

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im  
Dr. von Haunerschen Kinderspital der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Professor Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

**Retrospektive Auswertung eines neuen Therapie-Schemas  
bei allergisch-bronchopulmonaler Aspergillose  
für Patienten mit Zystischer Fibrose**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Alessa Sue Schmautz  
aus  
München  
2022

## II

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Griese

Mitberichterstatter: PD Dr. Katrin Milger-Kneidinger  
PD Dr. Sandra Frank

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Florian Gothe

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 31.03.2022

## Inhaltsverzeichnis

---

Inhaltsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1 Einleitung.....	- 1 -
1.1 Zystische Fibrose.....	- 1 -
1.2 Keimbesiedlung bei Zystischer Fibrose.....	- 4 -
1.3 Aspergillus fumigatus-assoziierte Erkrankungen.....	- 5 -
1.4 Allergisch-bronchopulmonale Aspergillose.....	- 7 -
2 Zielsetzung.....	- 11 -
3 Material und Methoden.....	- 12 -
3.1 Studiendesign.....	- 12 -
3.2 Auswahl der Patientenkohorte.....	- 13 -
3.3 Auswahl der Kontrollgruppe.....	- 16 -
3.4 Diagnosekriterien der ABPA.....	- 17 -
3.5 Überwachung der Medikamentenspiegel der Azole.....	- 18 -
3.6 Beurteilung der Lungenfunktion im kurz- und langfristigen Verlauf.....	- 18 -
3.7 Beurteilung der langfristigen Folgen der ABPA-Therapie.....	- 19 -
3.8 Statistische Auswertung.....	- 19 -
4 Ergebnisse.....	- 21 -
4.1 Patientenkohorte und Kontrollgruppe.....	- 21 -
4.2 Episoden einer allergisch-bronchopulmonalen Aspergillose.....	- 22 -
4.3 ABPA-Behandlungsschema der CHA.....	- 24 -
4.4 Kurzfristige Erholung der Lungenfunktion nach ABPA.....	- 25 -
4.5 Langfristiger Verlauf der Lungenfunktion nach ABPA.....	- 27 -

## IV

4.6	Negative Auswirkungen der ABPA-Therapie .....	- 30 -
4.7	ABPA-Rezidive .....	- 33 -
4.7.1	Überwachung der Azol-Spiegel.....	- 35 -
4.7.2	Risikofaktoren eines ABPA-Rezidivs .....	- 36 -
5	Diskussion .....	- 38 -
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	- 38 -
5.2	Behandlungsmethoden der ABPA bei Zystischer Fibrose.....	- 39 -
5.3	Kritische Würdigung der Ergebnisse .....	- 41 -
5.4	Limitationen und methodische Einschränkungen.....	- 46 -
5.5	Ausblick.....	- 48 -
6	Zusammenfassung .....	- 50 -
	Literaturverzeichnis.....	- 51 -
	Danksagung.....	- 63 -
	Curriculum vitae.....	- 64 -
	Eidesstattliche Versicherung .....	- 65 -

## Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 1: Diagnosekriterien der ABPA nach (67). .....	- 9 -
Tabelle 2: Grenzwerte des t-IgEs. ....	- 14 -
Tabelle 3: Charakteristika der Patienten- und Kontrollkohorte bei Studienbeginn. ....	- 22 -
Tabelle 4: Charakteristika der behandelten ABPA-Episoden. ....	- 24 -
Tabelle 5: Nebenwirkungen der Therapie mit Prednisolon. ....	- 31 -
Tabelle 6: Nebenwirkungen der Therapie mit Prednisolon, getrennt analysiert nach pädiatrischen (unter 18 Jahren) und erwachsenen Patienten. ....	- 32 -
Tabelle 7: Nebenwirkungen der Therapie mit Prednisolon, getrennt analysiert nach männlichen und weiblichen Patienten. ....	- 32 -
Tabelle 8: Potenzielle Risikofaktoren eines ABPA-Rezidivs. ....	- 37 -

## Abbildungsverzeichnis

---

Abbildung 1:	Mutationsklassen des CFTR-Gens nach (12). . . . .	- 2 -
Abbildung 2:	Häufigkeiten verschiedener Komplikationen (ohne exokrine Pankreasinsuffizienz) von CF-Patienten in Deutschland 2017. . . . .	- 3 -
Abbildung 3:	Einzelne Schritte in der Pathogenese der ABPA nach (54). . . . .	- 8 -
Abbildung 4:	Schematische Darstellung zur Auswahl der Patientenkohorte. . . . .	- 15 -
Abbildung 5:	Kriterien zur Auswahl der Kontrollgruppe. . . . .	- 16 -
Abbildung 6:	Behandlungsschema der ABPA. . . . .	- 25 -
Abbildung 7:	Erholung der Lungenfunktion im ersten Jahr nach Diagnose der ABPA. . . . .	- 26 -
Abbildung 8:	Erholung der Lungenfunktion im ersten Behandlungsjahr bei nach Minimalkriterien diagnostizierten ABPA-Episoden. . . . .	- 27 -
Abbildung 9:	Langfristiger Verlauf der Lungenfunktion. . . . .	- 28 -
Abbildung 10:	Langfristiger Verlauf der Lungenfunktion bei nach Minimalkriterien diagnostizierten ABPA-Episoden. . . . .	- 29 -
Abbildung 11:	Langfristiger Verlauf der Lungenfunktion, getrennt analysiert nach Alter und Geschlecht. . . . .	- 30 -
Abbildung 12:	Zusammensetzung der Patientenkohorte aus Patienten ohne und mit ABPA-Rezidiv. . . . .	- 33 -
Abbildung 13:	Anzahl der ABPA-Behandlungen pro Patienten. . . . .	- 34 -
Abbildung 14:	Zeit bis zum ersten ABPA-Rezidiv. . . . .	- 35 -
Abbildung 15:	Itraconazol-Spiegel im Verlauf. . . . .	- 36 -
Abbildung 16:	Inzidenz der ABPA in der CF-Kohorte der CHA München. . . . .	- 41 -

## Abkürzungsverzeichnis

---

ABPA	Allergisch-bronchopulmonale Aspergillose
Af	Aspergillus fumigatus
ANOVA	<i>analysis of variance</i> , Varianzanalyse
AUC	<i>area under the curve</i> , Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
CD	<i>cluster of differentiation</i> , Immunphänotypische Oberflächenmerkmale humaner Zellen
CF	<i>cystic fibrosis</i> , Zystische Fibrose
CFTR	<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> , <i>integrals Membranprotein bei CF</i>
CFRD	<i>cystic fibrosis related diabetes</i> , CF-assoziiierter Diabetes mellitus
CHA	Christiane-Herzog-Ambulanz
ECFS	<i>European Cystic Fibrosis Society</i> , Europäische Zystische Fibrose Gesellschaft
FEV <sub>1</sub>	<i>forced expiratory volume in 1 second</i> , Einsekundenkapazität
FE <sub>NO</sub>	fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid
HbA <sub>1c</sub>	glykiertes Hämoglobin
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin

## VIII

IQR	<i>interquartile range,</i> Interquartilsabstand
KG	Körpergewicht
LC-MS	<i>liquid chromatography-mass spectrometry,</i> Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie
LMU München	Ludwig-Maximilians-Universität München
Pa	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PCR	<i>polymerase chain reaction</i> Polymerase-Kettenreaktion
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test
TDM	<i>Therapeutic drug monitoring,</i> Medikamentenspiegelbestimmung
t-IgE	<i>total-IgE,</i> Gesamt-IgE



## 1 Einleitung

---

Die allergisch-bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) ist eine Hypersensibilitätsreaktion der Lunge auf Schimmelpilze der Spezies *Aspergillus fumigatus* (Af). Gehäuft tritt die Erkrankung bei Patienten mit Zystischer Fibrose auf und geht mit einer deutlichen Verschlechterung der Lungenfunktion einher (1). Die klinische Diagnose ist schwierig und eine optimale Therapie, die bei günstigem Nebenwirkungsprofil eine progrediente und häufig irreversible Lungenschädigung verhindert, ist nicht bekannt.

In der Christiane-Herzog-Ambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals München wird zur Behandlung der ABPA seit 2007 ein spezielles Therapieschema angewandt, das die kurzfristige Gabe von Steroiden mit einer langfristigen Einnahme von antimykotisch wirksamen Azolen kombiniert. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte dieses Schema retrospektiv evaluiert werden, wobei ein besonderer Fokus auf der pulmonalen Entwicklung der Patienten lag. Im September 2020 wurden bereits Teile dieser Arbeit in *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* veröffentlicht (2).

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen sind geschlechtsneutral zu verstehen. Auf die durchgängige Verwendung der weiblichen und männlichen Form wird aus stilistischen Gründen verzichtet.

### 1.1 Zystische Fibrose

Mit einer Inzidenz von ca. 1:2500 ist die Zystische Fibrose eine der häufigsten monogenetischen Erkrankungen weltweit (3). Rund 4 % der europäischen Bevölkerung sind Anlageträger für die autosomal-rezessive Krankheit, die Dorothy Andersen im Jahr 1938 im Rahmen von Autopsie-Studien an unterernährten Kinder erstmals als „Schleimpfropfen“ in zystisch durchsetzten Drüsengängen des Pankreas erkannte (4,5). Der charakteristische zähe Schleim der exokrinen Drüsen verschiedener Organsysteme verlieh ihr bald den Beinamen „Mukoviszidose“ (6).

Ursächlich sind Veränderungen im CFTR-Gen (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) auf Chromosom 7q31.2, das im Jahr 1989 erstmals entdeckt und in dem mehr als 2000 verschiedene Varianten beschrieben wurden (7–10). Darunter werden aktuell 352 Varianten als CF-verursachend eingestuft und in Abhängigkeit ihres Effekts auf die Produktion, Funktion und Stabilität des CFTR-Proteins in sechs Mutationsklassen unterteilt (Abbildung 1)

(11,12). In Mitteleuropa dominiert mit großem Abstand die Mutation F508del, für die rund 60 % der Patienten mit klassischer CF homozygot und weitere 35 % compound-heterozygot sind (13).

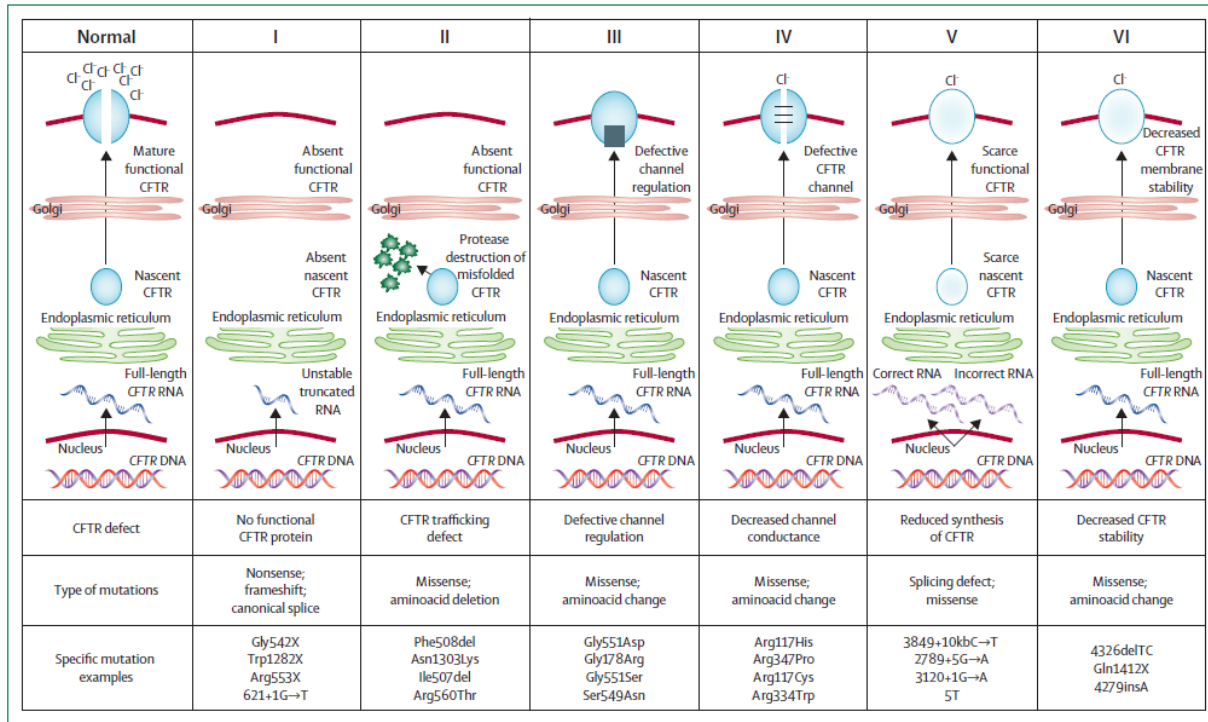


Abbildung 1: Mutationsklassen des CFTR-Gens nach (12).

Das CFTR-Gen kodiert für einen ATP-abhängigen Chlorid- und Bikarbonatkanal in den apikalen Membranen von Epithelzellen aller exkretorischen Körperdrüsen (13). In Folge des gestörten Ionentransports kommt es besonders in den kleinen Atemwegen zu einer Ansammlung von verdicktem Schleim und einer insuffizienten mukoziliären Clearance, was die Besiedlung der Lunge mit eingeatmeten Pathogenen fördert (14). Daneben scheint eine Mutation im CFTR-Gen zu einem Ungleichgewicht sowohl des angeborenen als auch des erworbenen Immunsystems zugunsten einer abnorm gesteigerten Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren zu führen (15). Diese Pathomechanismen begünstigen rezidivierende Infektionen und chronische Entzündungszustände des Respirationstraktes. Betroffene leiden schon in jungen Jahren zunehmend an Bronchiektasen, obstruktiven Emphysemen sowie Hypoxie und Hyperkapnie als Zeichen einer sukzessiv voranschreitenden Zerstörung des Lungenparenchyms (16,17).

Daneben manifestiert sich die CF außerdem in zahlreichen weiteren Organsystemen (18). Besonders die Epithelzellen des Pankreas sind häufig mitbetroffen, sodass 85 % der Patienten vor Vollendung des ersten Lebensjahres an exokriner Pankreasinsuffizienz leiden (19). Die obstruktive Zerstörung des Gewebes bedingt eine lebenslange Substitution von Pankreasenzymen sowie die zusätzliche Gabe fettlöslicher Vitamine, um ein normales Wachstums- und Entwicklungsverhalten im Kindesalter und einen stabilen Ernährungszustand bei Erwachsenen sicherzustellen (20). Im weiteren Verlauf der Erkrankung entwickeln viele Patienten ergänzend eine CF-assoziierte Form des Diabetes mellitus (CFRD) als Ausdruck einer fortschreitenden endokrinen Insuffizienz des Pankreas, die sich in der Jugend bei rund 20 %, im Erwachsenenalter bei bis zu 50 % der Betroffenen zeigt (21).

Weitere klinische Komplikationen betreffen laut eines Berichts des Deutschen Mukoviszidose-Registers vor allem die Leber, den Gastrointestinaltrakt, die oberen Atemwege sowie die Mineralisation der Knochen (Abbildung 2) (18). In Summe präsentieren die Patienten ein hochkomplexes Krankheitsbild, sodass die Betreuung durch ein multidisziplinäres Team mit Verlaufskontrollen im Rahmen regelmäßiger Vorstellungen in Spezialambulanzen dringend empfohlen wird. Ziel des multimodalen Behandlungskonzeptes ist es, das Voranschreiten der progredienten Erkrankung unter besonderer Berücksichtigung von Lungenfunktion sowie Körperlänge und -gewicht bestmöglich aufzuhalten (22).

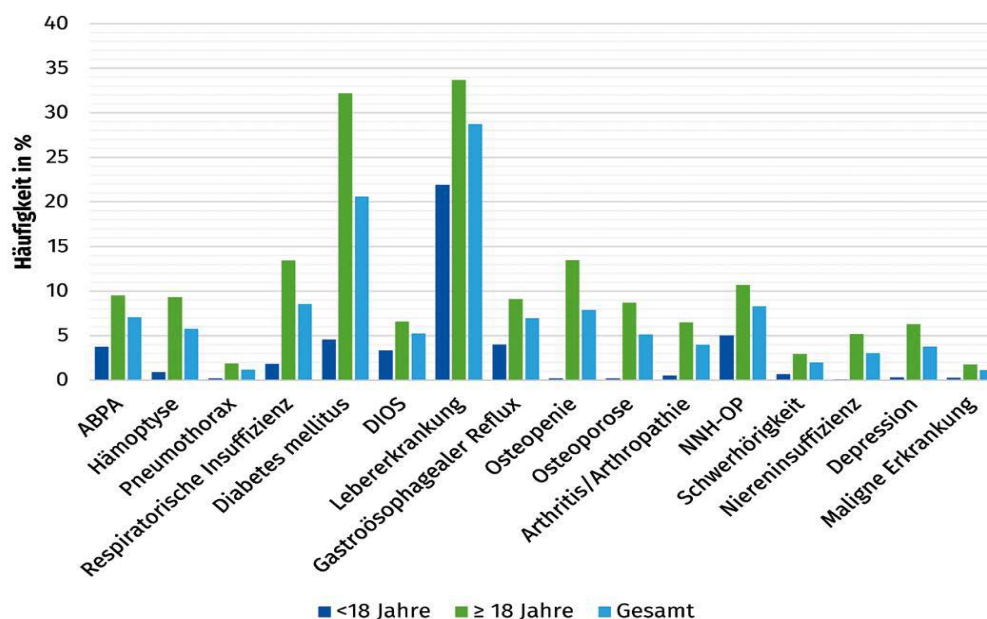


Abbildung 2: Häufigkeiten verschiedener Komplikationen (ohne exokrine Pankreasinsuffizienz) von CF-Patienten in Deutschland 2017. Unterteilung nach den Altersgruppen < 18 Jahre (dunkelblau), ≥ 18 Jahre (grün) und altersübergreifend (hellblau) (18).

Trotz konsequenter Therapie sind es die pulmonalen Exazerbationen, die ausschlaggebend für die hohe Morbidität und Mortalität der CF sind (23). Klinisch fallen diese Episoden einer respiratorischen Verschlechterung mit verstärktem Husten, einer Veränderung des Sputums bezüglich Farbe und Menge, Appetit- und Gewichtsverlust sowie allgemeiner Abgeschlagenheit auf. Selbst unter effektiver Behandlung mittels Antibiotika, verstärkter Sekretolyse und hochkalorischer Nahrung erreichen die Patienten in 25 % der Fälle nicht mehr ihr pulmonales Ausgangsniveau. Weil eine hohe Frequenz an Exazerbationen somit zu einem stetigen Abbau der Lungenfunktion führt, geht damit auch eine Reduktion der Lebensqualität und eine niedrigere Gesamtüberlebenszeit einher (16,17,24).

Insgesamt ist die Zystische Fibrose eine Multisystemerkrankung, die vor einigen Jahren noch den Tod vor dem Erreichen des Erwachsenenalters bedeutete (4). Heutzutage werden über 90 % der Todesfälle auf respiratorisches Versagen infolge einer chronischen Infektion der Atemwege zurückgeführt (16,25). Dennoch gelang es, durch frühere Diagnostik und eine deutliche Verbesserung der Behandlung die Lebenserwartung heute geborener CF-Patienten schon auf bis zu 50 Jahre anzuheben (22,26). Da die Lungenfunktion und der Ernährungszustand dabei als entscheidende klinische Merkmale identifiziert wurden, müssen diese Faktoren im Zentrum jedes Behandlungskonzepts der Zystischen Fibrose stehen (17).

## 1.2 Keimbesiedlung bei Zystischer Fibrose

Während die unteren Atemwege bei Lungengesunden annähernd steril sind, besiedeln schon im Kindesalter zahlreiche Pathogene das Bronchialsystem der CF-Patienten. Dabei finden sich zunächst meist Bakterien der Gattungen *Haemophilus influenzae* und *Staphylococcus aureus*, während sich mit zunehmendem Alter das gramnegative Stäbchen *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) als Hauptvertreter des Lungenmikrobioms durchsetzt (27). Mit vollendetem 18. Lebensjahr sind rund 80 % der Betroffenen chronisch mit dem Problemkeim kolonisiert (28–30). Daraus resultiert eine dauerhafte Stimulation inflammatorischer Prozesse und eine unregulierte Immunreaktion, die als häufiger Auslöser von Exazerbationen gilt (31). Eine fortschreitende Zerstörung von Gewebe mit irreversibler Schädigung der Lunge ist die Folge (32). Auffällig viele Pa-Stämme aus Kulturen von CF-Patienten sind ausgesprochen widerstandsfähig, wenn nicht multiresistent, gegenüber einer Vielzahl verschiedener Antibiotika, sodass Eradikationsversuche in den wenigsten Fällen zum Erfolg führen (33,34).

Lange Zeit befasste sich die Wissenschaft vor allem mit bakteriellen Erregern in den Atemwegen der CF-Patienten, die dort 99 % des Mikrobioms ausmachen (35). Doch

mittlerweile herrscht Einigkeit darüber, dass auch die Anwesenheit von Pilzen zu einer signifikanten Verschlechterung der Lungenfunktion und steigenden Hospitalisierungsraten aufgrund von Exazerbationen führt (36,37).

Mit einer Prävalenz von 6-57 % ist der Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus* die am häufigsten gefundene Pilz-Spezies im Sputum von Menschen mit CF, wobei die Kolonisationszahlen mit zunehmendem Alter steigen (38,39). Die zu den Schlauchpilzen (Ascomycota) gehörende Gattung der Aspergillen zählt zu den am weitesten verbreiteten Organismen überhaupt und ist auf der ganzen Welt sowohl im Freien als auch in Innenräumen anzutreffen (40). Einmal eingeatmet können die nur 3-5 µm kleinen Sporen aufgrund mangelhafter mukoziliärer Clearance erschwert aus den Atemwegen abtransportiert werden (41). Dort treffen sie bei Temperaturen um 37°C auf ideale Wachstumsbedingungen und können zu verzweigt-kettigen Hyphen auskeimen. Dabei werden die Sporen durch eine spezielle äußere Membran aus Proteinen vor der Phagozytose durch Makrophagen geschützt, sodass ein erster Schritt in der Immunabwehr unterbunden wird (42). Des Weiteren scheint das defekte CFTR-Gen auch direkt an einer nicht ausreichenden immunologischen Reaktion auf die eingeatmeten Pilzsporen beteiligt zu sein, da das CFTR-Protein bei gesunden Menschen zugleich eine Rolle in der Erkennung von Pathogenen einnimmt (43). So konnte in Studien gezeigt werden, dass neue Medikamente, die die Funktion des CFTR verbesserten, auch zu einer Reduktion an Af-Besiedlungen der Lunge führten (44).

### 1.3 *Aspergillus fumigatus*-assoziierte Erkrankungen

Durchschnittlich zehn bis 1000 Sporen der ubiquitär vorkommenden *Aspergillus*-Spezies atmet jeder Mensch pro Tag ein. Af fungiert dabei als opportunistisch pathogener Keim, den Immunkompetente meist rasch durch mukoziliäre Clearance und diverse Abwehrmechanismen eliminieren können. Bei Patienten mit Zystischer Fibrose jedoch dringen die sehr kleinen und wärmetoleranten Sporen bis tief in die Atemwege und bilden dort fadenförmige Hyphen aus (45,46). Aufgrund des CFTR-Defekts können epitheliale Mediatoren und alveoläre Makrophagen keine effektive Bekämpfung leisten (47). Das Ergebnis sind unterschiedliche klinische Zustände bei den Betroffenen, die sich grob in folgende vier Kategorien einteilen lassen (14,48):

1. Af-Kolonisation ohne eindeutige respiratorische Symptomatik.
2. Af-Bronchitis als lokalisiertes Entzündungsgeschehen mit isolierter IgG-Erhöhung und Verschlechterung der Respiration.
3. Af-Sensibilisierung im Sinne einer IgE-vermittelten Hypersensitivitätsreaktion ohne respiratorische Exazerbation.
4. ABPA im Sinne einer IgE-vermittelten Hypersensitivitätsreaktion mit respiratorischer Exazerbation.

Ob es sich dabei um separate Krankheitsentitäten oder um ein Kontinuum mit sequenzieller Zunahme an Krankheitslast und der ABPA als schwerster Af-assoziierter Krankheitsform handelt, ist umstritten. Für die Forschergruppe um Joanne Armstead unterstützt die Tatsache, dass das mediane Erkrankungsalter in allen vier Stufen sehr ähnlich war, die Theorie der separaten Entitäten (49). In dieselbe Richtung weisen die Resultate einer longitudinalen Studie um Hutcheson *u. a.*, in der keine Assoziation zwischen sensibilisierten und eine ABPA entwickelnden Individuen nachgewiesen werden konnte (50).

Af verfügt über eine beeindruckende Auswahl an Virulenzfaktoren und immunevasiven Eigenschaften, die ihn als Auslöser von Pilzinfektionen dominieren lassen (51). Als krankheitsverursachend kommen ungefähr 200 verschiedene pathogene Proteine in Betracht, von denen bis dato 23 als allergen klassifiziert wurden (52,53). Damit gilt Af unter allen Arten von Aspergillen als diejenige mit dem größten allergenen Potenzial (54). CF-Patienten entwickeln in 20-65 % der Fälle eine Sensibilisierung auf den Schlauchpilz, die durch die Bestimmung mittels Pricktest oder erhöhter Af-spezifischer Immunglobuline E im Serum nachgewiesen werden kann (55). Gleichzeitig definiert die Sensibilisierung, die sich noch ohne Erhöhung des IgG-Titers sowie mit einem negativen Sputum-Galactomannan, einem wichtigen Strukturelement von Aspergillen, präsentiert, einen ersten pathogenen Schritt und vermutlich fließenden Übergang in die Richtung einer ABPA (48,56). Im Vergleich zu nicht-sensibilisierten Patienten zeigten sich bei sensibilisierten Patienten bereits klinisch signifikante Einbußen in der Lungenfunktion, auch wenn das Vollbild einer ABPA nicht vorlag (57). Demzufolge sollte die Sensibilisierung als spezielle Prädisposition für die Entwicklung einer allergischen Reaktion im klinischen Alltag stets beachtet werden (48).

#### 1.4 Allergisch-bronchopulmonale Aspergillose

Im Jahr 1952 beschrieben Hinson und Kollegen die ABPA erstmals als komplexe, immunologische Reaktion auf den Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus* bei acht erwachsenen Asthmatikern (58). Dreizehn Jahre später entstanden in London die ersten Fallberichte zweier Kinder mit CF, in denen transiente Verschattungen der Lunge auf eine ABPA schließen ließen (59). Seitdem gilt die Zystische Fibrose neben dem allergischen Asthma als größter prädisponierender Faktor für die Entwicklung einer ABPA, die bei CF-Patienten die häufigste Aspergillen-assoziierte Erkrankung darstellt. Aufgrund unterschiedlicher diagnostischer Maßstäbe variieren die Angaben zur Prävalenz in der Literatur zwischen 3 % und 25 % mit steigender Tendenz im Erwachsenenalter (60).

Die ABPA ist eine Erkrankung mit sowohl allergischer als auch infektiöser Komponente. Auf dem Boden einer Sensibilisierung gegenüber Af entsteht durch wiederholtes Einatmen von Sporen eine IgE-vermittelte Hypersensitivitätsreaktion im Sinne einer allergischen Reaktion vom Typ I, die in der Pathogenese eine entscheidende Rolle spielt. Daneben scheinen am Gesamtbild der ABPA zusätzlich Immunkomplexbildungen durch IgG (Typ III-Reaktion) sowie zelluläre Mechanismen (Typ IV-Reaktion) beteiligt zu sein (61).

Janahi *u. a.* stellen die wichtigsten pathophysiologischen Schritte in Abbildung 3 sehr anschaulich dar (54). Im Einzelnen führen, bedingt durch die Dysfunktion des CFTR-Proteins, eine gestörte mukoziliäre Clearance und die verminderte angeborene Immunabwehr zur Akkumulation der Pilzsporen in der Lunge. Dort keimen sie zu Hyphengeflechten aus und setzen zahlreiche Proteasen und Phospholipasen frei, die die alveolären Epithelzellen massiv schädigen (62). Dadurch können zusätzlich freigesetzte Antigene in tiefere Kompartimente eindringen, wo sie von Antigen-präsentierenden Zellen aufgenommen und CD4-positiven T-Zellen präsentiert werden. Dabei erscheinen besonders die Antigene Asp f2, Asp f4 und Asp f6 bei Zystischer Fibrose relevant (63). Die Folge ist eine ausgeprägte Aktivierung CD4-positiver T-Zellen vom Subtyp Th<sub>2</sub>, die wiederum die Produktion von Plasmazellen in Gang setzen (40). Außerdem sezernieren sie Zytokine wie Interleukin-4 (IL-4), IL-5 und IL-13 mit dem Ergebnis eines deutlichen Anstiegs an Eosinophilen sowie einem Klassenwechsel der B-Zellen hin zur Produktion von Antikörpern vom Typ IgE. Binden IgE-Moleküle an Mastzellen, degranulieren diese und setzen Histamine und andere Mediatoren frei, die zum klinischen Bild einer Bronchokonstriktion beitragen (64). Auch Eosinophile binden Immunglobuline und geben daraufhin proinflammatorische Zytokine und Botenstoffe mit epithelschädigenden Eigenschaften ab. Eine ausgeprägte Entzündungsreaktion der Atemwege mit vermehrter



Schleimproduktion, Hyperreagibilität und Bronchiektasen ist das Resultat für betroffene Patienten (65).

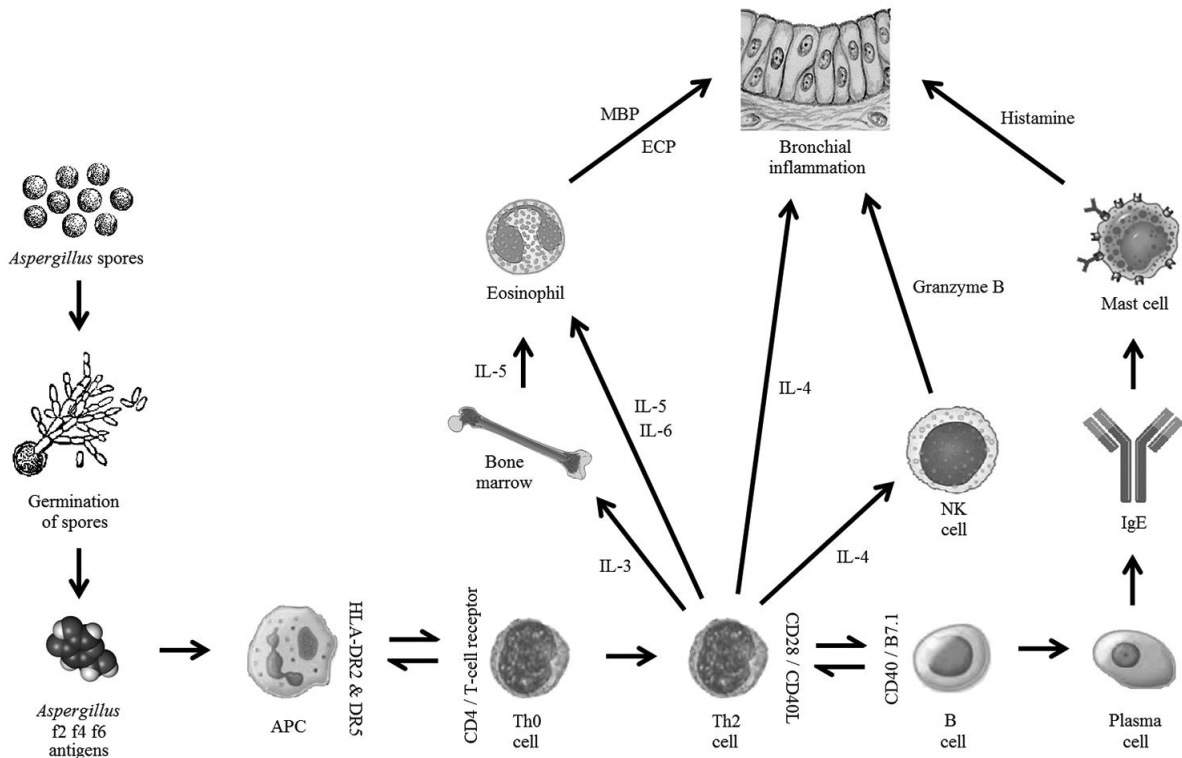


Abbildung 3: Einzelne Schritte in der Pathogenese der ABPA nach (54). APC = Antigenpräsentierende Zelle, ECP = Eosinophiles kationisches Protein, HLA = Humanes Leukozyten-Antigen, MBP = Major Basic Protein, NK = Natürliche Killer.

Die klinische Präsentation ist oft nicht eindeutig. Neben einer allgemeinen Zustandsverschlechterung zählen eine erschwerte Atmung mit Engegefühl, trockener Husten mit zunehmender Menge an bräunlichem Sputum, Thoraxschmerzen, Gewichtsabnahme und subfebrile Temperaturen bis hin zu Fieber zu den häufigen Symptomen. In der apparativen Untersuchung zeigt sich in der Regel eine Abnahme der Lungenfunktion im Sinne einer v.a. obstruktiven, zum Teil auch restriktiven Ventilationsstörung, die im Vollbild der Erkrankung in eine respiratorische Insuffizienz münden kann (66).

Nach wie vor bereitet die korrekte und rechtzeitige Diagnosestellung im klinischen Alltag Schwierigkeiten. Übliche Manifestationsformen der ABPA finden sich genauso im Rahmen rezidivierender und chronischer Formen von bakteriell bedingten Lungenentzündungen, sodass womöglich zwei Drittel aller Krankheitsfälle unerkant bleiben (49,54). In der Literatur wurde bislang eine Vielzahl von Kriterien publiziert, die immunologische, serologische und



radiologische Parameter berücksichtigen. Im Jahr 2003 veröffentlichte ein internationales Expertengremium der Cystic Fibrosis Foundation Empfehlungen zur klinischen Diagnose einer ABPA, anhand derer zugleich eine Einteilung des Krankheitsbildes in eine vollumfänglich und eine weniger stark ausgeprägte Form unterteilt werden kann (Tabelle 1). In beiden Fällen liegt dabei ein besonderer Fokus auf der Verschlechterung der Lungenfunktion und einem deutlichen Anstieg des Gesamt-IgE im Serum bei gleichzeitigem Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber Aspergillen. Des Weiteren werden Immunglobuline der Klasse G sowie Befundveränderungen in der Bildgebung berücksichtigt. Die therapeutische Konsequenz dieser Einteilung ergibt sich aus einer dringenden Behandlungsempfehlung bei Vorliegen eines ABPA-Vollbildes, während bei positiven Minimalkriterien engmaschige Verlaufskontrollen in Erwägung gezogen werden sollen (67).

<b>Vollkriterien (klassische ABPA)</b>	<b>Minimalkriterien</b>
1. Akute oder subakute klinische Verschlechterung (Husten, Giemen, verringerte körperliche Belastbarkeit, Abnahme der Lungenfunktionsparameter, zunehmende Sputummenge), die keiner anderen Ätiologie zuzuordnen ist	1. Akute oder subakute klinische Verschlechterung (Husten, Giemen, verringerte körperliche Belastbarkeit, Abnahme der Lungenfunktionsparameter, zunehmende Sputummenge), die keiner anderen Ätiologie zuzuordnen ist
2. Gesamt-IgE > 1000 kU/L	2. Gesamt-IgE > 500 kU/L
3. Positive Sofortreaktion im Pricktest oder erhöhtes spezifisches IgE auf Af	3. Positive Sofortreaktion im Pricktest oder erhöhtes spezifisches IgE auf Af
4. Präzipitierende oder IgG-Antikörper auf Af positiv	4. Entweder <ul style="list-style-type: none"><li>• präzipitierende oder IgG-Antikörper auf Af positiv oder</li><li>• neue Veränderungen im CT oder Thoraxröntgen</li></ul>
5. Neue Veränderungen im CT oder Thoraxröntgen	

Tabelle 1: Diagnosekriterien der ABPA nach (67). Bei Vorliegen der Vollkriterien ist eine Therapie indiziert, bei Minimalkriterien ist eine solche zu erwägen oder es sind jedenfalls engmaschige Verlaufskontrollen erforderlich.

Eine erfolgreiche Behandlung der ABPA umfasst sowohl die Therapie der akuten Erkrankung als auch eine suffiziente Prophylaxe. Dabei muss zum einen der Aspekt der überschießenden Entzündungsreaktion berücksichtigt werden, wogegen systemische Glukokortikoide in ihrer

immunsuppressiven Wirksamkeit unumstritten sind (68). Uneinigkeit herrscht jedoch bezüglich der genauen Dosierung und Dauer der Steroidgabe. Verbreitete Schemata empfehlen die orale Einnahme von 0,5-2,0 mg Prednisolon pro Kilogramm Körpergewicht täglich für zwei Wochen mit anschließender Dosisreduzierung über zwei bis drei Monate (54,69). Gegenüber dem positiven Einfluss auf die Lungenfunktion müssen die unerwünschten Auswirkungen der Glukokortikoide sorgfältig abgewogen werden. Durch ihre Grunderkrankung sind CF-Patienten besonders anfällig für gängige Glukokortikoid-Nebenwirkungen wie Osteopenie und Diabetes mellitus (70,71). Daneben sind auch Gedeihstörungen schon mit einer längerfristigen Einnahme von Steroiden wohlbekannt (72). Kontrollierte Studien zur Entwicklung eines optimalen Therapieregimes stehen diesbezüglich noch aus (67,73).

Zum anderen ist die Eindämmung der Antigenlast in den Atemwegen, ausgehend von einer wiederholten oder permanenten Besiedlung mit Af, entscheidend. Hier können Azole, besonders Itraconazol, ergänzend eingesetzt werden. Ihre antimykotische Wirksamkeit entfalten Azole über die Inhibierung der Ergosterol-Synthese, einem wichtigen Baustein in der Zellmembran von Pilzen (74). Gewöhnlich wird Itraconazol in einer täglichen Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht über drei bis sechs Monate verabreicht. In diesem Zeitraum wird die regelmäßige Kontrolle der Leberwerte aufgrund hepatotoxischer Nebenwirkungen empfohlen (75). In Summe bleiben bezüglich genauer Anwendung und Überwachung der Therapie noch viele Fragen offen, sodass der exakte Nutzen einer antimykotischen Therapie bei ABPA im Rahmen einer Zystischen Fibrose noch nicht abschließend geklärt ist (1). Demzufolge wird die Behandlung mit Azolen aktuell noch nicht in allgemeinen Therapie-Empfehlungen aufgeführt.

## 2 Zielsetzung

---

Seit dem Jahr 2007 ist in der Christiane-Herzog-Ambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals ein ABPA-Therapieschema mit kurzfristiger Steroid-Gabe über 18 Tage und langfristiger Azol-Behandlung über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr in Verwendung. In der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit sollte dieses Therapieschema nun retrospektiv evaluiert werden.

Ein besonderer Fokus lag dabei auf der Erholung der Lungenfunktion im kurzfristigen Verlauf drei, sechs und zwölf Monate nach Therapiebeginn. Aber auch auf lange Sicht sollte die Lunge durch die ABPA nicht in ihrer Leistung gemindert werden. Wie bereits dargestellt müssen die Glukokortikoide ausreichend und doch so sparsam wie möglich eingesetzt werden, um ihre Nebenwirkungen auf den ganzen Körper minimal zu halten. Sich diesem schmalen Grat maximal anzunähern, muss das Ziel einer optimalen Behandlung sein. Im Rahmen der durchgeführten Studie wurden dazu neben FEV<sub>1</sub>-Werten in den Folgejahren auch potenzielle therapie-assoziierte Nebenwirkungen untersucht. Außerdem sollten mögliche Risikofaktoren für wiederholte ABPA-Episoden erforscht werden, durch deren Beachtung prädisponierte Patienten im klinischen Alltag rechtzeitig identifiziert werden können.

Im Einzelnen stellten sich dabei folgende Fragen:

1. Führt die Behandlung der ABPA nach dem Schema der CHA – also mit nur kurzfristiger Gabe von Steroiden, dafür aber langfristiger Azol-Therapie – zu einer Erholung der Lungenfunktion im kurzfristigen Verlauf?
2. Welche Langzeitfolgen sind unter der ABPA-Therapie nach dem Schema der CHA zu erwarten? Wie entwickelt sich die Lungenfunktion der Patienten im langfristigen Verlauf im Vergleich zur Kontrollgruppe?
3. Wie häufig treten Nebenwirkungen auf, die sich mit einer Steroidbehandlung assoziieren lassen, und welchen Einfluss hat die antimykotische Therapie auf die klinische Präsentation der CF-Patienten?
4. Welche Faktoren lassen sich mit dem Auftreten einer erneuten ABPA-Episode in Zusammenhang bringen? Gibt es immunologische oder mikrobiologische Prädispositionen für wiederholte Rezidive? Welche Rolle spielt dabei die Überwachung der Azol-Spiegel im Blut?

### 3 Material und Methoden

---

In folgendem Abschnitt soll der Aufbau der Studie erläutert und das Vorgehen bei der Auswahl von Patienten- und Kontrollkollektiv nachvollziehbar gemacht werden. Weiterhin wird auf die Diagnosekriterien der ABPA sowie Maßnahmen zur Überwachung der Therapie und ihrer möglichen Nebenwirkungen eingegangen. Abschließend finden Einzelheiten zur statistischen Auswertung der Ergebnisse Erwähnung.

#### 3.1 Studiendesign

Die vorliegende Untersuchung wurde als monozentrische, retrospektive Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. Betrachtet wurden die Daten von Patienten mit Zystischer Fibrose, die von Januar 2007 bis Dezember 2016 in der Christiane-Herzog-Ambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals betreut wurden. In diesem Zeitraum von 10 Jahren dokumentierte ABPA-Behandlungen wurden ermittelt und die angewandte medikamentöse Therapie sowie klinische Parameter bei Studienbeginn vermerkt. Im anschließenden Beobachtungszeitraum wurde die Erholung der Lungenfunktion in der Patientenkohorte sowohl im kurzfristigen als auch im langfristigen Verlauf gegenüber einer Kontrollgruppe evaluiert. Dabei wurden für jeden ABPA-Patienten jeweils zwei CF-Patienten, die als Aspergillus-naiv identifiziert worden waren, als Matching-Partner ausgewählt. Zusätzlich fanden potenzielle Nebenwirkungen einer Glukokortikoid-Therapie Beachtung. Dazu wurden Körpermaße der Teilnehmer in Akten und elektronischen Dokumenten recherchiert und mikrobiologische Befunde nach bestandener und neu aufgetretener Kolonisation mit Pa durchsucht. Anhand von Laborwerten wurden Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel und die Leberfunktion eruiert.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität (EK 16/5/2008) genehmigt. Unterschriebene Einverständniserklärungen von allen Teilnehmern bzw. ihren gesetzlichen Vertretern, die retrospektiv eine anonymisierte Auswertung von Behandlungsdatenlagen erlaubt, lagen vor.

### 3.2 Auswahl der Patientenkohorte

In der Christiane-Herzog-Ambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der Universität München werden CF-Patienten aller Altersgruppen betreut. In den meisten Fällen entstand der Verdacht auf das Vorliegen einer Zystischen Fibrose im Rahmen eines pathologischen Schweißtests. Der Nachweis typischer CF-bezogener Mutationen bestätigte üblicherweise die klinische Diagnose.

Im Regelfall stellen sich die Patienten alle drei Monate zur Verlaufskontrolle vor. Neben der ärztlichen Konsultation wird dabei eine Blutentnahme zur Bestimmung der wichtigsten Laborwerte, eine mikrobiologische Untersuchung von Sputum oder Rachenabstrich sowie die Überprüfung der Lungenfunktion mittels Bodyplethysmographie durchgeführt. Bei unter 10-Jährigen erfolgt die Blutentnahme nur halbjährlich. Abhängig von der persönlichen Reife und Motivation der Kinder ist die Bodyplethysmographie erstmals meist zwischen dem vierten und sechsten Lebensjahr mit verwertbaren Ergebnissen durchführbar.

Um für die vorliegende Studie geeignete Teilnehmer zu evaluieren, galt es zum einen alle Patienten ausfindig zu machen, die im Beobachtungszeitraum an einer ABPA litten. Zum anderen mussten unter den Erkrankten diejenigen ermittelt werden, die nach dem in der CHA etablierten Therapieschema behandelt wurden.

Mit Hilfe des Instituts für Laboratoriumsmedizin der LMU München konnten im ersten Schritt alle CF-Patienten der Christiane-Herzog-Ambulanz gefunden werden, für die zwischen dem 01.01.2007 und dem 31.12.2016 mindestens ein Azol-Spiegel bestimmt wurde. Außerdem musste im gleichen Zeitraum mindestens ein gemessener IgE-Wert über der 95. Perzentile liegen, da das Auftreten einer ABPA mit darunter liegenden Konzentrationen im Hinblick auf eingangs aufgeführte Diagnosekriterien als sehr unwahrscheinlich angesehen werden konnte (Tabelle 2).

<b>Alter (Jahre)</b>	<b>t-IgE (IU/mL)</b>
0	2
1	40
2	100
3-4	150
5	190
6-17	150
≥ 18	180

*Tabelle 2: Grenzwerte des t-IgEs. Angegeben ist die altersabhängige 95. Perzentile.*

Diese beiden Kriterien trafen auf 173 Patienten zu. Der Verlauf der Gesamt-IgE-Werte dieser Patienten wurde anschließend chronologisch nach  $\Delta$ IgE-Episoden durchsucht. In Kongruenz zu Gothe *u.a.* von 2017 besteht eine solche Episode definitionsgemäß ab einem Anstieg von mindestens 5 % gegenüber dem Vorwert (76). Da ein steigendes IgE in der Diagnostik der ABPA eine tragende Rolle spielt, erschien es sinnvoll, zum Zeitpunkt der ermittelten  $\Delta$ IgE-Episoden nach dem Vorliegen einer ABPA zu suchen. Nach Durchsicht der Aufzeichnungen, welche teils in Papierform, teil elektronisch vorlagen, konnten schlussendlich 65 Patienten final in die Studie aufgenommen werden (Abbildung 4). Bei ihnen war im Studienzeitraum das in der CHA etablierte Behandlungsschema bei Verdacht auf ABPA angewandt worden. Da bei einigen von ihnen Rezidive auftraten, wurden somit 106 ABPA-Episoden in die Untersuchung eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden im letzten Schritt  $n = 79$  Patienten ohne Dokumentation einer Steroid-Behandlung sowie  $n = 29$  Patienten, die zwar Steroide erhielten, aber dennoch nicht nach dem Schema der CHA, bestehend aus kurzfristig hochdosiertem Prednisolon in Kombination mit langfristiger Verabreichung von Azolen, behandelt worden waren.

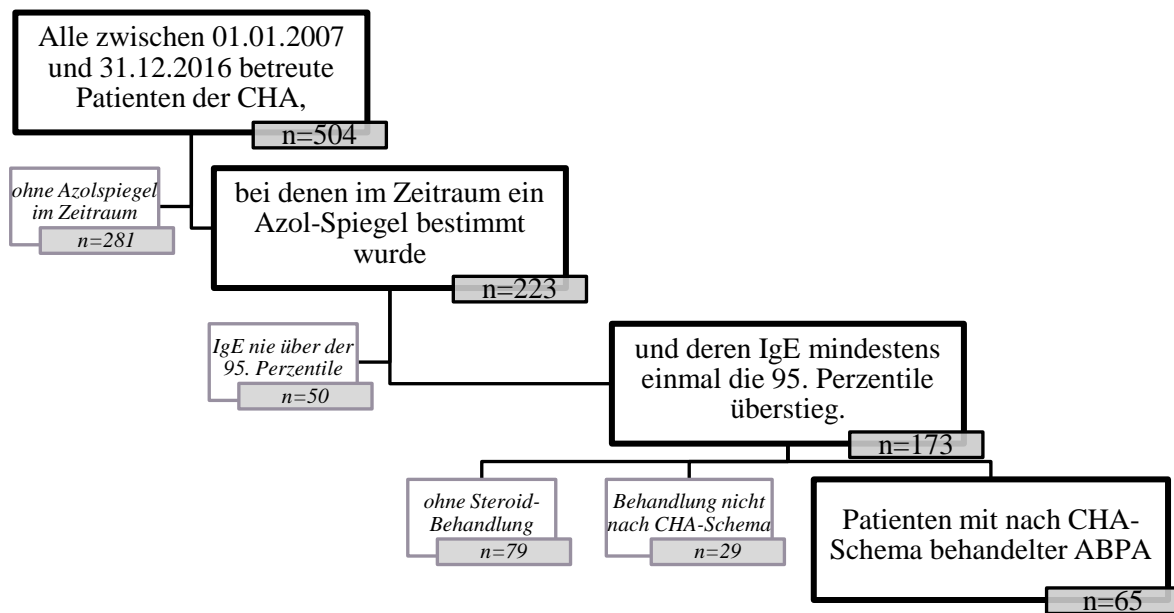


Abbildung 4: Schematische Darstellung zur Auswahl der Patientenkohorte. n gibt die Anzahl der auf der jeweiligen Stufe eingeschlossenen Patienten an.

Körpergröße, Gewicht und Body-Mass-Index der Patienten wurden sowohl zu Beginn der ABPA-Therapie als auch zum Ende des Beobachtungszeitraums vermerkt. Die Kalkulationen von Hemmelmann *u. a.* und Rosario *u. a.* dienten dabei zur Berechnung der Perzentilen für Erwachsene bzw. Kinder (77,78).

Zur Evaluation der Lungenfunktion im kurz- und langfristigen Verlauf wurde jeweils der beste Wert der Einsekundenkapazität (in % des Solls) innerhalb von sechs Monaten vor ABPA-Diagnose und Behandlungsbeginn mit entsprechenden Werten während der Beobachtungsphase verglichen. Die Auswertung der Funktionsdiagnostik erfolgte in Anlehnung an die Referenzwerte von Zapletal und Samánek für pädiatrische Patienten sowie Quanjer *u. a.* für erwachsene Personen (79,80).

Patienten wurden als „Pseudomonas aeruginosa positiv“ klassifiziert, wenn im Sputum oder Rachenabstrich innerhalb der zwölf Monate vor ABPA-Diagnosestellung mindestens einmal ein mikrobiologischer Nachweis gelang. Analog erfolgte die Zuordnung der „Af-RAST-Positiven“ bei mindestens einem auffälligen Ergebnis im Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST) als Hinweis auf eine Sensibilisierung gegenüber dem Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus*.

### 3.3 Auswahl der Kontrollgruppe

Um den Einfluss der ABPA-Therapie auf den gesundheitlichen Verlauf der Patienten zu verdeutlichen, wurde in vorliegender Studie ein Fall-Kontroll-Studiendesign angewandt. Die Auswahl einer Vergleichsgruppe mit möglichst ähnlichen klinischen Ausgangsparametern zu Studienbeginn ermöglichte die Vergleichbarkeit zweier Gruppen.

Die der ABPA-Fall-Gruppe gegenübergestellte CF-Kontrollkohorte wurde nach den in Abbildung 5 aufgeführten Kriterien definiert wurde.

1. Geschlecht	• übereinstimmend
2. Alter	• unter 18 Jahren bei Studienbeginn: $\pm 1$ Jahr • über 18 Jahren bei Studienbeginn: $\pm 2$ Jahre
3. Lungenfunktion	• bester FEV <sub>1</sub> -Wert (% des Solls) innerhalb der letzten 6 Monate vor ABPA-Episode: $\pm 10$ %
4. Pseudomonas aeruginosa-Status	• übereinstimmend während des letzten Jahres vor Studienbeginn
5. Sensibilisierung auf Aspergillus fumigatus	• negativ mindestens während des letzten Jahres vor Studienbeginn
6. Azol-Therapie	• möglichst nicht unter Azol-Therapie im Studienzeitraum

Abbildung 5: Kriterien zur Auswahl der Kontrollgruppe.

Während die Übereinstimmung des Geschlechts als zwingend notwendig erachtet wurde, ließ man für Patienten unter 18 Jahren Kontrollpersonen bis zu einem Jahr älter bzw. jünger zu. War ein Patient bei Studienbeginn volljährig, erlaubte man eine Abweichung von bis zu zwei Jahren. Bei der Lungenfunktion als zentralem Messinstrument für den Erfolg der Therapie wollte man ganz besonders eine möglichst geringe Verzerrung zwischen Fällen und Kontrollen gewährleisten. Aus diesem Grund sollte der beste gemessene Wert der Einsekundenkapazität innerhalb der letzten sechs Monate vor Beginn der ABPA in beiden Gruppen um maximal 10



Prozentpunkte voneinander abweichen. Die Besiedlung mit Pa trägt wesentlich zum klinischen Verlauf der CF-Betroffenen bei, sodass die mikrobiologische Untersuchung von Sputum und Rachenabstrich mindestens während des letzten Jahres vor Studienbeginn den gleichen Status präsentieren sollte. Um die Af-Naivität in der Kontrollgruppe zu unterstreichen, lagen hier nach Möglichkeit keine mittels RAST detektierbaren spezifischen Antikörper vor und die Patienten waren bis dato nie mit Azolen antimykotisch behandelt worden.

Um die Aussagekraft der Studie zu optimieren und weil weiterhin eine hohe Matching-Qualität garantiert werden konnte, erfolgte ein 2:1 Matching. Insgesamt umfasste die Kontrollgruppe 127 Personen. Für drei Patienten konnte keine zweite Kontrolle gleichen Alters mit ähnlicher Lungenfunktionsleistung ermittelt werden.

Im Rahmen der Darstellung der Ergebnisse und in Tabelle 3 werden die Charakteristika von Patienten- und Kontrollgruppe vergleichend gegenübergestellt und Einzelheiten zur Qualität des Matchings aufgezeigt.

### 3.4 Diagnosekriterien der ABPA

Einleitend hat die Schwierigkeit in der Diagnosestellung der ABPA aufgrund eines fehlenden Diagnose-Goldstandards bereits Erwähnung gefunden. Mangels eines einheitlichen Systems zur Dokumentation aller in der Ambulanz vergebenen Diagnosen behalf man sich in dieser Studie mit einer Herangehensweise über Laborwerte. Unumstritten ist die Bedeutung eines ansteigenden IgE-Wertes, sodass ausgehend von diesem Parameter das retrospektive Auffinden von diagnostizierten Episoden einer ABPA am wahrscheinlichsten erfolgsversprechend schien (50).  $\Delta$ IgE-Episoden wurden mit den Aufzeichnungen der ambulanten Verlaufsprotokolle verglichen. Dabei wurde besonders auf den subjektiven Bericht einer klinischen Verschlechterung, einhergehend mit eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit sowie Husten und vermehrter Sputumproduktion, geachtet. Fast immer ließ sich die Verschlechterung der Lungenfunktion spirometrisch objektivieren. Beachtet wurde zusätzlich das Neuaufreten von Infiltraten im Röntgen-Thorax und eine auf Af positive Allergiediagnostik, beides lag jedoch nicht durchgängig vor. Obwohl die Verdachtsdiagnose einer ABPA nicht konsequent schriftlich festgehalten wurde, ließ sie sich aus der Neuverordnung des typischen ABPA-Behandlungsschemas, bestehend aus kurzzeitiger und ausschleichender Gabe von Steroiden sowie dem Beginn einer längerfristigen Azol-Therapie, erschließen.

### 3.5 Überwachung der Medikamentenspiegel der Azole

Die Überwachung der Arzneimittelkonzentrationen (TDM) bei Patienten unter Therapie mit Itraconazol, Posaconazol und Voriconazol, wird dringend empfohlen. Argumente hierfür sind sowohl in der hohen pharmakokinetischen Variabilität innerhalb verschiedener Individuen sowie unerwünschten Nebenwirkungen, potenziellen Arzneimittelinteraktionen und möglichen Probleme bei der Compliance der Patienten zu finden (81).

Bei Patienten unter Azol-Therapie erfolgten Spiegelbestimmungen in der Regel im Rahmen der vierteljährlichen Vorstellung in der Ambulanz. Im Institut für Laboratoriumsmedizin der LMU München fand hierfür ein Detektionsverfahren mittels Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC-MS) Anwendung. Hierbei erfasste ein flüssigchromatographisches Trennsystem (LC) äußerst sensitiv und spezifisch zeitgleich mehrere Wirkstoffe, welche im Anschluss über eine Massenspektrometrie (MS) detektiert wurden (82). Neben der Dosis von Itraconazol sowie seines aktiven Metaboliten Hydroxy-Itraconazol wurden auch die Konzentrationen von Posaconazol und Voriconazol bestimmt. Die Analyse der Serumspiegel war methodisch auf einen unteren Grenzwert von 20 mg/L limitiert, sodass dieser Wert rechnerisch für „nicht feststellbare“ Blutkonzentrationen verwendet wurde. Für die Untersuchung der Itraconazol-Spiegel im längerfristigen Verlauf der ABPA-Therapie wurden Dreimonatsintervalle zugrunde gelegt. Lagen mehrere Messungen im Intervall vor, so wurde der Median gebildet.

### 3.6 Beurteilung der Lungenfunktion im kurz- und langfristigen Verlauf

Ein primäres Ziel dieser Arbeit ist die wissenschaftliche Untersuchung der ABPA-Therapie nach dem Schema der CHA im Hinblick auf die Lungenfunktion der Betroffenen.

Zunächst soll dazu der Erfolg der Behandlung im direkten Zeitraum nach Diagnosestellung messbar gemacht werden. Fast immer geht die ABPA mit einem erheblichen Abfall der Lungenfunktion einher, deren Erholung anhand von FEV<sub>1</sub>-Werten drei, sechs und zwölf Monate nach Studienbeginn protokolliert wurde.

Des Weiteren waren langfristige Therapiefolgen für die Lungenleistung im Vergleich zu Kontrollpersonen zu quantifizieren. Dazu wurden für jeden Patienten und jede Kontrollperson die Ergebnisse der Bodyplethysmographie retrospektiv durchsucht und pro Jahr im Beobachtungszeitraum der höchste FEV<sub>1</sub>-Wert notiert. Dieser beste Lungenfunktionswert wurde als Grundlage der statistischen Berechnungen verwendet.

Wie bereits weiter oben erwähnt, dienten als Referenzwerte der Funktionsdiagnostik die Angaben nach Zapletal und Samánek sowie Quanjer *u. a.*

### 3.7 Beurteilung der langfristigen Folgen der ABPA-Therapie

Um unerwünschte Effekte der ABPA-Behandlung identifizieren zu können, wurden in der retrospektiven Auswertung der Daten auch klinische Parameter beachtet, die diesbezüglich Hinweise geben können. Dabei lag der Fokus auf der Entwicklung der Körpergröße, dem Neuaufreten einer Pa-Besiedlung, der Glukosetoleranz sowie medikamenteninduzierter Leberwerterhöhungen.

Die Körpermaße sowie Perzentilen der Patienten und Kontrollpersonen wurden in Anlehnung an die bereits oben erwähnten Arbeiten von Hemmelmann *u. a.* und Rosario *u. a.* ermittelt. Aussagen über den mikrobiologischen Status der Teilnehmer ließen Analysen aus Sputummaterial und Rachenabstrich zu. Entsprechende Proben wurden routinemäßig im Rahmen der quartalsmäßigen Vorstellung der Patienten gewonnen. Von einer Neuinfektion mit Pa wurde gesprochen, sobald bei einer ehemals negativ getesteten Person im Beobachtungszeitraum erstmals mindestens ein mikrobiologischer Nachweis gelang. Im gleichen Intervall konnten durch Blutentnahme sowohl der Anteil an glykiertem Hämoglobin (HbA<sub>1c</sub>) als wichtiger labormedizinischer Marker einer Störung im Glukosestoffwechsel sowie die Transaminasen der Leber bestimmt werden.

### 3.8 Statistische Auswertung

Die Software GraphPad Prism 8.3 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) diente der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Zur Analyse zweier unabhängiger Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrisches Testverfahren angewandt, da dieser keine Normalverteilung der abhängigen Variablen erfordert. Analog wurde bei mehr als zwei Stichproben eine Varianzanalyse (ANOVA, Kruskal-Wallis-Test) durchgeführt und daran Post-hoc-Tests nach Dunn angeschlossen, um zu eruieren, welche Gruppen sich signifikant unterscheiden.

Die Zeit bis zum ersten Rückfall einer ABPA wurde mittels einer Kaplan-Meier-Kurve berechnet, die ausgehend von der gesamten Patientenkohorte das Wiederaufflammen einer ABPA nach Ersterkrankung graphisch darstellt.

Um die Medikamentenspiegel des Itraconazols zu analysieren, wurden t-Tests der durch Logarithmisierung normalverteilten Werte durchgeführt. Außerdem kamen Berechnungen zur Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) zum Einsatz, um Aussagen bezüglich der Pharmakokinetik treffen zu können.

Weiterhin sollten mögliche Risikofaktoren für das Auftreten erneuter ABPA-Episoden ermittelt werden, wozu das Modell der multiplen logistischen Regression verwendet wurde. Damit ließ sich der Zusammenhang mehrerer Einflussfaktoren auf Krankheitsrückfälle auswerten.

Wenn nicht anders angegeben, werden die Ergebnisse als Median und Interquartilsabstand dargestellt. Der Grenzwert statistischer Signifikanz wurde als p-Wert kleiner 0,05 festgelegt.

## 4 Ergebnisse

---

In diesem Kapitel sollen Antworten auf die Effektivität und die Auswirkungen der Behandlung einer ABPA mittels des in der CHA entwickelten Therapie-Regimes gegeben werden. Dabei wird ein besonderes Augenmerk auf den Verlauf der Lungenfunktion sowie mögliche behandlungsassoziierte unerwünschte Folgeerscheinungen bei den betroffenen CF-Patienten gelegt. Zusätzlich wurde die Kohorte der im Studienzeitraum rezidivierend an einer ABPA Erkrankten bezüglich möglicher Risikofaktoren untersucht.

### 4.1 Patientenkohorte und Kontrollgruppe

Tabelle 3 fasst die Charakteristika der Patienten- und Kontrollkohorte bei Studienbeginn zusammen.

Im Zeitraum von Anfang 2007 bis Ende 2016 konnten 65 CF-Patienten identifiziert werden, die die Patientenkohorte der durchgeführten Studie bildeten. Dabei war das Geschlechterverhältnis mit 48 % männlichen Probanden annähernd ausgeglichen. Im Mittel waren die Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der ABPA-Diagnose 13,5 Jahre alt und bei gut der Hälfte von ihnen konnte in beiden Allelen des CFTR-Gens die Mutation F508del nachgewiesen werden. Bei einem weiteren Drittel lag F508del zumindest heterozygot vor. Des Weiteren ergab sich bei der Auswertung der BMI-Perzentilen ein Median von 39. An einem CF-assoziierten Diabetes mellitus litten 6 % der Patienten. 18 der 65 (28 %) Patienten waren mit Pa besiedelt und 32 Patienten zeigten eine Sensibilisierung gegenüber dem Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus*. Als Basiswert für die nachfolgende Evaluation der Lungenfunktion diente der beste FEV<sub>1</sub>-Wert innerhalb der sechs Monate vor Diagnosestellung, der im Median 98,1 % des Solls betrug.

Betrachtet man die zum gleichen Zeitpunkt erhobenen Werte für die Gruppe der Kontrollpersonen, so fanden sich als Zeichen eines hochwertigen Matching-Designs ähnliche Resultate im Vergleich zur Patientenkohorte. So lag die Altersdifferenz im Mittel lediglich bei ca. 2,5 Monaten (Mittelwert 0,2 Jahre, Median 0,1 Jahre). Auch der Wert der besten Einsekundenkapazität war mit einer medianen Abweichung von -0,5 % des Solls sehr ähnlich. Eine geringere Übereinstimmung lag bei der Besiedlung mit Pa vor. Hier konnte das Bakterium bei 56 von 127 Personen (44 %) nachgewiesen werden, sodass ein positiver Status häufiger als in der Patientenkohorte vorlag und nur bei 67 % der gepaarten Kontrollpersonen identisch war.

Um mögliche Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen zu identifizieren, wurden die Kohorten in jeder Matching-Kategorie mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen, wobei sich keine Hinweise auf signifikante Unterschiede ergaben. Einzig im Merkmal der „Af-RAST-Positivität“ konnte ein Unterschied, wie gewünscht, angenommen werden ( $p < 0,0001$ ).

	<b>Patienten</b>	<b>Kontrollen</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Matching</b>
n	65	127		
Männlich	31 (48 %)	59 (47 %)	0,65	100 %
Alter (Jahre)	13,5 [10,3; 21,3]	13,2 [9,9; 20,9]	0,83	0,1 [-0,6; 1]
F508del homozygot	33/65 (51 %)	66/127 (52 %)	0,88	
F508del heterozygot	20/65 (31 %)	44/127 (35 %)	0,63	
FEV <sub>1</sub> (% des Solls)	98,1 [84,1; 108,3]	100,5 [81,2; 110,1]	0,93	-0,5 [-6,3; 5,1]
BMI-Perzentile	39 [18; 67]	44 [23; 66]	0,50	
CFRD-Prävalenz	5/65 (6 %)	4/127 (3 %)	0,28	
Pa-positiv	18/65 (28 %)	56/127 (44 %)	0,16	67 %
Af-RAST-positiv	32/65 (49 %)	11/127 (9 %)	<b>&lt; 0.0001</b>	

Tabelle 3: Charakteristika der Patienten- und Kontrollkohorte bei Studienbeginn. Die Daten sind entweder als Frequenzen oder als Median  $\pm$  IQR angegeben.

#### 4.2 Episoden einer allergisch-bronchopulmonalen Aspergillose

Die 65 Patienten der Studienkohorte erlitten in den Jahren 2007 bis einschließlich 2016 insgesamt 106 ABPA-Episoden, die nach dem CHA-Schema behandelt wurden. Da 22 Patienten innerhalb des Studienzeitraums mehr als eine Episode durchmachten, konnten die Episoden in 65 ABPA-Ersterkrankungen und 41 ABPA-Rezidive differenziert werden (vgl. 0 4.7 ABPA-Rezidive). Im Median erfolgten die Nachbeobachtung und Evaluation der Episoden für 4,8 Jahre.

Im Schnitt stieg das Immunglobulin E über fast ein halbes Jahr bis zum Tag der Diagnosestellung und Behandlung an (Median 172 Tage). Gegenüber des individuellen Ausgangswertes bedeutete dies einen absoluten IgE-Anstieg von im Median 205 Prozentpunkten. Bezogen auf ein Intervall von drei Monaten ergab sich so ein medianer Anstieg auf das eineinhalbfache, während sich gleichzeitig in 60 % der Fälle mindestens eine Verdopplung des IgEs zeigte. Das Konzept, den Anstieg in Dreimonatsintervallen zu beurteilen, wurde in Anlehnung an Gothe u.a. von 2017 übernommen, da dieses Intervall dem Vorstellungsrhythmus eines CF-Patienten in einer Spezialambulanz entspricht (76). Klinisch manifestierte sich die ABPA mit einem im Median um 25 % geringeren FEV<sub>1</sub>-Wert gegenüber der besten gemessenen Lungenfunktion im vorausgegangenen Halbjahr, wobei bei fünf Episoden aufgrund eines sehr jungen Patientenalters kein Vorbefund einer Bodyplethysmographie vorlag. In knapp der Hälfte der Fälle hatten die Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits eine antibiotische Therapie erhalten, die nicht zur gewünschten Besserung des Zustandes geführt hatte.

Im Rahmen ihrer ersten ABPA-Episode fand sich bei der Hälfte der Patienten ein positives Ergebnis auf Af im RAST und damit ein deutlicher Hinweis auf eine spezifische Immunreaktion gegenüber dem Schimmelpilz. Im weiteren Verlauf des Beobachtungszeitraumes konnten zusätzlich 20 der ursprünglich 33 naiven Patienten positiv auf Af-IgE getestet werden, sodass am Ende bei 52 der 65 Patienten der serologische Nachweis einer Sensibilisierung gelang. Obwohl bei Diagnosestellung fast flächendeckend Material zur mikrobiologischen Untersuchung vorlag, konnte Af nur in 5 % der Fälle in Kultur angezüchtet werden. Zugrunde lagen dabei in 68 % der Fälle Rachenabstriche der Patienten, in den übrigen Fällen wurde Sputum konserviert.

Um die Wirkung der medikamentösen Therapie zu quantifizieren, wurden die Kontrolle klinischer und laborchemischer Parameter in der Nachsorge der ABPA etabliert. Während die Erholung der Lungenfunktion an späterer Stelle Beachtung findet, soll der Abfall des IgE hier erwähnt werden. Ein Rückgang von 54 % im Median nach Behandlungsbeginn wurde beobachtet und als Indikator für das Ansprechen der Therapie gewertet. Tabelle 4 gibt die Einzelheiten zu den behandelten ABPA-Episoden gesammelt wieder.

	<b>Median [IQR]</b>
Patienten	65
Alter bei erster Episode (Jahre)	13,5 [3,7; 42,0]
Beobachtungszeitraum (Jahre)	4,8 [2,3; 6,5]
Behandelte Episoden	106
$\Delta$ IgE (%)	205 [139; 339]
Dauer des t-IgE-Anstiegs bis zur Behandlung (Tage)	172 [84; 301]
$\Delta$ IgE/3 Monate (%)	146 [73; 339]
$\Delta$ IgE/3 Monate $\geq$ 100 %	60 %
$\Delta$ FEV <sub>1</sub> (% des Solls)	-25 [-37; -15]
Vorausgegangene Antibiotika-Therapie ohne Erfolg	51/106 (48 %)
Af-RAST-positiv bei erster Episode	32/65 (49 %)
Af-RAST-positiv im Beobachtungszeitraum	20/33 (61 %)
Af-positiv in Kultur	5/98 (5 %)
Abfall des t-IgE-Spiegels nach Behandlungsbeginn (%)	54 [27; 72]

Tabelle 4: Charakteristika der behandelten ABPA-Episoden. Die Daten sind entweder als Median  $\pm$  IQR oder im Falle des Alters bei erster Episode als Range angegeben.

### 4.3 ABPA-Behandlungsschema der CHA

Grundlage dieser Studie war ein seit 2007 in der CHA etabliertes Therapie-Schema bei Nachweis oder Verdacht auf eine ABPA, das aus der medikamentösen Kombination zweier Substanzklassen bestand. Zur Veranschaulichung dient Abbildung 6.

Zum einen wurde das Glukokortikoid Prednisolon kurzzeitig oral verabreicht. Dabei begann man mit einer initialen Dosis von 2 mg pro Kilogramm Körpergewicht, die über drei Tage gegeben wurde. Anschließend folgte die stufenweise Reduktion um die Hälfte nach jeweils



weiteren fünf Tagen auf 1, dann 0,5, dann 0,25 mg/kg KG. Nach insgesamt 18 Tagen wurde das Glukokortikoid gänzlich abgesetzt.

Zum anderen erfolgte ab dem ersten Behandlungstag ergänzend die Gabe des Antimykotikums Itraconazol, das langfristig und über mindestens ein Jahr verschrieben wurde. Begonnen hat man abhängig von der Darreichungsform mit täglich 10 mg/kg KG bei der Einnahme von Hartkapseln bzw. 5 mg/kg KG bei der Verwendung einer Suspension. Letztere fand sich bei der Behandlung von 18 % der ABPA-Episoden und war somit die deutlich seltenere Einnahmeform. Mittel der Wahl war sie vor allem bei sehr jungen Kindern. Angestrebt wurden Medikamenten-Spiegel zwischen 500 und 1000 µg/ml, die im Rahmen der vierteljährlichen Vorstellung laborchemisch kontrolliert wurden. Bei Bedarf erfolgte eine Anpassung der verabreichten Dosis. Ergänzend sei erwähnt, dass bei zwei der evaluierten Episoden mit Posaconazol anstatt Itraconazol therapiert wurde. Gründe hierfür waren vorausgehende, nicht erfolgreiche Behandlungen, die eine Resistenz des Af-Stamms vermuten ließen.

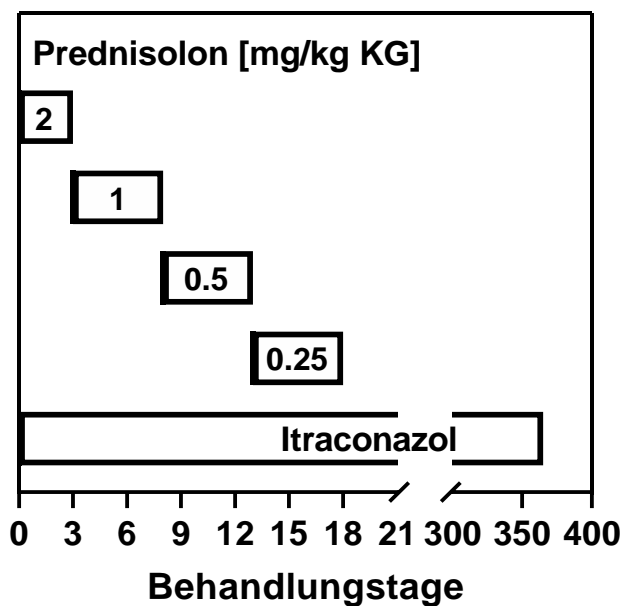


Abbildung 6: Behandlungsschema der ABPA.

#### 4.4 Kurzfristige Erholung der Lungenfunktion nach ABPA

Ein wichtiges Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob der nur kurzfristige Einsatz von Glukokortikoiden zu einer Erholung der Lungenfunktion im ersten Jahr nach Auftreten der ABPA führt. Dafür wurden die höchsten erreichten FEV<sub>1</sub>-Werte in den letzten sechs Monaten

vor der ABPA als Referenzwert genommen, die im Median bei 102 % des Solls lagen. Nach einem Abfall von medianen 25 % bei Diagnosestellung begann die 18-tägige Therapie mit Prednisolon. Die Überprüfung der Lungenfunktion drei Monate danach zeigte bereits eine weitgehende Erholung mit Werten nur knapp unterhalb des Ausgangsniveaus (Median 96 % des Solls), hier war Prednisolon bereits seit zweieinhalb Monaten wieder abgesetzt ( $p < 0,0001$ ). Auch im weiteren Verlauf ein halbes bzw. ganzes Jahr später (Median 96 % des Solls bzw. 94 % des Solls) blieb die Lungenfunktion unter alleiniger Azol-Therapie stabil mit einer signifikanten Verbesserung gegenüber dem Krankheitszeitpunkt (jeweils  $p < 0,0001$ ). Verglichen mit dem Ausgangswert vor der Erkrankung ließ sich keine statistisch signifikante Verschlechterung im Rahmen der einjährigen Nachbeobachtungsperiode feststellen, auch wenn das Vor-ABPA-Niveau in den meisten Fällen nicht mehr erreicht werden konnte.

Zusätzlich wurde die Einsekundenkapazität anhand des erreichten Volumens in Litern analysiert. Hier fand sich ein Ausgangswert von medianen 2,08 l. Im Zuge der ABPA fiel die Lungenfunktion auf 1,49 l im Median ab, konnte aber mittels des CHA-Therapieschemas in der Kontrolle nach drei Monaten schon wieder das Ausgangsniveau erreichen (Median 2,08 l). Im Verlauf des ersten Jahres nach der Erkrankung stiegen die FEV<sub>1</sub>-Werte von medianen 2,09 l nach sechs Monaten auf 2,34 l in der Kontrolle nach zwölf Monaten an.

Zusammenfassend soll Abbildung 7 die Ergebnisse der kurzfristigen Erholung der Lungenfunktion graphisch veranschaulichen.

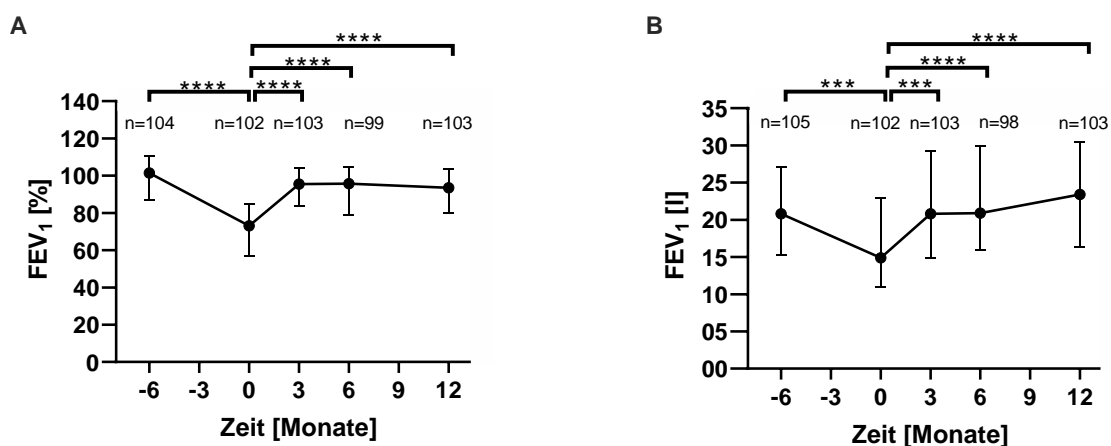


Abbildung 7: Erholung der Lungenfunktion im ersten Jahr nach Diagnose der ABPA. (A) FEV<sub>1</sub> in % des Solls. (B) FEV<sub>1</sub> in Litern. Dargestellt ist jeweils der Median  $\pm$  IQR. n gibt die Anzahl der analysierten Messwerte an. \*\*\* entspricht  $p < 0,001$ , \*\*\*\* entspricht  $p < 0,0001$ .

Beschränkte man die Analyse auf ABPA-Episoden, die die Minimalkriterien nach dem Konsens der Cystic Fibrosis Foundation erfüllten, so limitierte sich die Anzahl der Episoden auf  $n = 31$  (Abbildung 8) (67). In dieser Subkohorte waren die besten FEV<sub>1</sub>-Werte in den sechs Monaten vor der Diagnose zwar etwas niedriger (Median 93 % des Solls), erholten sich aber genauso rasch schon innerhalb der ersten drei Monate auf das Niveau der Ausgangswerte (Median 94 % des Solls). Demzufolge konnte der positive Verlauf der Lungenfunktion auch unter dieser Limitation für das erste Jahr nach Behandlungsbeginn bestätigt werden.

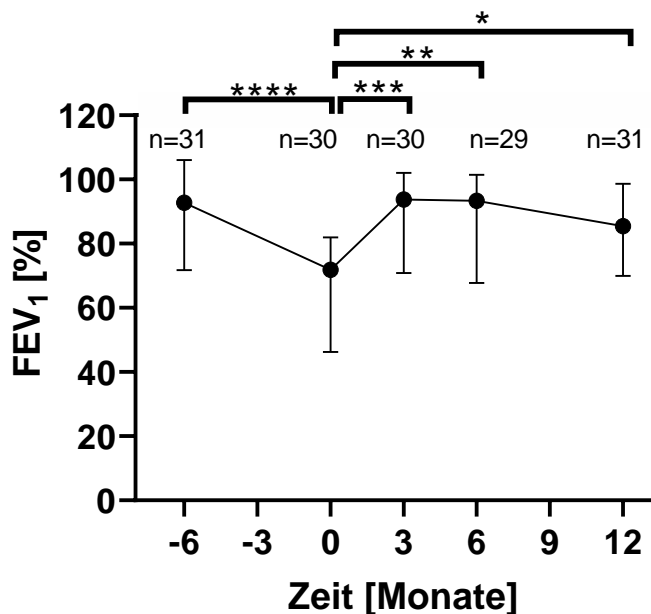


Abbildung 8: Erholung der Lungenfunktion im ersten Behandlungsjahr bei nach Minimalkriterien diagnostizierten ABPA-Episoden. Dargestellt ist jeweils der Median  $\pm$  IQR. n gibt die Anzahl der analysierten Messwerte an. \* entspricht  $p < 0,05$ , \*\* entspricht  $p < 0,01$ , \*\*\* entspricht  $p < 0,001$ , \*\*\*\* entspricht  $p < 0,0001$ .

#### 4.5 Langfristiger Verlauf der Lungenfunktion nach ABPA

Des Weiteren war von großer Relevanz, wie sich die Lungenfunktion im Laufe mehrere Jahre nach der behandelten ABPA entwickelte. Dazu wurden Vergleichswerte aus der Kontrollgruppe der CF-Patienten herangezogen, die keine Episode einer ABPA durchgemacht hatten. Im Median konnten Patient und Kontrollen gemeinsam für 4,8 Jahre nachbeobachtet werden. Bis zum fünften Jahr nach Therapiebeginn umfasste die Patientenkohorte mehr als die Hälfte der insgesamt 65 Patienten. Abbildung 9 macht deutlich, dass die Lungenfunktion der Patienten zum Vergleichswert 0 als bestem FEV<sub>1</sub>-Wert innerhalb der sechs Monate vor der

ABPA in den folgenden Jahren stabil blieb. In Zahlen bedeutete dies eine Entwicklung der Einsekundenkapazität von medianen 98 % des Solls vor ABPA zu 101 % im ersten Jahr nach Therapiebeginn. Dieser Trend mit Werten im Median um 100 % des Solls setzte sich in den folgenden Jahren fort. Auch gegenüber den Leistungen der Kontrollgruppe zeigten sich keine Unterschiede, die statistische Signifikanz erreichten. Nach fünf Jahren lagen die Hälfte der FEV<sub>1</sub>-Werte sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollkohorte zwischen 87 % und 115 % des Solls und damit im Niveau der Ausgangswerte.

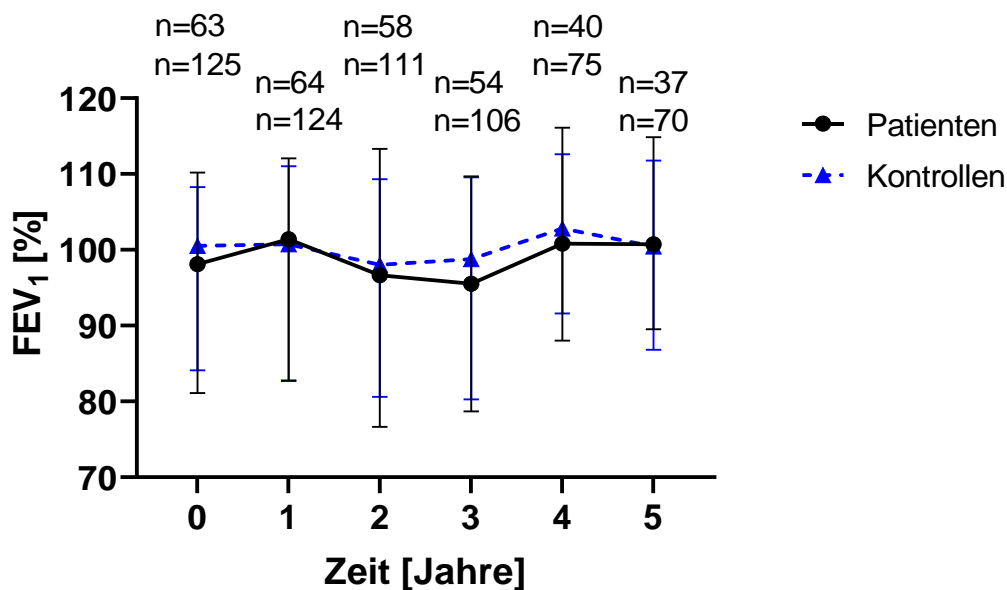


Abbildung 9: Langfristiger Verlauf der Lungenfunktion. Vergleich der FEV<sub>1</sub>-Werte von Patienten und Kontrollen. Pro Jahr wurden die jeweils besten FEV<sub>1</sub>-Werte der Patienten (schwarze Kreise) und Kontrollen (blaue Dreiecke) verglichen. Dargestellt ist jeweils der Median ± IQR. n gibt die Anzahl der analysierten Messwerte für Patienten (oben) und Kontrollen (unten) im entsprechenden Jahr nach Therapiebeginn an.

Analog zur Analyse der kurzfristigen Lungenfunktion sollte auch für die folgenden Jahre eine separate Beurteilung erfolgen, nachdem man die Kohorte auf ABPA-Episoden einschränkte, die die Minimalkriterien der Diagnosestellung erfüllten. Wieder erschien der Verlauf der Lungenfunktion trotz der Einschränkung auf möglicherweise schwerer betroffene Krankheitsfälle über die Jahre stabil mit medianen Werten zwischen 91 % und 99 % des Solls. Insbesondere gegenüber der Kontrollgruppe ließen sich keine signifikanten Differenzen erkennen (Abbildung 10).

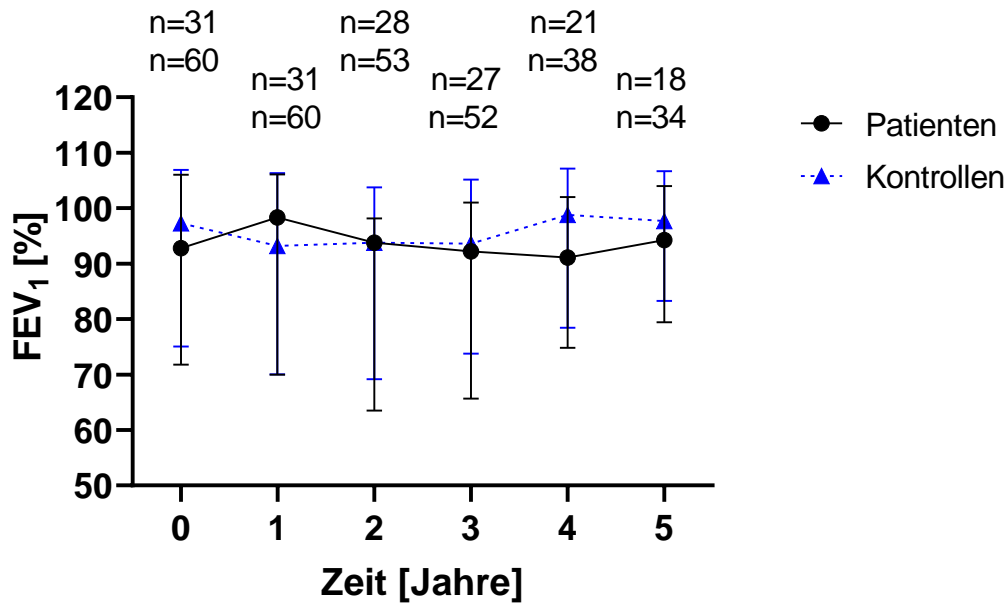


Abbildung 10: Langfristiger Verlauf der Lungenfunktion bei nach Minimal Kriterien diagnostizierten ABPA-Episoden. Pro Jahr wurden die jeweils besten FEV<sub>1</sub>-Werte der Patienten (schwarze Kreise) und Kontrollen (blaue Dreiecke) verglichen. Dargestellt ist jeweils der Median  $\pm$  IQR. n gibt die Anzahl der analysierten Messwerte für Patienten (oben) und Kontrollen (unten) im entsprechenden Jahr nach Therapiebeginn an.

Um mögliche Einflussvariablen auf die langfristige Entwicklung der Lungenfunktion zu entdecken und Konfundierungseffekte zu vermeiden, wurden des Weiteren nach Alter und Geschlecht getrennte Analysen durchgeführt (Abbildung 11).

In der Gruppe der unter 18-Jährigen lagen die Ausgangswerte mit medianen 105 % des Solls um 25 Prozentpunkte höher als in der erwachsenen Subkohorte. Nach fünfjähriger Nachbeobachtungszeit waren die Lungenfunktionswerte aber in beiden Gruppen konstant und jeweils nicht signifikant verschieden von den Ergebnissen der Kontrollgruppen.

Männliche und weibliche Patienten erreichten mit medianen 99 % bzw. 98 % des Solls sehr ähnliche FEV<sub>1</sub>-Werte, bevor sie an einer ABPA erkrankten. Doch auch hier erlaubten gemessene 106 % bzw. 107 % des Solls die Annahme einer suffizienten Erholung der Lungenfunktion im langfristigen Verlauf. Wiederum konnten zu keinem Zeitpunkt signifikante Differenzen im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen werden.

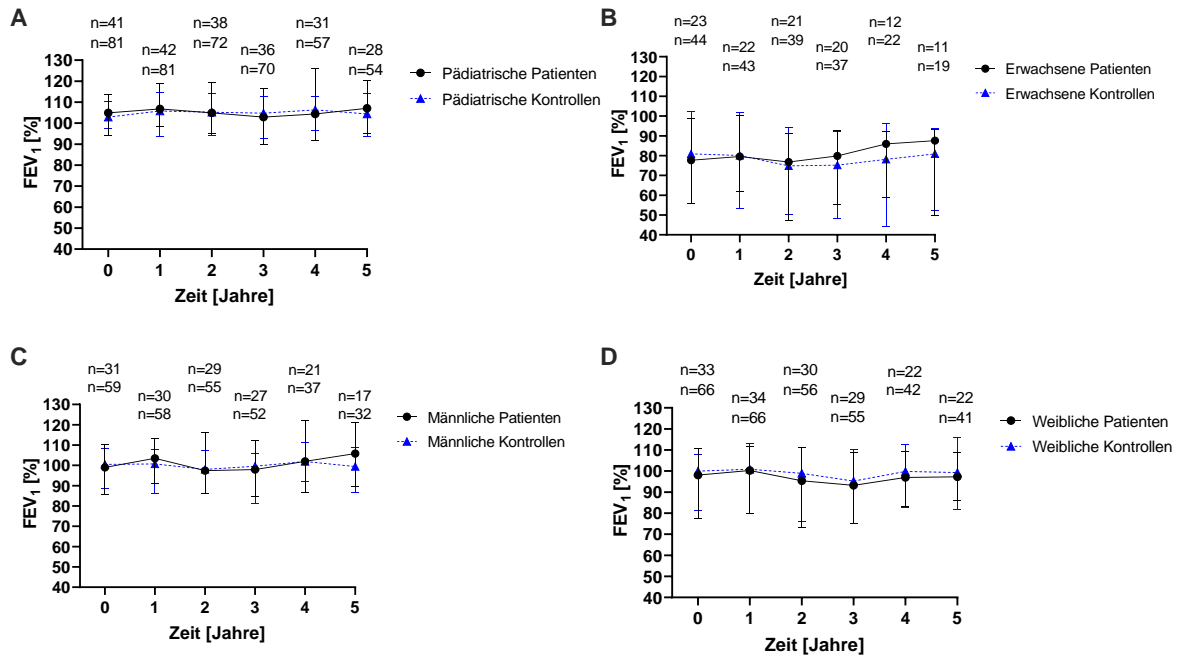


Abbildung 11: Langfristiger Verlauf der Lungenfunktion, getrennt analysiert nach Alter und Geschlecht. (A) Pädiatrische Patienten, (B) erwachsene Patienten, (C) männliche Patienten, (D) weibliche Patienten, jeweils im Vergleich zu analogen Kontrollkohorten. Pro Jahr wurden die jeweils besten FEV<sub>1</sub>-Werte der Patienten (schwarze Kreise) und Kontrollen (blaue Dreiecke) verglichen. Dargestellt ist jeweils der Median  $\pm$  IQR. n gibt die Anzahl der analysierten Messwerte für Patienten (oben) und Kontrollen (unten) im entsprechenden Jahr nach Therapiebeginn an.

#### 4.6 Negative Auswirkungen der ABPA-Therapie

Neben der Evaluation der Lungenfunktion sollte das zweite übergeordnete Ziel dieser Studie sein, mögliche negative Auswirkungen des in der CHA angewandten Therapieschemas zu identifizieren. Dabei wurde vor allem auf die potenziellen Nebenwirkungen der Glukokortikoide eingegangen, die in Tabelle 5 zusammengefasst werden. Ergänzend wurden separate Analysen für pädiatrische bzw. erwachsene Patienten (Tabelle 6) sowie für männliche bzw. weibliche Patienten durchgeführt (Tabelle 7).

	Patienten	Kontrollen	p-Wert
Pa-Infektion	18/65 (28 %)	56/127 (44 %)	<b>.03</b>
• <i>Bereits vor erster Episode</i>			
Pa-Neuinfektion	17/47 (36 %)	18/71 (25 %)	.22
• <i>Im Beobachtungszeitraum</i>			
Pa-positiv	35/65 (54 %)	74/127 (58 %)	.65
• <i>Am Ende des Beobachtungszeitraums</i>			
CFRD-Diagnose	5/65 (8 %)	4/127 (3 %)	.28
• <i>Bereits vor erster Episode</i>			
CFRD-Diagnose	9/65 (11 %)	12/127 (9 %)	.36
• <i>Am Ende des Beobachtungszeitraums</i>			
Längenperzentile	20.0 [8.0-56.0]	26.0 [10.0; 45.0]	.92
• <i>Bereits bei erster Episode</i>			
Längenperzentile	25.0 [4.0-56.5]	22.5 [7.0; 45.0]	.94
• <i>Am Ende des Beobachtungszeitraums</i>			

Tabelle 5: Nebenwirkungen der Therapie mit Prednisolon. Die Daten sind entweder als Häufigkeiten oder als Median ± IQR angegeben. Nur Patienten unter 18 Jahren wurden in den Berechnungen der Längenperzentilen berücksichtigt.

Wie bereits einleitend erwähnt, gilt eine chronische Kolonisation mit Pa als bedeutender negativer Einflussfaktor auf die pulmonale Stabilität der CF-Patienten. Schon zu Beginn der Studie konnten 18 Patienten positiv auf Pa. getestet werden. Zu diesem Zeitpunkt waren erkennbar weniger Patienten infiziert als Personen der Kontrollgruppe (28 % vs. 44 %,  $p = 0,03$ ). Besonders deutlich wurde dieser Effekt, wenn man die Untergruppe der pädiatrischen (10 % vs. 25 %,  $p = 0,06$ ) oder der männlichen Patienten betrachtete (19 % vs. 46 %,  $p = 0,02$ ). Im Beobachtungszeitraum erschien die Rate der Neuinfektionen unter Patienten merklich höher (36 % vs. 25 %), erreichte aber keine statistische Signifikanz ( $p = 0,22$ ). In beiden Gruppen lag der Anteil der Pa-Positiven am Ende der Studie mit 54 % und 58 % in einem ähnlichen Bereich.

Des Weiteren trägt die Entwicklung eines Diabetes mellitus entscheidend zur Morbidität der Zystischen Fibrose bei. Aufgrund des diabetogenen Potenzials der Glukokortikoid-Therapie war es umso wichtiger zu überprüfen, wie sich die ABPA-Therapie auf den Glukosestoffwechsel der Patienten auswirkte. Mit einem Anteil von fünf der 65 Patienten litten zu Beginn der Untersuchung geringfügig mehr Patienten an einem CFRD als Kontrollpersonen (4 von 127,  $p = 0,28$ ). Jedoch zeigten sich die Inzidenzen auch hier zum Ende der Nachbeobachtung vergleichbar (9 von 65 vs. 12 von 127,  $p = 0,36$ ).

	<b>Pädiatrische Patienten</b>	<b>Pädiatrische Kontrollen</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Erwachsene Patienten</b>	<b>Erwachsene Kontrollen</b>	<b>p-Wert</b>
Pa-Infektion • vor erster Episode	4/42 (10 %)	21/83 (25 %)	.06	14/23 (61 %)	35/44 (80 %)	.15
Pa-Neuinfektion • im Beobachtungszeitraum	11/38 (29 %)	9/62 (15 %)	.12	4/9 (44 %)	1/9 (11 %)	.29
CFRD-Diagnose • vor erster Episode	1/42 (2 %)	1/83 (1 %)	>.99	4/22 (18 %)	3/44 (7 %)	.21
CFRD-Diagnose • im Beobachtungszeitraum	3/41 (7 %)	2/82 (2 %)	.33	1/18 (6 %)	6/41 (15 %)	.42

Tabelle 6: Nebenwirkungen der Therapie mit Prednisolon, getrennt analysiert nach pädiatrischen (unter 18 Jahren) und erwachsenen Patienten. Die Daten sind als Häufigkeiten angegeben.

	<b>Männliche Patienten</b>	<b>Männliche Kontrollen</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Weibliche Patienten</b>	<b>Weibliche Kontrollen</b>	<b>p-Wert</b>
Pa-Infektion • vor erster Episode	6/31 (19 %)	27/59 (46 %)	<b>.02</b>	12/34 (35 %)	29/68 (43 %)	.53
Pa-Neuinfektion • im Beobachtungszeitraum	8/25 (32 %)	4/32 (13 %)	.10	7/22 (32 %)	6/39 (15 %)	.19
CFRD-Diagnose • vor erster Episode	2/31 (6 %)	2/59 (3 %)	.61	3/33 (9 %)	2/68 (3 %)	.33
CFRD-Diagnose • im Beobachtungszeitraum	2/29 (7 %)	2/57 (4 %)	.60	2/30 (7 %)	6/66 (9 %)	>.99

Tabelle 7: Nebenwirkungen der Therapie mit Prednisolon, getrennt analysiert nach männlichen und weiblichen Patienten. Die Daten sind als Häufigkeiten angegeben.

Außerdem wurden die Längenperzentilen der Patienten unter 18 Jahren zu Beginn der Studie und am Ende des Beobachtungszeitraumes verglichen, um Glukokortikoid-bedingte Wachstumsretardierungen zu erkennen. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns zeigten beide Gruppen sehr ähnliche Größenperzentilen (20,0 vs. 26,0,  $p = 0,92$ ). Im Rahmen der Nachbeobachtung blieb es bei medianen Werten von 25,0 vs. 22,5 ( $p = 0,94$ ). Schlussfolgernd musste nicht von therapiebedingten Störungen im Längenwachstum ausgegangen werden.



Kritisch untersucht wurde daneben auch das Auftreten bekannter Nebenwirkungen der antimykotischen Therapie mit Itraconazol. Hier konnte in einem Fall eine möglicherweise in Zusammenhang stehende Erhöhung der Transaminasen identifiziert werden. Bei einem Patienten führten gastrointestinale Beschwerden nach Einnahme zum Abbruch der Azol-Therapie.

#### 4.7 ABPA-Rezidive

Im Rahmen der zehnjährigen Studie fielen einige Patienten auf, die im Verlauf mehrmals an einer ABPA erkrankten. Auf diese sogenannten ABPA-Rezidive soll im letzten Kapitel der Ergebnisse eingegangen werden.

Die Kohorte der 65 Patienten setzte sich aus 43 Patienten zusammen, die im Laufe der Studie eine einzige Episode einer ABPA erlitten und bei denen im Anschluss an die Therapie nach dem in der CHA etablierten Schema keine weitere Episode auftrat (Abbildung 12). Die anderen 22 Patienten werden als Patienten mit Rezidiv klassifiziert. Von ihnen erkrankten zwölf Patienten schon innerhalb der ersten 18 Monate nach Erstereignis erneut an einer ABPA, bei den anderen zehn Patienten trat das erste Rezidiv erst in zeitlich größerem Abstand auf.

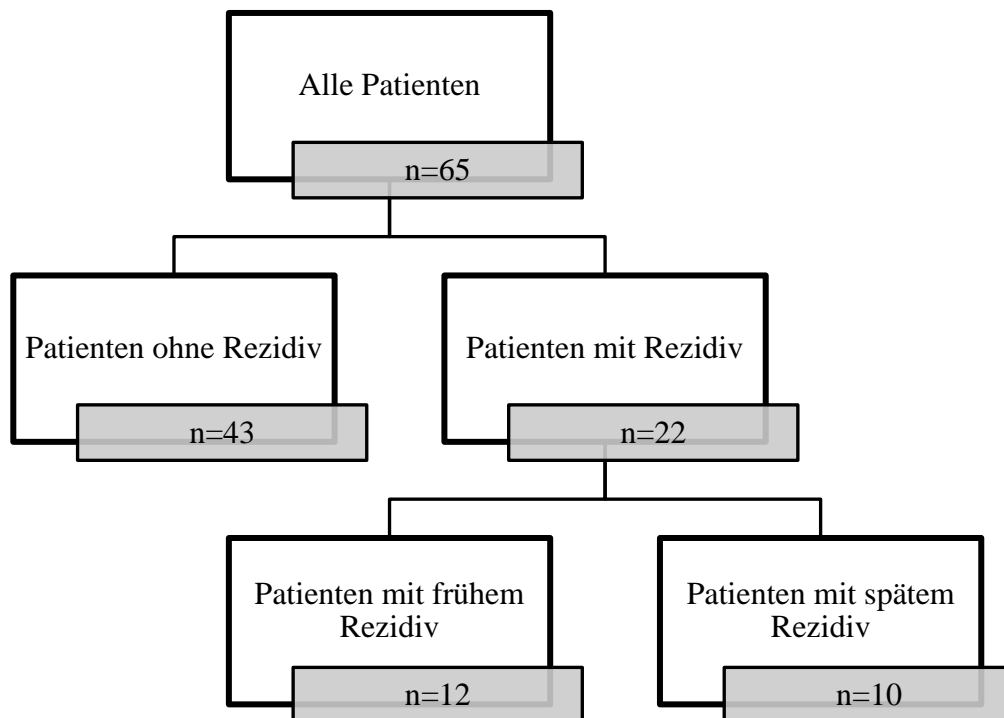


Abbildung 12: Zusammensetzung der Patientenkohorte aus Patienten ohne und mit ABPA-Rezidiv. Unter den Patienten mit Rezidiv wurde außerdem zwischen einem frühem Rezidiv in den ersten 18 Monaten nach Erstereignis und einem spätem Rezidiv mit zeitlich größerem Abstand unterschieden. n gibt die Anzahl der Patienten pro Kohorte an.

Zwei Drittel der Patienten benötigten im Studienzeitraum als Patienten ohne Rezidiv folglich nur eine ABPA-Behandlung (Abbildung 13). Elf bzw. sieben Patienten mussten aufgrund einer erneuten Episode ein bzw. zwei weitere Male behandelt werden. In zwei Fällen konnten retrospektiv Patienten mit multiplen Rückfällen von fünf und sieben ABPA-Episoden ermittelt werden.

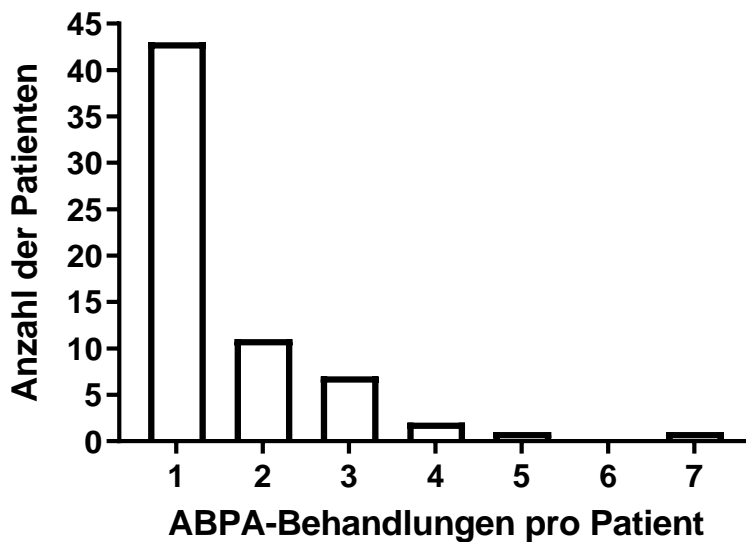


Abbildung 13: Anzahl der ABPA-Behandlungen pro Patienten. Von insgesamt 65 Patienten mussten 22 wiederholt therapiert werden.

Zur Veranschaulichung des klinisch rückfallsfreien Zustands der Patienten im Zeitverlauf nach erstmaliger ABPA-Episode dient Abbildung 14. Hier wird deutlich, dass selbst einige Jahre nach der initialen Behandlung ein Großteil der Patienten nicht erneut erkrankte. Nach 18 Monaten traf dies für über 80 % der Patienten zu, nach fünf Jahren immerhin noch für knapp 60 %.

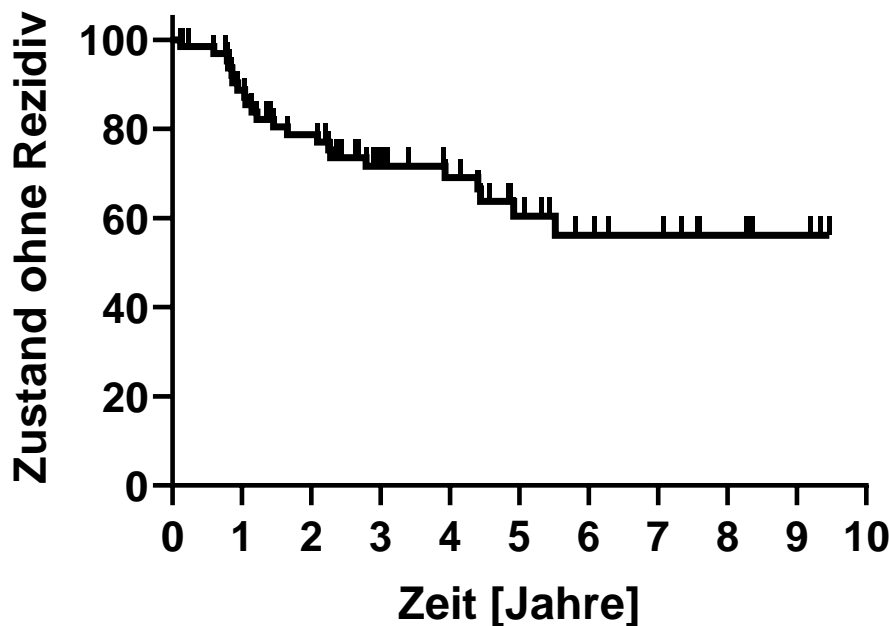


Abbildung 14: Zeit bis zum ersten ABPA-Rezidiv. Die Symbole (senkrechte Striche) verdeutlichen das individuelle Ausscheiden eines Patienten aus der Nachbeobachtung ohne ABPA-Rezidiv.

#### 4.7.1 Überwachung der Azol-Spiegel

Noch ist unklar, welche Rolle die Höhe des Itraconazol-Spiegels zum einen bei der Überwachung des Therapieerfolgs, zum anderen im Rahmen der Prävention einer erneuten ABPA spielt. In dieser Studie analysierten wir insgesamt 794 gemessene Talspiegel. Pro Patienten und Episode lagen im Median fünf Werte vor (IQR 2-11 Messungen).

Wie in Abbildung 15 zu sehen, fanden sich die höchsten Konzentrationen mit Werten von medianen 881  $\mu\text{g/L}$  innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum keine erneute ABPA-Episode erlitten. Die Kohorte der Patienten mit Rezidiv erreichte in diesem Zeitraum signifikant niedrigere Spiegel um 544  $\mu\text{g/L}$  ( $p = 0,04$ ). Des Weiteren fiel ein signifikanter Unterschied zusätzlich in den Monaten neun bis zwölf auf, wobei diesmal die Patienten mit Rezidiv mit 577  $\mu\text{g/L}$  vs. 244  $\mu\text{g/L}$  im Median höhere Werte aufwiesen ( $p = 0,048$ ). Betrachtete man die Flächen unter den Konzentrations-Zeit-Kurven (AUC) innerhalb der ersten zwölf Monate nach Behandlungsbeginn, so zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der rezidivfreien Patienten und der

Gruppe der Patienten mit Rezidiv im Verlauf ( $p = 0,64$ ). Genauso wenig divergierten die Gruppen nach einer Erweiterung der Zeitspanne auf 36 Monate ( $p = 0,42$ ).

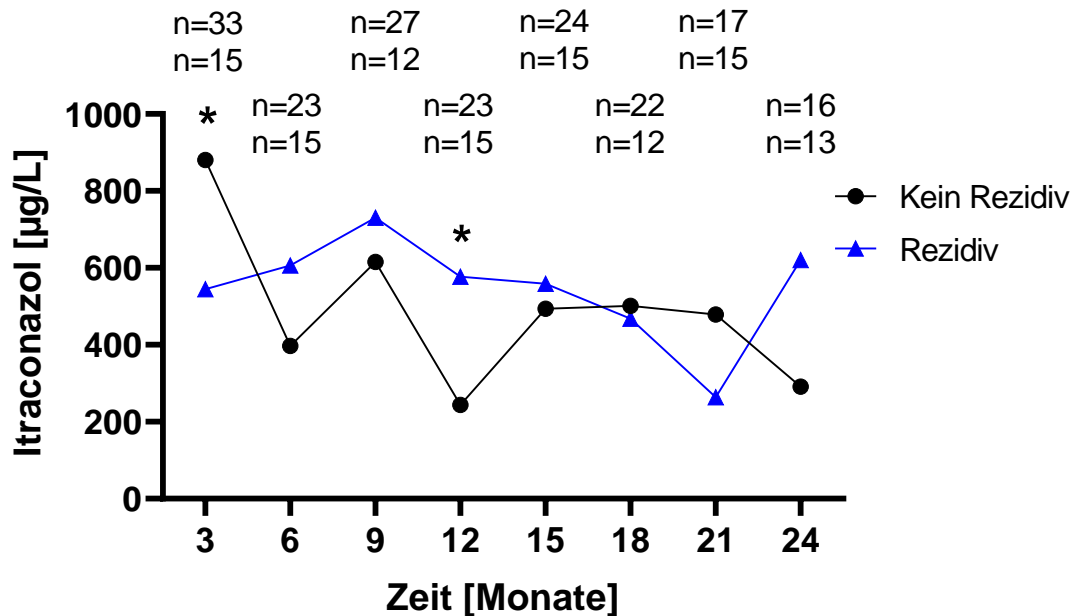


Abbildung 15: Itraconazol-Spiegel im Verlauf. Dargestellt ist jeweils der Median der letzten drei Monate. Schwarze Kreise symbolisieren Spiegel von Patienten ohne Rezidiv, blaue Dreiecke Spiegel von Patienten mit Rezidiv.  $n$  gibt die Anzahl der analysierten Patienten ohne (oben) und mit Rezidiv (unten) an. \* entspricht  $p < 0,05$ .

Unter der Annahme eines suffizienten Azol-Spiegels ab einem unteren Grenzwert von  $500 \mu\text{g/L}$  fiel auf, dass für jeden Patienten nur die Hälfte aller gemessenen Spiegel dieses Niveau erreichten. Wenn auch nicht signifikant, zeigte sich dieser Effekt mit 59 % verstärkt bei Patienten mit Rezidiv, während in der Kohorte der Patienten mit frühem Rezidiv sogar 71 % unzureichende Spiegel registriert wurden.

#### 4.7.2 Risikofaktoren eines ABPA-Rezidivs

Abschließend stellte sich die Frage, welche Faktoren mit dem Auftreten einer erneuten ABPA-Episode in Verbindung gebracht werden könnten. Dafür wurden sowohl mikrobiologische als auch immunologische Charakteristika der Patienten analysiert und Unterschiede im Therapieverlauf nach erster ABPA-Erkrankung gesucht. Mit Hilfe eines multiplen logistischen

Regressionsmodells ließen sich einige klinisch relevante Zusammenhänge identifizieren, die in Tabelle 8 aufgeführt werden.

	<b>Adjustierte Odds Ratio</b>	<b>Adjustiertes 95%-Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>
Af-positiv in Kultur	0.63	0.06-6.28	.68
Candida albicans-positiv in Kultur	0.39	0.03-2.89	.38
Af-RAST-positiv	10.36	1.15-175.0	.06
Pa-positiv in Kultur	0.04	0.003-0.37	<b>.01</b>
Itraconazol-Spiegel innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate	0.14	0.02-0.68	<b>.03</b>

Tabelle 8: Potenzielle Risikofaktoren eines ABPA-Rezidivs. Bewertung mittels eines multiplen logistischen Regressionsmodells.

Besonders der Talspiegel des Itraconazols in den ersten drei Behandlungsmonaten schien sich signifikant auf das Rezidivrisiko auszuwirken (adjustierte Odds Ratio 0,14;  $p = 0,03$ ). Weiterhin konnte als zweite signifikante Einflussgröße die Kolonisation mit Pa ermittelt werden. Erstaunlicherweise ließ sich hier die vorsichtige Annahme treffen, dass die Pa-Besiedlung mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine wiederholte ABPA assoziiert sein könnte (adjustierte Odds Ratio 0,04;  $p = 0,01$ ). Die Tatsache, dass die Patienten bei 66 % (70 von 106) der untersuchten ABPA-Episoden Pa-negativ waren, untermauerte diesen Verdacht. Statistisch nicht signifikant nachweisbar war dagegen ein Effekt von Af im Sputum oder Rachenabstrich ( $p = 0,68$ ). Gleiches galt für den mikrobiologischen Nachweis des Hefepilzes Candida albicans ( $p = 0,38$ ). Auch eine mittels RAST bestätigte Sensibilisierung gegenüber Af ließ sich rechnerisch knapp nicht als Risikofaktor bestätigen, wenngleich ein pathophysiologischer Zusammenhang naheliegt (adjustierte Odds Ratio 10,36;  $p = 0,06$ ).

## 5 Diskussion

---

Abschließend soll das ABPA-Schema der CHA in den aktuellen Behandlungskonsens eingeordnet werden. Dies ermöglicht ein kritisches Hinterfragen der Studienergebnisse vor dem aktuellen Stand der Forschung. Vor dem Hintergrund methodischer Limitationen der vorliegenden Arbeit lassen sich Erkenntnisse für die Umsetzung in der Praxis sowie Anregungen für zukünftige wissenschaftliche Untersuchungen ableiten.

### 5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die vorliegende Studie wurde mit dem Ziel durchgeführt, eine umfassende Analyse des Therapie-Schemas bei ABPA zu erstellen, das seit dem Jahr 2007 in der Christiane-Herzog-Ambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals in Verwendung ist. Es kombiniert die Einnahme oraler Glukokortikoide für wenige Tage mit einer antimykotischen Dauertherapie über ein Jahr. Darunter konnte bereits nach drei Monaten eine Erholung der Lungenfunktion auf FEV<sub>1</sub>-Werte, die annähernd das Niveau der Ausgangswerte erfüllen, erreicht werden. Unter fortgeführter antimykotischer Behandlung erwiesen sich die Lungenfunktionsparameter im langfristigen Verlauf stabil und fielen im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne ABPA nicht signifikant ab. In zwei Dritteln der Fälle kam es während des Studienzeitraums nicht zu einem ABPA-Rezidiv. Steroid-assoziierte Nebenwirkungen fielen bei ABPA-Patienten während des Nachbeobachtungszeitraums nicht häufiger auf als in der Kontrollgruppe. In beiden Kohorten erkrankten rund 10 % der Personen an CFRD, während der Grad der Gedeihstörung und die Rate an Neuinfektionen mit Pa keine gruppenspezifischen Unterschiede ergab. Niedrige Itraconazol-Spiegel innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate konnten in der Kohorte der Rezidiv-Patienten verzeichnet werden. Erstaunlicherweise ließ sich eine Kolonisation mit Pa als protektiver Faktor bezüglich des Auftretens einer erneuten Krankheitsepisode identifizieren. Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse für eine suffiziente Behandlung der ABPA mit einer stabilen Lungenfunktion im Langzeitverlauf ohne signifikante negative Auswirkungen in Assoziation mit der medikamentösen Therapie. Gleichzeitig bleiben einzelne Faktoren der praktischen Umsetzung, insbesondere in Bezug auf die Überwachung der Azol-Spiegel, noch nicht abschließend geklärt.

## 5.2 Behandlungsmethoden der ABPA bei Zystischer Fibrose

Noch existiert kein international beachteter Standard in der Behandlung einer ABPA bei CF-Patienten. Grundsätzlich gelten orale Glukokortikoide als wichtigste therapeutische Säule, da sie über eine Unterdrückung der Immunabwehr der allergischen Reaktion des Körpers auf Pathogene entgegenwirken (83). Während ihre Wirksamkeit durch jahrelange klinische Erfahrung unumstritten ist, herrscht bezüglich optimaler Dosierung und Dauer der Verabreichung keine Einigkeit (84). Weit verbreitet ist ein Therapie-Schema mit niedrig dosiertem Prednisolon von 0,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht und Tag für zwei Wochen mit anschließender achtwöchiger Gabe dieser Dosis an jedem zweiten Tag. Nach Reduzierung um 5 mg alle zwei Wochen wird die Steroidgabe nach drei bis fünf Monaten beendet (69). Alternativ wird ein sogenanntes Hochdosis-Protokoll vorgeschlagen, nach dem in den ersten sechs Wochen 0,75 mg/kg KG und Tag verabreicht werden. Im Anschluss an weitere sechs Wochen mit 0,5 mg/kg KG und Tag sowie einer Dosisreduktion um 5 mg im Abstand von jeweils sechs Wochen wird das Medikament nach sechs bis zwölf Monaten ganz abgesetzt (85). In einem randomisierten und kontrollierten Setting stellte eine Forschergruppe aus Indien kürzlich diese beiden Therapie-Regime bei ABPA im Rahmen einer asthmatischen Grunderkrankung bezüglich Effektivität und Sicherheit einander gegenüber (86). Die Verbesserung der Lungenfunktion sowie die Zeit bis zum ersten Rezidiv waren in beiden Studienarmen vergleichbar, während die Rate der Nebenwirkungen in der Hochdosis-Gruppe signifikant höher ausfiel. Sie schlussfolgerten, dass orale Glukokortikoide in einer Startdosis von täglich 0,5 mg/kg Körpergewicht bei gleicher Wirksamkeit mit größerer Sicherheit verabreicht werden könnten als höherdosierte Steroide.

Antimykotische Medikamente wie Itraconazol werden in manchen aktuellen Veröffentlichungen ergänzend zur Therapie einer ABPA empfohlen (87). Unter der Annahme, dass die darunter herabgesetzte pulmonale Pilzlast eine relevante Einsparung systemischer Glukokortikoide ermöglicht, kann bei erwachsenen Patienten initial eine Dosierung von 200 mg Itraconazol zweimal täglich für die ersten vier bis sechs Monate mit nachfolgender Reduktion über ein weiteres halbes Jahr angestrebt werden (88). In einer randomisierten Untersuchung anhand von Patienten mit Asthma bronchiale wurde kürzlich der alleinige Einsatz von Prednisolon einer Itraconazol-Monotherapie bei akuter ABPA gegenübergestellt (89). Sechs Wochen nach Behandlungsbeginn sahen die Forscher eine klinische Verbesserung in der Gruppe der mit Glukokortikoiden behandelten Patienten deutlicher ausgeprägt, obgleich auch in der Itraconazol-Kohorte 88 % der Erkrankten erfolgreich auf die antimykotische

Therapie ansprachen. Vergleichbar zeigte sich in beiden Gruppen die Erholung der Lungenfunktion sowie die Dauer bis zum Auftreten eines ersten Rezidivs. Nach planmäßiger Beendigung der jeweiligen oralen Medikation nach vier Monaten traten unerwünschte Nebenwirkungen bedeutend häufiger bei Patienten des Steroid-Therapiearmes auf. Dementsprechend erachten die Autoren ein kombiniertes Behandlungskonzept mit kürzerer Anwendung von Glukokortikoiden für sinnvoll.

Dennoch fehlen belastbare Studien zur Anwendung im Rahmen einer Zystischen Fibrose, wodurch wertvolle Informationen explizit für diese Patientengruppe gewonnen werden könnten. In einer aktuellen Umfrage aus Großbritannien wurden CF-Patienten behandelnde Zentren nach ihrer Vorgehensweise bei Auftreten einer ABPA befragt (38). Während zwei Drittel der Einrichtungen bei erstmaliger ABPA-Diagnose eine Kombination aus Glukokortikoiden und Itraconazol anwendeten, berichtete nur ein Drittel von einer Therapie mit alleiniger Prednisolon-Gabe. Kam es zu einem Rezidiv, verringerte sich die Rate der Steroid-Monotherapien auf unter 10 %. Im weiteren Behandlungsverlauf konnten verschiedene Schemata dokumentiert werden, wobei am häufigsten ein Absetzen des Prednisolons nach einiger Zeit unter Beibehaltung der Itraconazol-Therapie genannt wurde.

Das seit 2007 im CF-Zentrum des Dr. von Haunerschen Kinderspitals angewandte Schema vereinigt das unumstrittene, anti-inflammatorische Potential der Glukokortikoide mit neuesten Erkenntnissen über den Steroid-sparenden Effekt antimykotischer Azole. Angestrebt wurde dadurch eine optimale Therapie der ABPA mit besonderem Augenmerk auf die Regeneration der Lunge bei gleichzeitiger Minimierung medikamentöser Nebenwirkungen.

In der vorliegenden Untersuchung variierten die Krankheitsfälle pro Jahr altersabhängig zum Teil stark (Abbildung 16). Kinder unter zwölf Jahren wiesen in der ersten Hälfte des Studienzeitraums die höchsten Inzidenzen auf, in der zweiten Hälfte lagen die Zahlen bei den jugendlichen CF-Patienten prozentual höher. Insgesamt zeigte sich ein abfallender Trend der jährlichen Fallzahlen, der bei den pädiatrischen Patienten am deutlichsten ausgeprägt war. Diese Entwicklung könnte ein Hinweis auf ein frühzeitiges und bedarfsgerechtes Management sein, das sich als wirksam in der Prävention und zeitnahen Eindämmung einer ABPA abzeichnet.



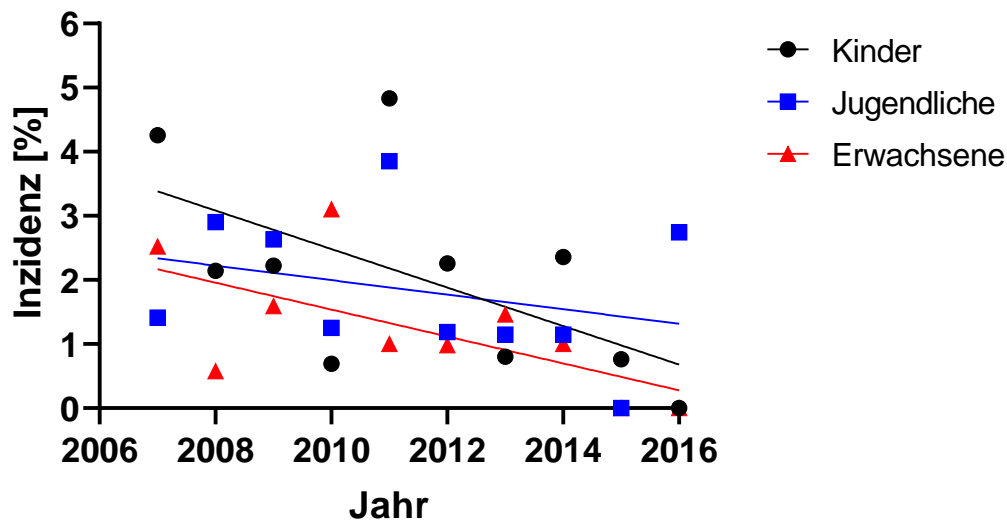


Abbildung 16: Inzidenz der ABPA in der CF-Kohorte der CHA München. Unterteilung in Kinder (unter 12 Jahre, schwarze Kreise), Jugendliche (12 bis 17 Jahre, blaue Quadrate) und Erwachsene (ab 18 Jahre, rote Dreiecke). Die durchgezogenen Linien geben die lineare Regression an.

### 5.3 Kritische Würdigung der Ergebnisse

In Anlehnung an die oben aufgeführten Leitfragen sollen die Ergebnisse der Studie nun vor dem Hintergrund aktueller Forschung und bezüglich klinischer Relevanz reflektiert werden.

*Führt die Behandlung der ABPA nach dem Schema der CHA – also mit nur kurzfristiger Gabe von Steroiden, dafür aber langfristiger Azol-Therapie – zu einer Erholung der Lungenfunktion im kurzfristigen Verlauf?*

Erkrankten Patienten mit Zystischer Fibrose an einer ABPA, manifestiert sich diese für gewöhnlich mit einem erheblichen Funktionsverlust der Lunge (66). Die in unserer Untersuchung ermittelte Reduktion der altersentsprechenden Einsekundenkapazität um 25 % des Solls gegenüber dem Ausgangswert untermauerte die negativen Konsequenzen auf das Wohl der Betroffenen. Aus diesem Grund stellte sich zunächst die entscheidende Frage, ob mittels des CHA-Therapieschemas zeitnah eine zufriedenstellende Erholung der respiratorischen Situation erreicht werden kann. Hierbei wurden die spirometrischen Werte im Rahmen der ambulanten Vorstellung im nächsten Quartal herangezogen, sodass die Zeitspanne für die kurzfristige Evaluation des Therapieerfolgs im Schnitt drei Monate betrug. Die Ergebnisse der durchgeführten Studie unterstreichen den Nutzen der kurzzeitigen Gabe von

Glukokortikoiden und legen zugleich nahe, dass eine Therapiedauer von 18 Tagen zur Wiedererlangung einer Lungenfunktion entsprechend des Ausgangsniveaus nicht überschritten werden muss. Im weiteren Verlauf des ersten Jahres blieben die Werte stabil ohne signifikante Leistungseinbußen gegenüber der ABPA-freien Kontrollgruppe.

*Welche Langzeitfolgen sind unter der ABPA-Therapie nach dem Schema der CHA zu erwarten? Wie entwickelt sich die Lungenfunktion der Patienten im langfristigen Verlauf im Vergleich zur Kontrollgruppe?*

Auch im Langzeitverlauf schnitten CF-Patienten nach durchgemachter ABPA in vorliegender Untersuchung nicht schlechter ab als diejenigen ohne ABPA in der Vergangenheit. Zur selben Erkenntnis gelang auch ein italienisches Forscherteam um Gianni Mastella im Jahr 2000 (90). Anhand von Daten aus dem Patientenregister der Europäischen Cystischen Fibrose Gesellschaft (ECFS) identifizierten sie knapp 1.000 Fälle von ABPA. Nach Durchführung einer Regressionsanalyse mutmaßten sie, dass sich die Entwicklung der FEV<sub>1</sub>-Werte in der längerfristigen Beurteilung nicht signifikant zwischen der Gruppe der ABPA-Patienten und der ABPA-freien Kohorte unterschied. Dieser Schlussfolgerung lag allerdings ein medianer Nachbeobachtungszeitraum von lediglich 25 Monaten zugrunde, wohingegen die Aussagen dieser wissenschaftlichen Arbeit auf einem über doppelt so langem Folgezeitraum von durchschnittlich 4,8 Jahren beruht. Weitere kontrollierte Studien zur Unterstützung dieser These scheinen aktuell allerdings noch ausstehend (67). Eher wurde die ABPA mit einem Abbau der Lungenfunktion in Verbindung gebracht. Kraemer *u. a.* publizierten im Jahr 2006 Zusammenhänge in der Entwicklung der Lungenfunktion unter Berücksichtigung einer Af-Sensibilisierung (57). Anhand der retrospektiven Auswertung der Daten von 122 Kindern mit Zystischer Fibrose gelangten sie zu dem Schluss, dass die Gruppe der ABPA-Patienten die schlechteste Entwicklung ihrer Lungenfunktionsparameter erlebte. Im Vergleich zur Aspergillen-naiven Kontrollgruppe führte schon die alleinige Af-Sensibilisierung ohne Manifestation als ABPA zu einer signifikanten Progression der Lungenschädigung im mehrjährigen Verlauf. Diese These unterstützen die Studien von Wojnarowski *u. a.* sowie Nicolai *u. a.*, die eine negative Korrelation zwischen dem Grad der Sensibilisierung und dem Verlauf der Fluss-Volumen-Kurve sahen (91,92). In der Konsequenz müssen folglich zum einen prädisponierte Patienten durch regelmäßige Allergiediagnostik ermittelt werden, zum anderen ergibt sich ein eindeutiger Bedarf nach einer adäquaten Therapie, die das Fortschreiten

der allergisch-infektiösen Zerstörung der Atemwege unterbindet. Hierbei scheint das evaluierte ABPA-Schema einen vielversprechenden Ansatz zu bieten.

*Wie häufig treten Nebenwirkungen auf, die sich mit einer Steroidbehandlung assoziieren lassen, und welchen Einfluss hat die antimykotische Therapie auf die klinische Präsentation der CF-Patienten?*

Eine weitere wichtige Erkenntnis dieser Studie war die Tatsache, dass das angewandte Schema durch eine Glukokortikoid-Gabe von nur wenigen Tagen nicht zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung häufiger Steroid-assoziiierter Nebenwirkungen führte. Darunter sind für Patienten mit Zystischer Fibrose besonders jene Auswirkungen relevant, für deren Manifestation sie aufgrund ihrer genetischen Grunderkrankung ohnehin prädestiniert sind.

Die immunsuppressive Wirkung der Glukokortikoide ist eine entscheidende Säule in der Bekämpfung der ABPA, bietet anderen Erregern aber gleichzeitig die Möglichkeit der Invasion bei reduzierten Abwehrmechanismen (73). Besonders gefürchtet ist eine Kolonisation mit dem Bakterium *Pseudomonas aeruginosa*, mit dem schätzungsweise 60-80 % der CF-Patienten im Erwachsenenalter besiedelt sind und worunter mit einem Anstieg an Morbidität und Mortalität zu rechnen ist (93). Eine Querschnittsanalyse auf Grundlage ausführlicher Patientendaten der Europäischen Cystischen Fibrose Gesellschaft sollte die wichtigsten Risikofaktoren für niedrige FEV<sub>1</sub>-Werte identifizieren (36). Sie kam zu dem Urteil, dass ein Nachweis von Pa aus Sputumkulturen mit über 10 % niedrigeren FEV<sub>1</sub>-Werten assoziiert ist. Beobachtungen in einer Population von Kindern mit CF aus den USA und Kanada untermauern die Einschätzung von Pa als negativen Prädiktor der Lungenfunktion insbesondere bei Neuinfektion im Alter von sechs bis zwölf Jahren (94). Interessant ist hierbei auch die Einschätzung von Hector und Kollegen, die eine vorhandene Besiedlung mit Af als einzigen einzelnen mikrobiologischen Faktor benennen, der mit einem erhöhten Risiko für eine Pa-Kolonisation einhergeht (95). Im Gegensatz dazu kam es im Rahmen dieser Studie nicht zu einer signifikanten Zunahme von Neuinfektion mit Pa. Am Ende des Beobachtungszeitraumes lag die Kohorte der ABPA-Patienten genauso wie die Kontrollgruppe bei einer Besiedelungsrate von knapp 60 %.

Weiterhin kam es unter der evaluierten Therapie mit rund 10 % in beiden Gruppen nicht zu einer signifikanten Zunahme von neudiagnostizierten Fällen eines Diabetes mellitus. Ausgehend von einer CFTR-mutationsbedingten Sekretionsstörung der Beta-Zellen erreicht die Hälfte aller CF-Patienten mit dem 30. Lebensjahr ein dauerhaft insulinpflichtiges Stadium eines CFRD (96). Vor dem Hintergrund einer sechsfach erhöhten Mortalitätsrate im Vergleich zu

Patienten ohne CFRD muss der Glukosestoffwechsel unter diabetogener Medikation sorgfältig überwacht werden, um eine Erstmanifestation nicht zu befördern (97). Zudem begünstigen erhöhte Glukosespiegel ein Wachstum von Pa in den alveolären Epithelien, worunter sich eine Verdopplung der pulmonalen Exazerbationen gegenüber Betroffenen ohne endokrine Pankreasinsuffizienz ermitteln ließ (98,99).

Besonders im Rahmen der Behandlung von Kindern ist eine Steroid-induzierte Wachstumsretardierung ein gefürchteter Nebeneffekt, der nach Auswertung der Längenperzentilen in dieser Studie nicht beobachtet werden konnte (73). In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2015 untersuchten die Autoren den Einfluss oraler Glukokortikoide auf die Lungenfunktion bei einer Gabe von über 30 Tagen (100). Sie empfehlen die Anpassung des Therapie-Schemas an die niedrigste, gerade noch effektive Dosierung und kürzeste Applikationsdauer, um das Risiko einer dauerhaften Beeinträchtigung im Längenwachstum zu minimieren. Diesen Zusammenhang sahen sie verschärft in der Untergruppe der männlichen CF-Patienten. Schlussfolgernd verwiesen sie in Anbetracht unerwünschter Wirkungen auf ein verantwortungsvolles Abwägen zwischen dem Nutzen der Therapie im Sinne einer Verbesserung der Respiration und den damit einhergehenden Nebeneffekten.

*Welche Faktoren lassen sich mit dem Auftreten einer erneuten ABPA-Episode in Zusammenhang bringen? Gibt es immunologische oder mikrobiologische Prädispositionen für wiederholte Rezidive? Welche Rolle spielt dabei die Überwachung der Azol-Spiegel im Blut?*

Unter dem Therapie-Schema der CHA erlitten zwei Drittel der Patienten keine weitere ABPA-Episode. Dass die Erkrankung häufig mit wiederholten Phasen wiederaufkeimender Krankheitsaktivität einhergeht, wird in der Literatur wiederholt beschrieben. Zumeist jedoch liegen den Aussagen Daten über asthmatische Patienten zugrunde. So ergab eine landesweite Untersuchung von in Japan diagnostizierten ABPA-Fällen eine Rezidivrate von 48 % (101). Indische Forscher berichten von einer erneuten Erkrankung bei 16 % der Patienten innerhalb eines Jahres nach initialer Behandlung (102). Eine etwas höhere Rezidivrate verzeichnete die retrospektive Studie von Agarwal *u. a.*, in der während der Nachbeobachtungsperiode von im Schnitt knapp vier Jahren rund 39 % der Patienten rückfällig wurden (103). Die Studienkohorte bildeten dort allerdings wiederum erwachsene Patienten mit Asthma bronchiale, sodass die Ergebnisse nur eingeschränkt vergleichbar erscheinen. Trotzdem ist das gewählte Therapie-Schema mit deutlich längerfristiger Gabe von Glukokortikoiden für mindestens sechs bis zwölf Monate diesbezüglich erwähnenswert.

Überraschenderweise konnte die Kolonisation mit Pa mit einem geringeren Risiko für wiederholte ABPA-Episoden assoziiert werden. Vor dem Hintergrund einer hohen Konzentration an Lymphozyten des Subtyps Th<sub>2</sub>, die mittels Bronchiallavage in den Atemwegen chronisch mit Pseudomonas infizierter Patienten nachgewiesen werden konnten, war dieser Zusammenhang unerwartet und man hätte im Gegenteil vielleicht sogar mit einem höheren allergischen Potential bei den Betroffenen gerechnet (104). So empfahlen Kraemer *u. a.* vor allem Pa-positive CF-Patienten regelmäßig auf das Vorliegen einer Sensibilisierung gegenüber Af zu testen (57). Ihre Schlussfolgerung beruht dabei auf der Vermutung, dass die chronische Pa-Besiedlung, die signifikant früher als eine Af-Sensibilisierung oder gar ABPA auftritt, eine allergische Prädisposition gegenüber Schimmelpilzen fördert. Während einige Forschergruppen das Auftreten einer ABPA dagegen als unabhängig von einer Pseudomonas-Kolonisation werteten, berichtete J. R. Kerr im Jahr 1994 als Erster über die Fähigkeit von Pa, das Wachstum von Pilzen einzudämmen (105–107). Daran anknüpfend folgten weitere Studien und unterstrichen die inhibierende Wirkung von Pa auf Af bei der Bildung eines Biofilms, wobei der beobachtete Effekt sowohl für Pa-Isolate als auch für zellfreies Kulturfiltrat gezeigt werden konnte (108,109). Erst kürzlich wurde der Eisenträger Pyoverdin als Schlüsselmolekül der Wachstumshemmung identifiziert (110). Dabei handelt es sich um von Pa synthetisiertes Siderophor, das den Schimmelpilzen über eine Komplexierung von Eisen-Ionen ein essenzielles Substrat ihres Metabolismus entzieht. In klinischen Studien an Zellisolaten aus dem Respirationstrakt von CF-Patienten konnte eine positive Korrelation zwischen der Pyoverdin-Konzentration und antimykotischer Aktivität beobachtet werden, sodass der Entzug von Eisen als möglicher therapeutischer Ansatz in der Bekämpfung von Pilzpathogenen in Betracht gezogen werden sollte. Diese aktuellen Erkenntnisse sind mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie vereinbar und legen demzufolge nahe, gerade Patienten mit negativem Pseudomonas-Status engmaschig bezüglich eines ABPA-Rezidivs zu überwachen.

Überprüft wurde außerdem ein Nachweis in Sputum oder Rachenabstrich von Af und *Candida albicans* sowie eine positive Reaktion auf Af in der Allergiediagnostik, die allesamt keine relevanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Rezidiv ergaben. Da insbesondere der Abstrich aus dem Rachen nicht als repräsentativ für das Mikrobiom der unteren Atemwege gewertet werden kann, war dieses Ergebnis weniger überraschend.

Als weiterer Risikofaktor für ABPA-Rezidive konnte ein niedriger Itraconazol-Spiegel in den ersten drei Monaten der Behandlung identifiziert werden. Mit 881 µg/L im Median lag die Konzentration des Antimykotikums im Serum der Patienten, für die es im Studienzeitraum nicht zu einer erneuten Episode kam, signifikant über den durchschnittlichen Werten von

544 µg/L der späteren Rezidiv-Patienten. Dass eine aggressivere Therapie mit hochgradiger Reduktion der Schimmelpilzlast als pathogenem Stimulus in der Folge zu weniger allergischen Exazerbationen führt, erscheint durchaus plausibel.

Umgekehrt konnten in den Monaten neun bis zwölf nach Behandlungsbeginn höhere Spiegel in der Gruppe der Rezidiv-Patienten gemessen werden. Eine mögliche Erklärung dafür könnte der Umstand sein, dass ein Teil der Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits rückfällig geworden war und im Rahmen einer erneuten Therapie nun höhere Zielkonzentrationen durch Erhöhung der Azol-Dosis angestrebt wurden. Dem gegenüber standen vermutlich einige klinisch vollständig genesene Patienten, die sich bereits in den letzten Zügen ihrer Itraconazol-Behandlung befanden und niedrige Spiegel deswegen weniger häufig zu Dosiserhöhungen führten.

Diese Ergebnisse verdeutlichen einerseits das große Potential der therapeutischen Überwachung von Medikamentenspiegeln (TDM) im Rahmen einer Azol-Therapie bei ABPA. Auf der anderen Seite weisen sie auf, wie viele Unklarheiten es bezüglich der Pharmakologie von Itraconazol inklusive der Anwendung des TDMs noch gibt. Dabei sprechen sich einige Quellen deutlich für eine Überwachung der Azole mittels TDM im klinischen Alltag aus. Eine verbesserte Behandlungseffizienz, das frühzeitige Erkennen eines Therapieversagens durch zu niedrige Wirkspiegel oder Resistenzen sowie die Möglichkeit, toxische Nebenwirkungen zu vermeiden, werden als bedeutende Vorteile genannt (81,87). Das Fehlen eindeutiger Empfehlungen zu optimalen Serumspiegeln limitiert die evidenzbasierte Behandlung von CF-Patienten zumeist auf Studien, die auf Populationen ohne Zystische Fibrose als Grunderkrankung beruhen. Beispielsweise werden für Patienten in Neutropenie in der Literatur Konzentrationen zwischen 500 und 1000 µg/L empfohlen (111,112). Dasselbe Intervall halten auch Ashbee *u. a.* in ihrer Übersichtsarbeit für effektiv in der Behandlung und Prävention invasiver Aspergillosen (81). Allerdings wird explizit erwähnt, dass diese Zielkonzentrationen unter Umständen nicht unmittelbar auf andere, nicht-invasive Af-assozierte Erkrankungen übertragbar sind. Basierend auf den ermittelten medianen Serumspiegeln der vorliegenden Untersuchung erscheint es sinnvoll, zumindest in den ersten Monaten der ABPA-Therapie Konzentrationen von 1000 µg/L im Blutserum anzustreben.

#### 5.4 Limitationen und methodische Einschränkungen

Limitierend muss der retrospektive Charakter der Studie erwähnt werden, der die Durchführung der Analysen auf die Basis vorhandener Daten einschränkte. Zugleich konnte dadurch das

Fehlen wichtiger Informationen nicht immer sicher ausgeschlossen werden. Des Weiteren waren Interventionen im Rahmen der Beobachtungszeitraums naturgemäß nicht möglich.

Im Rahmen der Datenrecherche war ein zuverlässiges Auffinden aller im Beobachtungszeitraum behandelter Fälle von ABPA bisweilen schwierig, da die Diagnose nicht immer eindeutig notiert worden war. Dementsprechend wurden möglicherweise schon Krankheitsbilder als ABPA klassifiziert, die nach den diagnostischen Standards der Consensus Conference noch nicht den Status einer klassischen ABPA erreicht hätten (67). Die Einbeziehung schon weniger stark ausgeprägter Krankheitsfälle könnte die Studie in Richtung verbesserter Langzeit-Ergebnisse gelenkt haben. Um die Möglichkeit eines potenziellen Verzerrungseffektes aus dem Weg zu räumen, wurde für die Beurteilung der Lungenfunktion im kurz- und langfristigen Verlauf eine separate Analyse durchgeführt. Sie berücksichtigte nur noch die Stichprobe jener ABPA-Fälle, die den Minimalkriterien standhielten. Jedoch ließen sich auch hier keine signifikanten Abweichungen zwischen der Patientenkohorte und ihrer Kontrollpopulation feststellen (vgl. Abbildung 8 und Abbildung 10).

Tatsächlich könnte in Anlehnung an Ergebnisse der Arbeit von Gothe *u. a.* die Fixierung auf absolute Gesamt-IgE-Grenzwerte in vielen Studien zu einer systematischen Unterschätzung der tatsächlichen ABPA-Fallzahlen geführt haben (76). Dieser Effekt ist besonders bei jüngeren Patienten in Betracht zu ziehen, wo die Untergrenze von 500 IU/mL im pädiatrischen Bereich gegebenenfalls zu hoch angesetzt ist und einem begründeten Verdacht auf eine ABPA schon ab einem Gesamt-IgE von 200 IU/mL nachgegangen werden sollte (67).

Ein weiteres Hindernis in der Interpretation der Ergebnisse stellt die mangelnde Vergleichbarkeit publizierter Daten dar. Hier seien zum einen von verschiedenen Forschergruppen unterschiedliche Herangehensweisen an die Diagnosestellung einer ABPA erwähnt. Zum anderen sei aber auch darauf hingewiesen, dass für viele Untersuchungen zu dieser allergisch-infektiösen Erkrankung Studienteilnehmer mit Asthma bronchiale und nicht mit Zystischer Fibrose gewählt werden.

Ferner fiel während der retrospektiven Auswertung der Daten auf, dass in jüngerer Vergangenheit vermehrt von der ursprünglich beabsichtigten Itraconazol-Gabe für zwölf Monate zugunsten einer antimykotischen Behandlung bis zur Normalisierung des IgE-Spiegels abgewichen wurde.

Zuletzt muss berücksichtigt werden, dass die Messung des Itraconazol-Spiegels im Blut nicht immer regelmäßig und in vergleichbaren Abständen durchgeführt wurde. Vorhandene Unregelmäßigkeiten im TDM schränkten die Interpretation der AUC-Ergebnisse ein.

## 5.5 Ausblick

In der Betreuung von Patienten mit Zystischer Fibrose, bei denen eine klinische Präsentation mit Verschlechterung der Lungenfunktion, Husten und Abgeschlagenheit keine Seltenheit ist, gestaltet sich die Diagnosestellung einer ABPA oft schwierig. Für die behandelnden Ärzte ist die Abgrenzung zu Exazerbationen im Rahmen bakterieller Infektionen ebenso herausfordernd wie die kritische Unterscheidung einer ABPA von einer Sensibilisierung ohne akuten Krankheitswert. Dementsprechend müssen die Risiken des Unterdiagnostizierens mit progredienter Dauerschädigung der Lunge einerseits gegen das Überdiagnostizieren inklusive der unerwünschten Nebenwirkungen systemischer Steroide andererseits permanent abgewogen werden. Zur Verbesserung der Behandlungssituation sind standardisierte Diagnosekriterien unerlässlich. Hier ist die Auflistung von Voll- und Minimalkriterien für eine ABPA bei CF-Patienten ein wichtiger Schritt (67). Dennoch wird die Diagnosestellung weiterhin als uneinheitlich beschrieben (88). Vielversprechend sind neueste Erkenntnisse zum Nachweis von Aspergillen mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder Sputum-Galaktomannan. In Kombination mit serologischen Markern kann damit eine Einteilung der unterschiedlichen Aspergillen-Erkrankungen gelingen (48). Eine zuverlässige Abgrenzung einer ABPA von einer Aspergillen-Kolonisation ohne ABPA bei Patienten mit CF scheint über die Analyse von Basophilen im Blut möglich zu sein (113). Gezeigt werden konnte hier eine Überexpression der Oberflächenmoleküle vom Typ CD203c. Dadurch dass die Af-spezifische Basophilen-Antwort vermutlich nur gering durch pulmonale Exazerbationen oder Steroid-Behandlungen beeinflusst wird, offenbart dieser spezifische Biomarker womöglich großes diagnostisches Potential.

Daneben existieren unterschiedliche Ansätze zur Optimierung der ABPA-Behandlung, für die bislang kein therapeutischer Standard definiert werden konnte. Insbesondere bezüglich des ergänzenden Einsatzes von Antimykotika besteht noch ein erheblicher Forschungsbedarf. In Populationen ohne CF wurden bereits vielversprechende Ergebnisse verzeichnet. So war im Rahmen einer Doppelblindstudie in der täglich mit 400 mg therapierten Interventionsgruppe die Reduktion der Steroiddosis um die Hälfte möglich, ohne dass dabei Einbußen in der klinischen Präsentation gegenüber der Placebogruppe beobachtet wurden (114). Zusätzlich ergaben sich in den letzten Jahren durch den Einsatz humanisierter monoklonaler Antikörper wie Omalizumab wertvolle weitere Therapieansätze, unter denen neben weniger Exazerbationen und Rezidiven auch ein steroidsparender Effekt nachgewiesen werden konnte (54,115).



Diese Arbeit bietet durch die Kombination kurzzeitiger Glukokortikoide mit langfristiger Itraconazol-Gabe einen neuen Ansatz in der Therapie von ABPA bei Zystischer Fibrose. Das evaluierte Behandlungsschema erschien dabei zur Erhaltung einer langjährig stabilen Lungenfunktion geeignet, ohne dass negative Auswirkungen einer Steroid-Medikation in Kauf genommen werden mussten. Daran anknüpfend sind ergänzende Studien mit prospektivem, kontrolliertem und multizentrischem Charakter notwendig, um die im Rahmen der vorliegenden Beobachtungsstudie gewonnenen Erkenntnisse zu überprüfen.

## 6 Zusammenfassung

---

Die allergisch-bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) ist eine Hypersensitivitätsreaktion der Lunge auf den Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus*, die mit erheblichen Einbußen der respiratorischen Funktion einhergeht. Häufig betroffen sind Personen mit Zystischer Fibrose (CF), die aufgrund ihrer genetischen Disposition ohnehin unter einem progredienten Abbau der pulmonalen Leistung leiden. Noch herrscht keine Einigung über die optimale Behandlung, sodass trotz signifikanter Nebenwirkungen oft ein prolongierter Einsatz systemischer Glukokortikoide gewählt wird.

Die vorliegende Untersuchung diente der Evaluation eines seit 2007 in der Christiane-Herzog-Ambulanz (CHA) des Dr. von Haunerschen Kinderspitals angewandten Therapie-Schemas, das eine kurzzeitige orale Prednisolon-Gabe über 18 Tage mit einer längerfristigen antimykotisch wirksamen Azol-Therapie für mindestens zwölf Monate kombiniert. Ein besonderer Fokus sollte dabei auf dem Erhalt der Lungenfunktion im Verlauf sowie der Minimierung unerwünschter Wirkungen liegen.

Retrospektiv wurden die Daten von 65 CF-Patienten mit behandelter ABPA neben 127 ABPA-naiven CF-Kontrollpersonen über einen medianen Zeitraum von 4,8 Jahren analysiert. Ergänzend zu zahlreichen Lungenfunktionswerten fanden klinische, mikrobiologische und labormedizinische Parameter und Angaben zu Itraconazol-Spiegeln (TDM) Berücksichtigung. Unter Anwendung des Therapie-Schemas der CHA konnte innerhalb von drei Monaten eine Erholung der Lungenfunktionswerte auf Ausgangsniveau erreicht werden ( $p < 0,0001$ ). In der längerfristigen Nachbeobachtungsperiode waren Unterschiede in der Entwicklung der Lungenfunktion im Vergleich zur Kontrollkohorte ohne ABPA nicht nachweisbar. Ein Anstieg der Inzidenz von CF-bezogenem Diabetes mellitus, Wachstumsrestriktionen oder erhöhte Raten von Neuinfektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) als Ausdruck Steroid-assoziiertes Nebenwirkungen ließen sich nicht feststellen. Allerdings zeigten sich im TDM von Patienten mit wiederholten ABPA-Episoden signifikant niedrigere Itraconazol-Talspiegel während der ersten drei Behandlungsmonate ( $p < 0,05$ ). Ein geringeres Risiko für ein ABPA-Rezidiv ließ sich mit einer bereits vorhandenen Pa-Kolonisation in Zusammenhang bringen.

Schlussfolgernd erscheint das evaluierte Therapie-Schema in der Lage, die Lungenfunktion der Betroffenen sowohl kurz- als auch langfristig zu erhalten, ohne dass dabei häufige Nebenwirkungen einer andauernden Einnahme von Glukokortikoiden auftreten. Die Überwachung der Itraconazol-Spiegel liefert einen vielversprechenden Ansatz zur Prävention von Rezidiven, für die besonders *Pseudomonas*-negative CF-Patienten gefährdet sein könnten.

## Literaturverzeichnis

---

1. Elphick HE, Southern KW. Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(11).
2. Gothe F, Schmutz A, Häusler K, Tran NB, Kappler M, Griese M. Treating Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis with Short-Term Prednisone and Itraconazole in Cystic Fibrosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(8):2608-2614.e3.
3. Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E. *Humangenetik. 9. teilk. Stuttgart: Thieme; 2017.*
4. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(5):475–82.
5. Andersen DH. Cystic Fibrosis of the Pancreas and its Relation to Celiac Disease. *Am J Dis Child.* 1938;56(2):344–99.
6. Farber S. Pancreatic function and disease in early life. V. Pathologic changes associated with pancreatic insufficiency in early life. *Arch Pathol Lab Med.* 1944;37:238–50.
7. Dorfman R. Cystic Fibrosis Mutation Database [Internet]. *Genetics and Genomic Biology, The Hospital for Sick Children.* 2011 [zitiert 28. Mai 2020]. Verfügbar unter: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html>
8. Riordan JR, Rommens JM, Kerem BS, Alon NOA, Rozmahel R, Grzelczak Z, u. a. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science (80- ).* 1989;245(4922):1066–73.
9. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem BS, Drumm ML, Melmer G, Dean M, u. a. Identification of the cystic fibrosis gene: Chromosome walking and jumping. *Obstet Gynecol Surv.* 1990;45(3):174–5.
10. Kerem BS. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Trends Genet.* 1989;5(C):363.

11. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). CFTR2 Variant List History [Internet]. US CF Foundation, Johns Hopkins University, The Hospital for Sick Children. 2020 [zitiert 28. Mai 2020]. Verfügbar unter: [https://www.cftr2.org/mutations\\_history](https://www.cftr2.org/mutations_history)
12. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: Correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2013;1(2):158–63. Verfügbar unter: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(12\)70057-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70057-7)
13. Schaaf CP, Zschocke J. *Basiswissen Humangenetik*. 3. Auflage. Basiswissen Humangenetik. Berlin: Springer Nature; 2018.
14. King J, Brunel SF, Warris A. Aspergillus infections in cystic fibrosis. *J Infect* [Internet]. 2016;72:S50–5. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.04.022>
15. Bruscia EM, Bonfield TL. Cystic Fibrosis Lung Immunity: The Role of the Macrophage. *J Innate Immun*. 2016;8(6):550–63.
16. O’Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* [Internet]. 2009;373(9678):1891–904. Verfügbar unter: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60327-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60327-5)
17. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519–31.
18. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. *Berichtsband 2017*. Bonn; 2018.
19. Wilschanski M. Pathology of pancreatic and intestinal disorders in cystic fibrosis. *J R Soc Med Suppl*. 1998;91(34):40–9.
20. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2017;16:S70–8. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.06.011>
21. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: Current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1626–31.
22. Naehrig S, Chao CM, Naehrich L. Cystic fibrosis - Diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(33–34):564–73.

23. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2013;22(129):205–16.
24. Cogen JD, Oron AP, Gibson RL, Hoffman LR, Kronman MP, Ong T, u. a. Characterization of inpatient cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *Pediatrics.* 2017;139(2):1–11.
25. LiPuma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(2):299–323.
26. Keogh RH, Szczesniak R, Taylor-Robinson D, Bilton D. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2018;17(2):218–27. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.11.019>
27. Surette MG. The cystic fibrosis lung microbiome. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(SUPPL. 1):61–5.
28. Herold G. *Innere Medizin.* Köln: Dr. med. Gerd Herold; 2017. 997 S.
29. Tingpej P, Smith L, Rose B, Zhu H, Conibear T, Al Nassafi K, u. a. Phenotypic characterization of clonal and nonclonal *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from lungs of adults with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2007;45(6):1697–704.
30. Pressler T, Frederiksen B, Skov M, Garred P, Koch C, Høiby N. Early rise of anti-*Pseudomonas* antibodies and a mucoid phenotype of *Pseudomonas aeruginosa* are risk factors for development of chronic lung infection - A case control study. *J Cyst Fibros.* 2006;5(1):9–15.
31. Mayer-Hamblett N, Kronmal RA, Gibson RL, Rosenfeld M, Retsch-bogart G, Treggiari MM, u. a. Initial *Pseudomonas aeruginosa* Treatment Failure is Associated with Exacerbations in Cystic Fibrosis. 2012;47(2):125–34.
32. Bhagirath AY, Li Y, Somayajula D, Dadashi M, Badr S, Duan K. Cystic fibrosis lung environment and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2016;16(1):1–22. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-016-0339-5>

33. Mlynarcik P, Kolar M. Starvation- and antibiotics-induced formation of persister cells in *Pseudomonas aeruginosa*. *Biomed Pap*. 2017;161(1):58–67.
34. Mulcahy LR, Burns JL, Lory S, Lewis K. Emergence of *Pseudomonas aeruginosa* strains producing high levels of persister cells in patients with cystic fibrosis. *J Bacteriol*. 2010;192(23):6191–9.
35. Losada PM, Chouvarine P, Dorda M, Hedtfeld S, Mielke S, Schulz A, u. a. The cystic fibrosis lower airways microbial metagenome. *ERJ Open Res*. 2016;2(2).
36. Navarro J, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Mastella G, u. a. Factors associated with poor pulmonary function: Cross-sectional analysis of data from the ERCF. *Eur Respir J*. 2001;18(2):298–305.
37. Amin R, Dupuis A, Aaron S, Ratjen F. The effect of chronic infection with *Aspergillus fumigatus* on lung function and hospitalization in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2010;137(1):171–6.
38. Boyle M, Moore JE, Whitehouse JL, Bilton D, Downey DG. The diagnosis and management of respiratory tract fungal infection in cystic fibrosis: A UK survey of current practice. *Med Mycol*. 2019;57(2):155–60.
39. de Vrankrijker AMM, van der Ent CK, van Berkhout FT, Stellato RK, Willems RJL, Bonten MJM, u. a. *Aspergillus fumigatus* colonization in cystic fibrosis: Implications for lung function? *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2011;17(9):1381–6. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03429.x>
40. Knutsen AP, Slavin RG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011.
41. Bhargava V, Tomashefski JF, Stern RC, Abramowsky CR. The pathology of fungal infection and colonization in patients with cystic fibrosis. *Hum Pathol*. 1989;20(10):977–86.
42. Hohl TM, Feldmesser M. *Aspergillus fumigatus*: Principles of pathogenesis and host defense. *Eukaryot Cell*. 2007;6(11):1953–63.

43. Chaudhary N, Datta K, Askin FB, Staab JF, Marr KA. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator regulates epithelial cell response to *Aspergillus* and resultant pulmonary inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(3):301–10.
44. Heltshe SL, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Khan U, Baines A, Ramsey BW, u. a. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR treated with ivacaftor. *Clin Infect Dis*. 2015;60(5):703–12.
45. Camargo JF, Husain S. Immune correlates of protection in human invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2014;59(4):569–77.
46. Rocchi S, Richaud-Thiriez B, Barrera C, Grenouillet F, Dalphin JC, Millon L, u. a. Evaluation of mold exposure in cystic fibrosis patients' dwellings and allergic bronchopulmonary risk. *J Cyst Fibros*. 2015;14(2):242–7.
47. Carsin A, Romain T, Ranque S, Reynaud-Gaubert M, Dubus JC, Mège JL, u. a. *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis: An update on immune interactions and molecular diagnostics in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2017;72(11):1632–42.
48. Baxter CG, Dunn G, Jones AM, Webb K, Gore R, Richardson MD, u. a. Novel immunologic classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2013;132(3):560-566.e10. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.007>
49. Armstead J, Morris J, Denning DW. Multi-country estimate of different manifestations of aspergillosis in cystic fibrosis. *PLoS One*. 2014;9(6).
50. Hutcheson P, Knutsen A, Rejent A, Slavin R. A 12-Year Longitudinal Study of *Aspergillus* Sensitivity in Patients With Cystic Fibrosis. *Chest*. 1996;110(2):363–6.
51. Kwon-Chung KJ, Sugui JA. *Aspergillus fumigatus*-What Makes the Species a Ubiquitous Human Fungal Pathogen? *PLoS Pathog*. 2013;9(12):1–4.
52. Teutschbein J, Simon S, Lothar J, Springer J, Hortschansky P, Morton CO, u. a. Proteomic profiling of serological responses to *aspergillus fumigatus* antigens in patients with invasive aspergillosis. *J Proteome Res*. 2016;15(5):1580–91.

53. Allergen Nomenclature [Internet]. WHO, International Union of Immunological Societies. 2019 [zitiert 4. Juni 2020]. Verfügbar unter: <http://www.allergen.org/search.php?allergensource=Aspergillus+fumigatus>
54. Janahi IA, Rehman A, Al-Naimi AR. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Med.* 2017;13(3):156–62.
55. Maturu VN, Agarwal R. Prevalence of *Aspergillus* sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: Systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(12):1765–78.
56. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, u. a. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: Review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(8):850–73.
57. Kraemer R, Deloséa N, Ballinari P, Gallati S, Cramer R. Effect of allergic bronchopulmonary aspergillosis on lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(11):1211–20.
58. Hinson KFW, Moon AJ, Plummer NS. Broncho-pulmonary Aspergillosis : A Review and a Report of Eight New Cases. *Thorax.* 1952;7(4):317–33.
59. Mearns M, Young W, Batten J. Transient Pulmonary Infiltrations in Cystic Fibrosis due to Allergic Aspergillosis. *Thorax.* 1965;20(5):385–92.
60. Delfino E, Del Puente F, Briano F, Sepulcri C, Giacobbe DR. Respiratory Fungal Diseases in Adult Patients With Cystic Fibrosis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2019;13.
61. Patterson R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and hypersensitivity reactions to fungi. In: Fishman A, Elias J, Fishman J, Grippi M, Kaiser L, Senior R, Herausgeber. *Fishman's pulmonary diseases and disorders.* 3rd editio. New York: McGraw-Hill; 1998. S. 777–82.
62. Chotirmall SH, Al-Alawi M, Mirkovic B, Lavelle G, Logan PM, Greene CM, u. a. *Aspergillus*-associated airway disease, inflammation, and the innate immune response. *Biomed Res Int.* 2013;2013(Table 1).



63. Hemmann S, Nikolaizik WH, Schöni MH, Blaser K, Cramer R. Differential IgE recognition of recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens by cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis or *Aspergillus* allergy. *Eur J Immunol*. 1998;28(4):1155–60.
64. Murali P, Greenberger P, Kurup V. Cytokines in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1998;18(3):681–94.
65. Moss RB. Fungi in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(2):207–16.
66. Huttegger I, Cramer R, Eichler I, Müller FM, Lindemann H, Griese M. Die allergisch-bronchopulmonale Aspergillose bei zystischer Fibrose. Evidenzbasiertes und konsensuelles Leitpapier zur Entscheidungsfindung bei der Diagnostik und Therapie. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2006;154(10):1003–14.
67. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, u. a. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis—State of the Art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2003;37(s3):S225–64. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/376525>
68. Fink J. Therapy of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2000;42(4):221–4.
69. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(5):685–92.
70. Bhudhikanok GS, Wang MC, Marcus R, Harkins A, Moss RB, Bachrach LK. Bone acquisition and loss in children and adults with cystic fibrosis: A longitudinal study. *J Pediatr*. 1998;133(1):18–27.
71. Rosenstein B, Eigen H. Risks of Alternate-Day Prednisone in Patients With Cystic Fibrosis. *Pediatrics*. 1991;87(2):245–6.
72. Eigen H, Rosenstein BJ, FitzSimmons S, Schidlow D V. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1995;126(4):515–23.

73. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Oral steroids for long-term use in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6).
74. Salez F, Brichet A, Desurmont S, Grosbois JM, Wallaert B, Tonnel AB. Effects of itraconazole therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest.* 1999;116(6):1665–8.
75. Conway SP, Etherington C, Peckham DG, Brownlee KG, Whitehead A, Cunliffe H. Pharmacokinetics and safety of itraconazole in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(5):841–7.
76. Gothe F, Kappler M, Griese M. Increasing Total Serum IgE, Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis, and Lung Function in Cystic Fibrosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2017;5(6):1591-1598.e6. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.03.033>
77. Hemmelmann C, Brose S, Vens M, Hebebrand J, Ziegler A. Perzentilen des Body-Mass-Index auch für 18- bis 80-Jährige? Daten der Nationalen Verzehrsstudie II. *Dtsch Medizinische Wochenschrift.* 2010;135(17):848–52.
78. Rosario AS, Kurth BM, Stolzenberg H, Ellert U, Neuhauser H. Body mass index percentiles for children and adolescents in Germany based on a nationally representative sample (KiGGS 2003-2006). *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(4):341–9.
79. Zapletal A, Samánek M. Flow Resistance of Airways and Pulmonary Flow Resistance in Children and Juveniles. Normal Values and Their Significance for the Evaluation of Airway Obstruction. *Ces Pediatr.* 1977;32(9):513–22.
80. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir Journal, Suppl.* 1993;6(16):5–40.
81. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: Guidelines from the british society for medical mycology. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(5):1162–76.

82. Kousoulos C, Tsatsou G, Apostolou C, Dotsikas Y, Loukas YL. Development of a high-throughput method for the determination of itraconazole and its hydroxy metabolite in human plasma, employing automated liquid-liquid extraction based on 96-well format plates and LC/MS/MS. *Anal Bioanal Chem.* 2006;384(1):199–207.
83. Wark PAB, Hensley MJ, Saltos N, Boyle MJ, Toneguzzi RC, Simpson JL, u. a. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(5):952–7.
84. Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN. Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Expert Rev Respir Med.* Dezember 2016;10(12):1317–34.
85. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Behera D, Jindal SK. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: lessons from 126 patients attending a chest clinic in north India. *Chest.* August 2006;130(2):442–8.
86. Agarwal R, Aggarwal AN, Dhooria S, Sehgal IS, Garg M, Saikia B, u. a. A randomised trial of glucocorticoids in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Eur Respir J [Internet].* 2016;47(2):490–8. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01475-2015>
87. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, u. a. Executive summary: Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):433–42.
88. Greenberger PA, Bush RK, Demain JG, Luong A, Slavin RG, Knutsen AP. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):703–8.
89. Agarwal R, Dhooria S, Singh Sehgal I, Aggarwal AN, Garg M, Saikia B, u. a. A Randomized Trial of Itraconazole vs Prednisolone in Acute-Stage Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Complicating Asthma. *Chest [Internet].* 2018;153(3):656–64. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.005>
90. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J, u. a. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur Respir J.* September 2000;16(3):464–71.

91. Wojnarowski C, Eichler I, Gartner C, Götz M, Renner S, Koller DY, u. a. Sensitization to *Aspergillus fumigatus* and lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Juni 1997;155(6):1902–7.
92. Nicolai T, Arleth S, Spaeth A, Bertele-Harms R -M, Harms HK. Correlation of IgE antibody titer to *Aspergillus fumigatus* with decreased lung function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1990;8(1):12–5.
93. Hauser AR, Jain M, Bar-Meir M, McColley SA. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(1):29–70.
94. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, u. a. Risk Factors For Rate of Decline in Forced Expiratory Volume in One Second in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis. *J Pediatr*. 2007;151(2).
95. Hector A, Kirn T, Ralhan A, Graepler-Mainka U, Berenbrinker S, Riethmueller J, u. a. Microbial colonization and lung function in adolescents with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016;15(3):340–9.
96. Kelsey R, Manderson Koivula FN, McClenaghan NH, Kelly C. Cystic Fibrosis–Related Diabetes: Pathophysiology and Therapeutic Challenges. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2019;12.
97. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2004;3(4):209–22.
98. Garnett JP, Kalsi KK, Sobotta M, Bearham J, Carr G, Powell J, u. a. Hyperglycaemia and *Pseudomonas aeruginosa* acidify cystic fibrosis airway surface liquid by elevating epithelial monocarboxylate transporter 2 dependent lactate-H<sup>+</sup> secretion. *Sci Rep*. 2016;6:1–13.
99. Van Sambeek L, Cowley ES, Newman DK, Kato R. Sputum glucose and glycemic control in cystic fibrosis-related diabetes: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2015;10(3):1–10.
100. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Oral steroids for long-term use in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12).

101. Oguma T, Taniguchi M, Shimoda T, Kamei K, Matsuse H, Hebisawa A, u. a. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in Japan: A nationwide survey. *Allergol Int* [Internet]. 2018;67(1):79–84. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.04.011>
102. Agarwal R, Aggarwal AN, Sehgal IS, Dhooria S, Behera D, Chakrabarti A. Utility of IgE (total and *Aspergillus fumigatus* specific) in monitoring for response and exacerbations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2016;59(1):1–6.
103. Agarwal R, Garg M, Aggarwal AN, Saikia B, Gupta D, Chakrabarti A. Serologic allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA-S): Long-term outcomes. *Respir Med* [Internet]. 2012;106(7):942–7. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.03.001>
104. Hartl D, Griese M, Kappler M, Zissel G, Reinhardt D, Rebhan C, u. a. Pulmonary TH2 response in *Pseudomonas aeruginosa*-infected patients with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(1):204–11.
105. Skov M, Pressler T, Jensen HE, Høiby N, Koch C. Specific IgG subclass antibody pattern to *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis with allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). *Thorax*. 1999;54(1):44–50.
106. Nikolaizik W, Moser M, Cramer R, Little S, Warner J, Blaser K, u. a. Identification of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis Patients by Recombinant *Aspergillus fumigatus* I/a-Specific Serology. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. September 1995;152:634–9.
107. Kerr JR. Suppression of fungal growth exhibited by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol*. 1994;32(2):525–7.
108. Ferreira JAG, Penner JC, Moss RB, Haagensen JAJ, Clemons K V., Spormann AM, u. a. Inhibition of *Aspergillus fumigatus* and its biofilm by *Pseudomonas aeruginosa* is dependent on the source, phenotype and growth conditions of the bacterium. *PLoS One*. 2015;10(8):1–27.
109. Mowat E, Rajendran R, Williams C, McCulloch E, Jones B, Lang S, u. a. *Pseudomonas aeruginosa* and their small diffusible extracellular molecules inhibit *Aspergillus fumigatus* biofilm formation. *FEMS Microbiol Lett*. 2010;313(2):96–102.

110. Sass G, Nazik H, Penner J, Shah H, Ansari SR, Clemons K, u. a. Studies of *Pseudomonas aeruginosa* Mutants Indicate Pyoverdine as the Central Factor in Inhibition of *Aspergillus fumigatus* Biofilm. *J Bacteriol.* 2018;200(1):1–24.
111. Glasmacher A, Hahn C, Leutner C, Molitor E, Wardelmann E, Losem C, u. a. Breakthrough invasive fungal infections in neutropenic patients after prophylaxis with itraconazole. *Mycoses.* 1999;42(7–8):443–51.
112. Boogaerts MA, Verhoef GE, Zachee P, Demuynck H, Verbist L, De Beule K. Antifungal prophylaxis with itraconazole in prolonged neutropenia: correlation with plasma levels. *Mycoses.* 1989;32 Suppl 1:103–8.
113. Gernez Y, Walters J, Mirkoviæ B, Lavelle GM, Colleen DE, Davies ZA, u. a. Blood basophil activation is a reliable biomarker of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2016;47(1):177–85.
114. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, u. a. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med.* 2000;342(11):756–62.
115. Li JX, Fan LC, Li MH, Cao WJ, Xu JF. Beneficial effects of Omalizumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: A synthesis review of published literature. *Respir Med.* 2017;122(507):33–42.

## Danksagung

---

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Matthias Griese für die Bereitstellung des Themas und die Möglichkeit, am Dr. von Haunerschen Kinderspital promovieren zu können. Seine Expertise bildete den Grundstein dieser Arbeit und seine konstruktive Kritik lieferte zahlreiche wichtige Denkanstöße. Genauso danke ich auch Herrn Prof. Dr. med. Matthias Kappler für seine wertvollen Vorschläge und hilfreichen Anregungen zur Umsetzbarkeit dieser Studie.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Florian Gothe für die intensive und umfangreiche Betreuung dieser Dissertation. Sein geduldiges Heranführen an das wissenschaftliche Arbeiten und seine stetige Hilfsbereitschaft bei all meinen Fragestellungen waren mir eine unentbehrliche Stütze. Sein Engagement trug im Wesentlichen zum Gelingen dieser Arbeit bei und ich hätte mir keinen besseren Betreuer wünschen können.

Ohne die systematische Aufarbeitung unzähliger labormedizinischer Messwerte wäre die Studie nicht durchführbar gewesen. Dafür möchte ich Herrn Dipl.-Inf. Kurt Häusler meinen ausdrücklichen Dank aussprechen. Bei der Bearbeitung der statistischen Fragestellungen war mir Herr Nguyen-Binh Tran eine große Hilfe. Ihm gebührt mein Dank genauso wie Herrn Dr. med. Daniel Gräfe, mit dessen Hilfe die Auswertung der antropometrischen Perzentilen enorm erleichtert wurde.

Für die Unterstützung in der Erhebung und Organisation der Daten danke ich ganz herzlich dem gesamten Team der CF-Ambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals. Insbesondere gilt mein Dank Frau Waltraud Wesselak, deren Fachkenntnisse über die Archivierung der Patientendaten unersetzlich für mich waren.

Zuletzt und von ganzem Herzen möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern Andrea und Dr. Axel Schmautz, meinem Bruder Tim Schmautz sowie meinem Freund Manuel Weißbach danken. Ihr ständiger Rückhalt und die durchgehende Unterstützung während des Studiums und darüber hinaus hat diese Arbeit überhaupt erst möglich gemacht.

## Curriculum vitae

---



## Eidesstattliche Versicherung

---

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Retrospektive Auswertung eines neuen Therapie-Schemas**

**bei allergisch-bronchopulmonaler Aspergillose**

**für Patienten mit Zystischer Fibrose**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 01.04.2022

Alessa Schmautz

---

Alessa Schmautz