesen, um eine Verfälschung durch eine Tendenz zu positiven Antworten zu minimieren.

Tabelle 40: Einführende Fragen zur Patienten-Adhärenz.

	n	%
Wie viele Tabletten vergessen Sie schätzungsweise pro Tag?		
<input type="checkbox"/> keine	10	43,5%
<input type="checkbox"/> 1	3	13,0%
<input type="checkbox"/> 2	6	26,1%
<input type="checkbox"/> mehr als 2	2	8,7%
<input type="checkbox"/> keine Angaben	2	8,7%
Würden Sie Abstriche bei Ihrer Inhalation machen (z.B. verkürzen / ausfallen lassen)?		
<input type="checkbox"/> nein	11	47,8%
<input type="checkbox"/> ja	12	52,2%
<input type="checkbox"/> keine Angaben	0	0%
Ist die intravenöse Therapie für Sie mit viel Aufwand verbunden?		
<input type="checkbox"/> nein	7	30,4%
<input type="checkbox"/> ja	11	47,8%
<input type="checkbox"/> keine Angaben	5	21,7%
Versuchen Sie die intravenöse Therapie zu umgehen?		
<input type="checkbox"/> nein	8	34,8%
<input type="checkbox"/> ja	11	47,8%
<input type="checkbox"/> keine Angaben	4	17,4%
Haben Sie einmal eine begonnene intravenöse Therapie abgebrochen?		
<input type="checkbox"/> nein	14	60,9%
<input type="checkbox"/> ja	5	21,7%
<input type="checkbox"/> keine Angaben	4	17,4%
Gibt es Gründe, aus denen Sie selbst um eine intravenöse Antibiotikatherapie bitten?		
<input type="checkbox"/> nein	8	34,8%
<input type="checkbox"/> ja	7	30,4%
<input type="checkbox"/> keine Angaben	8	34,8%

Fast die Hälfte der Patienten (43,5 %) gab an täglich an alle ihre Tabletten zu denken. Knapp mehr als ein Drittel (34,8 %) räumte ein mindestens 2 Tabletten pro Tag zu vergessen (siehe Tabelle 40 und Abbildung 20).

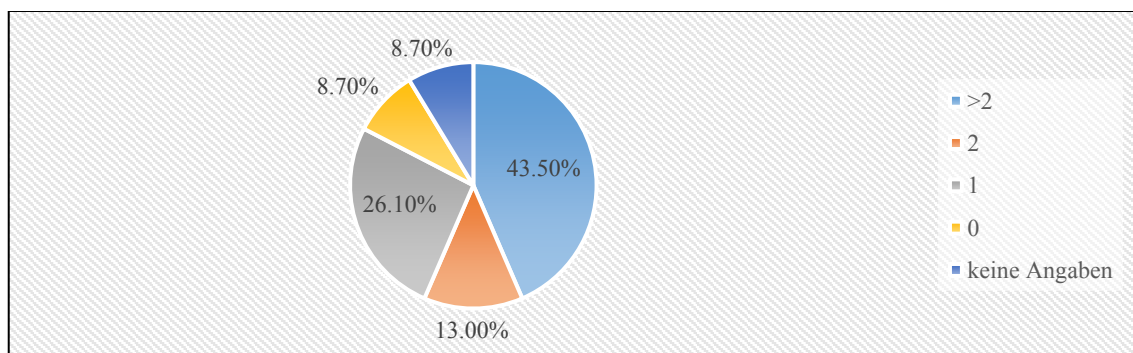


Abbildung 20: Die Einnahme von wie vielen Tabletten vergessen sie in etwa pro Tag?

Zwischen der Anzahl der eingenommenen Tabletten pro Tag und der Anzahl vergessener Tabletten pro Tag konnte kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden ($p = 0,647$). Hier scheint die Quantität der medikamentösen Therapie keinen statistisch relevanten Einfluss auf die Adhärenz zu nehmen.

Es konnte ein tendenzieller Zusammenhang zwischen der Berufstätigkeit der Patienten und den vergessenen Tabletten pro Tag festgestellt werden, ein signifikanter Zusammenhang fand sich mit $p = 0,071$ jedoch nicht.

Anders sieht die Verteilung bei der inhalativen Antibiotikatherapie aus: Hier machten knapp mehr als die Hälfte (52,2 %) der Befragten Abstriche, wie z.B. Weglassen der verordneten Therapie oder Therapieverkürzung. Als häufigster Grund hierfür wurde der Zeitmangel angegeben. Auch berufliche Gründe spielten eine wichtige Rolle. Weiterhin wurde die schlechte Mobilität beispielsweise im Rahmen von Ausflügen/Unternehmungen als Grund für das Weglassen einer Inhalation angeführt. Ein stabiler Gesundheitszustand ohne ausgeprägtes Krankheitsgefühl war ebenfalls ein Grund für Abstriche bei der inhalativen Therapie. Große Müdigkeit und Unlust an der Therapie wurden jedoch auch als Begründung angegeben.

Die Anzahl an Inhalationen pro Tag hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Frage, ob Abstriche bei der Inhalation gemacht werden ($p = 0,55$). Auch hier lässt sich keine Verbindung zwischen der Anzahl der applizierten Medikamente und Therapieadhärenz ableiten. Einen tendenziellen Unterschied machte erneut die Berufstätigkeit der Patienten: Berufstätige sind eher zu Abstrichen bereit als Patienten, die nicht arbeiten gehen ($p = 0,099$).

Wiederrum fast die Hälfte (47,8 %) der Patienten gab an, dass die intravenöse Therapie für sie, subjektiv empfunden, mit viel Aufwand verbunden sei. Alle 11 Patienten, die dieser Aussage zustimmten, sahen vor allem den zeitlichen Aufwand als einschränkend. Drei (27,3 %) gaben zudem noch andere Gründe an, wie den benötigten Platz im Kühlschrank oder den vielen produzierten Müll, die den hohen Aufwand für sie ausmachten.

9 Berufstätige beantworteten den Fragebogen. Hiervon gaben 8 (88,9 %) an, dass die intravenöse Therapie für sie mit großem zeitlichem Aufwand verbunden ist. Von ebenfalls 9 nicht Berufstätigen gaben dies im Gegenzug nur 3 Patienten (33,3 %) an (siehe Abbildung 21). Die subjektive Betrachtung, ob die intravenöse Therapie mit viel Aufwand verbunden ist, hängt somit signifikant damit zusammen, ob ein Beruf ausgeübt wird oder nicht ($p = 0,05$). Unter den 9 berufstätigen Patienten gaben 55,5 % an, dass die intravenöse Therapie ein Problem für ihren beruflichen Alltag darstellt. Nur ein Drittel gab an, dass der Arbeitgeber für dieses Problem Verständnis zeige. Bei ebenfalls nur 3 von 9 Patienten war das Problem durch eine Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung zu lösen.

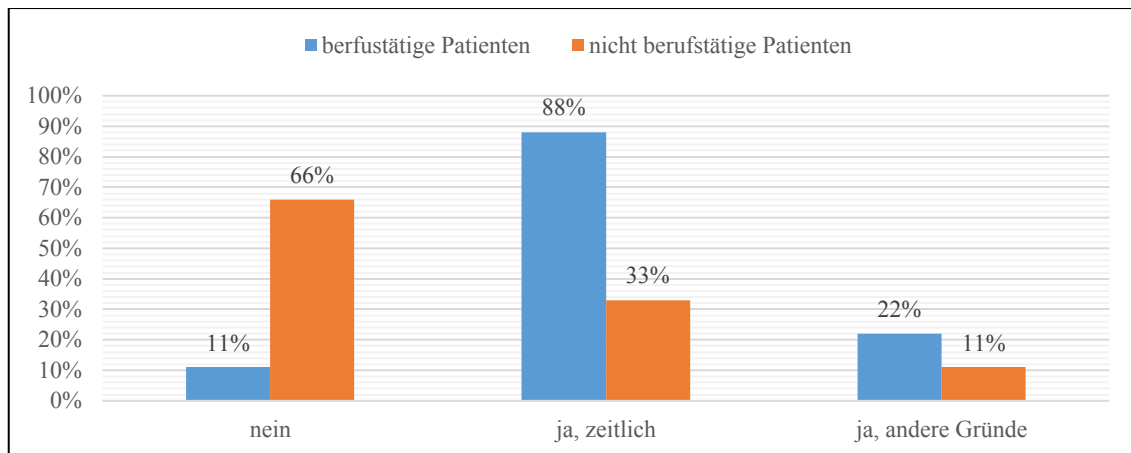


Abbildung 21: Ist die intravenöse Therapie für Sie mit viel Auswand verbunden?

Weiterhin wurden die Patienten gefragt, ob sie versuchen würden eine intravenöse Therapie zu umgehen. 11 der Patienten (47,8 %) antworteten hier mit „ja“. Acht Patienten gaben an, dass sie aus zeitlichen Gründen versuchen eine intravenöse Therapie zu umgehen, drei weitere aufgrund von Unverträglichkeiten, und zwei Patienten gaben zudem andere Gründe an.

Einen tendenziellen Unterschied machte bei dieser Frage, ob der jeweilige Patient berufstätig ist oder nicht ($p = 0,077$). Signifikant mehr Patienten, die die intravenöse Therapie subjektiv als aufwendig einschätzten, versuchten diese auch zu umgehen ($p < 0,001$). Von elf Patienten, die die intravenöse Therapie als aufwendig eingeschätzten, gaben zehn an diese auch umgehen zu wollen. Diese Angabe machte keiner der 7 Patienten, die die intravenöse Therapie nicht als aufwendig ansahen.

Eine bereits begonnene intravenöse Therapie abgebrochen zu haben, gaben 5 (26,3 %) von 19 Patienten an. Alle fünf gaben Unverträglichkeiten als Grund hierfür an. Zwei Patienten nannten zudem noch zeitliche oder andere Gründe, wie z.B. die psychische Belastung.

Auf der anderen Seite wurde aber auch von der Hälfte der Patienten (46,7 %) angegeben, dass sie selbst um eine vorbeugende intravenöse Therapie bitten würden. Als Gründe hierfür wurde angegeben, dass die guten Lungenfunktionswerte erhalten bleiben sollen, oder eine Verschlechterung wieder aufgeholt werden soll. Ein anderer Grund waren besondere Situationen (z.B. Prüfungszeit oder ein bevorstehender Urlaub) in denen die Patienten einen Infekt verhindern wollten. Als dritte große Gruppe wurde der Gesundheitszustand selbst genannt, z.B. beim vermehrten Auftreten von Hämoptysen, bei vermehrter Atemnot oder zunehmender Schleimproduktion.

Eine weitere Frage zielte auf die subjektiv empfundene Lebensqualität unter der aktuellen Therapie ab. Hierbei wurden die Auswahlmöglichkeiten „sehr gut“, „gut“, „eingeschränkt“, „schlecht“ und „sehr schlecht“ gegeben. Die Auswahlmöglichkeiten „schlecht“ und „sehr schlecht“ wurden von keinem Patienten gewählt, knapp mehr als die Hälfte (56,5 %) gab ihre Lebensqualität mit „gut“ an (siehe Abbildung 22).

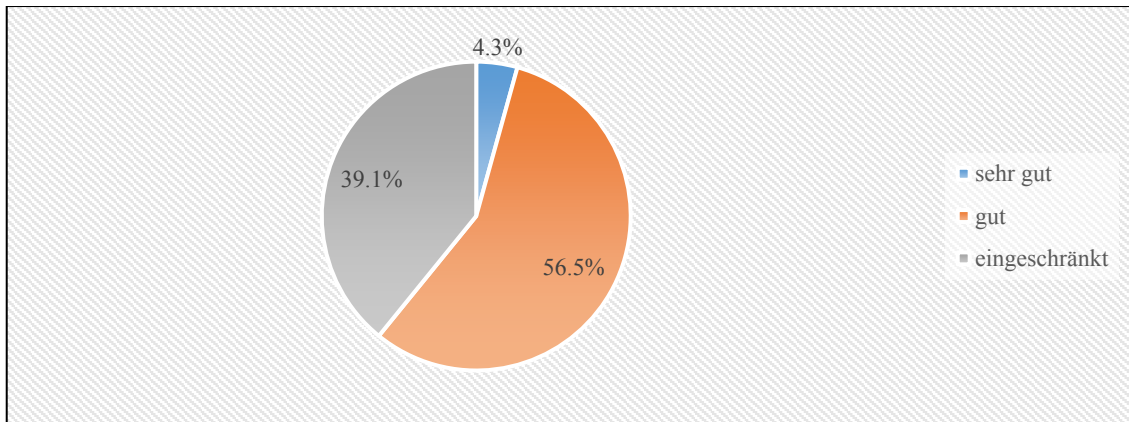


Abbildung 22: Wie schätzen Sie Ihre Lebensqualität unter der aktuellen Therapie ein?

Alle Personen, die keine intravenöse Antibiotikatherapie erhielten, werteten ihre Lebensqualität als gut. 60 % der Personen mit i.v. Therapie werteten ihre Lebensqualität als eingeschränkt (siehe Tabelle 41) Somit schätzte die Patientengruppe mit intravenöser Antibiotikatherapie ihre Lebensqualität signifikant schlechter ein, als die Gruppe ohne intravenöse Therapie ($p = 0,021$).

Tabelle 41: i.v.-Therapie in Bezug auf die subjektiv empfundene Lebensqualität.

	sehr gut	gut	eingeschränkt	
keine i.v.	0	6	0	6
i.v.	1	5	9	15
	1	11	9	

i.v. = intravenöse Antibiotikatherapie

Das Auftreten von Nebenwirkungen hatte weder bei der oralen ($p = 0,23$), noch bei der inhalativen ($p = 0,36$) oder der intravenösen Therapie ($p = 0,79$) einen signifikanten Einfluss auf die Einschätzung der Lebensqualität. Ebenso wenig die Anzahl an Inhalationen ($p = 0,44$) oder die Anzahl eingenommener Tabletten pro Tag ($p = 0,91$).

5.3 Belastung und Nutzen durch die einzelnen medikamentösen Therapieformen

Um einschätzen zu können, wie stark die Patienten die Belastung durch die einzelnen Therapieformen empfinden und wie sehr die jeweilige Therapieform ihnen subjektiv hilft, wurden im zweiten Abschnitt Fragen hierzu gestellt. Hypothesen sollten im Vergleich mit den Antworten zur Adhärenz generiert werden. Außerdem sollten die einzelnen Therapieformen untereinander verglichen werden, um den subjektiven Nutzen sowie die Belastung darstellen zu können.

Zunächst wurden auf einer visuellen Analogskala fünf verschiedene Smileys zur Auswahl gestellt, um die Verbesserung des Wohlbefindens durch die inhalative, orale und intravenöse Therapie darzustellen. Jede Stufe bekam bei der Auswertung einen Punktwert von 1-5 Punkten.

5 Punkte stellten eine sehr starke Besserung des Wohlbefindens dar, 1 Punkt eine nur geringe (siehe Tabelle 42). Hierzu wurde gefragt: „Wie sehr verbessert die Steigerung einer der genannten Therapieoptionen ihr Wohlbefinden?“. Die genaue Häufigkeitsverteilung wird in Abbildung 23 dargestellt.

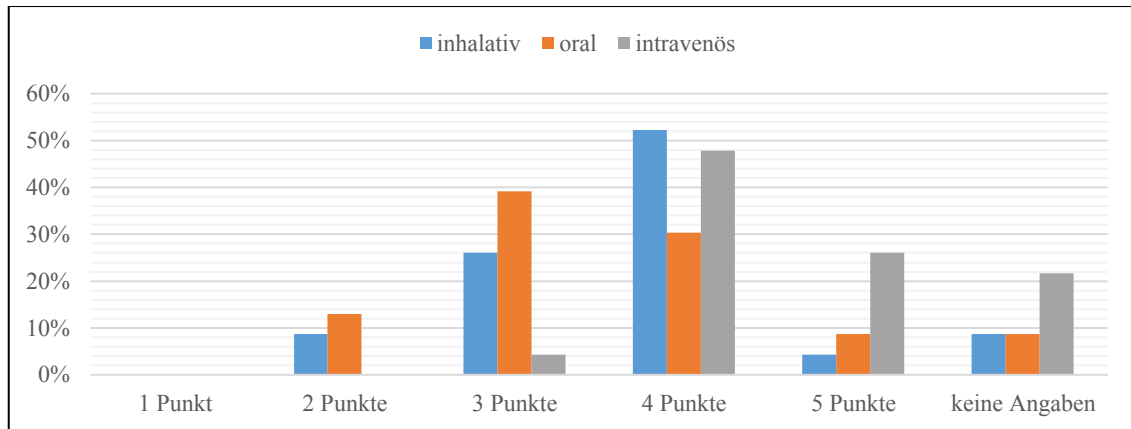


Abbildung 23: Häufigkeitsverteilung der Steigerung des Wohlbefindens durch die jeweilige Therapieform in % von 1-5 Punkten.

1 Punkt wurde bei keiner der drei Therapiemöglichkeit gewählt. In Bezug auf die intravenöse Therapie wurden auch zwei Punkte von niemandem gewählt. Während der Großteil der Befragten bei der oralen und inhalativen Therapie drei oder vier Punkte vergaben, wählten über 70 % vier bzw. fünf Punkte bei der intravenösen Therapie. Der Median lag bei inhalativer und intravenöser Therapie jeweils bei 4 Punkten, die orale Therapie erreichte einen Median von 3 Punkten (siehe Tabelle 42).

Tabelle 42: Wie sehr verbessert sich Ihr Wohlbefinden durch die Steigerung einer der genannten Therapieformen?

Therapieform	gar nicht						sehr stark
		1	2	3	4	5	
inhalativ	3,57	[Progress bar showing mean at 3.57 and median at 4]					
oral	3,38	[Progress bar showing mean at 3.38 and median at 3]					
i.v.	4,28	[Progress bar showing mean at 4.28 and median at 4]					
rote Linie: Median; schwarze Linie: arithmetisches Mittel							

Zusammenfassend kann bei dieser Frage gesagt werden, dass die Steigerung des Wohlbefindens durch die intravenöse Therapie am ausgeprägtesten ist. Mehr als ein Viertel vergab die höchste Punktzahl. Bei beiden anderen Therapieformen wurden fünf Punkte nur von unter 10 % der Befragten gegeben.

Die intravenöse Therapie wurde bei der Frage, wie sehr sich das Wohlbefinden durch die Steigerung dieser Therapieform verbessere sowohl im Vergleich zu der inhalativen Therapie ($p = 0,005$) als auch zu der oralen Therapie ($p = 0,003$) als signifikant besser eingeschätzt.

In einer weiteren Darstellung sollte der Grad der Belastung und der Grad des Nutzens der einzelnen Therapieformen auf einem dargestellten Thermometer mit einer Skala von eins bis zehn eingekreist werden (siehe Abbildung 24). Die Belastung durch intravenöse Therapie wurde in etwa in der Mitte der Skala eingestuft (arith. Mittel: 4,88, Median: 5). Der Nutzen wurde hier deutlich höher eingeschätzt (arith. Mittel: 8,47, Median: 9). Die inhalative Therapie wurde als ähnlich belastend empfunden (arith. Mittel: 4,58 Punkte; Median: 5 Punkte), ihr Nutzen wird jedoch als etwas geringer eingeschätzt (arith. Mittel: 7, Median: 7). Den niedrigsten Wert in Bezug auf ihre Belastung erreichte die orale Therapie (arith. Mittel: 2,21, Median: 1). Sie wird dementsprechend nur als sehr wenig belastend empfunden. Der subjektiv durch die Patienten empfundene Nutzen erreicht aber dennoch ähnliche Werte wie die inhalative Therapie (arith. Mittel 6,63, Median: 7) (siehe Abbildung 25).

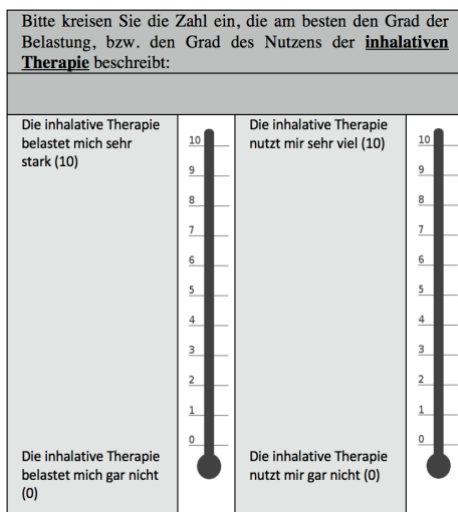


Abbildung 24: Beispielhaft Darstellung der Frage in Bezug auf inhalative Antibiotikatherapie.

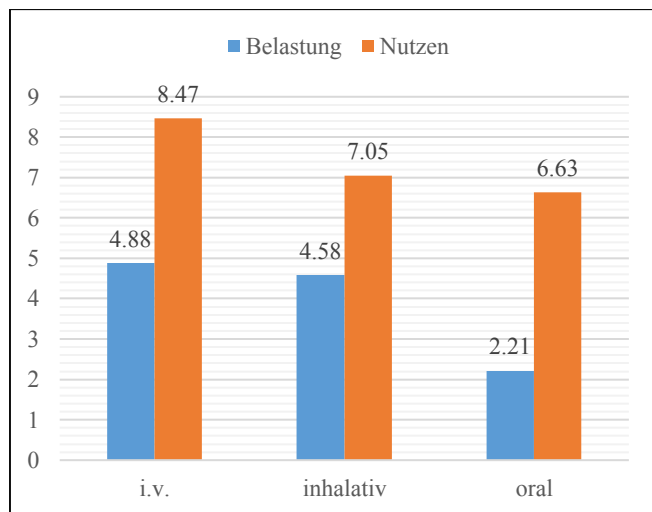


Abbildung 25: Grad der Belastung bzw. Grad des Nutzens der jeweiligen Therapieform, auf einer Skala von 1-10. Darstellung der jeweiligen arithmetischen Mittelwerte.

Der Grad der Belastung durch die orale Therapie wurde signifikant niedriger eingeschätzt als der der inhalativen ($p = 0,029$) und der intravenösen Therapie ($p = 0,005$). Zwischen inhalativer und intravenöser Therapie gab es keinen relevanten Unterschied ($p = 0,22$).

Der Nutzen der intra-venösen Antibiotikatherapie wird als signifikant höher eingeschätzt als der der inhalativen Therapie ($p = 0,003$) oder der der oralen Therapie ($p = 0,005$).

Zwischen inhalativer und oraler Therapie gab es im subjektiv empfundenen Nutzen keinen deutlichen Unterschied ($p = 0,43$). Der Nutzen wurde sowohl bei der intravenösen Therapie ($p = 0,001$), der inhalativen Therapie ($p = 0,007$) und der oralen Therapie ($p < 0,001$) als signifikant höher eingestuft als die jeweilige Belastung. Ob die Patienten versuchten eine intravenöse Therapie zu umgehen, hing weder eindeutig mit dem empfundenen Grad der Belastung ($p = 0,193$), noch mit dem subjektiv empfundenen Nutzen der Therapie zusammen ($p = 0,536$). Auch der Zusammenhang zwischen der Frage, ob Patienten selbst um intravenöse Therapie bitten würden, erreichte weder beim Grad des Nutzens ($p = 0,128$) noch beim Grad der Belastung ($p = 0,383$) signifikante Werte. Ob Abstriche in Bezug auf die inhalative Antibiotikatherapie gemacht wurden, zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zum Grad des Nutzens ($p = 0,400$) oder dem Grad der Belastung durch die inhalative Therapie ($p = 0,079$).

5.4 Nebenwirkungen der einzelnen Therapieformen

Im dritten Abschnitt des Fragebogens wurden gezielt Fragen zu den Nebenwirkungen der einzelnen Therapieformen gestellt. Ziel war es Zusammenhänge zwischen der empfundenen Belastung, dem empfundenen Nutzen sowie der Adhärenz darzustellen.

Die Frage nach möglichen Nebenwirkungen, hervorgerufen durch die einzelnen Therapieformen, konnten die befragten Patienten mit „nein, keine“ und einer Auswahl der häufigsten Nebenwirkungen beantworten. Zudem wurde ein Freifeld zur Verfügung gestellt, um andere Nebenwirkungen in Textform anzugeben. Eine Mehrfachnennung war hierbei möglich. Die genaue Häufigkeitsverteilung der Nebenwirkungen wird in Abbildung 26 dargestellt.

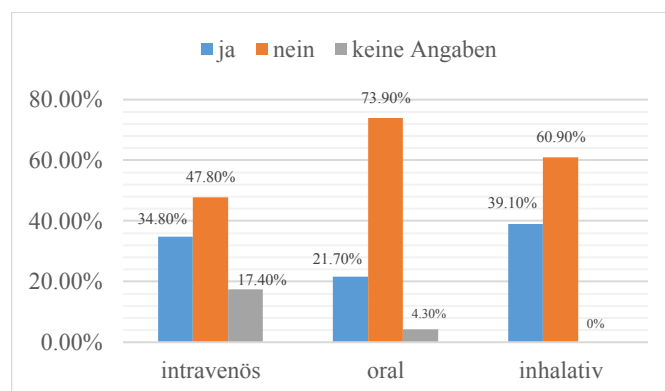


Abbildung 26: Treten bei den Therapieformen Nebenwirkungen auf?

Im Rahmen der intravenösen Therapie gaben 75 % der Patienten mit Nebenwirkungen an, dass Allergien / Unverträglichkeiten auftraten, 50 % gaben Magen-Darm-Beschwerden an. Als andere Nebenwirkungen wurden Hautpilz, empfindliche Schleimhäute, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Zittern, Appetitlosigkeit, Sonnenempfindlichkeit, „Augenempfindlichkeit“ und Scheidenpilz genannt. Auch Schäden an den punktierbaren Venen wurden als Problem genannt.

Jedoch gaben nur zwei Patienten (8,6 %) an, dass sie aufgrund von Nebenwirkungen einmal bzw. mehrmals stationär behandelt werden mussten.

Bei der oralen Therapie gaben 80 % der Patienten mit Nebenwirkungen an, dass sie unter Allergien / Unverträglichkeiten litten. Ebenfalls 80 % gaben Magen-Darm-Beschwerden an. Als weitere Nebenwirkungen wurden Hautpilz und „empfindliche Schleimhäute“ genannt. Das Nebenwirkungsspektrum der oralen Therapie wird von den Patienten als nicht so weitreichend gesehen, im Vergleich zu der intravenösen Therapie. Ein Patient beschrieb die Nebenwirkungen der oralen Therapie vergleichend zu der intravenösen als weniger eindeutig, jedoch sei ihr Nutzen auch deutlich geringer.

In Bezug auf die inhalative Therapie gaben zwei Drittel der unter Nebenwirkungen leidenden Patienten an eine Brustenge zu verspüren. Ein Patient (4,3 %) gab Magen-Darm-Beschwerden als Nebenwirkung an, ein Weiterer Allergien / Unverträglichkeiten. Als weitere Nebenwirkungen wurden Hämoptysen, Hustenreiz und „Kratzen im Hals“ aufgeführt.

Die intravenöse und inhalative Therapie werden insgesamt in etwa von gleich vielen Patienten für Nebenwirkungen verantwortlich gemacht. Deutlich geringer fällt dies bei der oralen Therapie aus. Das Auftreten von Nebenwirkungen im Rahmen der intravenösen Therapie zeigte keinen eindeutigen Zusammenhang zu dem empfundenen Nutzen ($p = 0,321$) dieser Therapieform. Eine Tendenz lässt sich jedoch in Bezug auf die empfundene Belastung erkennen ($p = 0,074$).

Zwischen aufgetretenen Nebenwirkungen und dem Versuch eine intravenöse Therapie zu umgehen besteht kein sichtbarer Zusammenhang ($p = 0,352$). Im Falle von aufgetretenen Nebenwirkungen wurde die Belastung durch die inhalative Therapie ebenfalls nicht als höher eingeschätzt ($p = 0,243$).

Einzig das Auftreten von Nebenwirkungen bei der oralen Therapie machte einen signifikanten Unterschied: Die Belastung wurde bei fehlenden Nebenwirkungen als signifikant geringer eingeschätzt ($p = 0,010$).

5.5 Belastung und Nutzen durch nichtmedikamentöse Therapieansätze

Die nichtmedikamentösen Therapieansätze wie Sport und Physiotherapie werden als wichtige Pfeiler der CF-Therapie angesehen. Ein Ziel des Fragebogens war es zu ermitteln, wie Patienten die Wirksamkeit von Sport und Physiotherapie im Vergleich zu der medikamentösen Therapie einschätzen. Insgesamt erhielten beinahe 70 % der Patienten regelmäßig Physiotherapie.

Fast 90 % der Befragten betrieben regelmäßig Sport, 40 % davon ausschließlich Ausdauersport, 17,4 % Kraftsport und 30 % eine Kombination aus Ausdauer- und Kraftsport. 70 % der Befragten betrieben mindestens 2-mal pro Woche Sport (siehe Abbildung 27).

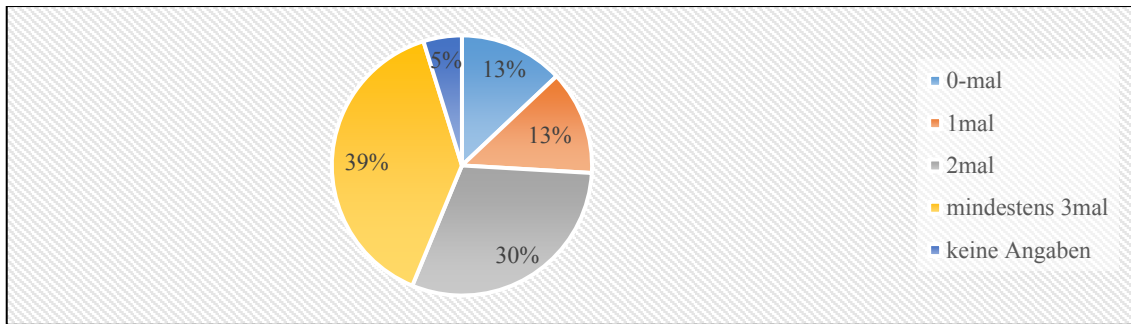


Abbildung 27: Wie oft treiben Sie pro Woche Sport?

Ob ein Patient berufstätig ist, hatte keinen eindeutigen Einfluss darauf, ob er Sport treibt, oder nicht ($p = 0,530$). Ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen der Beurteilung der Lebensqualität und der Frage ob Sport betrieben wird ($p = 0,862$), oder ob der Patient Physiotherapie bekommt ($p = 0,757$).

Erneut wurde auch für die nichtmedikamentösen Therapieformen (Sport und Physiotherapie) über die fünfstufige Analogskala die Verbesserung des Wohlbefindens erfragt. Die genaue Häufigkeitsverteilung ist in Abbildung 28 zu sehen.

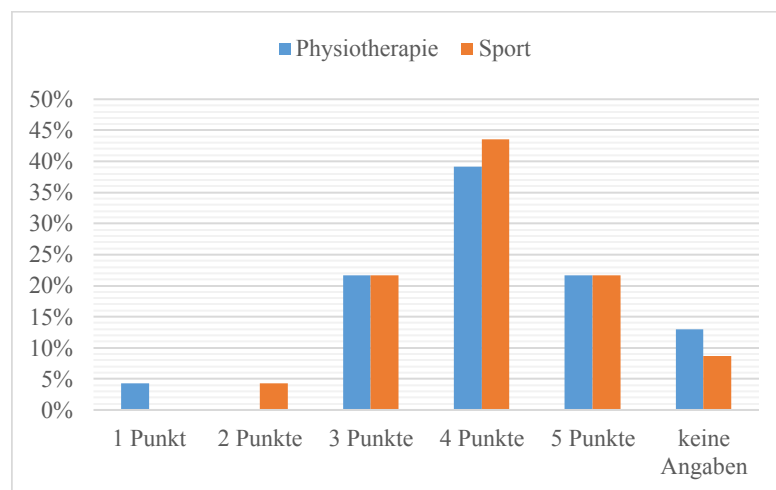
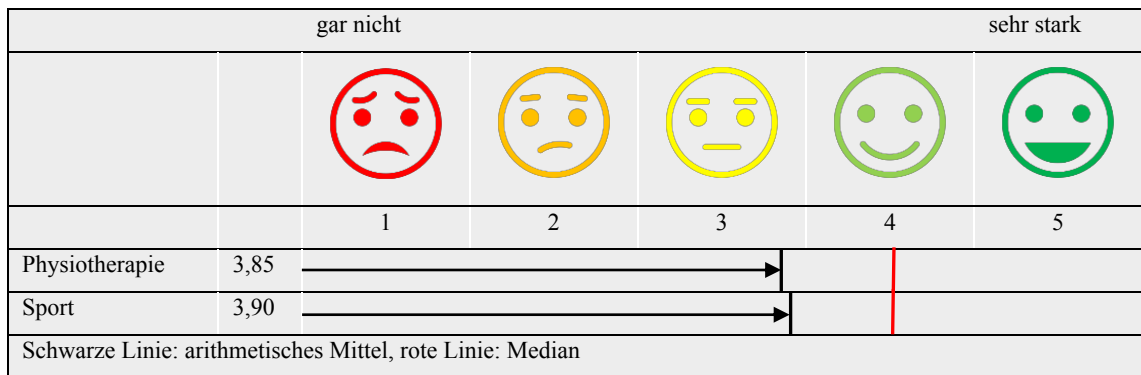


Abbildung 28: Häufigkeitsverteilung der Steigerung des Wohlbefindens durch die jeweilige nichtmedikamentöse Therapieform in % von 1-5 Punkten.

Der Median dieser beiden Therapieformen lag bei 4 Punkten und somit auf der zweithöchsten zu vergebenden Stufe. Auch die Mittelwerte waren bei den beiden Optionen in etwa identisch (siehe Tabelle 43).

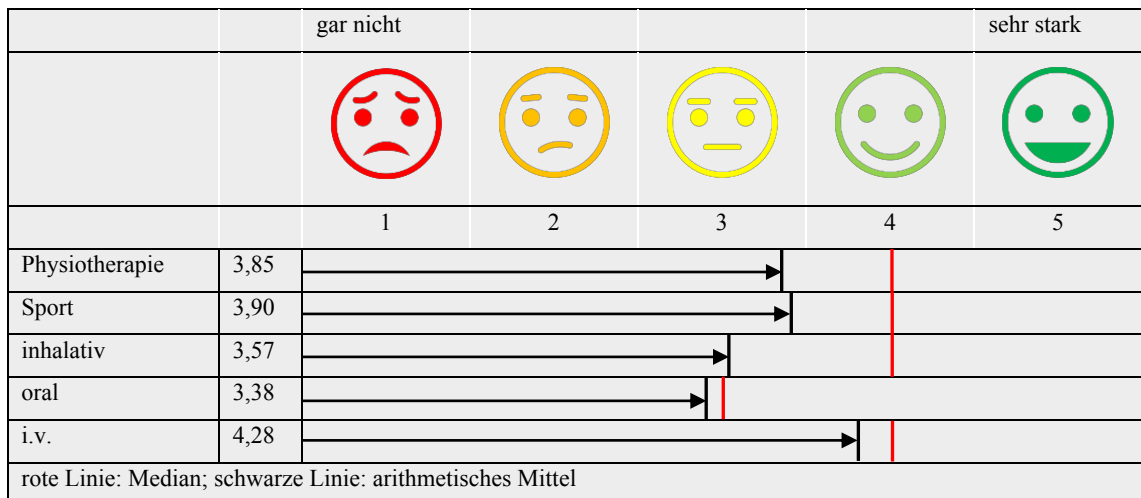
Tabelle 43: Wie sehr verbessert sich ihr Wohlbefinden durch eine der genannten Optionen?



Die Steigerung des Wohlbefindens durch Physiotherapie hatte keinen signifikanten Einfluss darauf, ob der Patient regelmäßig Physiotherapie erhielt ($p = 0,183$). Welche Sportart betrieben wurde, hatte weder Einfluss auf die subjektiv empfundene Steigerung des Wohlbefindens ($p = 0,572$) noch darauf, wie oft die Patienten in der Woche Sport betrieben ($p = 0,484$).

Zusammenfassend kann in Bezug auf diesen Fragentyp gesagt werden, dass im Mittel die nichtmedikamentösen Therapieformen, wie Sport und Physiotherapie in der subjektiven Verbesserung des Wohlbefindens bessere Werte erzielen konnten als die orale oder inhalative Antibiotikatherapie. Nur die intravenöse Therapie erreichte noch höhere Werte (siehe Tabelle 44).

Tabelle 44: Wie sehr verbessert sich ihr Wohlbefinden durch eine der genannten Optionen? (blaue Linie: arith. Mittel, rote Linie: Median)



6 Diskussion

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Lungenfunktion von Patienten mit Cystischer Fibrose, die in der Inneren Ambulanz des Universitätsklinikums Halle (Saale) ambulant behandelt wurden. Die Arbeit gliedert sich in zwei Teile:

6.1 Diskussion der Ergebnisse aus dem ersten Teil der Arbeit

Der erste Teil der Arbeit befasst sich mit der Ermittlung möglicher Einflussgrößen auf die Lungenfunktion von CF-Patienten. Ziel dieses retrospektiven Teils war die Auswertung des Lungenfunktionsverlaufs unter Berücksichtigung verschiedener, die Lungenfunktion beeinflussender Faktoren. Dafür wurden über einen fünfjährigen Beobachtungszeitraum verschiedene Lungenfunktionsparameter erwachsener Mukoviszidosepatienten analysiert. Es sollte geklärt werden, ob sich die in vergleichbaren Arbeiten ermittelten Daten in unserem Patientenkollektiv reproduzieren lassen und ob die bereits bekannten, die Lungenfunktion beeinflussenden Faktoren ebenfalls bestätigt werden können. Es sollte zudem untersucht werden, ob sich neben den bekannten auch weitere, bisher unbekannte Faktoren finden lassen, die Einfluss auf die Lungenfunktion nehmen.

6.1.1 Personenbezogene Daten

Die *FEV1*-Werte (Prozent vom Sollwert) Werte lagen in unserer Patientenpopulation deutlich höher als in dem 2012, also in unserem Beobachtungszeitraum, veröffentlichten „Berichtsband Mukoviszidose“ (Sens und Stern, 2013). Dort erreichten die erwachsenen männlichen Patienten eine durchschnittliche *FEV1* von 60,1 %. In unserer Patientenpopulation waren es 71,4 %. Die weiblichen Patienten erreichten deutschlandweit in vergleichbarer Literatur 59,7 %. Die in unserem Kollektiv ermittelten Werte von 72,4 % lagen somit wiederum deutlich höher. Eine mögliche Erklärung für die im Vergleich besseren Werte ist die Tatsache, dass für unsere Auswertung die jeweiligen Bestwerte eines fünfjährigen Beobachtungszeitraums verwendet wurden. Im Berichtsband Mukoviszidose wurde jedoch nur ein einmalig erhobener Wert verwendet. Zudem wurden Patienten, die in unserem Beobachtungszeitraum verstarben, oder lungentransplantiert wurden, nicht mit ausgewertet. Es wurden somit gesündere Patienten selektiert. Der Bestwert stellt unserer Ansicht nach den aussagekräftigsten Wert dar, um die Lungenfunktion zu repräsentieren. Ein einmalig gemessener Wert kann im Rahmen eines akuten Infektes besonders schlecht ausfallen und ist auch stark von der Mitarbeit des Patienten abhängig. Auch ein Durchschnittswert ist von diesen Schwankungen betroffen. Der Bestwert stellt die reale Leistungsfähigkeit der Lunge des Patienten dar, ohne einer Verfälschung durch Infekte/ Exazerbationen oder reduzierter Compliance zu unterliegen.

Den Punkt der infektbedingten *FEVI*-Reduktion diskutierten bereits Twiss et al. und kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Verwendung aller zur Verfügung stehender Lungenfunktionswerte zwar eine höhere statistische Sicherheit ermöglicht, die Selektion der Lungenfunktionsbestwerte aber den Einfluss von Exazerbationen am effektivsten beseitigen kann (Twiss et al., 2006)

Der Berichtsband Mukoviszidose 2012 gibt für erwachsene Patienten in Deutschland im Schnitt einen jährlichen Abfall der *FEVI* von 1-2 % an (Sens und Stern, 2013). Dieser Wert wird auch von Liou et al. (2010) in ihrer Studie an 20.464 Patienten bestätigt. In dieser retrospektiven Analyse ist demnach ein *FEVI*-Verlust von 5-10 % in dem 5-jährigen Beobachtungszeitraum zu erwarten. Der Mittelwert in der untersuchten Patientenpopulation liegt bei 6,4 % *FEVI*-Verlust über fünf Jahre, der Median sogar nur bei 3,6 %. Die Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale) erreichen damit ähnliche Werte im deutschlandweiten Vergleich, jedoch ist der *FEVI*-Abfall eher milder ausgeprägt.

Im geschlechterspezifischen Patientenvergleich zeigte einzig der Verlauf der *FVC* über 5 Jahre einen p-Wert von $p < 0,1$. Dies war auch gleichzeitig der einzige Wert, bei dem zwischen den Geschlechtern ein nach unseren Kriterien klinisch relevanter Unterschied beobachtet wurde. Signifikante Zusammenhänge fanden sich nicht.

Der Bericht zu Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012 gibt für erwachsene männliche Patienten eine durchschnittliche *FEVI* von 60,1 % vom Sollwert an, für weibliche von 59,7 % (Sens und Stern, 2013). Für diesen Lungenfunktionswert lässt sich auch hier kein relevanter Unterschied ablesen. Die Datenlage bezüglich der geschlechtsspezifischen Lungenfunktionswerte ist insgesamt inkonsistent. Corey et al. konnten bei 366 Patienten im Alter zwischen 5 und 30 Jahren einen schnelleren *FEVI*-Abfall bei weiblichen Patienten beobachten (Corey et al., 1997). Untersucht wurde ein Zeitraum von mindestens 10 Jahren pro Patient mit der ersten Messung vor dem zehnten Lebensjahr. Die Daten sind mit unserer Studie nicht uneingeschränkt zu korrelieren, da die Studie zum einen im Kindesalter begann, zum anderen einen längeren Zeitraum vergleicht. Schaedel et al. sowie Sanders et al. zeigten in ihrer Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht (Schaedel et al., 2002; Sanders et al., 2014). Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen. Bei an Mukoviszidose erkrankten Kindern zeigten Cogen et al. für Mädchen einen um 0,6 Prozentpunkte schnelleren Abfall der *FEVI* pro Jahr als für Jungen (Cogen et al., 2015). Kerem et al. zeigten bei männlichen Patienten einen signifikant höheren, jedoch nicht klinisch relevant besseren *FEVI*-Wert als bei Frauen (Kerem et al., 2014). Vandenbranden et al. zeigten im Gegensatz zu den zuvor genannten Arbeiten einen schnelleren Abfall der *FEVI* bei männlichen Patienten (Vandenbranden et al., 2012). Hier wurden die genauen Lungenfunktionswerte zur Einschätzung einer klinischen Relevanz jedoch nicht genauer beschrieben. Diese Studien zeigen die inhomogene Datenlage zu geschlechtsabhängigen Lungenfunktionswerten und zum Lungenfunktionsverlauf.

Der modulierende Effekt von Östrogen auf Infektionen, Inflammation und Ionentransport wurde als möglicher Grund für den schnelleren Abfall, insbesondere in der Pubertät, vermutet. Der genaue Zusammenhang konnte jedoch bisher nicht vollständig erklärt werden (Sweezey und Ratjen, 2014). Das im Vergleich zu anderen Studien relativ hohe Durchschnittsalter in unserem Patientenkollektiv (circa 37 Jahre) sowie die vergleichsweise geringe Patientenzahl könnten mögliche Gründe für das Ausbleiben signifikanter Unterschiede sein, ebenso der nur kurze Beobachtungszeitraum von 5 Jahren. Zu beachten ist auch der in unserer Analyse hohe Altersunterschied zwischen den Geschlechtern. Der Altersdurchschnitt der Patientinnen lag mit 42 Jahre gut zehn Jahre über dem der männlichen Patienten (32 Jahre).

Die Jahre seit Erstdiagnose spielten bei allen Bestwerten der gemessenen Lungenparameter eine signifikante Rolle und waren alle negativ korreliert. Auf den Lungenfunktionsverlauf hatte dieser Faktor keinen statistisch messbaren Einfluss. Die Korrelationskoeffizienten der Lungenfunktionsbestwerte zu den Jahren seit Erstdiagnose lagen maximal bei $r = -0,490$, einer mittleren Effektstärke entsprechend. Bei Patienten mit physiologischen Bestwerten der *MEF25* und *FEV1* waren signifikant weniger Jahre seit Erstdiagnose vergangen.

Das Alter bei Diagnosestellung zeigte keine signifikanten Korrelationen; weder zum Verlauf noch zu den Bestwerten der Lungenfunktionsparameter. Teilt man das Kollektiv nach Patienten mit und ohne klinisch relevanten Lungenfunktionsabfall auf, so zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Alter der Diagnosestellung zwischen diesen beiden Gruppen, ebenso wenig in Bezug auf die physiologischen Bestwerte.

Einzelne Studien untersuchten den Einfluss einer frühen Diagnosestellung auf den Verlauf der Lungenfunktion (Farrell et al. 2001; Mérelle et al., 2001; Collins et al., 2008). In diesen Studien wurde jedoch nur ein Vergleich zwischen Kindern, die bereits im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings und Neugeborenen, die aufgrund der klinischen Symptomatik diagnostiziert wurden, durchgeführt. Das follow-up reichte maximal bis zum 15ten Lebensjahr. Die gescreenten Kinder zeigten hier einen milderen Verlauf ihrer Erkrankung mit besseren Werten für FEV1 und stabilerer Größen- und Gewichtsentwicklung. Inwieweit dieser Effekt auch bis in das Erwachsenenalter anhält, wurde in diesen Studien nicht untersucht. Kerem et al. untersuchten bei über 14.000 Patienten den Zusammenhang zwischen der gemessenen *FEV1* und dem Alter bei Diagnosestellung auch bei erwachsenen Patienten (Kerem et al., 2014). Im Widerspruch zu unserer Studie zeigte das Alter bei Erstdiagnose hier einen signifikanten Zusammenhang zur *FEV1*. Dieser Unterschied wurde jedoch auch durch Kerem et al. nicht als klinisch relevant angesehen.

Rodman et al. verglichen 55 Patienten älter als 40 Jahre, 28 hiervon mit früher Erstdiagnose im Kindesalter und 27 Patienten mit später Erstdiagnose ab dem zwanzigsten Lebensjahr. Sie beschrieben Unterschiede im Mutationsspektrum der beiden Gruppen sowie auch eine bessere Lungenfunktion und weniger Fälle von CF-assoziiertem Diabetes mellitus und Pankreasinsuffizienz in der Gruppe mit später Erstdiagnose. Rodman et al. schlossen hieraus, dass sich die Gruppe der spät diagnostizierten CF-Patienten unter den älteren Patienten merklich von den früh-diagnostizierten Langzeitüberlebenden unterscheidet (Rodman et al., 2005). Auch wenn das Alter bei Erstdiagnose in unserer Analyse keine signifikanten Zusammenhänge zur Lungenfunktion zeigte, konnten auch wir nachweisen, dass ein langer Krankheitsverlauf mit einer schlechteren Lungenfunktion vergesellschaftet ist.

Mehrere Studien zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem steigenden Alter und niedrigeren *FEV1*-Werten (Liou et al., 2010; Vandenbranden et al., 2012; Kerem et al., 2014; Welsh et al., 2014). Dieser Zusammenhang besteht besonders bei Kindern und Personen im frühen Krankheitsstadium. Ab einem Alter von 30 Jahren bleibt die Lungenfunktion stabil mit einem Abfall von 1-2 % pro Jahr (Liou et al. 2010; Vandenbranden et al., 2012).

In unserer retrospektiven Analyse konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Verlauf bzw. dem Bestwert der *FEV1* festgestellt werden. Einzig in der Gruppe mit physiologischen Bestwerten der *FEV1* waren die Patienten erwartungsgemäß signifikant jünger ($p = 0,035$). Da in unserem Kollektiv ausschließlich Patienten über 18 Jahre eingeschlossen wurden, widersprechen diese Ergebnisse den oben genannten Studien nicht, sondern bestätigen vielmehr den teilweise stabileren Verlauf im Erwachsenenalter. Lediglich der Abfall der *MEF25* wurde bei zunehmendem Alter der Patienten signifikant ($p = 0,002$) niedriger, wobei sich die prozentualen Bestwerte nicht in diesem Maße unterschieden. Der Abfall scheint losgelöst von den eigentlichen Bestwerten im Alter weniger stark ausgeprägt zu sein, wobei die Sollwerte altersabhängig berechnet werden und die jüngeren Patienten somit einen höheren absoluten Verlust zu verzeichnen haben. Ein möglicher Faktor für den schnelleren *MEF25*-Abfall bei jüngeren Patienten könnte auch das Weglassen von Therapiemaßnahmen infolge verminderter Akzeptanz einer regelmäßigen Therapie, bei noch vergleichbar guter Lungenfunktion sein. Das Ergebnis lässt sich zusammenfassend so interpretieren, dass unabhängig von dem Patientenalter, dem Alter bei Diagnosestellung und den Jahren seit Erstdiagnose, die Bestwerte der Mukoviszidosepatienten im Erwachsenenalter gleichmäßig sinken. Niedrige Bestwerte hingen signifikant mit den seit Diagnosestellung vergangenen Jahren zusammen, aber nicht mit dem Patientenalter.

Die Jahre seit Erstdiagnose beschreiben in vielen Fällen auch die Jahre seit dem Auftreten erster Symptome. Spät entdeckte Erkrankungen haben häufig einen milderen Ausprägungsgrad und somit auch einen langsameren Verlauf. Dieser Verlauf ließ sich in unserem Kollektiv, möglicherweise aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums sowie der kleinen Patientengruppe nicht darstellen, erklärt jedoch die niedrigeren Bestwerte bei längerem Krankheitsverlauf.

43,4 % der Patienten waren homozygot für die Mutation deltaF508del. Deutschlandweit zeigten 46,1 % der Patienten diesen Genotyp (Naehrlich et al., 2016). Kerem et al. gaben für kanadische Kinder 1990 einen höheren Wert von 52 % F508del-homozygoter Patienten an (Kerem et al., 1990).

Die krankheitsverursachende Mutation wurde in vielen Studien als Risikofaktor für den schnelleren Abfall der *FEV1* untersucht, wobei in den meisten Fällen die homozygoten Träger der F508del-Mutation mit den übrigen Patienten verglichen wurden. Mehrere Studien konnten die F508del-Mutation als Risikofaktor für einen schnelleren Abfall der *FEV1* bestätigen (Kerem et al., 1990; Corey et al., 1997; Cogen et al., 2015). Andere Studien zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Mutation und Lungenfunktionsverlauf (Taylor-Robinson et al., 2012; Sanders et al., 2014).

In unserer Analyse zeigte die krankheitsverursachende Mutation bei keinem der erhobenen Lungenfunktionsparameter einen signifikanten Zusammenhang. Auch die Aufteilung der Patienten mit und ohne klinisch relevanten Lungenfunktionsabfall war in etwa identisch. Die Mutation lässt in unserer Population keinen statistisch oder klinisch relevanten Einfluss auf die Bestwerte und den Verlauf der erhobenen Lungenfunktionsparameter erkennen. Aufgrund der geringen Fallzahl war eine statistische Auswertung nach Aufteilung der Mutationen in die verschiedenen Mutationsklassen nicht sinnvoll möglich. Die Unterteilung nach Klassen mit und ohne, bzw. mit eingeschränkter Restfunktion hätte gegebenenfalls andere Ergebnisse erbracht.

6.1.2 Antibiotikatherapie und Exazerbationshäufigkeit

Die Exazerbationshäufigkeit hatte einen signifikanten Einfluss auf die Bestwerte der gemessenen Lungenfunktionsparameter, nicht jedoch auf die Verlaufparameter.

Alle Bestwerte zeigten einen statistisch relevanten Zusammenhang zur Exazerbationshäufigkeit. Je mehr Exazerbationen im Untersuchungszeitraum durchlebt wurden, desto niedrigere Bestwerte konnten in allen Lungenfunktionswerten erreicht werden. Eine signifikante Korrelation zu den Verlaufparametern zeigte sich in unserem Kollektiv jedoch nicht.

In anderen Studien konnten auch für die Verlaufparameter signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Hier zeigten Patienten mit einer höheren Anzahl an Exazerbationen schlechtere Lungenfunktionswerte, jedoch auch einen schnelleren Abfall ihrer *FEV1*. Konstan et al. untersuchten diesen Faktor bei 4866 Kindern.

Dabei konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Exazerbationen, mit der Notwendigkeit einer intravenösen Antibiotikatherapie und dem Abfall der *FEV1* in der jüngsten (6-8 Jahre) und ältesten (13-17 Jahre) Patientengruppe festgestellt werden (Konstan et al., 2007). Olszowiec-Chlebna et al. zeigten diesen Zusammenhang ebenfalls an Kindern (n = 61, Alter: 13,3 Jahre) (Olszowiec-Chlebna et al., 2016). Sanders et al. hingegen untersuchten den Faktor Exazerbationshäufigkeit bei Kindern und erwachsenen Patienten (n = 8.490) (Sanders et al, 2011). Sie zeigten sowohl für Kinder als auch für erwachsene Patienten einen schnelleren Lungenfunktionsabfall bei steigender Exazerbationszahl (*FEV1* Prozent vom Sollwert).

Auch wenn in unserer Beobachtung keine statistische Signifikanz beobachtet werden konnte, zeigte die Gruppe mit relevantem Abfall der *FEV1* eine höhere Exazerbationshäufigkeit von 8,8 (Median: 7,0) Exazerbationen. In der Gruppe ohne relevanten Abfall lag die Exazerbationshäufigkeit bei 5,2 (Median: 4,5). Bei einer größeren Patientenpopulation wäre hier ein signifikanter Unterschied möglich. In Bezug auf die *MEF25* zeigte sich ein deutlich geringerer Unterschied. Patienten mit physiologischen Bestwerten für *FEV1* und *MEF25* hatten signifikant weniger Exazerbationen als das jeweils übrige Patientenkollektiv.

Es lässt sich vermuten, dass die Exazerbationshäufigkeit bei den von uns analysierten Patienten mit progredienter Erkrankung steigt, jedoch ließ sich kein schnellerer Lungenfunktionsverlust belegen. Eine mögliche Begründung zum Ausbleiben relevanter Zusammenhänge zu den Verlaufsparemtern könnten der nur kurze Beobachtungszeitraum und die kleine Patientengruppe sein.

Im Mittel erhielten die Patienten 15,03 Tage intravenöse und 17,26 Tage orale Antibiotikatherapie pro Jahr. Betrachtet man nur Patienten mit chronischer *P.-aeruginosa*-Besiedelung lagen diese Werte bei 19,03 Tagen für die intravenöse und bei 20,02 Tagen für die orale Antibiotikatherapie, bei allen anderen bei 10,1 bzw. 13,83 Tagen. Die relativ hohe Anzahl an Tagen intravenöser Antibiotikatherapie im nicht chronisch mit *P. aeruginosa* besiedelten Patientenkollektiv erklärt sich zum Teil durch das Versagen einer vorherigen oralen Antibiotikatherapie, beziehungsweise durch den Schweregrad der Erkrankung. Ebenso über den Anteil der intermittierend mit diesem Keim besiedelten Patienten sowie durch Patienten, die im Rahmen einer Eradikationstherapie bei Pseudomonasernachweis behandelt wurden oder bei denen andere Keimnachweise die Indikation zur intravenösen Therapie ergaben. Ebenso über den Anteil der intermittierend mit diesem Keim besiedelten Patienten sowie durch Patienten, die im Rahmen einer Eradikationstherapie bei Erstnachweis behandelt wurden oder bei denen andere Keimnachweise die Indikation zur intravenösen Therapie ergaben.

Die inhalative Antibiotikatherapie wurde, aufgrund der nur unscharfen Dokumentation in den Patientenakten, in unserer Analyse nicht berücksichtigt. Die Azithromycintherapie wurde nicht zur oralen Antibiotikatherapie gerechnet, da es sich hierbei nicht um eine gezielte Antibiose, sondern vielmehr um eine immunmodulatorische Medikation bei chronischer *P.-aeruginosa*-Infektion handelt.

Zwischen der Anzahl verabreichter intravenöser Antibiotikatherapien und niedrigeren Bestwerten aller beobachteten Lungenfunktionswerte zeigte die Korrelation signifikante Zusammenhänge. Auch der Abfall der *FEV1* sowie des *Tiffeneau*-Index war signifikant mit einem höheren intravenösen Antibiotikabedarf korreliert. Die Patienten mit physiologischen Werten für *FEV1* und *MEF25* erhielten jeweils signifikant weniger Tage intravenöse Therapie.

Unsere Ergebnisse belegen, dass die Notwendigkeit einer intensiveren intravenösen Antibiotikatherapie als Indikator für die Schwere der Erkrankung zu werten ist. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen von Jarad et al. aus dem Jahre 2005. Auch hier wurde nachgewiesen, dass der erhöhte Bedarf an intravenöser Antibiotikatherapie mit niedrigeren Lungenfunktionswerten verbunden ist (Jarad et al., 2005). Jarad et al. untersuchten den Lungenfunktionsverlauf bei 371 Patienten (älter als 16 Jahre) und zeigten auch hier, dass die *FEV1* Werte bei häufigerer intravenöser Therapie signifikant niedriger liegen, als bei Patienten, die keiner intravenöser Therapie bedürfen. Entsprechend zeigten sich in unserer Arbeit auch in der Aufteilung nach klinisch relevantem Lungenfunktionsabfall signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen: Die Gruppe mit relevantem *FEV1*-Abfall erhielt im Mittel 104,2 Tage (Median: 94 Tage) intravenöse Antibiotikatherapie, die übrigen Patienten nur 47,3 Tage (Median: 20 Tage).

In Bezug auf die orale Antibiotikatherapie zeigten sich diese Zusammenhänge weniger deutlich. Zwar waren alle Werte negativ mit steigender Anzahl oraler Antibiotikatherapie korreliert, das Signifikanzniveau von $p = 0,05$ erreichte jedoch nur der Bestwert der *MEF25* und der Verlauf des *Tiffeneau*-Index. Ebenso wie bei der intravenösen Antibiotikatherapie zeigten Patienten mit hohem Bedarf an oraler Antibiotikatherapie häufiger einen relevanten Abfall der *FEV1* und erreichten signifikant seltener physiologische Bestwerte der *FEV1* und *MEF25*.

Unsere Ergebnisse bestätigen die klinische Praxis, dass die intravenöse und orale Antibiotikatherapie deutlich häufiger bei Patienten mit bereits fortgeschrittener Erkrankung verordnet wird und somit einen Indikator für die Schwere der Erkrankung und die Vorhersage eines klinisch relevanten Abfalls der *FEV1* darstellt. Auch unter Ausnutzung aller Möglichkeiten einer intensiven Antibiotikatherapie ist bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung der stärkere Lungenfunktionsverlust nicht an den Verlauf des übrigen Kollektivs anzugleichen.

Die Gabe von Azithromycin als entzündungshemmendes und immunmodulatorisches Makrolid-Antibiotikum wird in der Fachliteratur empfohlen, da hierdurch der Abfall der *FEV1* sowie die Infekthäufigkeit gesenkt werden kann. Diese Effekte sind jedoch deutlich stärker bei Patienten mit chronischer Besiedelung mit *P. aeruginosa* ausgeprägt, weshalb sich die Empfehlung auch auf diese Patientengruppe beschränkt (Schwarz et al., 2017).

Anders als in früheren, placebokontrollierten Studien zeigten die Patienten mit Azithromycintherapie in unserem Patientenkollektiv einen stärkeren Abfall der *FEV1*. Wolter et al. zeigten 2002 einen gegenteiligen Effekt (Wolter et al., 2002). Zum Verlauf der *FVC* fand sich kein statistisch relevanter Unterschied. Auch hier zeigten Wolter et al 2002 einen langsameren Abfall im mit Azithromycin behandelten Patientenkollektiv. Unsere Ergebnisse lassen sich erneut über das retrospektive Studiendesign relativieren. Es wird primär die zusätzliche Medikation mit Azithromycin bei Patienten mit stärkerem Lungenfunktionsabfall dargestellt. Zudem wurde in unserer Analyse das gesamte Kollektiv betrachtet, inklusive der Patienten ohne chronische *P.-aeruginosa*-Besiedelung. Für diese Gruppe ist der positive Effekt der Azithromycintherapie nicht ausreichend nachgewiesen. In der Gruppe mit Azithromycintherapie finden sich somit häufiger die chronisch mit *P. aeruginosa* besiedelten und die kränkeren Patienten.

6.1.3 Keimbesiedelung

Bei der Mukoviszidose spielen Leitkeime eine wichtige Rolle. Aufgrund der nur sehr geringen Fallzahl konnten die Keime *S. maltophilia* und *B. cepacia* in der Analyse nicht berücksichtigt werden. *P. aeruginosa* wird häufig als prognosebestimmender Keim angesehen. In Bezug auf die chronische *P.-aeruginosa*-Besiedelung war die Gruppenverteilung nach Geschlechtern und Alter ausgeglichen. Die chronische Besiedelungsrate lag in unserer Stichprobe bei 55,3 %. Deutschlandweit lag sie 2016 bei 57,7 % (Naehrlich et al., 2017) und ist somit vergleichbar mit unseren ermittelten Werten.

Erwartungsgemäß zeigten die Patienten mit *P.-aeruginosa*-Besiedelung bei nahezu allen Lungenfunktionsparametern einen schlechteren Verlauf ihrer Lungenfunktion. Keiner der Verlaufparameter zeigte jedoch einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auch die Bestwerte lagen bei den mit *P. aeruginosa* besiedelten Patienten unter denen des nicht besiedelten Kollektivs. Lediglich der Bestwert des *Tiffeneau*-Index zeigte signifikante Unterschiede. Hier erreichten die chronisch besiedelten Patienten signifikant schlechtere Werte als das übrige Patientenkollektiv. Die Bestwerte der *FEV1* und *MEF25* verfehlten knapp das Signifikanzniveau von $p = 0,05$. Prozentual lagen die Bestwerte 10 bis 15 Prozentpunkte unter denen der Vergleichsgruppe. Dies werten wir entsprechend den von uns festgelegten Kriterien als eine klinisch relevante Einschränkung der Lungenfunktion. Aus der chronisch mit *P. aeruginosa* besiedelten Patientengruppe erreichte kein Patient einen physiologischen *MEF25*-Wert.

Zusammenfassend bestätigen unsere Ergebnisse die bereits bekannten Lungenfunktionseinschränkungen bei chronischer *P.-aeruginosa*-Besiedelung. Sie decken sich mit denen vieler weiterer Studien, in denen, bei höherer Fallzahl, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden konnte (Vandenbranden et al., 2012; Kerem et al., 2014; Harun et al., 2016). Meist wurde jedoch häufig nur die *FEV1* untersucht. Da sich entzündliche obstruktive Veränderungen eher in den kleinen Atemwegen lungenfunktionell widerspiegeln, wären weiterführende Studien unter Berücksichtigung der *MEF25* wünschenswert. Zwar kann heute der Lung-Clearance-Index frühzeitig und sehr sensitiv Lungenfunktionsstörungen erfassen. Jedoch wird diese zeitaufwendige Untersuchungsmethode nicht bei jeder regelmäßigen Routineuntersuchung angewandt und steht nicht in allen CF-Zentren zur Verfügung.

Bei der Besiedelung mit *S. aureus* zeigte sich ein ähnliches Bild mit stärkerem Abfall der Lungenfunktionswerte in 5 Jahren, im Vergleich zum übrigen Kollektiv. Jedoch war dieser Verlauf nur in Bezug auf die *MEF25* signifikant. In keinem Fall erreichte er, nach unseren Kriterien, eine klinische Relevanz. In Bezug auf die dokumentierten Bestwerte zeigte sich kein relevanter Unterschied. Pillarisetti et al. und Cogen et al. wiesen einen schnelleren Abfall der *FEV1* bei chronisch mit *S. aureus* besiedelten Kindern nach (Pillarisetti et al., 2011; Cogen et al., 2015). Junge et al. untersuchten 2016 ein Kollektiv aus 195 chronisch mit *S. aureus* besiedelten Patienten. Hierunter zeigten vor allem Patienten mit hoher Bakteriendichte, „small-colonie“-Varianten, vermehrten Exazerbationen, erhöhten IL-6-Spiegeln und einer zusätzlichen Infektion mit *S. maltophilia* eine schlechtere Lungenfunktion (Junge et al., 2016). Ebenso wurde ein schnellerer Abfall der *FEV1* für Patienten mit chronischer, simultaner Besiedelung mit *P. aeruginosa* festgestellt (Rosenbluth et al., 2004).

Ahlgren et al. wiesen 2015 nach, dass erwachsene Patienten (n = 84) mit chronischer *S.-aureus*-Besiedelung einen milderen Lungenfunktionsabfall zeigen, als die Patienten mit chronischer *P.-aeruginosa*-Besiedelung (Ahlgren et al., 2015). Diese beiden Verläufe ließen sich in unserer Analyse, aufgrund der nur kleinen Patientenzahl, nicht statistisch valide überprüfen.

Die Besiedelung mit *H. influenzae* zeigte in unserem Patientenkollektiv nur einen signifikanten Einfluss auf die prozentualen Bestwerte der *MEF25*. Mit $p = 0,059$ erreichte auch die *FEV1* hier einen niedrigen p-Wert. In diesen Fällen hatte jedoch das nicht besiedelte Kollektiv sowohl den höheren Bestwert als auch den günstigeren Verlauf der Lungenfunktion. Ebenso erreichten die nicht besiedelten Patienten signifikant häufiger physiologische Werte für *FEV1* und *MEF25*.

Bei Patienten mit COPD konnte gezeigt werden, dass eine chronische Besiedelung mit *H. influenzae* weniger entzündliche Reaktionen hervorruft als eine wiederkehrende Infektion mit immer neuen Subspezies (Chin et al., 2005).

Auch in unserem Kollektiv zeigten die chronisch mit *H. influenzae* besiedelten Patienten eine niedrigere Exazerbationsfrequenz. Möglicherweise lässt sich der durch Chin et al. für die COPD beschriebene Faktor auch auf die Mukoviszidosepatienten übertragen. Genauere Studien hierzu stehen jedoch noch aus.

Starner et al. konnten jedoch eine Biofilmbildung durch *H. influenzae* nachweisen, was eine Therapie der Infektion trotz des fehlenden Einflusses auf die Lungenfunktion zur Diskussion stellt (Starner et al., 2006). Eine abschließende Begründung für die Überlegenheit der chronisch mit *H. influenzae* besiedelten Patienten lässt sich in unserer Analyse nicht finden.

6.1.4 Begleiterkrankungen

An DIOS erkrankte Patienten erlitten in unserer Analyse einen signifikant schnelleren Abfall ihrer *FVC*. Im Median differierte hier der Verlauf der beiden Gruppen um 7,5 %, dies macht nach unserer Einschätzung einen klinisch relevanten Unterschied aus. Die übrigen Lungenfunktionsparameter zeigten diese Zusammenhänge nicht. Bisher stehen Studien zum Zusammenhang der Lungenfunktion mit dieser Begleiterkrankung aus. Aufgrund dieses signifikanten Zusammenhangs wäre jedoch eine Betrachtung in einem größeren Patientenkollektiv wünschenswert, um eventuell bestehende, weitere Zusammenhänge aufzudecken.

Polyposis nasi war in unserer retrospektiven Analyse vergesellschaftet mit einem langsameren Abfall sowohl der *FEV1* sowie der *MEF25*. In beiden Fällen wurden, mit einer Differenz von mehr als 5 %, auch klinisch relevante Unterschiede gefunden. Während Konstan et al. bei erwachsenen CF-Patienten keinen Einfluss einer Polyposis nasi auf den Lungenfunktionsverlauf nachweisen konnten, zeigten sie in der gleichen Studie einen verminderten Abfall der *FEV1* bei vorliegender Sinusitis.

In der vorherigen Studie aus 2007 konnte die Sinusitis für einen schnelleren Lungenfunktionsverlust bei Kindern zwischen 6 bis 8 Jahren, jedoch nicht im Alter zwischen 9 und 18 Jahren verantwortlich gemacht werden (Konstan et al., 2007 und 2012). Insbesondere, da die chronische Rhinosinusitis eine Besiedelung mit Problemkeimen wie *P. aeruginosa* fördert und auch zu einer Einschränkung der Lebensqualität führt (Henriksson et al., 2002; Mainz et al., 2015). Hier wären weiterführende Studien in Bezug auf den Lungenfunktionsverlauf unter dieser Erkrankung wünschenswert. Neben Polyposis mit chronischer Sinusitis erscheint unter Berücksichtigung unserer Ergebnisse auch die isolierte Betrachtung der Polyposis nasi sinnvoll.

Ein pathologischer oraler Glukosetoleranztest, als Hinweis auf einen vorliegenden Diabetes mellitus, hatte auf keinen der getesteten Bestwerte und auch auf keinen Verlaufparameter einen statistisch aussagekräftigen Einfluss.

Auch eine Tendenz in der betroffenen Gruppe zu schlechteren Werten ließ sich nicht feststellen. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu mehreren Studien, die das Vorliegen eines Diabetes mellitus als eigenständigen Einflussfaktor, sowohl auf den Verlauf als auch auf den aktuellen Wert der *FEV1* sahen (Schaedel et al., 2002; Taylor-Robinson et al., 2012; Kerem et al., 2014; Welsh et al., 2014). Eine mögliche Begründung hierfür könnte der bei uns als Faktor verwendete Glukosetoleranztest sein, der auch Patienten mit Vorstufen des Diabetes mellitus in die erkrankte Gruppe einschließt. Des Weiteren könnte aufgrund des kleinen Patientenkollektivs ($n = 47$) der Unterschied zu gering für ein statistisch signifikantes Ergebnis gewesen sein.

Das Vorliegen von Hämoptysen zeigte ebenfalls weder einen statistisch relevanten Einfluss auf die Lungenfunktionsbestwerte noch auf den Verlauf. Ein Problem hierzu könnte die unscharfe Dokumentation in der täglichen Routine sein. Eine Erhebung von Hämoptysen erfolgt im klinischen Alltag häufig nur unvollständig.

6.2 Diskussion der Ergebnisse des Fragebogens

6.2.1 Ziele und Schwierigkeiten des Fragebogens

Das Ziel der Befragung der Mukoviszidosepatienten war es einen besseren Einblick in die Belastung und Lebensqualität unter der intensiven und zeitaufwendigen Therapie zu bekommen. In vielen Studien wurde die Lebensqualität mittels zum Teil mukoviszidosespezifischer Fragebögen ermittelt und diese für verschiedene Teilbereiche erhoben (z.B. Familie, Beruf) (Goldbeck et al. 1999, Goldbeck et al., 2003, Quittner et al., 2005, Schmitz et al., 2006). In unserem Fragebogen sollte gezielt eine kurze subjektive Einschätzung der Lebensqualität unter dem Gesichtspunkt der Belastung durch die Medikamenteneinnahme erhoben werden. So sollten schwer objektivierbare Einflussfaktoren auf die Lebensqualität dargestellt werden. Auch die Steigerung des Wohlbefindens durch die einzelnen Therapieformen wurde als subjektiver, aber relevanter Faktor zur Therapieplanung erfragt. Vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit immer wirksamerer Medikamente sollte über anonyme Antworten auf einen einfach strukturierten, relativ kurzen Fragebogen der subjektive Nutzen der verfügbaren Therapieformen erfragt werden.

Bei einer befragten Gruppe von 23 Patienten war unser Ziel Tendenzen in den einzelnen Abschnitten festzustellen und Hypothesen für weitergehende Befragungen zu generieren. Aus diesem Grund wurden viele Themen nur oberflächlich angeschnitten. Eine genauere Befragung sollte hierdurch in einer weiterführenden Arbeit ermöglicht werden.

Die Befragung der Patienten erfolgte anonymisiert und schriftlich. So sollte eine möglichst ehrliche Beantwortung auch von Fragen zu problematischen Themen, wie der Adhärenz, erreicht werden. Nichtsdestotrotz ist bekannt, dass insbesondere die Therapietreue bei reiner Patientenbefragung insgesamt zu hoch eingestuft wird und die Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Erhebungsmethoden variieren (Arias-Llorente et al., 2012, Narayanan et al., 2017).

6.2.2 Belastung und Adhärenz

Mit Hilfe des Fragebogens konnte die umfangreiche Therapie der CF-Patienten dargestellt werden. Über 40 % der Patienten mussten mindestens 3mal pro Tag inhalieren. 65 % nahmen mehr als 10 Tabletten pro Tag ein. Zudem gaben annähernd 70 % der Befragten an, zusätzlich intravenöse Therapien zu erhalten. Dies deckt sich mit den bereits 2009 durch Sawicki et al. beschriebenen, ausgeprägten Belastungen durch die zeitintensive CF-Therapie (n = 204). Die Patienten verwendeten hier pro Tag bis zu 20 verschiedene Therapien. Die Zeit, die hierfür aufgebracht wurde, lag im Mittel bei 108 Minuten (Sawicki et al., 2009). Dies zeigt deutlich, wie groß der tägliche Aufwand der Patienten ist und wie sehr der Alltag auf die medikamentöse Therapie ausgerichtet werden muss. Durch die Ergebnisse der Fragebogenauswertung wurde bestätigt, dass die hohe Therapiebelastung nicht selten in einer verminderten Adhärenz mündet.

So gab die Hälfte der Patienten an Abstriche bei ihrer täglichen Inhalation zu machen. Knapp die Hälfte der Patienten versucht eine intravenöse Therapie zu umgehen. Auch die orale Therapie wird häufig nur unzureichend eingenommen. Hier gaben nur etwas mehr als 40 % der Patienten an, jeden Tag an all ihre Tabletten zu denken. Über 30 % vergaßen sogar mindesten 3 Tabletten pro Tag.

Während Conway et al. die Adhärenz zur oralen Antibiotikatherapie noch zu 83 % als gut beschrieben, wurde diese bezüglich der inhalativen Therapie nur bei 65 % der Befragten als gut eingestuft (Conway et al., 1996). Für die zeitaufwendige inhalative Therapie wurde dieser Prozentsatz durch Latchford et al. sogar noch niedriger angegeben. In dieser Studie wurde herausgefunden, dass im Mittel nur die Hälfte der vorgeschriebenen Anwendungen durchgeführt werden (Latchford et al., 2009). In einem Review aus 2017 wurden verschiedene Studien zur Adhärenz zusammengestellt. Narayanan et al. fanden auch hier nur eine moderate bis niedrige Adhärenz zur verordneten Medikation (Narayanan et al., 2017). Diese Einschätzungen stimmen mit unseren oben beschriebenen Ergebnissen überein, die eine verminderte Adhärenz zu allen drei Darreichungsformen zeigten.

Dodd und Webb beschrieben Gründe für eine gesteigerte oder verminderte Adhärenz bei Patienten mit Mukoviszidose. Hier wurde unter anderem die Komplexität der Therapie mit verminderter Adhärenz in Verbindung gebracht. Therapieunterstützung durch Familie und Partner konnte die Adhärenz jedoch wieder verbessern. Daneben hatten auch der subjektiv empfundene Therapienutzen und die Symptomkontrolle Einfluss auf die Adhärenz (Dodd und Webb, 2000). Auch Narayanan et al. gaben häufige Gründe für gesteigerte und verminderte Adhärenz an: als wichtigster Grund für die Verbesserung Therapietreue wurde die Vereinfachung der Therapiedurchführung genannt, während Zeitdruck, Vergesslichkeit und die Vielzahl verschiedener Medikamente die Adhärenz verminderten (Narayanan et al., 2017). Insbesondere die Vereinbarkeit mit einer Berufstätigkeit ist schwierig. Der Aufwand, der mit der CF-Therapie verbunden ist, wurde von dem berufstätigen Kollektiv in unserer Befragung als höher eingeschätzt als von den Nichtberufstätigen. Auch die Fragen zu Adhärenz wurden von den berufstätigen Patienten häufiger negativ beantwortet. Sie sind öfter zu Abstrichen in der inhalativen Therapie bereit und versuchten häufiger die intravenöse Therapie zu umgehen. Anders sieht es in Fragen der Quantität aus: die Anzahl an Inhalationen und eingenommenen Tabletten pro Tag zeigte keinen Einfluss auf die jeweilige Adhärenz.

Zusammenfassend zeigt die Auswertung der Fragen zur Adhärenz, in Übereinstimmung mit Literaturdaten, die häufig große Belastung der Mukoviszidosepatienten. Hierbei spielt insbesondere die Doppelbelastung der berufstätigen Patienten eine wichtige Rolle. Diese mündet häufig in einer verminderten Adhärenz zur medikamentösen Therapie.

In Kenntnis dieser Problematik stellt die gezielte Patientenschulung und Aufklärung über den Stellenwert der medikamentösen Therapie ein immer wieder aufzugreifendes, wichtiges Thema in der Arzt-Patienten-Kommunikation dar. Auch die Entwicklung von neuen, zeitsparenden Therapien und Inhalationssystemen könnte zur Verbesserung der Adhärenz beitragen.

Passend hierzu gab die Hälfte der berufstätigen Patienten an, dass die intravenöse Therapie ein Problem für ihren beruflichen Alltag darstellt. Nur für ein Drittel ließ sich die Problematik durch eine Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung lösen. Ob die in den letzten Jahren zugenommene öffentliche Aufklärung über diese Erkrankung eine generelle Verbesserung dieses Problems erzielen kann, erscheint fraglich und bleibt abzuwarten. Aus unserer Sicht sollte der hohe Therapieaufwand bei der Festlegung des Behindertengrades stärker berücksichtigt werden.

6.2.3 Nutzen der verschiedenen Therapieformen

Die Patienten gaben für die intravenöse und die inhalative Therapie die zweithöchste Punktzahl bei Fragen zur Steigerung des Wohlbefindens. Auch wenn die orale Therapie hier nur drei von fünf möglichen Punkten erreichte, wird in unserer Befragung der Nutzen der medikamentösen Therapieformen durchweg als hoch, bzw. sehr hoch eingestuft. Auch Sport und Physiotherapie erreichten diese hohen Werte. Im Mittel konnte nur die intravenöse Therapie eine höhere Punktzahl als die beiden nichtmedikamentösen Therapieformen erreichen. Dies zeigt den hohen Stellenwert dieser Therapieform in der Wahrnehmung der Patienten.

Der empfundene Therapienutzen wird auch durch die hohe Anzahl an Sport treibenden Patienten verdeutlicht. 90 % der Befragten gaben an, regelmäßig sportlich aktiv zu sein. Eine genaue Definition der sportlichen Aktivität wurde unsererseits allerdings nicht vorgegeben. 70 % der Befragten erhielten regelmäßig Physiotherapie.

Im Rahmen unserer Befragung konnte der Zusammenhang zwischen Sport bzw. Physiotherapie und der Entwicklung der Lungenfunktion aufgrund der Anonymisierung der Patientendaten nicht untersucht werden. In der Literatur finden sich zahlreiche Belege für den hohen Stellenwert der körperlichen Aktivität in der Behandlung der Mukoviszidose.

In einer Studie aus dem Jahr 2004 konnte ein positiver Einfluss auf die Lungenfunktion nachgewiesen werden (Moorcroft et al., 2004). Auch Klijn et al. konnten in einer randomisierten Studie eine Verbesserung der Lebensqualität durch sportliche Aktivität bei CF-kranken Kindern nachweisen (Klijn et al., 2004). Selvadurai et al. sahen bei Kindern eine Verbesserung der Lebensqualität durch Ausdauertraining, befürworten jedoch eine Kombination aus Ausdauer- und Krafttraining (Selvadurai et al., 2002). In der Inspire-CF-Studie konnte bei Kindern mit wöchentlichem Trainingsprogramm über zwei Jahre (n = 34) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n = 33) klinisch relevante Verbesserungen der Leistungsfähigkeit, der Lebensqualität und auch der *FEV1* nachgewiesen werden (Ledger et al., 2016b).

In dem zweijährigen Trainingsprogramm mit wöchentlicher Trainingsbegleitung für Kinder mit CF berichteten sie von einer durchschnittlichen Teilnahme der Patienten an ca. 60 % der vorgeschriebenen Übungen. Beaudoin et al. dokumentierten in ihrer Studie eine Adhärenz von mehr als 80 % (n = 8) zu einem festgelegten 12-wöchigen Trainingsplan (Beaudoin et al., 2017). Eine bessere Fitness wurde durch Nixon et al. mit einem niedrigeren Mortalitätsrisiko in Verbindung gebracht (Nixon et al., 1992).

Aktuelle, kontrollierte Studien an erwachsenen CF-Patienten über den Einfluss von sportlicher Aktivität auf den Krankheitsverlauf der Mukoviszidose fehlen jedoch (Radtko et al., 2017). Langezeitstudien wären vor dem Hintergrund der oben genannten Arbeiten und dem in unserer Befragung hoch eingeschätzten Nutzen durch die Patienten wünschenswert. Hierdurch könnte eine optimale Betreuung der Patienten durch Empfehlungen bezüglich der Intensität und Art der sportlichen Aktivität ermöglicht werden.

Valide Daten zur Langzeit-Verbesserung der Lungenfunktion durch Physiotherapie fehlen ebenfalls, einzig eine kurzzeitige Verbesserung der Sputumexpektoration konnte bisher nachgewiesen werden (Mortensen et al., 1991; Braggion et al., 1995; Warnock und Gates, 2015). Anders als in einer früheren Studie von Arias-Llorente et al. (2012), in der die Compliance zu Physiotherapie insbesondere aufgrund des niedrig empfundenen Nutzens gering war, konnte in unserer Befragung ein hoher Stellenwert nachgewiesen werden. Daher wären auch hier große kontrollierte Studien über einen längeren Zeitraum wünschenswert, um eine optimale Ausnutzung der Möglichkeiten verschiedener Physiotherapieformen zu ermöglichen.

Insbesondere vor dem Hintergrund zunehmender Antibiotikaresistenzen in den vergangenen Jahren wird der nichtmedikamentösen Therapie der Mukoviszidose und der hiermit verbundenen Stabilisierung des Gesundheitszustandes in Zukunft eine wichtige Rolle zukommen.

Des Weiteren haben wir in unserem Fragebogen versucht eine „Aufwand- und Nutzen“-Gegenüberstellung der einzelnen medikamentösen Therapieformen zu erstellen. Hier fanden sich ebenfalls interessante Ergebnisse über die subjektiv empfundene Belastung und den Nutzen der Therapieformen. So zeigte sich, dass die inhalative Therapie für die Patienten im Mittel ähnlich belastend ist, wie die intravenöse Therapie, der empfundene Nutzen wird jedoch im Vergleich etwas geringer empfunden. Orale und inhalative Therapie werden als ähnlich nützlich empfunden, die Belastung wird bei der oralen Therapie jedoch als deutlich geringer eingestuft. Es konnte gezeigt werden, dass die Belastung durch die orale Therapie signifikant niedriger eingeschätzt wird, als durch die anderen Therapieformen. Der Nutzen der intravenösen Therapie wurde als signifikant höher angesehen, als der der anderen beiden Therapieformen.

Durch die Langzeitgabe von Tobramycin, als pseudomonaswirksames inhalatives Antibiotikum konnte in einer placebokontrollierten Studie (n = 128) an jugendlichen CF-Patienten sowohl eine Verbesserung der Lungenfunktion als auch des BMI beobachtet werden (Moss, 2002). Diesen Effekt zeigten Ramsey et al. auch für ein größeres Patientenkollektiv (n = 520). Hier wurden Patienten in einem Alter ab 6 Jahren eingeschlossen. Das mittlere Alter lag in beiden Gruppen bei ca. 20 Jahren (Ramsey et al., 1999). VanDevanter et al. zeigten 2010, dass im Rahmen einer akuten Exazerbation binnen weniger Tage intravenöser Antibiotikatherapie eine Verbesserung der Lungenfunktion erreicht werden kann. Nur 2 % der Patienten zeigten unter intravenöser Therapie keine Verbesserung der Lungenfunktion (VanDevanter et al., 2010). Diese Arbeiten beschreiben beispielhaft, durch die schnelle und spürbare Verbesserung der Lungenfunktion, mögliche Begründungen für den hohen Wert für die Verbesserung des Wohlbefindens und den subjektiv empfundenen Nutzen der durchgeführten Therapie.

Unsere Untersuchung konnte zeigen, dass die aus medizinischer Sicht hocheffektive inhalative Therapie das größte Konfliktpotential birgt, da hinsichtlich der medikamentösen Therapien das Verhältnis aus Belastung und Nutzen am schlechtesten eingeschätzt wird. Hieraus ergibt sich eine wichtige Aufgabe in der Kommunikation mit CF-Patienten, um Interventionen zu ermöglichen, welche die belastenden Eigenschaften verringern und die nützlichen Eigenschaften verstärken. Zusammenfassend muss jedoch betont werden, dass bei allen drei medikamentösen Therapieformen der empfundene Nutzen signifikant über der Belastung durch die Therapie liegt, was einen erfreulichen Punkt in der Gesamtbetrachtung der drei medikamentösen Therapieformen darstellt und einen positiven Effekt auf die Adhärenz der Patienten erwarten lässt.

Trotz des hoch bewerteten Nutzens schätzten Patienten, die i.v.-Therapien erhalten, ihre Lebensqualität signifikant schlechter ein, als solche ohne i.v.-Therapie. Dies spiegelt sowohl den oft schlechteren Gesundheitszustand der Patienten mit intravenöser Therapie wieder, lässt sich jedoch auch auf die häufig schwierige Vereinbarkeit von Privatleben und i.v.-Therapie zurückführen, auch wenn bei einem großen Teil der CF-Patienten dank spezieller Applikationssysteme und vorausgegangener Schulung diese als Heim-i.v.-Therapie erfolgen kann. Bereits in früheren Studien konnte gezeigt werden, dass eine niedrige *FEV1* einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben kann (Goldbeck et al., 2003). Dieser Faktor lässt sich in unserem Fragebogen nicht suffizient darstellen, da der Fragebogen anonym beantwortet wurde und die Angaben durch die Patienten selbst sehr lückenhaft waren. Da im ersten Teil dieser Arbeit gezeigt werden konnte, dass Patienten mit häufiger intravenöser Therapie auch die Patienten mit häufig schlechter Lungenfunktion sind, steht auch unser Ergebnis in voller Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Goldbeck.

Sawicki et al. beschrieben bereits 2009, bei erwachsenen CF-Patienten die steigende Belastung durch alle drei Therapieformen bei steigender Anzahl der Anwendungen (Sawicki et al., 2009). Dies ist mit unseren Beobachtungen vereinbar, jedoch hatten außer der intravenösen Therapie weder eine andere medikamentöse oder nichtmedikamentöse Therapieform noch das Auftreten von Nebenwirkungen einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität.

Obwohl es zu einer scheinbaren Einschränkung der Lebensqualität führt, ist in diesem Kontext bemerkenswert, dass 47 % unserer Befragten regelmäßig von sich aus darum baten, eine intravenöse Therapie zu erhalten. Insbesondere die angegebenen Gründe, wie die Erhaltung guter Lungenfunktionswerte und die prophylaktische Gabe vor wichtigen Lebensereignissen zeigt den hohen, auch subjektiv empfundenen Nutzen der Behandlung im Alltag der an Mukoviszidose Erkrankten. Dieses Ergebnis weist drauf hin, wie wichtig es ist, diese Aspekte in der Therapieplanung mit den Patienten zu besprechen und ihnen das nötige Augenmerk zukommen zu lassen.

7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation werden zunächst Einflussfaktoren auf die Lungenfunktion erwachsener Mukoviszidosepatienten dargestellt. Nachfolgend werden mittels selbst erstellten Fragebogens erhobene Daten zu Belastung und Nutzen durch die verschiedenen Therapiezweige analysiert.

Der erste Teil umfasst eine retrospektive Datenanalyse der Lungenfunktionswerte erwachsener Mukoviszidosepatienten der Universitätsklinik Halle (Saale). Hierfür wurden über einen jeweils zusammenhängenden Fünfjahreszeitraum zwischen den Jahren 2009 und 2015 Lungenfunktionswerte und mögliche Einflussfaktoren von 47 Patienten erhoben. Die Altersspanne reichte von 24 bis 74 Jahren. Im Mittel waren die Patienten 37,4 Jahre alt. Sowohl die Bestwerte als auch Verlaufswerte der *FEV1*, *MEF25*, *FVC* und des *Tiffeneau*-Index wurden ausgewertet. Zudem wurden die Gruppen nach Vorliegen physiologischer Lungenfunktionswerte und nach klinisch relevantem Lungenfunktionsabfall der *FEV1* und *MEF25* im Beobachtungszeitraum eingeteilt.

Ziel der Analyse war es zu zeigen, ob sich aus der Literatur bekannte Einflussgrößen in unserem Patientenkollektiv bestätigen lassen und ob sich weitere Faktoren finden lassen, die die Lungenfunktion beeinflussen. Zudem sollten ergänzend zur *FEV1*, die in den meisten Studien als Lungenfunktionsparameter ausgewertet wurde, weitere klinisch relevante Lungenfunktionswerte (*FVC*, *MEF25*, *Tiffeneau-Index*) in die Auswertung einbezogen werden.

In unserer Auswertung zeigten sich vornehmlich signifikante Zusammenhänge der Einflussfaktoren zu den jeweiligen Bestwerten der Lungenfunktionswerte. Während die Häufigkeit der verabreichte Antibiotikatherapie, die Exazerbationshäufigkeit sowie die Jahre seit Erstdiagnose erwartungsgemäß signifikante Einflussgrößen darstellten, zeigten der Keimstatus sowie assoziierte Begleiterkrankungen überraschenderweise keinen starken Effekt auf die Lungenfunktion. Dies ist möglicherweise auf die kleine Fallzahl sowie den kurzen Beobachtungszeitraum zurückzuführen. Nur einzelne Faktoren konnten signifikante Unterschiede im Bezug zu den Verlaufsparemtern darstellen. Insgesamt erreichte unser Patientenkollektiv höhere Lungenfunktionswerte als Patienten in vergleichbaren Studien. Dies ließ sich auf den durch uns verwendeten Bestwert zurückführen. Hierdurch kann der Leistungsstand der Lunge besser als durch zufällige Einzelwerte dargestellt werden, da er weniger anfällig für Einflüsse durch Exazerbationen ist.

Aufgrund immer potenterer Medikamente wird die Prognose von Mukoviszidosepatienten verbessert. Trotzdem ist weiterhin eine komplexe, zeitaufwendige Therapie erforderlich, häufig auf Kosten der Lebensqualität.

Im zweiten Teil der Arbeit sollten daher mittels selbst erstellten Fragebogens Daten über die Lebensqualität, den subjektiv empfundenen Nutzen und die Belastung durch die Therapien erhoben werden. Auch die daraus resultierende Therapietreue wurde beleuchtet. Es wurden sowohl Fragen zur medikamentösen als auch nichtmedikamentösen Therapie gestellt. Der Fragebogen wurde von 23 Patienten der Mukoviszidoseambulanz der Universitätsklinik Halle (Saale) ausgefüllt.

Bisher bekannte und standardisierte Fragebögen sind häufig umfangreich und in der klinischen Routine nur schwer anwendbar. In unserer Befragung sollte die Belastung anhand weniger Fragen durch die Mukoviszidosepatienten subjektiv eingeschätzt und der Nutzen durch die verschiedenen Therapiezeige bewertet werden. Auf dieser Grundlage sollte analysiert werden, wie sich die Therapiebelastung auf die Adhärenz auswirkt. Unser Ziel war es Fragetypen zu etablieren, die unter Zuhilfenahme von visuellen Analogskalen die Einschätzung vereinfachen und für alle Patienten verständlich und problemlos zu beantworten sind.

Zunächst konnte die umfangreiche medikamentöse Therapie dargestellt werden, die bei einer Vielzahl der Patienten aus einer Kombination aus oraler, inhalativer und intravenöser Therapie besteht. Wir konnten zeigen, dass diese hohe Belastung häufig, insbesondere bei berufstätigen Patienten (bzw. Patienten in Ausbildung), in einer verminderten Adhärenz mündet.

Zur Frage der Belastung ergaben sich für die inhalative und die intravenöse Therapie ähnlich hohe Werte, der subjektiv empfundene Nutzen für die intravenöse Therapie wurde jedoch höher eingeschätzt. Orale und inhalative Therapie erreichten vergleichbare Werte in Bezug auf den empfundenen Nutzen. Die orale Therapie wird jedoch im Vergleich zur inhalativen als auch zur intravenösen Therapie als signifikant weniger belastend bewertet. In allen Fällen überstieg der subjektiv empfundene Nutzen die Belastung signifikant.

Die nichtmedikamentösen Therapien, Physiotherapie und Sport konnten das Wohlbefinden der Mukoviszidosepatienten ebenso gut steigern wie die orale und inhalative Therapie. Insbesondere in Zeiten zunehmender Antibiotikaresistenzen ist dies ein wichtiger Faktor, der neben der medikamentösen Therapie eine der drei Therapiesäulen darstellt und in der Arzt-Patienten-Kommunikation entsprechend beachtet werden sollte.

Zusammenfassend gibt diese Arbeit einen Überblick über Einflussgrößen auf die Lungenfunktion, den wichtigsten Prognosefaktor für Mukoviszidosepatienten und vergleicht unsere Ergebnisse mit den aus der Literatur bekannten Daten. Darüber hinaus konnten wir die hohe Belastung darstellen, die erforderlich ist, um die Lungenfunktion zu erhalten und identifizierten Physiotherapie und Sport als potentes Mittel, um, neben dem positiven Effekt auf die Lungenfunktion, das Wohlbefinden von Mukoviszidosepatienten in Ergänzung zur medikamentösen Therapie zu verbessern.

8 Literaturverzeichnis

Abbott J, Dodd M, Bilton D, Webb AK (1994) Treatment compliance in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 49:115-120.

Ahlgren HG, Benedetti A, Landry JS, Bernier J, Matouk E, Radzioch D, Lands LC, Rousseau S, Nguyen D (2015) Clinical outcomes associated with *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* airway infections in adult cystic fibrosis patients. *BMC Pulm Med* 21:15-67.

Andersen DH (1938) Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis Child* 56:344-99.

Andreasson B, Jonson B, Kornfalt R, Nordmark E, Sandstorm S (1987) Long-term effects of physical exercise on working capacity and pulmonary function in cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand* 76:70-5.

Arias-Llorente RP, Garcia CB, Martín JJD. The importance of adherence and compliance with treatment in cystic fibrosis. INTECH Open Access Publisher, 2012.

Baldwin DR, Hill AL, Peckham DG, Knox AJ (1994) Effect of addition of exercise to chest physiotherapy on sputum expectoration and lung function in adults with cystic fibrosis. *Respir Med* 88:49-53.

Balfour-Lynn IM (2003) Asthma in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 96:30-34.

Balfour-Lynn IM, Elborn JS (2002) "CF asthma": What is it and what do we do about it? *Thorax* 57:742-8.

Beaudoin N, Bouvet GF, Coriati A, Rabasa-Lhoret R, Berthiaume Y (2017) Combined Exercise Training Improves Glycemic Control in Adult with Cystic Fibrosis. *Med Sci Sports Exerc* 49:231-237.

Bedrossian CW, Greenberg SD, Singer DB, Hansen JJ, Rosenberg HS (1976) The lung in cystic fibrosis. A quantitative study including prevalence of pathologic findings among different age groups. *Hum Pathol* 7:195-204.

Blumer JL, Saiman L, Konstan MW, Melnick D (2005) The efficacy and safety of meropenem and tobramycin vs ceftazidime and tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Chest* 128:2336-46.

Braggion C, Cappelletti LM, Cornacchia M, Zanolla L, Mastella G (1995) Short-term effects of three chest physiotherapy regimens in patients hospitalized for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis: A cross-over randomized study. *Pediatr Pulmonol* 19:16-22.

Bucks RS, Hawkins K, Skinner TC, Horn S, Seddon P, Horne R (2009) Adherence to treatment in adolescents with cystic fibrosis: The role of illness perceptions and treatment beliefs. *J Pediatr Psychol* 34:893-902.

Chin CL, Manzel LJ, Lehmann EE, Humlicek AL, Shi L, Starner TD, Denning GM, Murphy TF, Sethi S, Look DC (2005) *Haemophilus influenzae* from patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation induce more inflammation than colonizers. *Am J Respir Crit Care Med* 172:85-91.

- Cogen J, Emerson J, Sanders DB, Ren C, Schechter MS, Gibson RL, Morgan W, Rosendeld M (2015) Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 50:763-70.
- Collins MS, Abbott MA, Wakefield DB, Lapin CD, Drapeau G, Hopfer SM, Greenstein RM, Cloutier MM (2008) Improved pulmonary and growth outcomes in cystic fibrosis by newborn screening. *Pediatr Pulmonol* 43:648–655.
- Conway SP, Pond MN, Hamnett T, Watson A (1996) Compliance with treatment in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 51:29-33.
- Corey M, Edwards L, Levison H, Knowles M (1997) Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 131:809-814.
- Criée CP, Baurr X, Berdel D, Bösch D, Gappa M, Haidl P, Husemann K, Joerres RA, Kabitz HJ, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Merget R, Mitfessel H, Nowak D, Ochmann U, Schürmann W, Smith HJ, Sorichter S, Voshaar T, Worth H (2015) Standardization of spirometry: 2015 update. *Pneumologie* 69:147-164.
- Crosby DL, Adappa ND (2014) What is the optimal management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 22:42-6.
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, Annual Data Report 2016. <https://www.cff.org/research/researcher-resources/patient-registry/2016-patient-registry-annual-data-report.pdf> (abgerufen: 14.12.2019)
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, Annual Data Report 2017. <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf> (abgerufen 14.12.2019)
- Cystic Fibrosis Trust, Antibiotic treatment for cystic fibrosis: report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group (2009), Third edition. www.cysticfibrosis.org.uk/media/documents/the-work-we-do/care-consensus-docs-with-new-address/Fanitbiotic-treatment.ashx%3Fla%3Den&usg=AOvVaw1M_NKIPXMenFuvJ7YS-fq (abgerufen 14.12.2019)
- Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C (2011) Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2:29-36.
- Dodd ME, Webb AK (2000) Understanding non-compliance with treatment in adults with cystic fibrosis. *J R Soc Med* 93:2–8.
- Dupuis A, Keenan K, Ooi CY, Dorfman R, Sontag MK, Naehrlich L, Castellani C, Strug LJ, Rommens JM, Gonska T (2016) Prevalence of meconium ileus marks the severity of mutations of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene. *Genet Med* 18:333-40.
- Durno C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui LC, Durie P (2002) Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology* 123:1857-64.
- Dwyer TJ, Alison JA, McKeough ZJ, Daviskas E, Bye PTP (2011) Effects of exercise on respiratory flow and sputum properties in patients with cystic fibrosis. *Chest* 139:870-877.
- Elborn JS, Bell SC (1996) Nutrition and survival in cystic fibrosis. *Thorax* 51:971-2.

Emerson J, Rosendeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL (2002) Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 34:91-100.

Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, Hoffmann G, Laessig RH, Splaingard ML (2001) Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics* 107:1-13.

Gemeinsamer Bundesausschuss: Kinder-Richtlinie: Formale und inhaltliche Überarbeitung (Neustrukturierung) - Neufassung (2016) BAnz AT 18.08.2016 B1. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2287/2015-06-18_2015-08-20_2016-05-19_2016-07-07_Kinder-RL_Neustrukturierung_Neufassung_konsolidiert_BAnz.pdf

Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Rosenfeld M, Yunker A, Hamblett N, Accurso F, Dovey M, Hiatt P, Konstan MW, Moss R, Retsch-Bogart G, Wagener J, Waltz D, Wilmott R, Zeitlin PL, Ramsey B (2003) Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 167:841-9.

Goldbeck L, Schmitz TG, Buck C (1999) Lebensqualität von Jugendlichen und Erwachsenen mit Mukoviszidose. *Monatsschr Kinderheilkd* 147:823-829.

Goldbeck L, Schmitz TG, Henrich G, Herschbach P (2003) Questions on life satisfaction for adolescents and adults with cystic fibrosis: Development of a disease-specific questionnaire. *Chest* 123: 42-8.

Goldbeck L, Zerrer S, Schmitz TG (2007) Monitoring quality of life in outpatients with cystic fibrosis: Feasibility and longitudinal results. *J Cyst Fibros* 6:171-8.

Harun SN, Wainwright C, Klein K, Hennig S (2016) A systematic review of studies examining the rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Respir Rev* 20:55-66.

Hebestreit A, Kersting U, Basler B, Jeschke R, Hebestreit H (2001) Exercise inhibits epithelial sodium channels in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 164:443-6.

Hirche TO, Loitsch S, Smaczny C, Mallinckrodt C, Wagner TOF (2006) Zystische Fibrose. *Pneumologie* 3:325-339.

Hirche TO, Wagner TOF (2013) Update Mukoviszidose. Hirche TO, Wagner TOF (Hrsg.), Band 6, Auflage 1. Stuttgart / New York: Georg Thieme Verlag.

Huttegger I, Cramer R, Eichler I, Mueller FM, Lindemann H, Griese M (2006) Die allergisch-bronchopulmonale Aspergillose bei zystischer Fibrose. *Monatsschr Kinderheilkd* 154: 1003-1014.

Ievers CE, Brown RT, Drotar D, Caplan D, Pishevar BS, Lambert RG (1999) Knowledge of physician prescriptions and adherence to treatment among children with cystic fibrosis and their mothers. *J Dev Behav Pediatr* 20:335-43.

Jarad NA, Higgs S, Jeffcote T, Giles K (2005). Factors associated with reduced FEV1 in adult patients with cystic fibrosis in a relatively affluent area. *Chron Respir Dis* 2:133-7.

Junge S, Görlich D, den Reijer M, Wiedemann B, Tümmler B, Ellemunter H, Dübbbers A, Küster P, Ballmann M, Koerner-Rettberg C, Große-Onnebrink J, Heuser E, Sextro W, Mainz JG, Hammermann J, Riethmueller J, Graepler-Mainka U, Staab D, Wollschläger B, Szczepanski R, Schuster A, Tegtmeyer FK, Sutharsan S, Wald A, Nofer JR, van Wamel W, Becker K, Peters G, Kahl BC (2016) Factors associated with worse lung function in cystic fibrosis patients with persistent staphylococcus aureus. *PloS One*. Bd 11 Article e0166220.

Henriksson G, Westrin KM, Karpati F, Wikstroim AC, Stierna P, Hjelte L (2002) Nasal Polyps in Cystic Fibrosis: Endoscopic Study With Nasal Lavage Fluid Analysis. *Chest* 121:40-47.

Kerem E, Corey M, Kerem BS, Rommens J, Markiewicz D, Levison H, Tsui LC, Durie P (1990) The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis-analysis of the most common mutation (delta F508). *N Engl J Med* 323:1517-22.

Kerem E, Reisman C, Canny GJ, Levison H (1992) Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 326:1187-91.

Kerem E, Viviani L, Zolin A, MacNeill S, Hatziaogorou E, Ellemunter H, Drevinek P, Gulmans V, Krivec U, Olesen H (2014). Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: Analysis of the ECFS patient registry. *Eur Respir J* 43:125-33.

Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DW (1995) Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1075-82.

Kirkby S, Novak K, McCoy K (2009) Update on antibiotics for infection control in cystic fibrosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 7:967-80.

Klijn PHC, Oudshoorn A, Van Der Ent CK, Van Der Net J, Kimpen JL, Helders PJM (2004) Effects of anaerobic training in children with cystic fibrosis: A randomized controlled study. *Chest* 125:1299-305.

Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, Stokes DC, Wohl ME, Wagener JS, Regelman WE, Johnson CA (2007) Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 151:134-9.

Konstan MW, Wagener JS, VanDevanter DR, Pasta DJ, Yegin A, Rasouliyan L, Morgan WJ (2012) Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 11:405-11.

Laguna TA, Nathan BM, Moran A (2010) Managing diabetes in cystic fibrosis. *Diabetes Obes Metab* 12:858-64.

Latchford G, Duff A, Quinn J, Conway S, Conner M (2009) Adherence to nebulised antibiotics in cystic fibrosis. *Patient Educ Couns* 75:141-4.

Ledger SJ, Douglas H, Sarria Jaramillo L, Rayner P, Aurora P, Main E (2016a) INSPIRE-CF: Levels of participation of children with cystic fibrosis randomised to a 24-month weekly supervised exercise intervention. *J Cyst Fibros* 15:1-50.

Ledger SJ, Wade A, Douglas H, Sarria Jaramillo L, Rayner P, Goldman A, Giardini A, Ammani Prasad S, Aurora P, Main E (2016b) Interim results for INSPIRE-CF: A 24-month randomised trial evaluating effects of a weekly exercise intervention for children with cystic fibrosis. *J Cyst fibros* 15:51-120.

- Liou, TG, Elkin EP, Pasta DJ, Jacobs JR, Konstan MW, Morgan WJ, Wagener JS (2010) Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 9:250-6.
- Mainz JG, Gerber A, Arnold C, Baumann J, Baumann I, Koitschev A (2015) Rhinosinusitis bei Mukoviszidose. *HNO* 63: 809-820.
- Mérelle ME, Schouten JP, Gerritsen J, Dankert-Roelse JE (2001) Influence of neonatal screening and centralized treatment on long-term clinical outcome and survival of CF patients. *Eur Respir J* 18:206-15.
- Moorcroft AJ, Dodd ME, Morris J, Webb AK (2004) Individualised unsupervised exercise training in adults with cystic fibrosis: a 1 year randomised controlled trial. *Thorax* 59:1074-1080.
- Mortensen J, Falk M, Groth S, Jensen C (1991) The effects of postural drainage and positive expiratory pressure physiotherapy on tracheobronchial clearance in cystic fibrosis. *Chest* 1991 100:1350-7.
- Moss, RB (2002) Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest* 121:55-63.
- Mueller FM, 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 TO; Hogardt M, Huttegger I, Illing S, Koitschev A; Kohlhäufel M, Mahlberg R; Mainz JG, Möller A, Pfeiffer-Auler S; Puderbach M, Riedler J; Schulte-Hubbert B; Schwarz C, Sedlacek L, Sitter H, Smaczny C, Staab D; Tümmler B, Vonberg RP; Wagner TOF; Zerlik J (2017) S3 - Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. 026-022 – S3-Leitlinie: Lungenerkrankung bei Mukoviszidose – Modul 1.
- Naehrig S, Chao CM, Naehrlich L (2017) Cystic fibrosis – diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2017 114:564-74.
- Naehrlich L, Burkhardt M, Wiese B (2016) Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2015.
- Naehrlich L, Burkhardt M, Wiese B (2017) Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016.
- Naehrlich L, Stuhmann-Spangenberg M, Barben J, Bargon J, Blankenstein O, Bremer W, Brunsmann F, Buchholz T, Ellemunter H, Fusch C, Gembruch U, Hammermann J, Jacobeit 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 “ unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrischen Pneumologie. (AWMF 026-023).
- Narayanan S, Mainz JG, Gala S, Tabori H, Grosseohme D (2017) Adherence to therapies in cystic fibrosis: a targeted literature review. *Expert Rev Respir Med* 11(2):129-145.
- Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF (1992) The Prognostic Value of Exercise Testing in Patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 327:1785-8.
- O’Sullivan BP, Baker D, Leung KG, Reed G, Baker SS, Borowitz D (2013) Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 162:808-812.
- Olszowiec-Chlebna M, Koniarek-Maniecka A, Stelmach W, Smejda K, Jerznska J, Majak P, Bialas M, Stelmach I (2016) Predictors of deterioration of lung function in Polish children with cystic fibrosis. *Arch Med Sci* 12:402-7.

- Pierce R (2005) Spirometry: an essential clinical measurement. *Aust Fam Physician* 34:535-9.
- Pillariseti N, Williamson E, Linnane B, Skoric B, Robertson CF, Robinson P, Massie J, Hall GL, Sly P, Stick S, Ranganathan S (2011) Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 184:75-81.
- Pletz MW, Sauer-Heilborn A, Koehnlein T, Seidler U, Lamprecht G (2010) Cystic fibrosis in adults. *Internist (Berl)* 51:277-288.
- Pressler T, Bohmova C, Conway S, Dumicus S, Hielte L, Høiby N, Kollberg H, Tümmler B, Vavrova V (2011) Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection definition: EuroCareCF Working Group report. *J Cyst Fibros*. 2:S75-8.
- Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M (2005) Development and validation of the cystic fibrosis questionnaire in the United States: A health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest*. 128:2347-54.
- Radtke T, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S (2017) Physical exercise training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD002768.
- Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, Vasiljey KM, Borowitz D, Bowman CM, Marshall BC, Marshall S, Smith AL (1999) Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med* 340:23-30.
- Ratjen FA (2009) Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respir Care* 54:595-605.
- Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G (2010) Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax* 65:286-91.
- Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M (2001) Cystische Fibrose. Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M (Hrsg.) Berlin / Heidelberg: Springer Verlag.
- Robertson J, Macdonald K (2010) Prevalence of bone loss in a population with cystic fibrosis. *Br J Nurs* 19:636-9.
- Rodman DM, Polis JM, Heltshe SL, Sontag MK, Chacon C, Rodman RV, Brayshaw SJ, Huitt GA, Iseman MD, Saavedra MT, Taussig LM, Wagener JS, Accurso FJ, Nick JA (2005) Late diagnosis defines a unique population of long-term survivors of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 171(6):621-6.
- Rosenbluth DB, Wilson K, Ferkol T, Schuster DP (2004) Lung function decline in cystic fibrosis patients and timing for lung transplantation referral. *Chest* 126:412-9.
- Rosenstein BJ, Cutting GR (1998) The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 132:589-95.
- Sakano E, Ribeiro AF, Barth L, Neto AC, Ribeiro JD (2007) Nasal and paranasal sinus endoscopy, computed tomography and microbiology of upper airways and the correlations with genotype and severity of cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 71:41-50.
- Sanders DB, Bittner RCL, Rosenfeld M, Redding GJ, Goss CH (2011) Pulmonary exacerbations are associated with subsequent FEV1 decline in both adults and children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 46:393-400.

Sanders DB, Li Z, Laxova A, Rock MJ, Levy H, Collins J, Ferec C, Farrell PM (2014) Risk factors for the progression of cystic fibrosis lung disease throughout childhood. *Ann Am Thorac Soc* 11:63-72.

Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM (2009) High treatment burden in adults with cystic fibrosis: Challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros* 8:91-6.

Schaedel C, de Monestrol I, Hjelte L, Johannesson M, Kornfält R, Lindblad A, Strandvik B, Wahlgren L, Holmberg L (2002). Predictors of deterioration of lung function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 33:483-91.

Schmitz TG, Henrich G, Goldbeck L (2006) Alters- und geschlechtsbezogene Betrachtung der Lebensqualität bei Mukoviszidose. *Klin Padiatr* 218:7-12.

Schneiderman-Walker J, Pollock SL, Corey M, Wilkes DD, Canny GJ, Pedder L, Reisman JJ (2000) A randomized controlled trial of a 3-year home exercise program in cystic fibrosis. *J Pediatr* 136:304-10.

Schneiderman JE, Wilkes DL, Atenafu EG, Nguyen T, Wells GD, Alarie N, Tullis E, Lands LC, Coates AL, Corey M, Ratjen F (2014) Longitudinal relationship between physical activity and lung health in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 43:817-23.

Schwarz C (2013). Arzneimitteltherapie der zystischen Fibrose (Mukoviszidose). *Arzneimitteltherapie*, 31: 80–88.

Schwarz C, Düesberg U, Bend J, Schulte-Hubbert B, van Koningsbruggen-Rietschel S, Bremer W, Hammermann J, Illing S, Jung A, Mainz J, Rietschel E, Schmidt S, Sedlacek L, Smaczny C, Tümmler B, Wielpütz OM, Abele-Horn M, Baumann I, Brunsmann F, Dieninghoff D, Eickmeier O, Ellemunter H, Fischer R, Grosse-Onnebrink J, Hebestreit H, Hogardt M, Hügel C, Hug M, Kahl B, Koitschev A, Luuebke M, Mahlberg R, Mattner F, Mehl A, Möller A, Mücke-Borowski C, Nüßlein T, Puderbach M, Renner S, Ringshausen F, Sitter H, Vonberg R, Wollschläger B, Wilkens H, Zerlik J (2017) S3-Leitlinie: Lungenerkrankung bei Mukoviszidose, Modul 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*. 020-018 - S3-Leitlinie: Lungenerkrankung bei Mukoviszidose – Modul 2.

Selvadurai HC, Blimkie CJ, Meyers N, Mellis CM, Cooper PJ, Van Asperen PP (2002) Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 33:194-200.

Sens B, Stern M (2013) *Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012*. Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen, Hannover.

Smaczny C, Born T, Wagner TOF (2012) Notfälle bei erwachsenen Mukoviszidosepatienten. *Int (Berl.)* 53:575-584.

Smith JJ, Travis SM, Greenberg EP, Welsh MJ (1996) Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell* 85:229-36.

Starner TD, Zhang N, Kim GH, Apicella MA, McCray PB (2006) *Haemophilus influenzae* forms biofilms on airway epithelia: Implications in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 174:213-20.

Stern M, Ellemunter H, Palm B, Posselt HG, Smaczny C (2011) Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) (AWMF: 068/020).

- Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, Denning DW, Cramer R, Brody AS, Light M, Skov M, Maish W, Mastella G (2003) Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 37:225-64.
- Sweezey NB, Ratjen F (2014) The cystic fibrosis gender gap: Potential roles of estrogen. *Pediatr Pulmonol* 49:309-17.
- Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, Döring G (2005) Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 26:458-61.
- Taylor-Robinson D, Whitehead M, Diderichsen F, Olesen HV, Pressler T, Smyth RL, Diggle P (2012) Understanding the natural progression in %FEV1 decline in patients with cystic fibrosis: a longitudinal study. *Thorax* 67:860-6.
- Thomas J, Cook DJ, Brooks D (1995) Chest physical therapy management of patients with cystic fibrosis: A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 151:846-50.
- Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, Williams J, Hiatt P, Gibson RL, Spencer T, Orenstein D, Chatfield BA, Froh DK, Burns JL, Rosenfeld M, Ramsey BW (2011) Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 165:847-56.
- Twiss J, Stewart AW, Byrnes CA (2006) Longitudinal pulmonary function of childhood bronchiectasis and comparison with cystic fibrosis. *Thorax* 61:414-8.
- Vandenbranden SL, McMullen A, Schechter MS, Pasta DJ, Michaelis RL, Konstan MW, Wagener JS, Morgan WJ, McColley SA (2012) Lung function decline from adolescence to young adulthood in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 47:135-43.
- VanDevanter DR, O'Riordan MA, Blumer JL, Konstan MW (2010) Assessing time to pulmonary function benefit following antibiotic treatment of acute cystic fibrosis exacerbations. *Respir Res* 11:137.
- Wagener JS, Headley AA (2003) Cystic fibrosis: current trends in respiratory care. *Respir Care* 48:234-45.
- Warnock L, Gates A (2015) Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD001401.
- Welsh L, Robertson CF, Ranganathan SC (2014) Increased rate of lung function decline in Australian adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 49:873-7.
- Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J (2002) Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: A randomised trial. *Thorax* 57:212-6.
- Zielenski J (2000) Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration* 67:117-33.

9 Thesen

1. Für etwa 90% der CF-Patienten stellt der progrediente Lungenfunktionsverlust die prognosebestimmende Organmanifestation dar. Wir haben die Bestwerte sowie die Verlaufparameter der *FEV1*, *MEF25*, *FVC* und des *Tiffeneau*-Index untersucht. Der jeweilige Bestwert stellt die Leistungsfähigkeit der Lunge am besten dar.
2. Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose sowie die Mutation hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Lungenfunktion. Die Jahre seit Erstdiagnose waren negativ mit allen Bestwerten korreliert. Das Patientenalter wirkte sich signifikant auf den Bestwert der *FVC* sowie den Bestwert und den Verlauf der *MEF25* aus.
3. Patienten mit niedrigeren Lungenfunktionsbestwerten sowie einem schlechteren Verlauf der *FEV1* und des *Tiffeneau*-Index erhielten mehr intravenöse Antibiotikatherapie. Ein niedriger Bestwert der *MEF25* sowie ein schnellerer Abfall des *Tiffeneau*-Index hatten eine vermehrte orale Antibiotikatherapie zur Folge. Die Exazerbationshäufigkeit wirkte sich signifikant auf alle Bestwerte, nicht aber auf den Lungenfunktionsverlauf aus.
4. Die chronische *P.-aeruginosa*-Besiedelung wirkte sich negativ auf den Bestwert des *Tiffeneau*-Index sowie auf das Erreichen physiologischer *MEF25*-Werte aus. Eine *S.-aureus*-Besiedelung hatte negativen Einfluss auf den Verlauf der *MEF25*. Patienten mit *H. influenzae* hatten höhere Bestwerte der *MEF25* und erreichten physiologische Bestwerte der *FEV1* und *MEF25* häufiger als Patienten ohne Besiedelung mit diesem Keim.
5. Der Einfluss von Begleiterkrankungen auf die Lungenfunktion konnte in unserer Untersuchung nur in Einzelfällen nachgewiesen werden. Ein DIOS beschleunigte den Abfall der *FEV1*, die Polyposis nasi milderte den Verlauf der *FEV1* und der *MEF25*.
6. Unser selbst erstellter, kurzer Fragebogen bestätigt die hohe Therapiebelastung von CF-Patienten. Eine Berufstätigkeit wirkt sich negativ auf die ohnehin niedrige Adhärenz aus.
7. Trotz der hohen Belastung übersteigt der subjektiv empfundene Nutzen sowohl bei der intravenösen als auch bei der oralen und inhalativen Therapie die empfundene Belastung. Die intravenöse Therapie wird von unseren Patienten zwar einerseits als am stärksten belastend eingeschätzt, andererseits wird jedoch auch der Nutzen am höchsten bewertet.
8. Nach Einschätzung unserer Patienten lässt sich das Wohlbefinden durch alle Therapieformen effektiv steigern. Auch nichtmedikamentöse Therapieformen erreichten ähnlich hohe Werte wie die orale und inhalative Antibiotikatherapie. Lediglich die intravenöse Therapie erreichte signifikant höhere Werte.
9. Unsere Arbeit konnte im Wesentlichen die aus der Literatur bekannten Einflussfaktoren auf die Lungenfunktion von CF-Patienten bestätigen, auch wenn für einzelne Faktoren, möglicherweise aufgrund zu kleiner Fallzahlen und eines zu kurzen Untersuchungszeitraumes der erwartete Zusammenhang nicht nachgewiesen werden konnte.

Erklärung zur Selbstständigkeit und zu früheren Promotionsverfahren

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.



Maximilian Clemens Otterbach

Oldenburg, den 20.02.2021

Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen, bzw. eine Promotion begonnen habe.



Maximilian Clemens Otterbach

Oldenburg, den 20.02.2021

Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.



Maximilian Clemens Otterbach

Oldenburg, den 20.02.2021

Danksagung

An dieser Stelle möchte all den Personen meinen Dank aussprechen, die mich im Rahmen dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Wollschläger, die mit mir das Thema der Arbeit entwickelt hat und mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Für die vielen Stunden, Treffen und Telefonate danke ich ihr sehr.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Professor Schmidt bedanken, der mir ebenfalls eine große Hilfe bei der Erstellung der Dissertation war. Nicht zuletzt durch seine vielen Ratschläge konnten wir einige Schwierigkeiten aus der Welt schaffen. Des Weiteren möchte ich Frau Behl danken, die mir insbesondere bei den schwierigen Fragen zur Statistik immer eine Hilfe war.

Meiner Familie danke ich für die Geduld und die vielen ermutigenden Worte während des Studiums und während der Arbeit an dieser Dissertation.