

**Effekt der CFTR-Modulatorkombination
Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor auf pathologische
Veränderungen in der konventionellen
Röntgen-Thorax-Diagnostik
bei Menschen mit zystischer Fibrose**

Von der Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften
der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
zur Erlangung des Grades einer
Doktorin der Medizin (Dr. med.)

angenommene Dissertation

von

Frau Alina Carrie Große Erdmann
geboren am 09.11.1992 in Rochester Hills, Michigan, USA

Tag der mündlichen Prüfung: 03.11.2025

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Mukoviszidose	1
1.1.1 Ätiologie	2
1.1.2 Pathogenese und Symptome	3
1.1.3 Diagnostik	7
1.2 Therapie der Mukoviszidose	10
1.2.1 Basistherapie	10
1.2.2 Modulator-Therapie	11
1.3 Triple-Modulator-Therapie	13
1.4 Stand der Forschung	14
1.5 Ziel der Arbeit und Forschungsfragen	15
2 Material und Methoden	17
2.1 Studiendesign	17
2.2 Auswahl der Studienteilnehmer:innen	17
2.2.1 Einschlusskriterien	17
2.2.2 Ausschlusskriterien	17
2.3 Ethische und rechtliche Aspekte	18
2.4 Ablauf der Studie	18
2.4.1 Erfassung der radiologischen Daten	18
2.4.2 Erfassung der klinischen Daten	21
2.4.3 Erfassung der laborchemischen Daten	24
2.5 Datenanalyse und statistische Auswertung	24
3 Ergebnisse	26
3.1 Demographische Daten der Patient:innen	26
3.2 Interobserver-Variabilität der Röntgen-Thorax-Bilder	27
3.3 Effekt der ETI-Therapie auf pathologische Veränderungen in der konventionellen Röntgen-Thorax-Diagnostik bei CF-Patient:innen	30
3.4 Effekt der ETI-Therapie auf die Lungenfunktion, den BMI, den Schweißtest und die Lebensqualität bei CF-Patient:innen	32
3.5 Einfluss der Lungenfunktion auf die Wirkung der CFTR-Modulatorkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor	34
3.6 Einfluss des BMIs auf die Wirkung der CFTR-Modulatorkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor	35
3.7 Einfluss des Schweißtests auf die Wirkung der CFTR-Modulatorkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor	37
3.8 Korrelation des Röntgen-Thorax-Scores und der Lebensqualität unter Triple-Modulator-Therapie	38

3.9	Einflussgrößen auf die Wirkung der Triple-Modulator-Therapie.....	39
3.9.1	Alter	39
3.9.2	Geschlecht.....	41
3.9.3	Genetik.....	43
3.10	Nebenwirkungen der Triple-Modulator-Therapie.....	45
4	Diskussion	47
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	47
4.2	Diskussion der Methoden.....	47
4.3	Diskussion der Ergebnisse	53
4.4	Limitationen.....	71
4.5	Fazit und Implikation der Forschungsergebnisse in die Praxis.....	72
5	Schlussfolgerung.....	75
6	Zusammenfassung / Summary	76
7	Literaturverzeichnis	78
8	Anhang	95
9	Danksagung.....	128
10	Eidesstattliche Erklärung	129

Abkürzungsverzeichnis

ABPA	allergische bronchopulmonale Aspergillose
ALT	Alanin-Aminotransferase
a.p.	anterior-posterior
AST	Asparat-Aminotransferase
asymp.	asymptotisch
AUC	Area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cAMP	cyklisches Adenosinmonophosphat
CF	Zystische Fibrose
CFQR 14+	Cystic Fibrosis Questionnaire Revised for adolescents
CFQR 18+	Cystic Fibrosis Questionnaire Revised for adults
CF-Qk	Cystic Fibrosis Questionnaire-Kinder
CF-Qe	Cystic Fibrosis Questionnaire-Eltern
CFrDM/CFRD	Cystic Fibrosis-Related Diabetes
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CK	Creatin-Kinase
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
cm	Zentimeter
CO	Kohlenstoffmonoxid
CT	Computertomographie
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
CYP3A5	Cytochrom P450 3A5
°C	Grad Celsius
DC	derivate control
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DS-GVO	Datenschutz-Grundverordnung
ELX/TEZ/IVA	Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor
et al.	et alii
ETI	Elexacaftor – Tezacaftor – Ivacaftor
FEV1	forcierte Einsekundenkapazität
FRC	funktionelle Residualkapazität
FVC	forcierte Vitalkapazität
F508del/ Δ F508/dF508	Delta F508
ggf.	gegebenenfalls
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
gHb	Gesamthämoglobin
g/qm	Gramm pro Quadratmeter
HbA1c	Hämoglobin A1c
IQR	Interquartilsabstand
IU/ml	International Unit pro Milliliter
kg	Kilogramm
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
LuFu	Lungenfunktion
m	Meter
M	Mittelwert

mCNS	modifizierter Chrispin-Norman-Score
MF	Minimalfunktion
mg	Milligramm
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
mSV	Millisievert
n	Größe der Stichprobe
NaCl	Natriumchlorid
nm	Nanometer
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
p	Signifikanz
p.a.	posterior-anterior
PC	proportionale Kontrolle
p.o.	per os
ppFEV1	Percent predicted forced expiratory volume
Q-Q-Diagramm	Quantil-Quantil-Diagramm
Q1/Q3	Quartil 1/Quartil 3
SCC	Schweißchloridkonzentration
SD	Standardabweichung
Sig.	Signifikanz
SPSS	Software für statistische Datenanalyse
T-1	Röntgenaufnahme ein Jahr vor Therapiebeginn
T0	Letzte Röntgenaufnahme vor Therapiebeginn
T1	Röntgenaufnahme drei Monate nach Therapiebeginn
U/l	Unit pro Liter
USB	Universal Serial Bus
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
β	beta
Δ	delta
%	Prozent

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mutationsklassen I-VI.[169]	3
Abbildung 2: Schematische Gegenüberstellung von Bronchialepithel im physiologischen Zustand (oben) und bei zystischer Fibrose (unten) [163]	4
Abbildung 3: Symptome der zystischen Fibrose nach Organsystemen eingeteilt.[172].....	6
Abbildung 4: Der Wirkmechanismus von Kafrio auf zellulärer Ebene. IVA wirkt direkt auf das mutierte kanalbildende CFTR-Protein. Es wird vermutet, dass TEZ und ELX durch die direkte Interaktion mit dem mutierten F508del-CFTR-Polypeptid wirken. [10, 160].....	13
Abbildung 5: Auswertungsschema des modifizierten Chrispin-Norman-Scores [35]	20
Abbildung 6: Einteilung des Gewichts in Unter-, Normal- und Übergewicht anhand des BMIs [163]	22
Abbildung 7: Auswertung des mCNS unter der Modulatorkombination ELX/TEZ/IVA. Röntgen T-1: Aufnahme ein Jahr vor Röntgen T0, Röntgen T0: Letzte Aufnahme vor Therapiebeginn, Röntgen T1: Aufnahme drei Monate nach Therapiebeginn. Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Klammern zeigen die statistische Signifikanz von $p < 0,001$ an.	31
Abbildung 8: Boxplot-Diagramm. Auswertung der Veränderung des modifizierten Chrispin-Norman-Scores unter Triple- Modulator-Therapie. Differenz zwischen Röntgen T-1: Aufnahme ein Jahr vor Röntgen T0 und Röntgen T0: Letzte Aufnahme vor Therapiebeginn, sowie zwischen Röntgen T0: Letzte Aufnahme vor Therapiebeginn und Röntgen T1: Aufnahme drei Monate nach Therapiebeginn. Darstellung des Median, 1. und 3. Quartils und Spannweite. Die Kreise zeigen Ausreißer (1,5-facher Interquartilsabstand von Q1 bzw. Q3). Die Klammer zeigt die statistische Signifikanz von $p < 0,001$ an.....	32
Abbildung 9: Streu-/Punktdiagramm. Darstellung eines möglichen Zusammenhangs zwischen den Werten des Body-Mass-Index (BMI) in kg/m^2 auf der x-Achse und der Differenz der Punktzahl des mCNS (Diff_RöNach) auf der y-Achse.	36
Abbildung 10: Streu-/Punktdiagramm. Darstellung eines möglichen Zusammenhangs zwischen den Werten des Schweißtests in mmol/L auf der x-Achse und der Differenz der Punktzahl des mCNS (Diff_RöNach) auf der y-Achse.	37
Abbildung 11: Streu-/ Punktdiagramm. Darstellung eines möglichen Zusammenhangs zwischen den Werten des Röntgen-Thorax-Scores auf der x-Achse und der Differenz des CFQR 18+ Fragebogens in % auf der y-Achse.....	38
Abbildung 12: Streu-/Punktdiagramm. Abgebildet sind die Streu-/Punktdiagramme des Alters in Jahren auf der x-Achse und der Differenz der Punktzahl des mCNS auf der y-Achse sowie der prozentualen Veränderung der Punktzahl des mCNS auf der y-Achse.	40
Abbildung 13: Patientenbeispiel (19 Jahre, männlich) der p.a.-Röntgen-Thorax-Aufnahmen unmittelbar vor (T0) und drei Monate nach (T1) Beginn der Modulatorkombinationstherapie ELX/TEZ/IVA.....	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweißtestmaterial	23
Tabelle 2: Darstellung der demographischen Patientendaten. * CFTR-Modulatorkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor zum Zeitpunkt der Studie in Deutschland ab 12 Jahren zugelassen	26
Tabelle 3: Interpretation des Intraklassenkorrelationskoeffizienten nach Cicchetti, Domeniv V (1994) [26] und Koo TK, Li MY (2016) [81]. Tabelle nach [178]	27
Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichung der Röntgen-Thorax-Scores aus Oldenburg, Hannover und Bonn ein Jahr vor Therapiebeginn mit dem Triple-Modulator Kaftrio. Durchschnittlicher Mittelwert der Rater 15,73. (n=44, da bei zwei Patient:innen keine Röntgen-Thorax- Aufnahme ein Jahr vor Therapiebeginn vorlag)	28
Tabelle 5: Intraklassenkorrelationskoeffizient der Röntgen-Thorax-Scores aus Oldenburg, Hannover und Bonn ein Jahr vor Therapiebeginn mit dem Triple-Modulator Kaftrio. (n=44, da bei zwei Patient:innen keine Röntgen-Thorax-Aufnahme ein Jahr vor Therapiebeginn vorlag)	28
Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichung der Röntgen-Thorax-Scores aus Oldenburg, Hannover und Bonn unmittelbar vor Therapiebeginn mit dem Triple-Modulator Kaftrio. Durchschnittlicher Mittelwert der Rater 15,66.	28
Tabelle 7: Intraklassenkorrelationskoeffizient der Röntgen-Thorax-Scores aus Oldenburg, Hannover und Bonn unmittelbar vor Therapiebeginn mit dem Triple-Modulator Kaftrio.	29
Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichung der Röntgen-Thorax-Scores aus Oldenburg, Hannover und Bonn drei Monate nach Therapiebeginn mit dem Triple-Modulator Kaftrio. Durchschnittlicher Mittelwert der Rater 9,31.	29
Tabelle 9: Intraklassenkorrelationskoeffizient der Röntgen-Thorax-Scores aus Oldenburg, Hannover und Bonn drei Monate nach Therapiebeginn mit dem Triple-Modulator Kaftrio.	29
Tabelle 10: Daten der Mukoviszidose-Patient:innen vor und nach Triple-Modulatortherapie. Darstellung der Mittelwerte \pm Standardabweichung. Differenz Δ der Mittelwerte \pm Standardabweichung. * zeigt die statistische Signifikanz von $p < 0,05$ an. (n=44, da bei zwei Patient:innen keine Röntgen-Thorax-Aufnahme ein Jahr vor Therapiebeginn vorlag)	30
Tabelle 11: Daten der Mukoviszidose-Patient:innen vor und nach Triple-Modulatortherapie. Darstellung der Mittelwerte \pm Standardabweichung. Differenz Δ der Mittelwerte \pm Standardabweichung. * zeigt die statistische Signifikanz von $p < 0,05$ an. (n $pO_2=44$, da bei zwei Patient:innen kein pO_2 -Wert vor Therapiebeginn vorlag; n Schweißtest=45, da bei einem Patient:in kein Schweißtestergebnis vor Therapiebeginn vorlag)	33
Tabelle 12: Daten der Mukoviszidose-Patient:innen vor und nach Triple-Modulatortherapie. Darstellung der Mediane (1. Quartil; 3. Quartil). Differenz Δ der Mediane (1. Quartil; 3. Quartil). * zeigt die statistische Signifikanz von $p < 0,05$ an. (n FRC=43/45, da bei drei Patient:innen kein FRC-Wert vor und bei einem Patient:in kein FRC-Wert nach Therapiebeginn vorlag) ...	34
Tabelle 13: Korrelation der Werte der Differenz des Röntgen-Thorax-Scores und der Lungenfunktion je nach Kategorie. Darstellung des Medians und der Perzentile.	35
Tabelle 14: Korrelation der Differenz des BMIs in kg/m^2 und der Differenz des Röntgen-Thorax-Scores vor und nach Triple-Modulator-Therapie. Darstellung des Korrelationskoeffizienten und des 95%igen Konfidenzintervalls (Konfidenzintervall: Bootstrapping 10000, Start 123).	36
Tabelle 15: Korrelation der Differenz des Schweißtests in mmol/L und der Differenz des Röntgen-Thorax- Scores vor und nach Triple-Modulator-Therapie. Darstellung des Korrelationskoeffizienten und des 95%igen Konfidenzintervalls (Konfidenzintervall:	

Bootstrapping 10000, Start 123). (n=45, da bei einem Patient:in kein Schweißtestergebnis vor Therapiebeginn vorlag)38

Tabelle 16: Korrelation der Werte der Differenz des Röntgen-Thorax-Scores und der Lebensqualität vor und nach Triple-Modulator-Therapie. Darstellung des Korrelationskoeffizienten und des 95%igen Konfidenzintervalls (Konfidenzintervall: Bootstrapping 10000, Start 123).39

Tabelle 17: Korrelation des Alters in Jahren und der Differenz der Punktzahl des mCNS sowie der prozentualen Veränderung der Punktzahl des mCNS. Darstellung des Korrelationskoeffizienten und des 95%igen Konfidenzintervalls (Konfidenzintervall: Bootstrapping 10000, Start 123).....40

Tabelle 18: Korrelation des Alters in Jahren und der Differenz der Lungenfunktionsparameter, der Sauerstoffsättigung, des BMIs, des Schweißtestes und der Lebensqualität vor und nach Triple-Modulator-Therapie. Darstellung des Korrelationskoeffizienten und des 95%igen Konfidenzintervalls (Konfidenzintervall: Bootstrapping 10000, Start 123). (n Alter x Δ FRC=42, da bei drei Patient:innen kein FRC-Wert vor und bei einem Patient:in kein FRC-Wert nach Therapiebeginn vorlag; n Alter x Δ pO₂=44, da bei zwei Patient:innen kein pO₂-Wert vor Therapiebeginn vorlag; n Alter x Δ Schweißtest=45, da bei einem Patient:in kein Schweißtestergebnis vor Therapiebeginn vorlag)41

Tabelle 19: Darstellung der Mittelwerte \pm Standardabweichung der Differenz Δ des Röntgen-Thorax-Scores sowie das Signifikanzniveau getrennt für Männer und Frauen. * zeigt die statistische Signifikanz von $p < 0,05$ an.....42

Tabelle 20: T-Test für unabhängige Stichproben. Darstellung der Mittelwerte \pm Standardabweichung der Differenz Δ der Sauerstoffsättigung, des BMIs und des Schweißtests sowie das jeweilige Signifikanzniveau der einzelnen Variablen getrennt für Männer und Frauen. * zeigt die statistische Signifikanz von $p < 0,05$ an. (n pO₂=44, da bei zwei Patient:innen kein pO₂-Wert vor Therapiebeginn vorlag; n Schweißtest=45, da bei einem Patient:in kein Schweißtestergebnis vor Therapiebeginn vorlag).....42

Tabelle 21: Mann-Whitney-U-Test. Darstellung der Mediane (1. Quartil; 3. Quartil) der Differenz Δ der Lungenfunktionsparameter und der Lebensqualität sowie das jeweilige Signifikanzniveau der einzelnen Variablen getrennt für Männer und Frauen. * zeigt die statistische Signifikanz von $p < 0,05$ an. (n Δ FRC=42, da bei drei Patient:innen kein FRC-Wert vor und bei einem Patient:in kein FRC-Wert nach Therapiebeginn vorlag).....43

Tabelle 22: T-Test für unabhängige Stichproben. Darstellung der Mittelwerte \pm Standardabweichung der Differenz Δ des Röntgen-Thorax-Scores sowie das Signifikanzniveau getrennt für homozygote und compound heterozygote Anlageträger:innen. * zeigt die statistische Signifikanz von $p < 0,05$ an.....43

Tabelle 23: Darstellung der Mittelwerte \pm Standardabweichung der Differenz Δ der Sauerstoffsättigung und des BMIs sowie das jeweilige Signifikanzniveau der einzelnen Variablen getrennt für homozygote und compound heterozygote Anlageträger:innen. * zeigt die statistische Signifikanz von $p < 0,05$ an. (n pO₂=44, da bei zwei Patient:innen kein pO₂-Wert vor Therapiebeginn vorlag).....44

Tabelle 24: Mann-Whitney-U-Test. Darstellung der Mediane (1. Quartil; 3. Quartil) der Differenz Δ der Lungenfunktionsparameter, Schweißchloridkonzentration und der Lebensqualität sowie das jeweilige Signifikanzniveau der einzelnen Variablen getrennt für homozygote und compound heterozygote Anlageträger:innen. * zeigt die statistische Signifikanz von $p < 0,05$ an. (n Δ FRC=42, da bei drei Patient:innen kein FRC-Wert vor und bei einem Patient:in kein FRC-Wert nach Therapiebeginn vorlag; n Δ Schweißtest=45, da bei einem Patient:in kein Schweißtestergebnis vor Therapiebeginn vorlag)45

Tabelle 25: Daten der Mukoviszidose-Patient:innen vor und nach Triple-Modulatortherapie. Darstellung der Mediane (1. Quartil; 3. Quartil). Differenz Δ der Mediane (1. Quartil; 3. Quartil). * zeigt die statistische Signifikanz von $p < 0,05$ an. (n AST=44/38, da bei zwei Patient:innen kein AST-Wert vor und bei acht Patient:innen kein AST-Wert nach Therapiebeginn vorlag; n ALT=44, da bei zwei Patient:innen kein ALT-Wert nach Therapiebeginn vorlag; n GGT=44, da bei zwei Patient:innen kein GGT-Wert nach Therapiebeginn

vorlag; n Bilirubin=43, da lediglich bei 43 Patient:innen der Bilirubin-Wert vor und nach Therapie bestimmt wurde; n CK=28/31, da bei 18 Patient:innen kein CK-Wert vor und bei 15 Patient:innen kein CK-Wert nach Therapiebeginn vorlag; n HbA_{1c}=30/16, da bei 16 Patient:innen kein HbA_{1c}-Wert vor und bei 30 Patient:innen kein HbA_{1c}-Wert nach Therapiebeginn vorlag;).....46

1 Einleitung

Mukoviszidose, auch zystische Fibrose (CF) genannt, ist eine monogenetische, autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, bei der durch pathogene Varianten am *CFTR*-Gen kein oder ein fehlerhaftes CFTR-Protein gebildet wird. [163] Dadurch kommt es zu einer Viskositätserhöhung des Sekrets aller exokriner Drüsen und somit zu Funktionsstörungen in den betroffenen Organen. Der Name der Erkrankung setzt sich aus den lateinischen Wörtern „mucus“ - Schleim und „viscidus“ - zäh zusammen. Seit Mitte des 17. Jahrhunderts findet sich das Krankheitsbild der Mukoviszidose anhand von Fallbeispielen in der medizinischen Literatur. [121] 1936 erfolgte die wissenschaftliche Erstbeschreibung durch den Schweizer Kinderarzt Fanconi. [38, 56, 117, 143] 1938 definierte die US-amerikanische Kinderärztin und Pathologin Dorothy Hansine Andersen erstmals das Krankheitsbild der zystischen Fibrose, sie orientierte sich dabei an den Gewebeeränderungen der betroffenen Organe. [38, 56, 117, 143] Der US-amerikanische Pathologe Sidney Farber nannte die Erkrankung 1944 aufgrund des damit verbundenen zähen Schleims Mukoviszidose. [131] Charles Upton Lowe erkannte 1949, dass es sich bei der Mukoviszidose um eine Erbkrankheit mit einem autosomal-rezessiven Vererbungsmuster handelt. [31, 137] 1985 wurde durch eine Arbeitsgruppe um Robert G. Knowlton das Chromosom 7 als Ort des Gendefekts bei Mukoviszidose identifiziert, 1989 wurde das *CFTR*-Gen erstmals kloniert und als Ursache der CF identifiziert (Originalpublikation in Nature). [72, 73, 157]

1.1 Mukoviszidose

Die Inzidenz liegt bei 1/3300 – 1/4800 der Neugeborenen. [104, 150, 156, 163] Aktuell leben in Deutschland ca. 8000 Patient:innen mit Mukoviszidose, es gibt ungefähr 150-200 Neuerkrankungen pro Jahr. [151, 163, 169] Bei der Mukoviszidose handelt es sich zwar um eine seltene Erkrankung, sie ist jedoch nach der Hämochromatose die zweithäufigste erbliche Stoffwechselerkrankung der Bevölkerung in Europa. [163] Die derzeitige Lebenserwartung liegt im Median bei 53-57 Jahren. [107, 163, 169] Durch große Therapiefortschritte kam es in den letzten Jahren zu einer deutlichen Verbesserung der Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen. Waren früher überwiegend Kinder betroffen, so sind mittlerweile mehr als die Hälfte der Betroffenen Erwachsene. [105, 151, 163]

1.1.1 Ätiologie

Die Erkrankung beruht auf einer pathogenen Variante des *CFTR*-Gens, welches auf dem langen Arm des Chromosoms 7 liegt und für das gleichnamige Chloridkanalprotein CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) kodiert. [150, 163] Dieser Defekt führt zu einer Funktionsstörung der Chlorid-Ionen-Kanäle der Zellmembranen mit resultierender Viskositätserhöhung von Sekreten diverser Drüsenzellen. [163] Die Eindickung der Sekrete führt in den betroffenen Organen zu einer Sekretretention und daraus resultierenden Organschäden. [163]

Mukoviszidose wird autosomal-rezessiv vererbt. [163, 169] Die Betroffenen tragen somit auf beiden Allelen eine krankmachende, pathogene Variante (Mutation) des *CFTR*-Gens. Die pathogenen Varianten können homozygot oder compound heterozygot sein, das heißt, es befinden sich entweder zwei Mal die gleichen pathogenen Varianten oder unterschiedliche pathogene Varianten auf den beiden Allelen. Heterozygote Anlageträger:innen tragen nur auf einem Allel eine pathogene Variante, auf dem anderen Allel befindet sich ein gesundes *CFTR*-Allel. Sie sind klinisch gesund, die Heterozygotenfrequenz in Europa beträgt ca. 4%. [163, 169]

Es sind über 2000 verschiedene Mutationen des *CFTR*-Gens bekannt, welche in sechs Mutationsklassen unterteilt werden. [42, 128, 150, 163, 169]

Mutationsklasse I: Zu dieser Mutationsklasse gehören ca. 10 % aller CF-Patient:innen. [88, 163, 169] Bei dieser Mutationsklasse liegt eine defekte mRNA („premature stopcodon“) vor, wodurch der Zusammenbau des CFTR-Proteins frühzeitig gestoppt wird oder es liegen sogenannte Nonsense-Mutationen vor, bei denen keine mRNA gebildet wird. Durch das Fehlen von funktionsfähigen CFTR-Proteinen kann der CFTR-Kanal nicht gebildet werden und es ist dadurch auch kein Chloridtransport möglich. [163]

Mutationsklasse II: Zu dieser Mutationsklasse gehören ca. 90% aller CF-Patient:innen. [88, 163, 169] Hier kommt es zu einer gestörten Prozessierung („trafficking defect“) des Proteins, das Protein wird demnach nicht korrekt gefaltet, es kommt zum intrazellulären enzymatischen Abbau des Proteins. Dadurch erreicht kein oder nur wenig Protein die Zelloberfläche, der Chloridtransport ist dementsprechend gestört. [163, 169] Die Mutation F508del gehört zur Mutationsklasse II und ist mit 70-85% die häufigste Mutation in der CF-Population in Deutschland und bei Menschen mit nordeuropäischer Abstammung. [47, 163, 169] Ursache ist die Deletion von Phenylalanin (F) an der Position 508 des CFTR-Proteins, wodurch es zu einer fehlerhaften Faltung des CFTR-Proteins mit verminderter Anzahl an Kanälen, deren Funktion zusätzlich beeinträchtigt wird, kommt. [163, 169]

und Anzahl der Kanäle auf der Zelloberfläche. [128, 163] Liegt eine Mutation des CFTR-Gens vor, führt dies zu einer gestörten Funktion oder Fehlen des membranständigen cAMP-abhängigen Chloridkanals CFTR. Dadurch kommt es zu einem gestörten Transport der Chlorid-Ionen von intra- nach extrazellulär und es treten sekundär vermehrt Natrium-Ionen und infolgedessen Wassermoleküle in die Zelle ein. [163] Aufgrund des Salz- und Wasserentzugs im Lumen (extrazellulär) steigt die Viskosität des Schleims an der Oberfläche des Epithels (ELF = epithelial lining fluid), sodass dieser nicht mehr so fließfähig ist. Die Ausführungsgänge verkleben und es kommt je nach Organ durch unterschiedliche Pathomechanismen zu chronischen Entzündungen. Diese führen langfristig zu irreversiblen Organschäden. [163]

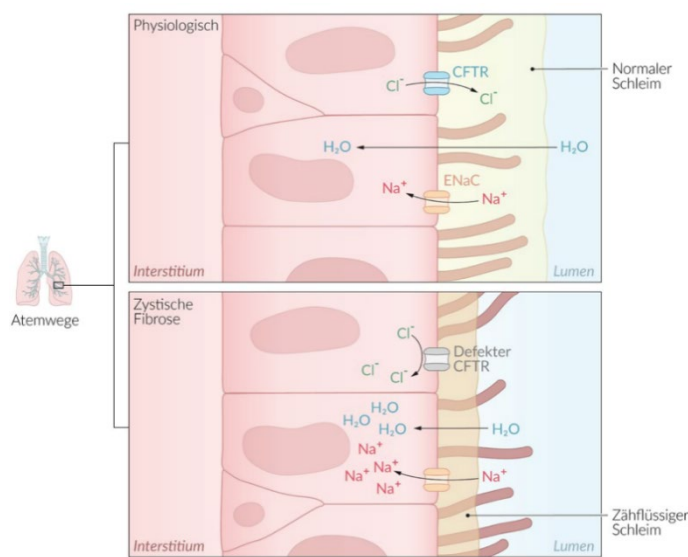


Abbildung 2: Schematische Gegenüberstellung von Bronchialepithel im physiologischen Zustand (oben) und bei zystischer Fibrose (unten) [163]

Im bronchopulmonalen System kommt es durch die erhöhte Viskosität und veränderte Elektrolytzusammensetzung des Schleims zu einer reduzierten mukoziliären Clearance. [47, 104, 151, 163] Dies führt zu Schleimretention, welche chronische Infektionen mit charakteristischen Erregern wie initial Haemophilus influenzae und Staphylococcus aureus und später gramnegativen Problemkeimen wie Pseudomonas aeruginosa oder Burkholderia cepacia begünstigen. Aber auch virale Infektionen oder Infektionen mit Pilzen, insbesondere ABPA (allergische bronchopulmonale Aspergillose, ca. 10% der CF-Patient:innen) treten gehäuft auf. [47, 104, 151, 163] Die Symptomatik äußert sich in einem chronisch produktiven Husten, rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden und einer Abnahme der Lungenfunktion. Durch die chronische bronchopulmonale Entzündung kommt es zur Freisetzung von Proteasen und Oxidanzien, welche eine Organschädigung verursachen. [47, 80, 163] Es kommt zu einer Erosion der Schleimhaut, wodurch es zu Bluthusten kommen kann (Hämoptysen). [47, 104, 151, 163] Zusätzlich führt die chronische Entzündung zu einer Wandschädigung, wodurch es

zu einem progredienten Lungenaufbau mit Bronchialwandverdickung und Bronchiektasenbildung kommt. Infolge der Bronchialobstruktion, der rezidivierenden Infekte sowie dem Mukusplugging kann es im Verlauf der Erkrankung zu einem Lungenemphysem und zu Atelektasen kommen. [47, 104, 151, 163] Die daraus resultierende chronische respiratorische Insuffizienz kann sich im Rahmen der Gewebshypoxie durch Uhrglasnägel und Trommelschlägelfinger äußern. Die pulmonale Manifestation ist der wichtigste prognosebestimmende Faktor, die Haupttodesursache der Mukoviszidose ergibt sich in 77% aus der progredienten pulmonalen Erkrankung. [163]

Durch die erhöhte Viskosität des Schleims kann es zu einer Obstruktion der Drüsen in den Nasennebenhöhlen kommen. Diese führt zu einer chronischen Sinusitis und Polyposis nasi. [47, 104, 151, 163]

Bei 80% der CF-Patient:innen findet aufgrund der Hyperviskosität des Sekrets eine erschwerte Freisetzung der Pankreasenzyme in den Darm statt, wodurch es bereits intrauterin zu einer Autodigestion des Pankreas kommen kann. Mehr als 85 % der Säuglinge mit Mukoviszidose haben bei der Geburt eine Pankreasinsuffizienz, die auf eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse in der Gebärmutter zurückzuführen ist. [59, 163] Ist die exokrine Pankreasinsuffizienz bereits bei Geburt sehr ausgeprägt, kommt es postpartal häufig zu einem verzögerten Mekoniumabgang oder Darmverschluss durch zähes Mekonium (Mekoniumileus). [47, 104, 151, 163] Die Patient:innen weisen häufig aufgrund einer gestörten Verdauung bei exokriner Pankreasinsuffizienz ein aufgetriebenes Abdomen auf. Es kommt zur Maldigestion mit dadurch bedingten massiven, übelriechenden Fettstühlen. Infolge der Maldigestion durch die exokrine Pankreasinsuffizienz ist auch die Resorption fettlöslicher Vitamine gestört und erfordert dementsprechend ggf. eine Substitutionstherapie. Durch die Kombination aus Maldigestion und erhöhtem Energiebedarf infolge der chronischen broncho-pulmonalen Schädigung und erhöhten Atemarbeit kommt es zur Gedeihstörung. [47, 104, 151, 163] Aufgrund der chronischen Obstipation und Diarrhö kommt es zu einer Schwäche des Rektumhalteapparates und somit gegebenenfalls zum Rektumprolaps. Durch den gestörten Abfluss des Pankreassekrets kommt es nicht nur zu einer chronisch-entzündlichen Schädigung des exokrinen Anteils des Pankreas. Im Verlauf kommt es auch zu einer Schädigung des endokrinen Anteils. Dies führt meist jenseits des Jugendalters (etwa 30% der 25-jährigen CF-Patient:innen) zu einer endokrinen Pankreasinsuffizienz im Sinne eines CF-Diabetes mellitus, welcher unbehandelt mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet ist. [47, 104, 151, 163] Weitere gastrointestinale Komplikationen sind gastroösophagealer Reflux, Magenentleerungsstörungen oder das distale intestinale Obstruktionssyndrom. [47, 104, 151, 163]

Durch eine Abflussstörung der Gallenflüssigkeit kann es bei Mukoviszidose zu einem verlängerten Neugeborenenikterus, einer Cholestase oder einer Cholezystolithiasis kommen. [47, 104, 151, 163] Auch eine Leberverfettung, Hepatitis bis hin zur biliären Zirrhose (<10% der Fälle) kann sich dadurch im Verlauf entwickeln. Die

Leberzirrhose kann zu einer portalen Hypertension führen, wodurch es zur Bildung von Aszites und Ösophagusvarizen kommt. Bei progredienter Leberfunktionsstörung im Rahmen einer Zirrhose kann es durch die verminderte Syntheseleistung der Leber zu einer Hypoproteinämie, insbesondere einer Hypalbuminurie und somit zur Ausbildung von Ödemen kommen. [47, 104, 151, 163]

Im Schweiß zeigt sich aufgrund einer verminderten Rückresorption von Chlorid-Ionen ein erhöhter NaCl-Gehalt. In den Schweißdrüsen werden physiologischerweise Natrium- und Chlorid-Ionen über den CFTR aus dem Primärschweiß im Lumen zurück in die Zelle resorbiert. Bei gestörter Funktion des Chloridkanals ist dieser Rücktransport beeinträchtigt. Natrium und Chlorid bleiben in zunehmenden Maße intraluminal und werden ausgeschieden. Dadurch entsteht salziger Schweiß, welcher den Eltern häufig bereits im Säuglingsalter bei einer Mundberührung mit dem Neugeborenen auffällt. Es kann auch zum Salzverlustsyndrom im Säuglingsalter kommen. [47, 80, 104, 151, 163]

Patient:innen mit CF haben eine verzögerte Pubertätsentwicklung. Männer können aufgrund einer obstruktiven Azoospermie meist keine Kinder zeugen. Bei Frauen liegt eine verminderte Fertilität vor, welche durch Zyklusstörungen und durch zähen Zervikalschleim und dementsprechend erschwerte Spermienmobilität, verursacht wird. [47, 104, 151, 163]

30% der Betroffenen entwickeln im Verlauf eine Osteoporose. Ursache hierfür ist wahrscheinlich eine Kombination aus verzögerter Pubertätsentwicklung, chronischer Entzündung, rezidivierender Kortikoidtherapie und eingeschränkter Mobilität. [47, 104, 151, 163]

Auch psychische Beschwerden wie Depressionen treten bei 25% der CF-Patient:innen auf. [47, 104, 151, 163]

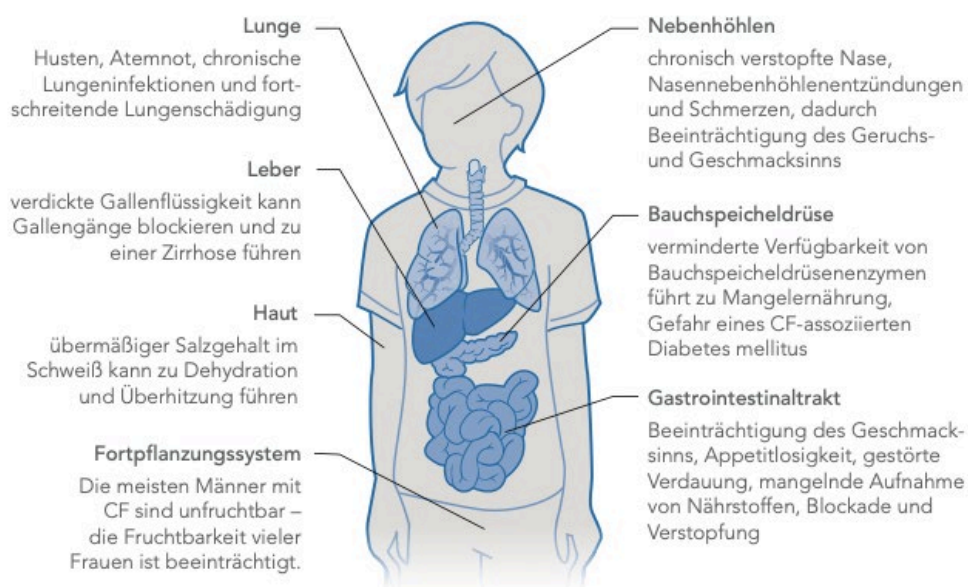


Abbildung 3: Symptome der zystischen Fibrose nach Organsystemen eingeteilt.[172]

1.1.3 Diagnostik

Heutzutage erfolgt die Diagnosestellung in der Regel durch das Neugeborenencreening (eingeführt seit 01.09.2016). Teilweise wird die Diagnose auch postnatal, zum Beispiel durch einen Mekoniumileus (10-15%) oder erst im Kleinkindalter gestellt. Selten kommt es zu einer Diagnosestellung im Erwachsenenalter, hier handelte es sich dann meist um eine milde Verlaufsform mit Mutationen mit einer CFTR-Restaktivität und dementsprechend einer besseren Prognose. [163]

Für die Diagnosestellung einer CF muss mindestens ein diagnostischer Hinweis (positives Neugeborenencreening oder Geschwister mit der Diagnose CF) oder ein klinischer Hinweis auf eine CF (z.B. sinopulmonale Hinweise oder gastrointestinale Hinweise) vorliegen. Zusätzlich muss für die Diagnosestellung eine nachgewiesene CFTR-Funktionsstörung vorliegen. [108, 163] Der Nachweis einer CFTR-Funktionsstörung kann durch einen pathologischen Schweißtest in mindestens zwei unabhängigen Messungen, den Nachweis von zwei CF-verursachenden CFTR Mutationen oder den apparativen Nachweis einer charakteristischen Abnormalität der CFTR-Funktion mittels nasaler Potenzialdifferenzmessung oder intestinaler Kurzschlussstrommessung erfolgen. [108, 163] Die nasale Potenzialdifferenzmessung und intestinale Kurzschlussstrommessung werden beide zur Diagnosesicherung bei Unklarheit nach Durchführung von Schweißtest und Mutationsanalyse durchgeführt oder für wissenschaftliche Fragestellungen eingesetzt. [108, 163]

Pilocarpin-Iontophorese (Schweißtest)

Den bei zystischer Fibrose vorliegenden erhöhten Salzgehalt im Schweiß macht man sich im Schweißtest diagnostisch zunutze. [85, 138, 163] Dieser Test dient der Diagnosesicherung einer CF, er sollte bei Reifgeborenen frühestens am 3. Lebenstag, besser ab dem 14. Lebenstag durchgeführt werden, da früher meist keine ausreichende Schweißmenge gesammelt werden kann. Das Gewicht sollte über 3000g liegen. [85, 138, 163] Diese Grenzwerte können bei Screeningkindern jedoch nicht immer eingehalten werden, teilweise gelingt die Schweißchloridmessung auch früher.

Beim Schweißtest werden zwei Elektroden mit einer Pilocarpinscheibe unter Zugabe von destilliertem Wasser am Unterarm der Patient:innen befestigt. Die Haut wird anschließend über fünf Minuten mittels einer batteriebetriebenen Spannungsquelle (Gleichstrom) stimuliert. Nach Stimulation ist die betroffene Hautstelle meist leicht gerötet und schweißfeucht. Daraufhin werden die Elektroden entfernt und ein kapilläres Sammelsystem auf der stimulierten Haut befestigt. [85, 138, 163] Die Schweißsammelzeit beträgt 30 Minuten. Die Schweißmindestmenge muss bei mindestens 1g/qm Sammelfläche pro Minute Sammelzeit liegen. [85, 138, 163] Aus dem gesammelten Schweiß wird abschließend der Chloridgehalt gemessen. Bei einer Chlorid-Ionen-Konzentration unter 30 mmol/L ist eine CF unwahrscheinlich. Der sogenannte Graubereich findet sich bei einer Chlorid-Ionen-Konzentration zwischen 30 und 59 mmol/L, hier sollte der Schweißtest wiederholt und ggf. eine DNA-Mutationsanalyse durchgeführt werden. Ab einer Chlorid-Ionen-Konzentration von 60 mmol/L ist eine

CF wahrscheinlich. [85, 138, 163] Um die Diagnose einer CF zu sichern, muss der Schweißtest an zwei unterschiedlichen Tagen durchgeführt werden. An beiden Tagen muss ein pathologischer Befund mit einer jeweiligen Chlorid-Ionen-Konzentration über 60 mmol/L erreicht werden. [85, 138, 163]

Genetische Diagnostik bei CF

Die Mutationsanalyse am *CFTR*-Gen dient zur Diagnosesicherung und ist entscheidend für die anschließende Therapieplanung. [108, 163] Je nach Herkunft der Patient:innen existieren länderspezifische Empfehlungen zur Zusammenstellung der Panels, welche sich am vorherrschenden Mutationsspektrum orientieren. [108, 163] Bei deutscher Abstammung dominieren Mutationen in den Genen $\Delta F508$, G542X, R553X, N1303K, G551D, *CFTR*dele2,3 (21kb), R347P, 1717-1G>A, 3849+10kbC->T. [108, 163]

Bei ca. 81% der deutschen Betroffenen liegt eine Homozygotie für F508del oder Compound-Heterozygotie (F508del + zweite Mutation) vor. [105, 108, 163]

Bei ca. 18% der Betroffenen liegt eine Compound-Heterozygotie für eine der häufigsten *CFTR*-Mutationen und eine durch diesen Test nicht auffindbare Mutation vor. [108, 163]

Bei ca. 1% kann kein Nachweis einer der häufigsten *CFTR*-Mutationen erbracht werden. Hier liegt meistens eine Compound-Heterozygotie für zwei Mutationen oder eine Homozygotie für eine Mutation vor, die nicht durch den Test detektierbar sind. [108, 163] Bei einem Nachweis von nur einer oder keiner *CFTR*-Mutation wird eine Kompletsequenzierung des Gens durchgeführt. [108, 163]

Weitere diagnostische Verfahren

Wenn die Diagnose einer CF gesichert ist, sollten regelmäßige Verlaufskontrollen durchgeführt werden. Es wird empfohlen, diese an einem spezialisierten Zentrum durchführen zu lassen. Hier findet eine umfassende Beratung der CF-Patient:innen statt, welche wichtig für einen günstigen Krankheitsverlauf ist. [104, 163] Für eine optimale Betreuung der Patient:innen wird ein interdisziplinäres Team aus Ärzt:innen, Physiotherapeut:innen, Ernährungsberater:innen, Sozialpädagog:innen, Psychotherapeut:innen und spezialisierten Pflegekräften zusammengestellt. [104, 163] Das Ziel ist eine möglichst umfassende Aufklärung der Patient:innen und deren Eltern über die Erkrankung, Pathophysiologie, Organbeteiligungen, Komplikationen, Therapiemöglichkeiten, Genetik, Hygiene und Prognose. Dies führt zu einem besseren Verständnis und somit zu einer höheren Compliance. [104, 163]

Zu den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen zählt die Durchführung einer mikrobiologischen Sputumuntersuchung, alternativ eines Rachenabstrichs, zur frühzeitigen Erfassung einer bakteriellen Besiedelung von *Pseudomonas*-Erstinfektionen. [103, 163] Eine mikrobiologische Sputumuntersuchung sollte immer bei Diagnosestellung einer CF sowie im Rahmen von Routineuntersuchungen durchgeführt werden. Bei Kleinkindern sollte

dies alle 2-4 Wochen, bei Erwachsenen mindestens 6 Mal pro Jahr sein. Zusätzlich sollte im Rahmen von Exazerbationen jedes Mal eine Sputumuntersuchung stattfinden. [103, 163]

Ebenso sollten regelmäßige (mindestens jährlich) Blutentnahmen erfolgen, um die Krankheits- beziehungsweise Entzündungsaktivität sowie den Substitutionsbedarf (siehe Kapitel 1.2.1) evaluieren zu können. Zu den Laborparametern, welche regelmäßig kontrolliert werden sollten, zählen unter anderem die Leberwerte sowie die fettlöslichen Vitamine.

Ein weiteres diagnostisches Verfahren ist die Stuhldiagnostik, welche vor allem bei Erstdiagnose durchgeführt wird. Durch die Bestimmung der Pankreaselastase im Stuhl lässt sich bei Verminderung derselben eine exokrine Pankreasinsuffizienz nachweisen. [79, 163] Zusätzlich kann eine Stuhlfettanalyse durchgeführt werden, eine erhöhte Fettausscheidung im Stuhl ist Folge der exokrinen Pankreasinsuffizienz. [79, 163]

Der orale Glucosetoleranztest dient der Früherkennung einer diabetischen Stoffwechsellage im Rahmen einer endokrinen Pankreasinsuffizienz und sollte ab dem 10. Lebensjahr mindestens jährlich durchgeführt werden. Der HbA1c ist als Screeningmethode nicht geeignet, wird jedoch trotzdem häufig als laborchemischer Parameter zur Quantifizierung der endokrinen Pankreasfunktion verwendet. [79, 163]

Empfohlen wird eine jährliche Sonographie zur Beurteilung abdomineller Auffälligkeiten. Mögliche Befunde wären eine Hepatomegalie, erhöhte Echogenität der Leber bei Steatosis hepatis oder Anzeichen einer Leberzirrhose, Gallensteine, ein echoreiches Pankreas bei Pankreasinsuffizienz oder Pankreatitis sowie eine verdickte Darmwand als Ausdruck einer chronischen Entzündung. [163]

Zusätzlich sollten regelmäßige thorakale Bildgebungen durchgeführt werden insbesondere bei pulmonaler Exazerbation. Bezüglich Routineaufnahmen existiert momentan kein genau festgelegtes Zeitintervall. Die bildgebende Diagnostik dient insbesondere auch der frühen Visualisierung auftretender pulmonaler Veränderungen zur Feststellung notwendiger Therapieanpassungen. Mögliche thorakale Bildgebungen wären eine Röntgen-Thorax-Übersichtsaufnahme, eine High-Resolution-CT oder eine MRT. [163]

Mindestens alle drei Monate sollte eine Erhebung von Länge und Körpergewicht erfolgen, da insbesondere das Gewicht (BMI) prognosebestimmend ist. Untergewichtige Patient:innen haben eine schlechtere Prognose als normalgewichtige. [163]

Weiterhin sollte alle drei Monate eine Lungenfunktionsuntersuchung, am besten mittels Bodyplethysmografie, durchgeführt werden. Wichtige Parameter sind hier FEV1, FVC, FRC. Bei der FEV1 handelt es sich um die

Einsekundenkapazität, also das Atemvolumen, das nach maximaler Einatmung mit voller Kraft innerhalb der ersten Sekunde ausgeatmet werden kann. [163] Die Einsekundenkapazität wird in Prozent (%) angegeben und sollte mindestens 90% des alters- und geschlechtsspezifischen Normwertes betragen. [163] Bei der FVC handelt es sich um die forcierte Vitalkapazität, also dem Volumen, welches nach vollständiger Inspiration unter maximaler Geschwindigkeit ausgeatmet werden kann. Die forcierte Vitalkapazität wird in Litern angegeben und ist alters- und geschlechtsabhängig. [163] Unter der FRC versteht man die funktionelle Residualkapazität, also das Volumen, das nach normaler Ausatmung noch in der Lunge verbleibt. Die funktionelle Residualkapazität wird ebenfalls in Litern angegeben. [163]

1.2 Therapie der Mukoviszidose

Das Ziel der Mukoviszidose-Therapie ist eine Verbesserung der Lebensqualität und der Lebenserwartung. Dabei stehen vor allem die Stabilisierung von Lungenfunktion und Körpergewicht als prognosebestimmende Faktoren im Mittelpunkt. Die Therapie kann eingeteilt werden in eine symptomatische Basistherapie und kausale Therapie mit CFTR-Modulatoren. [163]

1.2.1 Basistherapie

Zur Basistherapie gehören bei pulmonaler Manifestation die kurzwirksamen und langwirksamen Bronchodilatoren teilweise in Kombination mit Steroiden zur Erweiterung der Bronchien und Begünstigung der Sekretmobilisation. [47, 104, 129, 163] Zusätzlich kann eine Inhalation mit Mannitol oder hypertoner (3-7%iger) Kochsalzlösung durchgeführt werden, hierunter kommt es zu einer osmosebedingten Abnahme der Viskosität des Schleims. [47, 104, 129, 163]

Einen weiteren Bestandteil der Basistherapie bei pulmonaler Manifestation bildet die Sporttherapie und Physiotherapie bestehend aus Atemgymnastik und Klopfmassagen, welche die Mobilisation und Expektoration und damit den Abtransport des Schleims unterstützt. [47, 104, 129, 163]

Bei Hinweisen auf eine bakterielle Besiedelung oder Infektion kann eine antibiotische Therapie notwendig werden. [47, 103, 163] Die häufigsten Erreger sind *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus*, seltener *Haemophilus influenzae* und *Burkholderia cepacia*. [47, 103, 163] Die Ersttherapie bei *Pseudomonas aeruginosa* besteht aus Tobramycin inhalativ über 4 Wochen oder Colistin inhalativ und Ciprofloxacin p.o. Bei Therapieversagen oder Exazerbation wird eine intravenöse *Pseudomonas*-wirksame Antibiotikakombination eingesetzt. In der Regel handelt es sich hierbei um ein Aminoglykosid und Acylaminopenicillin mit β -Lactamase-Inhibitor oder um ein Aminoglykosid und Cephalosporin der 3. Generation (Gruppe 3b). [47, 103, 163] Bei einer progredienten respiratorischen Insuffizienz kann eine Sauerstofflangzeittherapie und gegebenenfalls eine Lungentransplantation als Ultima Ratio notwendig werden. [47, 104, 129, 163]

Aufgrund der häufig im Rahmen der CF auftretenden exokrinen Pankreasinsuffizienz ist eine ausgewogene hochkalorische Ernährung mit Beachtung der Fettqualität, insbesondere eine ausreichende Zufuhr an ungesättigten- und Omega-3-Fettsäuren, essentiell. Zusätzlich ist eine orale Substitution von Pankreasenzymen sowie Eiweiß- und Stärke-verdauenden Enzymen zu jeder Mahlzeit in individuellen Dosierungen sowie eine Substitution von fettlöslichen Vitaminen (A, D, K, E) und gegebenenfalls Calcium, Zink und Selen notwendig. [4, 104, 163]

Bei CF-bedingtem Diabetes mellitus (CFrDM) erfolgte eine Insulintherapie nach Schema. [151, 163]

Kommt es zu einer Leberbeteiligung im Rahmen der CF erfolgt eine orale Therapie mit Ursodeoxycholsäure, welche zu einer verminderten Viskosität der Gallensekrete beiträgt. Dies hilft bei der Verbesserung der Leberfunktion und Reduktion der Entzündungsreaktion durch Stauung von Gallensäuren in der Leber. Unter dieser Therapie ist eine regelmäßige laborchemische Kontrolle der Transaminasen notwendig. [163]

Bei Osteoporose kann eine orale Therapie mit Calcium und Vitamin D sowie Bisphosphonaten (ab 18 Jahren) durchgeführt werden. [163]

Frauen wird regelmäßiges Beckenbodentraining zur Vermeidung einer Harninkontinenz empfohlen. Es sollte eine interdisziplinäre Beratung und Betreuung im Hinblick auf Familienplanung angeboten werden. [163]

Allgemein ist eine interdisziplinäre Betreuung aus sozialpädagogischer Anbindung, psychotherapeutischer Beratung von Betroffenen und Bezugspersonen sowie bei terminaler Erkrankung eine Anbindung an ein Palliativteam zu empfehlen. [163]

1.2.2 Modulator-Therapie

Mutationsspezifisch wurden in den letzten Jahren kausale Therapieansätze in Form von CFTR-Modulatoren zugelassen. Mit der Entwicklung dieser steht eine ursachen-orientierte Therapie zur Verfügung, die direkt am CFTR-Protein angreift.

Durch die direkte Verbesserung der CFTR-Bildung und -Funktion führen die CFTR-Modulatoren bereits nach kurzer Anwendungsdauer zu einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik. [163] Eine Behebung des genetischen Defekts ist durch die Modulatoren jedoch nicht möglich, sodass es beim Absetzen der Therapie zu einer erneuten Zunahme der Symptome kommen würde. Daher besteht die Notwendigkeit einer lebenslangen Einnahme der Modulatortherapie. [163] Man kann in der Modulatortherapie zwischen CFTR-Korrektoren und -Potenziatoren unterscheiden. [163] CFTR-Korrektoren fördern den richtigen Aufbau des Proteins in der Zelle und den Einbau in die Membran. [163] CFTR-Potenziatoren sorgen für eine Verstärkung des Chlorid-Ionenflusses durch die Kanäle, indem sie die Kanäle aktivieren und die Öffnungswahrscheinlichkeit (Gating) verbessern. [163] Die Mutationsklassen II-V können mit Hilfe von CFTR-Modulatoren therapiert werden. [163] Zu den CFTR-Potenziatoren gehört der Wirkstoff Ivacaftor (Kalydeco®). [174, 163] Dieser sorgt durch eine Verbesserung der Öffnungswahrscheinlichkeit (Gating) der Chlorid-Ionenkanäle für einen verstärkten Chlo-

rid-Ionenfluss durch die Kanäle. [174, 163] Das Medikament ist derzeit ab vier Monaten in Deutschland zugelassen, das Mindestkörpergewicht beträgt fünf Kilogramm. Es handelt sich bei Ivacaftor um den ersten zugelassenen CFT-Modulator, seine Erstzulassung erhielt das Medikament im Jahr 2012. [174, 163] Es wird oral in Form von Filmtabletten oder Granulat eingenommen. Nebenwirkungen, welche unter der Therapie mit Ivacaftor auftreten können, sind Bauchschmerzen und ein Anstieg der Transaminasen als Ausdruck von Leberfunktionsstörungen. Des Weiteren kann es zu Kopfschmerzen, Schmerzen im Mund-Rachen-Raum, Infektionen der oberen Atemwege, verlegter Nasenatmung, Pharyngitis, Diarrhö, Schwindel, Ohrenscherzen, Tinnitus, Hautausschlag, Bakterien im Sputum, benignen Brusttumoren und Hypoglykämie kommen. [174, 163] Bei Kindern kann es möglicherweise zu einer nicht-kongenitalen Linsentrübung ohne Beeinträchtigung des Sehvermögens kommen. Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen sollte eine regelmäßige laborchemische Kontrolle der Transaminasen durchgeführt werden sowie bei Kindern eine augenärztliche Untersuchung. [174, 163]

CFTR-Korrektoren nehmen Einfluss auf die Faltung und Reifung des CFTR-Proteins, das führt zu einer verminderten intrazellulären Proteolyse und einer verlängerten Verweilzeit in der Membran. Zu den CFTR-Korrektoren zählen Lumacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor. Diese sind nur zusammen mit dem CFTR-Potenziator Ivacaftor zugelassen. [163]

Die Kombination Lumacaftor und Ivacaftor ist in Deutschland unter dem Handelsnamen Orkambi® (Filmtablette oder Granulat) ab zwei Jahren für die homozygote $\Delta F508$ -CFTR-Mutation zugelassen. [175, 163] Die Nebenwirkungen stimmen mit denen bei einer Therapie mit Ivacaftor überein, zusätzlich kann es zu spontaner reversibler Dyspnoe und Brustenge in den ersten Tagen der Therapie kommen. Neben den regelmäßigen laborchemischen Kontrollen der Transaminasen und augenärztlichen Untersuchungen sollten regelmäßige Blutdruckuntersuchungen durchgeführt werden. [175, 163]

Die Kombination Tezacaftor und Ivacaftor ist in Deutschland unter dem Handelsnamen Symkevi® (Filmtablette) ab sechs Jahren für die homozygote $\Delta F508$ -CFTR-Mutation oder für eine $\Delta F508$ -CFTR- plus eine Restfunktionsmutation zugelassen. [176, 163]

Als dritte Kombinationsmöglichkeit gibt es Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor, auch bekannt unter dem Handelsnamen Kaftrio®. [177, 163]

Für die **Mutationsklasse II** sind Ivacaftor/Lumacaftor für homozygote F508del Mutationen und Ivacaftor/Tezacaftor für homozygote F508del Mutationen oder F508del Mutationen mit einer bestimmten Restfunktionsmutation sowie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor für homozygote F508del Mutationen oder F508del Mutationen mit bestimmten Minimalfunktionsmutationen zugelassen. [163] Für die **Mutationsklasse III** ist Ivacaftor für bestimmte Gating-Mutationen zugelassen. [163] In der **Mutationsklasse IV** sind Ivacaftor für die Mutation R117H und Ivacaftor/Tezacaftor für homozygote F508del Mutationen oder F508del Mutationen mit bestimm-

ten Restfunktionsmutationen zugelassen. [163] Für die **Mutationsklasse V** sind Ivacaftor/Tezacaftor für homozygote F508del Mutationen oder F508del Mutationen mit bestimmter Restfunktionsmutation zugelassen. [163] Für die **Mutationsklassen I und VI** gibt es bisher keine erfolgreichen Therapieansätze.

1.3 Triple-Modulator-Therapie

Seit dem 21. August 2020 ist das Modulator-Medikament Kaftrio®, welches aus der Dreifachkombination Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor besteht, für Patient:innen ab 12 Jahren mit einer homozygoten oder compound heterozygoten Δ F508-CFTR-Mutation und einer Minimalfunktionsmutation in Deutschland zugelassen. [177, 163] Im Jahr 2022 erhielt das Medikament eine Zulassungserweiterung für Kinder ab sechs Jahren, im Jahr 2023 wurde das Medikament für Kinder ab zwei Jahren zugelassen. [12, 169] Durch das Medikament wird der durch Δ F508 verursachte CFTR-Defekt teilweise wiederhergestellt. [163]

Bei der F508del-Mutation wird ein fehlerhaftes Primär-Protein mit veränderter Proteinstruktur gebildet, welches zum vorzeitigen Abbau des Proteins beim Processing durch verschiedene Zellorganellen führt. Dieser Defekt kann partiell durch die Korrektoren Tezacaftor und Elexacaftor antagonisiert werden. Das dann an der Zelloberfläche exprimierte Protein weist noch eine eingeschränkte Chloridleitfähigkeit auf, die durch den Potentiator Ivacaftor verbessert wird. Die Triple-Modulatorkombination zielt auf Epithelzellen ab, welche die bei Mukoviszidose betroffenen tubulären Organe auskleiden, darunter die Lunge, den Magen-Darm-Trakt und die Bauchspeicheldrüse. [163]

Abbildung 4 zeigt den Wirkmechanismus von Kaftrio® auf zellulärer Ebene.

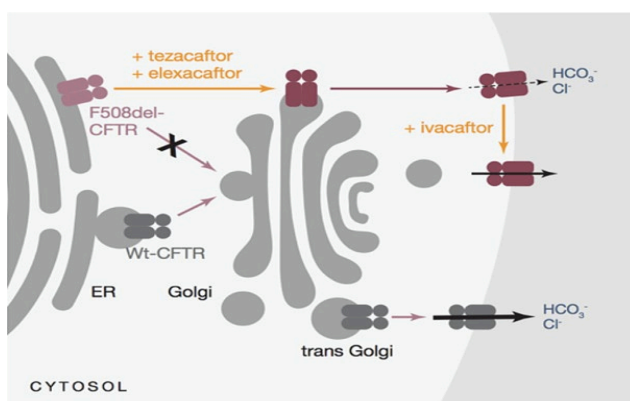


Abbildung 4: Der Wirkmechanismus von Kaftrio auf zellulärer Ebene. IVA wirkt direkt auf das mutierte kanalbildende CFTR-Protein. Es wird vermutet, dass TEZ und ELX durch die direkte Interaktion mit dem mutierten F508del-CFTR-Polypeptid wirken. [10, 160]

Somit gelingt mit der Triplekombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) eine partielle Wiederherstellung der CFTR-Funktion bei Vorliegen mindestens einer F508del-Mutation. Als direkter Nachweis

einer Wirkung auf den CFTR zeigt sich eine Senkung des Schweißchlorids. Im vorgeschädigten bronchopulmonalen System wirkt sich dieses mit einer Schleimverflüssigung und Verbesserung der mukoziliären Clearance aus. Infolge der auch subjektiv spürbaren Sekretverflüssigung kommt es zur Verbesserung objektiv messbarer Parameter der Lungenfunktion. [163]

Momentan gibt es Hochrechnungen, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit der Betroffenen durch die Triple-Modulatoren deutlich steigen wird. [163]

Nebenwirkungen, welche unter der Therapie mit Kaftrio® auftreten können, sind Bauchschmerzen, Ikterus, Übelkeit und Erbrechen sowie ein Anstieg der Transaminasen als Ausdruck von Leberfunktionsstörungen. Des Weiteren kann die Einnahme zu Kopfschmerzen, Schwindel, Ohrenscherzen, Tinnitus, verlegter Nasenatmung, Schmerzen im Mund-Rachen-Raum, Pharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Bakterien im Sputum, Diarrhö, Hypoglykämie und Hautausschlag führen. Gegebenenfalls kann es bei Kindern zu einer nicht-kongenitalen Linsentrübung ohne Beeinträchtigung des Sehvermögens kommen. [112, 174, 163]

1.4 Stand der Forschung

Bis dato gibt es keine deutsche Leitlinie zur kausalen Therapie bei Mukoviszidose. Es befindet sich jedoch eine S3-Leitlinie bezüglich der CFTR-Modulatortherapie bei Mukoviszidose in Bearbeitung. Die Fertigstellung der Leitlinie war für Dezember 2024 geplant, ist jedoch bisher noch nicht erfolgt (Stand 04.02.2025). [6]

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse unter der Triple-Modulatortherapie nimmt die Anzahl an Studien bezüglich dieses Medikaments immer mehr zu. [59, 74, 110, 160] Es finden sich drei große Hauptstudien, welche die Auswirkungen des CFTR-Modulators Kaftrio® hinsichtlich der Parameter Lungenfunktion, Schweißtest und Lebensqualität ermittelt haben. [9, 65, 100] Bei allen drei Studien konnte eine signifikante Besserung der Parameter unter Therapie festgestellt werden. [9, 65, 100] Auch finden sich einige Studien, welche auf die bildmorphologischen Veränderungen in CT- und MRT-Aufnahmen bei Menschen mit CF unter der Triple-Modulatortherapie eingehen. [11, 48, 90, 101, 141, 159] Bisher wurde jedoch noch nicht in Studien untersucht, inwiefern sich der CFTR-Modulator Kaftrio® auf die morphologischen Veränderungen des bronchopulmonalen Systems in der konventionellen Röntgen-Thorax-Diagnostik auswirkt.

1.5 Ziel der Arbeit und Forschungsfragen

Ziel der Dissertation ist, die Wirkung des CFTR-Modulators Kafrio® auf die morphologischen Veränderungen des bronchopulmonalen Systems sowie die Lungenfunktion, BMI, Schweißtest und Lebensqualität der Mukoviszidose Patient:innen zu erfassen.

Als primäres Outcome steht vor allem die Überprüfung der Wirksamkeit des CFTR-Modulators Kafrio® nach dreimonatiger Therapie in Bezug auf die morphologischen Veränderungen des bronchopulmonalen Systems, gemessen anhand von p.a. Röntgen-Thorax-Aufnahmen, welche mittels modifizierten Chrispin-Norman-Score (mCNS) beurteilt wurden, im Vordergrund. Es soll auf die pathologischen Röntgen-Thorax-Veränderungen bei CF-Patient:innen eingegangen werden und wie sie sich unter der Modulatortherapie ggf. verändern.

- Kommt es unter der Einnahme der CFTR-Triple-Modulatortherapie zu einer signifikanten Besserung der pathologischen Veränderungen in der konventionellen Röntgen-Thorax-Diagnostik?

Zu Beginn der Arbeit wird daher die Verlässlichkeit des modifizierten Chrispin-Norman-Scores anhand des Vergleichs der Beurteilung durch drei unabhängige Untersucher:innen mit Bestimmung der Inter-Observer-Variability geprüft.

- Handelt es sich bei dem modifizierten Chrispin-Norman-Score um einen validen Score? Kam es bei der Beurteilung der Röntgen-Thorax-Bilder anhand des modifizierten Chrispin-Norman-Scores zu unterschiedlichen Ergebnissen bei der Befundung durch die verschiedenen Radiolog:innen? (Interobserver-Variabilität)

Im Rahmen des sekundären Outcomes soll zum einen geprüft werden, ob es Einflussfaktoren gibt, welche Auswirkungen auf die morphologischen Veränderungen des bronchopulmonalen Systems nach dreimonatiger Therapie mit dem CFTR-Modulator Kafrio® haben. Zum anderen soll die Wirksamkeit des CFTR-Modulators Kafrio® nach dreimonatiger Therapie in Bezug auf die Lungenfunktion, BMI, Schweißtest und Lebensqualität – ermittelt mittels eines Fragebogens (CFQR 18+) [154] – überprüft werden. Zusätzlich soll auf die Nebenwirkungen des Medikaments Kafrio® eingegangen werden, überprüft anhand von Laborparametern, welche unter anderem die Leberfunktion zeigen.

- Ist der Effekt der CFTR-Triple-Modulatortherapie auf die pathologischen Veränderungen in der konventionellen Röntgen-Thorax-Diagnostik abhängig von der Lungenfunktion, welche zu Beginn der Behandlung vorlag?

- Korreliert eine Zunahme des BMI mit einer Besserung der pathologischen Veränderungen in der konventionellen Röntgen-Thorax-Diagnostik?
- Führt eine Normalisierung der Werte des Schweißtests unter CFTR-Triple-Modulatortherapie auch zu einer Besserung der pathologischen Veränderungen in der konventionellen Röntgen-Thorax-Diagnostik?
- Lässt sich eine Korrelation zwischen der Besserung der pathologischen Veränderungen in der konventionellen Röntgen-Thorax-Diagnostik und der Lebensqualität nach dreimonatiger CFTR-Triple-Modulatortherapie feststellen?
- Gibt es einen altersspezifischen Unterschied bezüglich der Besserung der pathologischen Veränderungen in der konventionellen Röntgen-Thorax-Diagnostik unter CFTR-Triple-Modulatortherapie?
- Gibt es einen geschlechterspezifischen Unterschied bezüglich der Besserung der pathologischen Veränderungen in der konventionellen Röntgen-Thorax-Diagnostik unter CFTR-Triple-Modulatortherapie?
- Gibt es aufgrund der Genetik (homo- oder compound heterozygot) einen Unterschied bezüglich der Besserung der pathologischen Veränderungen in der konventionellen Röntgen-Thorax-Diagnostik unter CFTR-Triple-Modulatortherapie?

- Kommt es unter der Einnahme der CFTR-Triple-Modulatortherapie zu einer signifikanten Besserung der Lungenfunktion, des BMIs, des Schweißtests und der Lebensqualität?
- Gibt es einen altersspezifischen Unterschied bezüglich der Besserung der Lungenfunktion, des BMIs, des Schweißtests und der Lebensqualität unter CFTR-Triple-Modulatortherapie?
- Gibt es einen geschlechterspezifischen Unterschied bezüglich der Besserung der Lungenfunktion, des BMIs, des Schweißtests und der Lebensqualität unter CFTR-Triple-Modulatortherapie?
- Gibt es aufgrund der Genetik (homo- oder compound heterozygot) einen Unterschied bezüglich der Besserung der Lungenfunktion, des BMIs, des Schweißtests und der Lebensqualität unter CFTR-Triple-Modulatortherapie?

- Kommt es unter der Einnahme der CFTR-Triple-Modulatortherapie zu einer signifikanten Verschlechterung der Leberfunktion? (Nebenwirkungen)

Die Beantwortung der Forschungsfragen findet anhand einer rein retrospektiven Datenanalyse statt, bei welcher die im Klinikum Oldenburg bereits erhobenen Daten bewertet und wissenschaftlich aufgearbeitet wurden.

2 Material und Methoden

Die Ergebnisse wurden in der Mukoviszidose-Ambulanz der Universitäts-Kinderklinik des Klinikums Oldenburg von August 2020 bis Oktober 2021 erhoben. In der hiesigen CF-Ambulanz werden Patient:innen jeden Alters behandelt, daher konnten in die Arbeit nicht nur Kinder unter 18 Jahren sondern auch Erwachsene eingeschlossen werden.

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine unizentrische, retrospektive beobachtende Längsschnittstudie. Die erhobenen Daten wurden rein deskriptiv-statistisch dargestellt und könnten in Zukunft als Grundlage für Metaanalysen dienen. [165]

2.2 Auswahl der Studienteilnehmer:innen

Als Studienkohorte dienten alle Patient:innen ab 12 Jahren mit einer homozygoten oder compound heterozygoten $\Delta F508$ -CFTR-Mutation, die in der CF-Ambulanz der Universitätsklinik mit der Modulatorkombination Kaftrio® und Kalydeco® behandelt wurden. Die Patient:innen erhielten dabei 200mg Elexacaftor, 100mg Tezacaftor und 150mg Ivacaftor einmal morgens sowie 150mg Ivacaftor einmal abends im Abstand von ca. 12 Stunden. Die Medikamente wurden oral in Form von Filmtabletten verabreicht. Sie sollten unzerkaut mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen werden. Alle Teilnehmer:innen erhielten eine Ernährungsberatung vor Beginn der Therapie.

2.2.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patient:innen mit diagnostizierter zystischer Fibrose, welche mindestens drei Monate mit der Modulatorkombination Kaftrio® behandelt wurden und bei denen anschließend ein Röntgenbild des Thorax angefertigt wurde. Insgesamt konnten somit 46 Patient:innen in die Studie eingeschlossen werden.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Nicht in die Auswertung einbezogen wurden Patient:innen, welche die Behandlung mit der Modulatorkombination Kaftrio® vorzeitig abgebrochen hatten, zum Beispiel aufgrund von Komplikationen, Nebenwirkungen oder anderer Begleiterkrankungen. Während des Zeitraums der Datenerfassung hatte lediglich eine Patient:in aufgrund von psychischen Problemen die Therapie mit dem Triple-Modulator abgebrochen.

2.3 Ethische und rechtliche Aspekte

Die Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, in welcher das Projekt durchgeführt wurde, unterliegt, eingebettet in die Universitätsmedizin Oldenburg, prinzipiell der regelmäßigen Kontrolle durch die Datenschutzbeauftragte des Hauses. In diesem Kontext war die Beachtung der einschlägigen Datenschutzbestimmungen sichergestellt. Zugang zu den Studien-Daten hatten nur ausgewählte, an der Studie beteiligte Mitarbeiter:innen der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin. Die Dokumentation der Daten erfolgt in anonymisierter Form. Die Namen der Patient:innen und alle anderen vertraulichen Informationen unterlagen der ärztlichen Schweigepflicht und den Bestimmungen der Europäischen Datenschutz-Grundverordnung (DS-GVO). Die Untersuchungen wurden in Übereinstimmung mit der ärztlichen Berufsordnung und der Deklaration von Helsinki (Fassung von 2013) durchgeführt. Es erfolgte keine Weitergabe von Patientendaten nach extern. Die unter anderem durch die Radiolog:innen in Hannover und Bonn beurteilten Röntgen-Thorax-Bilder der Patient:innen wurden daher anonymisiert und randomisiert.

Die Einverständniserklärung der Ethikkommission wurde am 07.09.2021 von der medizinischen Ethikkommission der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg eingeholt (Zeichen 2021-107). Die Auswertung der Patientendaten begann erst mit Vorliegen des schriftlichen Votums der Ethikkommission.

2.4 Ablauf der Studie

Mit Einführung der Triple-Modulator-Therapie ELX/TEZ/IVA erfolgte in unserem CF-Zentrum eine sorgfältige Dokumentation des Status quo zum Zeitpunkt der Erstverordnung und eine umfassende Evaluation der Effekte und möglicher unerwünschter Ereignisse nach drei Monaten ab Beginn der Therapie. Es wurden vergleichend demographische, laborchemische, klinische (Sauerstoffsättigung, Lungenfunktion, Schweißtest, Body-Mass-Index, Fragebogen zur Lebensqualität) und radiologische Messwerte in einer retrospektiven Datenanalyse erfasst.

Nach zwei Wochen erhielten wir - vornehmlich per E-Mail - einen Bericht zu ersten subjektiven Wirkungen und vor allem der Verträglichkeit des Medikaments. Bei guter Verträglichkeit wurde das Medikament nachverordnet.

2.4.1 Erfassung der radiologischen Daten

Nach aktuellen Standards gehören zur Verlaufsdagnostik der an Mukoviszidose erkrankten Patient:innen auch regelmäßig durchgeführte Röntgen-Thorax-Aufnahmen. [30, 163] Es wird dabei im Verlauf auf Fleck-, Streifen - oder Ringschatten sowie Belüftungsstörungen als Ausdruck von Sekret-gefüllten Bronchiektasien, Bronchialwandverdickungen, Atelektasen und Infiltrationen geachtet. [12, 30, 35, 77, 163] Oft sieht man begleitend eine thorakale Überblähung mit entsprechender Thoraxform als Ausdruck der chronischen Atemwegsobstruktion. [12, 30, 35, 77, 163]

Um das primäre Outcome dieser Doktorarbeit zu ermitteln, wurde daher bei den mit der Triple-Kombination ELX/TEZ/IVA behandelten Patient:innen (n = 46) nach dreimonatiger Behandlung im Rahmen der regulären Vorstellung in der CF-Sprechstunde zur Überprüfung der Wirksamkeit der Modulatorkombination Kaftrio® eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax p.a. durchgeführt.

Aus Strahlenschutzgründen wurden am Klinikum Oldenburg bei den überwiegend jungen Patient:innen lediglich Röntgen-Thorax-Aufnahmen von posterior-anterior durchgeführt. Auf eine seitliche Aufnahme wurde verzichtet, da durch die zweite Ebene die Aussagekraft nur gering gesteigert werden kann bei einer deutlichen Erhöhung der Strahlenbelastung (die frontale Ansicht verursacht ~25% und die laterale Ansicht ~75% der gesamten effektiven Äquivalentdosis der Thoraxaufnahme in zwei Ansichten). [12, 35] Die Röntgenaufnahmen wurden bei allen Patient:innen von medizinisch technischen Assistent:innen der Universitätsklinik Oldenburg an dem Gerät Philipps DigitalDiagnost C90 in einer Ebene durchgeführt.

Die Röntgen-Aufnahmen nach dreimonatiger Modulatortherapie (T1) wurden mit dem modifizierten Chrispin-Norman-Score (mCNS) ausgewertet. Da in unserem Zentrum regulär einmal jährlich eine Röntgen-Thorax-Aufnahme zur Verlaufsdokumentation angefertigt wird, wurde aus Strahlenschutzgründen auf eine zusätzliche Aufnahme vor Therapiebeginn verzichtet und die letzte Thorax p.a.-Aufnahme innerhalb des zurückliegenden Jahres als Referenz (T0) herangezogen.

Mit Hilfe des modifizierten Chrispin-Norman-Scores wurden die T0 und T1-Aufnahmen verglichen (semi-quantitative Auswertung). Um Schwankungen im Krankheitsverlauf vor Therapie zu erfassen, wurde auch noch die vorherige Jahresaufnahme (T-1) mitbefundet, so dass pro Patient:in drei Röntgenaufnahmen im Verlauf mit dem mCNS beurteilt wurden (n = 136).

Bereits 1974 beschrieben Chrispin und Norman einen Score zur semiquantitativen Auswertung der morphologisch-radiologischen Veränderungen bei CF-Patient:innen. [25, 124] Für den Score wird jedoch zwingend eine seitliche Röntgen-Thorax-Aufnahme benötigt, welche bei Kindern und Jugendlichen aus Strahlenschutzgründen kaum durchgeführt wird. Im Jahr 2005 entwickelte Benden daher den modifizierten Chrispin-Norman-Score. Hierbei handelt es sich um ein Scoring-System, bei welchem frontale Röntgenaufnahmen (im anteroposterioren bzw. posteroanterioren Strahlengang, je nach Patientenalter und Krankheitsschwere) verwendet werden, um strukturelle Lungenveränderungen bei Patient:innen mit zystischer Fibrose zu quantifizieren. [12, 25, 30, 35, 94, 124, 144] Es wird im Gegensatz zu anderen Scoring-Systemen keine weitere Röntgen-Thorax-Aufnahme von lateral benötigt. [12, 25, 77] Das p.a.-Röntgenbild wird dabei in vier Quadranten eingeteilt, in jedem Quadranten wird die Schwere der bronchialen streifigen Strukturvermehrung (Streifenschatten), Ringschatten, Fleckschatten und größeren Verschattungen (großflächigen Transparenzminderung) auf einer Skala von null bis zwei bewertet. [12, 25, 30, 35, 94, 144] Null bedeutet in diesem Zusammenhang, dass diese Merkmale nicht vorhanden sind. Eins bedeutet, dass sie vorhanden, aber weniger ausgeprägt sind. Bei zwei Punkten sind die Merkmale deutlich ausgeprägt. [12, 25, 30, 35, 94, 144] Zusätzlich zu diesen Anomalien

wird der Grad der Überblähung auf einer Skala von null bis zwei bewertet, indem sowohl die Höhe des Zwerchfells, der Grad der Hyperluzenz als auch die Form des Brustkorbs beurteilt werden. [12, 25, 30, 35, 94, 144] Die maximale Punktzahl des modifizierten Chrispin-Norman-Scores beträgt 38 Punkte (Abbildung 5).

Feature	Not Present	Present, not marked	Marked
Overinflation			
Diaphragmatic depression	0	1	2
Chest wall shape	0	1	2
Lung fields	0	1	2
Bronchial line shadows			
Right upper zone	0	1	2
Left upper zone	0	1	2
Right lower zone	0	1	2
Left lower zone	0	1	2
Ring shadows			
Right upper zone	0	1	2
Left upper zone	0	1	2
Right lower zone	0	1	2
Left lower zone	0	1	2
Mottled shadows			
Right upper zone	0	1	2
Left upper zone	0	1	2
Right lower zone	0	1	2
Left lower zone	0	1	2
Large soft shadows			
Right upper zone	0	1	2
Left upper zone	0	1	2
Right lower zone	0	1	2
Left lower zone	0	1	2

Abbildung 5: Auswertungsschema des modifizierten Chrispin-Norman-Scores [35]

Die erste Auswertung der Röntgenbilder mithilfe des modifizierten Chrispin-Norman-Scores erfolgte durch die erfahrene Oberärztin für Kinderradiologie Frau P.-M- Parpatt aus unserem Haus (Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Klinikum Oldenburg) mit ihr bekannten Patientennamen und mit bekannter zeitlicher Zuordnung der Aufnahmen.

Alle Röntgenbilder wurden außerdem randomisiert einem anonymen Zahlencode zugeordnet und auf einen Datenträger überspielt. Dabei wurden alle drei Röntgenaufnahmen der Patient:innen unabhängig voneinander in der Gesamtheit der Bilder randomisiert. Der Datenträger mit den verblindeten und zufällig angeordneten Röntgenbildern wurde zwei erfahrenen (Kinder)Radiolog:innen zweier auswärtiger Universitätskliniken zur Befundung vorgelegt, welche langjährige Berufserfahrung im Bereich Kinderradiologie haben. Bei den Radiolog:innen handelte es sich zum einen um die Leiterin der Kinderradiologie Hannover Frau Univ.-Prof. Dr. med. Dipl. Journ. D. Renz (Team Kinderradiologie, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Medizinische Hochschule Hannover) und zum anderen um den Leiter der Kinderradiologie Bonn Priv.-Doz.

Dr. M. Born (Kinderradiologie, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Bonn). Anschließend wurden die ermittelten Score-Werte durch uns entblindet und den Datensätzen der Patient:innen zugeordnet.

Somit lagen zur statistischen Auswertung pro Patient:in jeweils drei Scores für je drei Röntgenaufnahmen (T-1, T0 und T1) vor.

2.4.2 Erfassung der klinischen Daten

Als sekundäres Outcome sollte unter anderem die Wirksamkeit der Modulatorkombination Kaftrio® nach dreimonatiger Therapie in Bezug auf die Lungenfunktion, BMI, Schweißtest und Lebensqualität überprüft werden. Daher wurden zu den Zeitpunkten T0 (vor Beginn der Therapie) und T1 (nach 3-monatiger Behandlung) folgende Messwerte erfasst: Lungenfunktion, periphere Sauerstoffsättigung, Body-Mass-Index (BMI), Schweißtest und Lebensqualität (unter Verwendung eines Fragebogens, CFQR 18+).

Die Lungenfunktionsuntersuchung wurde im Sitzen in einem Ganzkörper-Bodyplethysmographen (Master-Screen-Body, Fa. Carefusion) mit besonderem Augenmerk auf die Parameter FEV1, FVC und FRC durchgeführt. Vier Kinderkrankenschwestern der Lungenfunktionsabteilung, welche mit der Diagnostik vertraut waren, führten die Messung der Lungenfunktionsparameter durch. Sie erläuterten den Patient:innen vor Beginn der Messungen detailliert den Ablauf der Untersuchung und leiteten diese während der Messungen an. Die Patient:innen hatten jeweils zwei Versuche, der Versuch mit der besseren Wertung wurde in die Datenbank aufgenommen und in dieser Arbeit verwendet.

Die Bestimmung der peripheren kapillären Sauerstoffsättigung fand mittels Pulsoxymetrie statt. Bei der Pulsoxymetrie handelt es sich um eine nicht-invasive Methode zur kontinuierlichen Messung der peripheren kapillären Sauerstoffsättigung. [164] In der vorliegenden Arbeit wurde der Pulsoxymeter Nellcor OxiMax N-65 Puritan Bennett verwendet. Hierbei handelt es sich um ein medizinisches Gerät in Form eines Clips mit einer Lichtquelle und einem Lichtsensor. Der Sensor wird an einem Bereich mit hoher Gefäßdichte, typischerweise einem Finger, angebracht. [164] Es erfolgt eine transkutane Durchleuchtung des Körpergewebes, typischerweise mit Licht der Wellenlängen 660 nm und 940 nm. [164] Die Messung der Absorption dieser Lichtwellen erfolgt gemäß dem Lambert-Beer-Gesetz. Die partielle Sauerstoffsättigung sollte zwischen 95-99% liegen. Bei einer peripheren Sauerstoffsättigung von 90-94% spricht man von einer leichten Hypoxämie, bei 85-89% von einer mittelgradigen Hypoxämie und bei unter 85% von einer hochgradigen Hypoxämie. [164]

Bei der Bestimmung des Body-Mass-Index (BMI) findet eine Klassifizierung des Körpergewichts in Relation zur Körpergröße statt. Die Berechnung des BMI erfolgt durch den Quotienten aus Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch Körpergröße in Metern zum Quadrat (kg/m^2). [162]

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{(\text{Körpergröße (m)})^2}$$

In Abbildung 6 wird die Gewichtseinteilung in Unter-, Normal- und Übergewicht anhand des BMIs bei Erwachsenen dargestellt.

Body-Mass-Index (BMI, Quetelet-Index)* in kg/m^2	Bezeichnung
< 18,5	Untergewicht
18,5–24,9	Normalgewicht
25–29,9	Präadipositas
30–34,9	Adipositas Grad I
35–39,9	Adipositas Grad II
≥ 40	Adipositas Grad III

Abbildung 6: Einteilung des Gewichts in Unter-, Normal- und Übergewicht anhand des BMIs [163]

Die Durchführung des Schweißtests erfolgte unter Beachtung der Leitlinie des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) von 2009 (3. Auflage) als Pilocarpin-Iontophorese mittels Macroduct-System (Macroduct Advanced, Fa. Kreienbaum). [27] Eine detaillierte Erklärung zu der genauen Durchführung des Schweißtests findet sich in der oben genannten Leitlinie. Der Test wurde am Unterarm der Patient:innen durchgeführt. Bei Pilocarpin handelt es sich um ein direktes Parasympathomimetikum, welches zur lokalen Stimulation der β -adrenergen Schweißsekretion verwendet wird. [58] Mittels Chloridmeter erfolgt die laborchemische Schweißanalyse, welche die Chloridkonzentration ermittelt. Tabelle 1 zeigt das verwendete Material.

Material	Anbieter
Macroduct Advanced Iontophoresegerät, Model 3710, SN 3710190396	Kreienbaum
Elektrodenverbindungskabel, RP-357	Gonotec Berlin
Elektrodenbefestigungsbänder (Set für Elektrode/Kollektor), 18 Stück (SS-269), 180 Stück (SS-270)	Gonotec Berlin
Macroduct Advanced Supply kit, REF SS-268 <ul style="list-style-type: none"> • 6 x Macroduct Advanced Collector (Schnecke) • 12 x Pilogelscheiben • 6 x Small Sealable Containers 	Gonotec Berlin
Easy Duct Kanüle mit 1ml Spritze, AC-193	Gonotec Berlin
Schneidzange, REP RP-066	Gonotec Berlin
Aqua	Fresenius
Octeniderm Hautdesinfektionsmittel 250ml	Schülke

Tabelle 1: Schweißtestmaterial

Zur Erfassung der Lebensqualität wurde die deutsche Version des CFQR 18+ Fragebogens verwendet (siehe auch Anhang). CFQR steht dabei für „cystic fibrosis questionnaire revised“. [13, 153, 154, 155] Es gibt eine Version für Erwachsene (CFQR 18+), eine für Jugendliche (CFQR 14+) sowie ein Kindermodul, welches aus einem Bogen für Schulkinder (CFQk – Selbstbericht) und einem Bogen für deren Eltern (CFQe – Fremdbereich) besteht. In dieser Arbeit wurde der Fragebogen für Erwachsene (CFQR 18+) gewählt, da in unserem Patientenkollektiv alle Proband:innen bereits mindestens 12 Jahre alt waren und davon auszugehen war, dass alle Teilnehmer:innen die Fragen adäquat beantworten konnten. Bei dem Fragebogen handelt es sich um ein validiertes Messinstrument, welches die multidimensionalen Auswirkungen der Mukoviszidose und der Therapie auf die Lebensqualität der an Mukoviszidose erkrankten Patient:innen erfassen soll. [13, 153, 154, 155] Der Fragebogen wurde 1994 von der Firma Hoffmann-La Roche in Auftrag gegeben, am Institut für Gesundheitsökonomie und Lebensqualitätsforschung ARCOS in Frankreich etabliert und anschließend ins Deutsche übersetzt. [13, 153, 154, 155] Der Fragebogen umfasst insgesamt 50 Items, er kann in drei Module eingeteilt werden, welche wiederum in unterschiedliche Skalen eingeteilt werden. [13, 153, 154, 155] Modul eins befasst sich mit dem Lebensqualitätsprofil, Modul zwei mit der allgemeinen Gesundheitseinschätzung und Modul drei mit den Symptomen. [13, 153, 154, 155] In Modul eins – Lebensqualitätsprofil – finden sich acht Skalen, jeweils aufgeteilt in fünf generische Fragen (Skalen) zum körperlichen und psychischen Wohlbefinden, zur Energie, zu sozialen Einschränkungen und zum Alltagsleben sowie drei krankheitsspezifische Fragen (Skalen) zum Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung. Modul eins umfasst insgesamt 36 Items. [13, 153, 154, 155] In Modul zwei – allgemeine Gesundheitseinschätzung – geht es um die subjektive Gesundheitseinschätzung, es umfasst eine Skala mit insgesamt drei Items. [13, 153, 154, 155] In Modul drei – Symptome – geht es um Fragen zu Gewichtsproblemen, respiratorischen Symptomen und gastrointestinalen Symptomen. Modul drei umfasst insgesamt drei Skalen mit insgesamt 10 Items. [13, 153, 154, 155] Item Nummer 43 geht nicht in

die Auswertung mit ein, es liefert lediglich Zusatzinformationen zu Modul drei bezüglich der Beschaffenheit des Sputums. [13, 153, 154, 155]

Die Auswertung des Fragebogens erfolgt mittels Itemcodierung. Jedes Item hat vier Antwortmöglichkeiten, welche jeweils mit Ziffern von eins bis vier codiert werden. [13, 153, 154, 155] Teilweise besteht eine wechselnde Polung bezüglich der Antwortmöglichkeit der Items, trotzdem werden die Antwortmöglichkeiten im Fragebogen immer von links nach rechts beziehungsweise von oben nach unten mit aufsteigenden Ziffern codiert. [13, 153, 154, 155] Daher müssen einige Items nachträglich recodiert werden. Dadurch liegt schlussendlich bei allen Items mit einem niedrigen Wert eine schlechtere, bei allen Items mit einem höheren Wert eine bessere Lebensqualität vor. [13, 153, 154, 155] Abschließend werden die Werte der Items einer Skala aufsummiert und der prozentuale Skalenwert berechnet. [13, 153, 154, 155] Der Skalenwert ergibt sich aus dem Quotienten der Subtraktion der Summe der Itemwerte und der minimalen Summe der Itemwerte sowie der maximalen Summe der Itemwerte und der minimalen Summe der Itemwerte multipliziert mit 100. [13, 153, 154, 155]

$$\text{Skalenwert} = \frac{\text{Summe der Itemwerte} - \text{minimale Summe der Itemwerte}}{\text{maximale Summe der Itemwerte} - \text{minimale Summe der Itemwerte}} * 100$$

Ein Skalenwert kann nur berechnet werden, wenn mindestens die Hälfte der Items der entsprechenden Skala beantwortet wurde. [13, 153, 154, 155]

2.4.3 Erfassung der laborchemischen Daten

Im Rahmen des sekundären Outcomes sollte ebenfalls auf die Nebenwirkungen der Modulatorkombination Kaftrio® eingegangen werden, überprüft anhand von Laborparametern, welche unter anderem die Leberfunktion zeigen. Hierfür wurde bei allen Patient:innen eine peripher venöse Blutentnahme durchgeführt. Die Laborparameter wurden durch das Universitätsinstitut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Oldenburg analysiert. Es wurden die Laborparameter Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Bilirubin und Creatinkinase (CK) ermittelt, bei Patient:innen mit CF-Diabetes mellitus wurde zusätzlich der HbA1c-Wert (glykiertes Hämoglobin) bestimmt.

2.5 Datenanalyse und statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mittels des Statistikprogramms IBM® SPSS Statistics Version 27.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Die Auswertung der quantitativen Daten erfolgte zum Teil mit Hilfe von Häufigkeitstabellen (Prozent und Anzahl). Jedoch wurden auch einige Korrelationen je nach Skalenniveau zur Beantwortung der Forschungsfragen durchgeführt. Für die graphische Darstellung wurde Microsoft® Word

Version 15.32 (2017) (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) und Microsoft® PowerPoint Version 15.32 (2017) (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) verwendet.

Im T-Test für abhängige Stichproben beziehungsweise im Wilcoxon-Test (je nach Normalverteilung der Variablen) wurden die Daten der Mukoviszidosepatient:innen vor und nach der Triple-Modulatortherapie berechnet und die Mittelwerte \pm Standardabweichungen beziehungsweise die Mediane mit Interquartilsabstand sowie die statistische Signifikanz ($p < 0,05$) errechnet. Für die radiologischen Befunde wurden die Differenz des Scores zwischen T-1 und T0 sowie zwischen T0 und T1 zugrunde gelegt.

Bei den Röntgenaufnahmen lagen zur statistischen Auswertung pro Patient:in jeweils drei Scores für je drei Röntgenaufnahmen (T-1, T0 und T1) vor, da die Bilder durch drei unterschiedliche Radiolog:innen ausgewertet wurden.

Die Interobserver-Variabilität bzw. Interrater-Reliabilität zwischen den Radiolog:innen der Zentren Oldenburg/Hannover/Bonn wurde mittels des Intraklassenkorrelationskoeffizienten untersucht.

Es wurden bivariate Korrelationen zwischen dem Alter und den verschiedenen Variablen berechnet und zugehörige Streu- oder Punktdiagramme erstellt.

Es wurde getrennt für Männer und Frauen das Δ der Variablen im T-Test für unabhängige Stichproben beziehungsweise im Mann-Whitney-U-Test (je nach Normalverteilung der Variablen) untersucht.

Es wurde das Δ der Variablen im T-Test für unabhängige Stichproben (bei symmetrischen Variablen) oder im Mann-Whitney-U-Test (bei nicht-symmetrischen Variablen) bezogen auf die zugrundeliegende Genetik, d.h. Homozygotie vs. Compound Heterozygotie für die F508del-Mutation, errechnet.

Der Schweregrad der Erkrankung wurde anhand des FEV1 in drei Stufen festgelegt: Gruppe eins FEV1 $> 70\%$, Gruppe zwei FEV1 $70 - 40\%$, Gruppe drei FEV1 $< 40\%$. Mit dem Kruskal-Wallis-Test (für nicht symmetrisch verteilte Variablen) wurde die Abhängigkeit des Δ der Variablen vom Schweregrad errechnet.

Mittels Streu-/Punktdiagramm und Spearman-Rangkorrelation wurde der Zusammenhang zwischen dem Δ a) des BMI, b) des Schweißchlorids und c) des CF-QR-Scores mit dem Δ der anderen Variablen untersucht.

3 Ergebnisse

In dieser Arbeit werden die Häufigkeitsverteilungen der Untersuchungsergebnisse in absoluten Zahlen und Prozenten angegeben und in Tabellen dargestellt.

3.1 Demographische Daten der Patient:innen

Tabelle 2 zeigt die demographischen Daten der 46 Mukoviszidose-Patient:innen, welche in die Studie aufgenommen wurden, davon waren 23 (50,0%) Männer und 23 (50,0%) Frauen. Die Patient:innen waren zwischen 12 und 61 Jahre alt. Der mittlere Altersdurchschnitt lag bei 29,8 Jahren, die meisten der Proband:innen befanden sich in der Altersgruppe zwischen 21 und 40 Jahren (65,2%). Das genetische Verteilungsmuster der CF-Patient:innen lag bei ungefähr zwei Drittel (67,4%) homozygot für F508del und ein Drittel compound heterozygot (32,6%).

Information	%	n
Geschlecht (n=46)		
• männlich	50,0	23
• weiblich	50,0	23
Alter (n=46)		
• 12*-20 Jahre	19,6	9
• 21-30 Jahre	41,3	19
• 31-40 Jahre	23,9	11
• 41-50 Jahre	6,5	3
• 51-60 Jahre	6,5	3
• 61-70 Jahre	2,2	1
Genetik (n=46)		
• homozygot	67,4	31
• compound heterozygot	32,6	15

Tabelle 2: Darstellung der demographischen Patientendaten. * CFTR-Modulatorkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor zum Zeitpunkt der Studie in Deutschland ab 12 Jahren zugelassen.

3.2 Interobserver-Variabilität der Röntgen-Thorax-Bilder

Um die Wirksamkeit der CFTR-Modulatorkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor auf die pathologischen Veränderungen in der konventionellen Röntgen-Thorax-Diagnostik nach dreimonatiger Therapie nachweisen zu können, wurden im Rahmen der Studie p.a. Röntgen-Thorax-Aufnahmen mittels modifiziertem Chrispin-Norman-Score (mCNS) ausgewertet. Um beurteilen zu können, ob es sich bei dem modifizierten Chrispin-Norman-Score um ein reliables Messinstrument handelt, wurden die Röntgen-Thorax-Aufnahmen der Patient:innen, welche zuvor anonymisiert und randomisiert worden waren, neben der Auswertung durch die Radiologin aus Oldenburg auch von Radiolog:innen aus Hannover und Bonn bewertet. Anschließend wurde der Intraklassenkorrelationskoeffizient zur Beurteilung der Interrater-Reliabilität berechnet. Hiermit lässt sich berechnen, ob die drei Radiolog:innen bei der Auswertung des modifizierten Chrispin-Norman-Scores zu gleichen beziehungsweise ähnlichen Ergebnissen gekommen sind und falls ja, in welchem Maße die Auswertungen vergleichbar sind. Um diese Berechnung durchführen zu können, müssen die Variablen Intervall-skaliert sein. Die Berechnung wurde mittels SPSS Statistics durchgeführt. Um das Ergebnis des Intraklassenkorrelationskoeffizienten einschätzen zu können, lassen sich mehrere Literaturquellen finden. Die Beurteilung des Koeffizienten wurde in dieser Arbeit nach Cicchetti, Domeniv V [26] und Koo TK, Li MY [81] vorgenommen. Tabelle 3 zeigt die Beurteilung des Intraklassenkoeffizienten nach diesen beiden Literaturquellen.

Beurteilung Intraklassenkorrelationskoeffizient	Cicchetti (1994)	Koo/Li (2016)
Schlecht	<0,4	<0,5
Durchschnittlich	0,40 - 0,59	0,5 - 0,75
Gut	0,6 - 0,74	0,75 - 0,9
Sehr gut	≥ 0,75	≥ 0,9

Tabelle 3: Interpretation des Intraklassenkorrelationskoeffizienten nach Cicchetti, Domeniv V (1994) [26] und Koo TK, Li MY (2016) [81]. Tabelle nach [178]

Beim Vergleich der Röntgen-Thorax-Scores, welche **ein Jahr vor Therapiebeginn** mit dem Triple-Modulator Kaftrio® erhoben wurden, zeigt sich, dass die Mittelwerte des modifizierten Chrispin-Norman-Scores der drei Radiolog:innen aus Oldenburg, Hannover und Bonn sehr eng zusammen liegen. Tabelle 4 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichung der jeweiligen Röntgen-Thorax-Scores.

Parameter	n	Mittelwert	Standardabweichung
Röntgen T-1 Oldenburg	44	15,89	5,63
Röntgen T-1 Hannover	44	14,75	2,87
Röntgen T-1 Bonn	44	16,55	4,31

Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichung der Röntgen-Thorax-Scores aus Oldenburg, Hannover und Bonn ein Jahr vor Therapiebeginn mit dem Triple-Modulator Kaftrio. Durchschnittlicher Mittelwert der Rater 15,73. (n=44, da bei zwei Patient:innen keine Röntgen-Thorax-Aufnahme ein Jahr vor Therapiebeginn vorlag)

Der Intraklassenkorrelationskoeffizient liegt bei 0,834. Nach Cicchetti, Domeniv V (1994) [26] handelt es sich somit um eine sehr gute, nach Koo TK, Li MY (2016) [81] um eine gute Übereinstimmung der Rater. Tabelle 5 zeigt dieses Ergebnis.

Korrelation	n	Intraklassen-korrelationskoeffizient	95 % Konfidenzintervall (untere Grenze; obere Grenze)
Röntgen T-1 Oldenburg/Hannover/Bonn	44	0,834	0,723; 0,904

Tabelle 5: Intraklassenkorrelationskoeffizient der Röntgen-Thorax-Scores aus Oldenburg, Hannover und Bonn ein Jahr vor Therapiebeginn mit dem Triple-Modulator Kaftrio. (n=44, da bei zwei Patient:innen keine Röntgen-Thorax-Aufnahme ein Jahr vor Therapiebeginn vorlag)

Beim Vergleich der Röntgen-Thorax-Scores, welche **unmittelbar vor Therapiebeginn** mit dem Triple-Modulator Kaftrio® erhoben wurden, zeigt sich ebenfalls, dass die Mittelwerte des modifizierten Chrispin-Norman-Scores der drei Radiolog:innen aus Oldenburg, Hannover und Bonn sehr eng zusammen liegen. Tabelle 6 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichung der jeweiligen Röntgen-Thorax-Scores.

Parameter	n	Mittelwert	Standardabweichung
Röntgen T0 Oldenburg	46	15,76	5,44
Röntgen T0 Hannover	46	14,30	2,43
Röntgen T0 Bonn	46	16,91	4,67

Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichung der Röntgen-Thorax-Scores aus Oldenburg, Hannover und Bonn unmittelbar vor Therapiebeginn mit dem Triple-Modulator Kaftrio. Durchschnittlicher Mittelwert der Rater 15,66.

Der Intraklassenkorrelationskoeffizient liegt bei 0,778. Nach Cicchetti, Domeniv V (1994) [26] handelt es sich somit um eine sehr gute, nach Koo TK, Li MY (2016) [81] um eine gute Übereinstimmung der Rater. Tabelle 7 zeigt dieses Ergebnis.

Korrelation	n	Intraklassenkorrelationskoeffizient	95 % Konfidenzintervall (untere Grenze; obere Grenze)
Röntgen T0 Oldenburg/Hannover/Bonn	46	0,778	0,621; 0,873

Tabelle 7: Intraklassenkorrelationskoeffizient der Röntgen-Thorax-Scores aus Oldenburg, Hannover und Bonn unmittelbar vor Therapiebeginn mit dem Triple-Modulator Kaftrio.

Beim Vergleich der Röntgen-Thorax-Scores, welche **drei Monate nach Therapiebeginn** mit dem Triple-Modulator Kaftrio® erhoben wurden, zeigt sich wie bei den vorherigen Vergleichen, dass die Mittelwerte des modifizierten Chrispin-Norman-Scores der drei Radiolog:innen aus Oldenburg, Hannover und Bonn sehr eng zusammen liegen. Tabelle 8 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichung der jeweiligen Röntgen-Thorax-Scores.

Parameter	n	Mittelwert	Standardabweichung
Röntgen T1 Oldenburg	46	7,13	4,38
Röntgen T1 Hannover	46	9,96	4,25
Röntgen T1 Bonn	46	10,85	5,40

Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichung der Röntgen-Thorax-Scores aus Oldenburg, Hannover und Bonn drei Monate nach Therapiebeginn mit dem Triple-Modulator Kaftrio. Durchschnittlicher Mittelwert der Rater 9,31.

Der Intraklassenkorrelationskoeffizient liegt bei 0,829. Nach Cicchetti, Domeniv V (1994) [26] handelt es sich somit um eine sehr gute, nach Koo TK, Li MY (2016) [81] um eine gute Übereinstimmung der Rater. Tabelle 9 zeigt dieses Ergebnis.

Korrelation	n	Intraklassenkorrelationskoeffizient	95 % Konfidenzintervall (untere Grenze; obere Grenze)
Röntgen T1 Oldenburg/Hannover/Bonn	46	0,829	0,612; 0,916

Tabelle 9: Intraklassenkorrelationskoeffizient der Röntgen-Thorax-Scores aus Oldenburg, Hannover und Bonn drei Monate nach Therapiebeginn mit dem Triple-Modulator Kaftrio.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass sich die Mittelwerte der Röntgen-Thorax-Scores ein Jahr vor und unmittelbar vor Therapiebeginn mit dem Triple-Modulator-Medikament Kaftrio® kaum unterscheiden. Der Mittelwert aller drei Rater liegt bei der Auswertung der Röntgen-Thorax-Scores ein Jahr vor Therapiebeginn bei 15,73 und unmittelbar vor Therapiebeginn bei 15,66. Im Gegensatz dazu zeigt sich eine deutliche Reduktion des Mittelwertes der Röntgen-Thorax-Scores drei Monate nach Therapiebeginn mit dem Triple-Modulator-Medikament Kaftrio® auf dann durchschnittlich 9,31.

Aufgrund der guten bis sehr guten Übereinstimmungen der Rater wurde für die nachfolgenden Berechnungen auf einen Mittelwert der Chrispin-Norman-Scores der drei Radiolog:innen verzichtet und nur die Werte des modifizierten Chrispin-Norman-Scores der Oldenburger Radiologin verwendet.

3.3 Effekt der ETI-Therapie auf pathologische Veränderungen in der konventionellen Röntgen-Thorax-Diagnostik bei CF-Patient:innen

Für die Prüfung bezüglich eines Unterschieds des modifizierten Chrispin-Norman-Scores (mCNS) vor und nach dreimonatiger Triple-Modulator-Therapie wurde das Delta, also die Differenz (Δ) des Scores vor und nach der Triple-Modulator-Therapie, berechnet. Daraus lässt sich die Veränderung der Variablen durch die Behandlung mit der CFTR-Modulatorkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor darstellen.

Anschließend wurden die Differenzen der Variablen anhand der Schiefe und Kurtosis, sowie des Shapiro-Wilk- und Kolmogorov-Smirnov-Tests und den jeweiligen Histogrammen und Q-Q-Diagrammen auf Normalverteilung überprüft. [24, 52, 57, 89, 120, 125, 133, 139]

Da der Röntgen-Thorax-Score eine Normalverteilung der Daten aufweist, wurde hier der T-Test für abhängige Stichproben zum Vergleich der Mittelwerte durchgeführt. [24, 52, 57, 89, 120, 125, 133, 139] Tabelle 10 zeigt das Ergebnis der Mittelwerte der Variablen vor und nach Triple-Modulator-Therapie, sowie den Mittelwert der Differenz der jeweiligen Parameter. Um die statistische Signifikanz des Vergleichs der Mittelwerte vor und nach Triple-Modulator-Therapie beurteilen zu können, wurde das Signifikanzniveau berechnet.

Parameter	n	Vor Therapiebeginn	Nach Therapiebeginn	Differenz Δ	Signifikanzniveau (2-seitig)
Röntgen (T-1/T0)	44	15,9 \pm 5,6	16,2 \pm 5,2	0,27 \pm 3,6	0,621
Röntgen (T0/T1)	46	15,8 \pm 5,4	7,1 \pm 4,4	-8,63 \pm 4,1	* (p < 0,001)
Röntgen (T-1/T1)	44	15,9 \pm 5,6	7,3 \pm 4,4	-8,59 \pm 4,5	* (p < 0,001)
Δ Rö (Δ T-1/T0// Δ T0/T1)	44	0,27 \pm 3,6	-8,86 \pm 4,0	-9,14 \pm 6,2	* (p < 0,001)

Tabelle 10: Daten der Mukoviszidose-Patient:innen vor und nach Triple-Modulatortherapie. Darstellung der Mittelwerte \pm Standardabweichung. Differenz Δ der Mittelwerte \pm Standardabweichung. * zeigt die statistische Signifikanz von p < 0,05 an. (n=44, da bei zwei Patient:innen keine Röntgen-Thorax-Aufnahme ein Jahr vor Therapiebeginn vorlag)

Es zeigt sich, dass bei dem Vergleich der Mittelwerte des Röntgen-Thorax-Scores die statistische Signifikanz jeweils bei p < 0,05 liegt und somit die Nullhypothese, dass Gleichheit zwischen den Mittelwerten vor und nach Triple-Modulator-Therapiebeginn herrscht, verworfen werden muss und die Alternativhypothese, dass es ei-

nen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten vor und nach Triple-Modulator-Therapiebeginn gibt, angenommen werden muss. Lediglich beim Vergleich der Röntgen Thorax Aufnahmen ein Jahr vor und unmittelbar vor dem Beginn der Triple-Modulator-Therapie zeigte sich, dass Gleichheit zwischen den Mittelwerten vorliegt.

Abbildung 7 zeigt ein Diagramm, bei welchem man den jeweiligen Mittelwert, sowie die Standardabweichungen des modifizierten Chrispin-Norman-Scores der Röntgen-Thorax-Aufnahmen ein Jahr vor Röntgen T0 (Röntgen T-1), unmittelbar vor Therapiebeginn (Röntgen T0) und drei Monate nach Therapiebeginn (Röntgen T1) sieht.

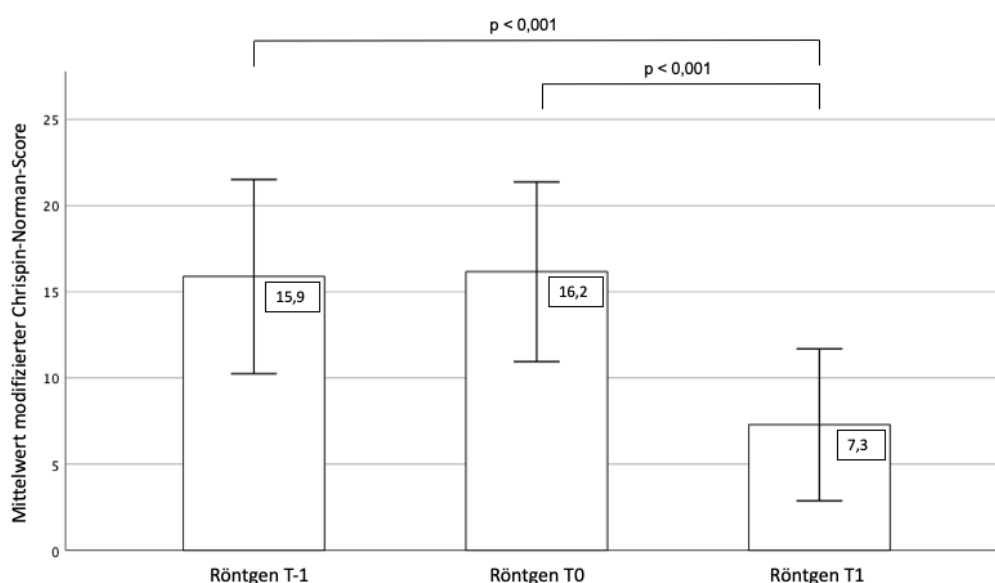


Abbildung 7: Auswertung des mCNS unter der Modulatorkombination ELX/TEZ/IVA. Röntgen T-1: Aufnahme ein Jahr vor Röntgen T0, Röntgen T0: Letzte Aufnahme vor Therapiebeginn, Röntgen T1: Aufnahme drei Monate nach Therapiebeginn. Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen. Die Klammern zeigen die statistische Signifikanz von $p < 0,001$ an.

Es kann festgestellt werden, dass sich zwischen Röntgen T-1 und Röntgen T0 keine signifikante Änderung des Mittelwerts ergibt. Zwischen Röntgen T-1 und Röntgen T1 sowie Röntgen T0 und Röntgen T1 lässt sich jedoch ein statistisch signifikanter Abfall der Punktzahl des Chrispin-Norman-Scores feststellen.

In Abbildung 8 ist die Differenz zwischen Röntgen T-1 und Röntgen T0, sowie die Differenz zwischen Röntgen T0 und Röntgen T1 dargestellt.

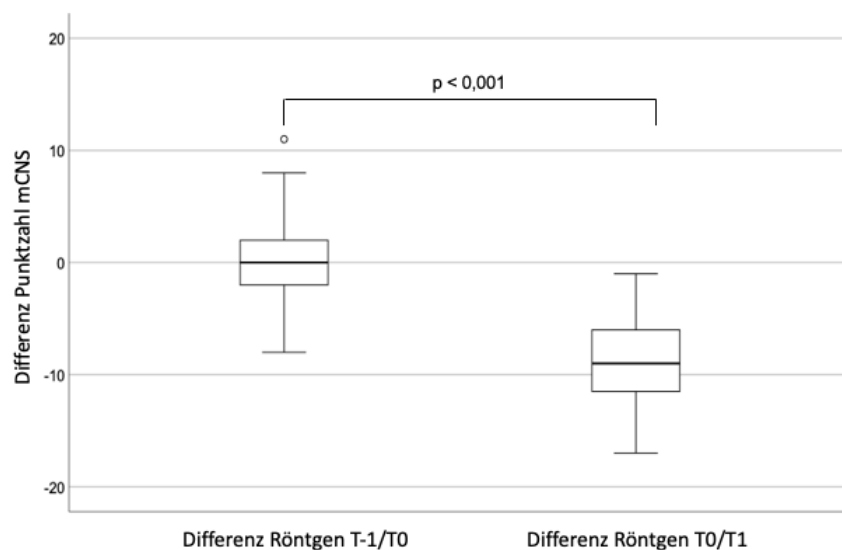


Abbildung 8: Boxplot-Diagramm. Auswertung der Veränderung des modifizierten Chrispin-Norman-Scores unter Triple-Modulator-Therapie. Differenz zwischen Röntgen T-1: Aufnahme ein Jahr vor Röntgen T0 und Röntgen T0: Letzte Aufnahme vor Therapiebeginn, sowie zwischen Röntgen T0: Letzte Aufnahme vor Therapiebeginn und Röntgen T1: Aufnahme drei Monate nach Therapiebeginn. Darstellung des Median, 1. und 3. Quartils und Spannweite. Die Kreise zeigen Ausreißer (1,5-facher Interquartilsabstand von Q1 bzw. Q3). Die Klammer zeigt die statistische Signifikanz von $p < 0,001$ an.

Bei der Differenz aus Röntgen T-1 und Röntgen T0 liegt der Median bei null, das heißt es gibt kaum einen Unterschied zwischen den Punktzahlen des modifizierten Chrispin-Norman-Scores zwischen den beiden Aufnahmen. Bei der Differenz aus Röntgen T0 und Röntgen T1 zeigt sich eine deutliche Abnahme der Punktzahl des mCNS vor Therapiebeginn im Vergleich zu drei Monate nach Therapiebeginn, da der Median hier negativ ist.

3.4 Effekt der ETI-Therapie auf die Lungenfunktion, den BMI, den Schweißtest und die Lebensqualität bei CF-Patient:innen

Um die Frage zu beantworten, ob es unter der Einnahme der CFTR-Modulatorkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor zu einer signifikanten Besserung der Lungenfunktion, des BMIs und des Schweißtests sowie einer Besserung der Lebensqualität (gemessen anhand des CFQR 18+ Fragebogens) kommt, wurden die jeweiligen Mittelwerte der einzelnen Parameter vor und nach Beginn der Triple-Modulatortherapie verglichen. Es handelt sich hier um abhängige Stichproben, da das gleiche Untersuchungsobjekt, die Mukoviszidose-Patient:innen, zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht wurden. Die verschiedenen Parameter wurden vor

und nach der Triple-Modulator-Therapie miteinander verglichen, somit in zwei Gruppen unterteilt. Die Skalierung der abhängigen Variablen wurde metrisch angesetzt. Bei den normalverteilten Variablen wurde zum Vergleich der Mittelwerte der T-Test für abhängige Stichproben durchgeführt, bei den nicht symmetrisch verteilten Variablen der Wilcoxon-Test.

Da die periphere Sauerstoffsättigung, der BMI, der Schweißtest und die Lebensqualität eine Normalverteilung der Daten aufwiesen, wurde hier der T-Test für abhängige Stichproben zum Vergleich der Mittelwerte durchgeführt. [24, 52, 57, 89, 120, 125, 133, 139] Tabelle 11 zeigt das Ergebnis der Mittelwerte der Variablen vor und nach Triple-Modulator-Therapie, sowie den Mittelwert der Differenz der jeweiligen Parameter. Um die statistische Signifikanz des Vergleichs der Mittelwerte vor und nach Triple-Modulator-Therapie beurteilen zu können, wurde das Signifikanzniveau berechnet.

Parameter	n	Vor Therapiebeginn	Nach Therapiebeginn	Differenz Δ	Signifikanzniveau (2-seitig)
pO ₂ (%)	44	96,2 ± 1,9	98,0 ± 1,4	1,73 ± 1,4	* (p < 0,001)
BMI (kg/m ²)	46	20,5 ± 3,1	22,3 ± 3,1	1,77 ± 1,2	* (p < 0,001)
Schweißtest (mmol/l)	45	90,6 ± 12,6	43,5 ± 19,6	-47,1 ± 17,0	* (p < 0,001)
Lebensqualität (%)	46	57,1 ± 17,6	79,5 ± 11,4	22,5 ± 14,0	* (p < 0,001)

Tabelle 11: Daten der Mukoviszidose-Patient:innen vor und nach Triple-Modulatortherapie. Darstellung der Mittelwerte \pm Standardabweichung. Differenz Δ der Mittelwerte \pm Standardabweichung. * zeigt die statistische Signifikanz von $p < 0,05$ an. (n pO₂=44, da bei zwei Patient:innen kein pO₂-Wert vor Therapiebeginn vorlag; n Schweißtest=45, da bei einem Patient:in kein Schweißtestergebnis vor Therapiebeginn vorlag)

Dabei zeigt sich, dass bei dem Vergleich der Mittelwerte der peripheren Sauerstoffsättigung, des BMIs, des Schweißtests und der Lebensqualität die statistische Signifikanz jeweils bei $p < 0,05$ liegt und somit die Nullhypothese, dass Gleichheit zwischen Mittelwerten vor und nach dreimonatiger Triple-Modulator-Therapiebeginn herrscht, verworfen werden muss und die Alternativhypothese, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten vor und nach dreimonatiger Triple-Modulator-Therapiebeginn gibt, angenommen werden muss.

Da die Lungenfunktionsparameter FEV₁, FVC und FRC keine symmetrische Verteilung der Daten aufwiesen, wurde hier der Wilcoxon-Test zum Vergleich der Werte durchgeführt. [24, 52, 57, 89, 120, 125, 133, 139] Eine Bestimmung der Mittelwerte ist hier nicht sinnvoll, demzufolge wurde der jeweilige Median der Variablen, sowie der Interquartilsabstand IQR angegeben. Tabelle 12 zeigt das Ergebnis der Mediane der Variablen vor und nach dreimonatiger Triple-Modulator-Therapie, sowie den Median der Differenz der jeweiligen Parameter. Um die statistische Signifikanz des Vergleichs der Mediane vor und nach dreimonatiger Triple-Modulator-Therapie beurteilen zu können, wurde hier ebenfalls das Signifikanzniveau berechnet.

Parameter	Vor Therapiebeginn	Nach Therapiebeginn	Differenz Δ	Signifikanzniveau (asympt. Sig., 2-seitig)
Lungenfunktionsparameter				
• FEV ₁ (%)	n = 46 46,0 (38,8; 63,0)	n = 46 63,0 (49,8; 78,0)	n = 46 11,5 (7,0; 20,0)	* (p < 0,001)
• FVC (%)	n = 46 68,5 (59,8; 78,3)	n = 46 82,0 (75,0; 93,3)	n = 46 12,0 (5,8; 19,0)	* (p < 0,001)
• FRC (%)	n = 43 132,0 (117,0;152,0)	n = 45 118,0 (102,0;139,0)	n = 42 -11,0 (-16,0; -5,0)	* (p < 0,001)

Tabelle 12: Daten der Mukoviszidose-Patient:innen vor und nach Triple-Modulatortherapie. Darstellung der Mediane (1. Quartil; 3. Quartil). Differenz Δ der Mediane (1. Quartil; 3. Quartil). * zeigt die statistische Signifikanz von $p < 0,05$ an. (n FRC=43/45, da bei drei Patient:innen kein FRC-Wert vor und bei einem Patient:in kein FRC-Wert nach Therapiebeginn vorlag)

Auch hier zeigt sich, dass bei dem Vergleich der Mediane der Lungenfunktionsparameter die statistische Signifikanz jeweils bei $p < 0,05$ liegt und somit davon auszugehen ist, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Medianen vor und nach dreimonatiger Triple-Modulator-Therapiebeginn gibt.

3.5 Einfluss der Lungenfunktion auf die Wirkung der CFTR-Modulatorkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor

Um die Forschungsfrage beantworten zu können, ob Patient:innen mit einer zu Beginn der Studie bestehenden schlechten Lungenfunktion mehr von einer CFTR-Triple-Modulatortherapie profitieren als Patient:innen mit einer guten Lungenfunktion zu Beginn der Therapie - gemessen anhand der pathologischen Veränderungen in der konventionellen Röntgen-Thorax-Diagnostik - erfolgte eine Einteilung der Lungenfunktion in drei Kategorien. Die Einteilung der Kategorien erfolgte anhand des FEV₁ (%) vor Therapiebeginn. Bei einem FEV₁ über 70% bestand demnach eine gute Lungenfunktion, bei einem Wert zwischen 70% - 40% eine mittlere und bei unter 40% eine schlechte Lungenfunktion.

Anschließend wurden, anhand der Schiefe und Kurtosis sowie des Shapiro-Wilk- und Kolmogorov-Smirnov-Tests und den jeweiligen Histogrammen und Q-Q-Diagrammen, für die drei Kategorien separat die Differenzen der einzelnen Variablen auf Normalverteilung getestet. [24, 52, 57, 89, 120, 125, 133, 139]

Bei einer nicht-symmetrischen Verteilung der Differenzen der Variablen konnte anschließend zur Beantwortung der Fragestellung der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt werden. Dieser vergleicht mehr als zwei unabhängige Stichproben anhand der Ränge der abhängigen Variable auf signifikante Unterschiede. [24, 52, 57, 89, 120, 125, 133, 139]

Tabelle 13 zeigt das Ergebnis der Mediane der Lungenfunktion anhand der Einteilung in die oben genannten drei Kategorien. Um die statistische Signifikanz des Vergleichs der Mediane vor und nach dreimonatiger Triple-Modulator-Therapie beurteilen zu können, wurde hier ebenfalls das Signifikanzniveau berechnet.

Parameter	FEV ₁ > 70% (Median, Perzentile)	FEV ₁ 70% - 40% (Median, Perzentile)	FEV ₁ < 40% (Median, Perzentile)	Signifikanzniveau (Asymp. Sig.,2-seitig)
Δ Röntgen Nach (T1-T0)	n = 4 -8,00 (-12,5; -2,8)	n = 30 -8,50 (-11,0; -6,0)	n = 12 -9,00 (-12,8; -6,0)	p = 0,690

Tabelle 13: Korrelation der Werte der Differenz des Röntgen-Thorax-Scores und der Lungenfunktion je nach Kategorie. Darstellung des Medians und der Perzentile.

Es zeigt sich, dass bei dem Vergleich der Mediane der Lungenfunktion der drei Kategorien die statistische Signifikanz bei $p > 0,05$ liegt und somit davon auszugehen ist, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Medianen gibt.

3.6 Einfluss des BMIs auf die Wirkung der CFTR-Modulatorkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor

Zur Beantwortung der Frage, ob eine Zunahme des BMIs auch mit einer Verbesserung der pathologischen Veränderungen in der konventionellen Röntgen-Thorax-Diagnostik korreliert, wurde zunächst ein Streu-/Punktdiagramm der Variablen erstellt. Anschließend wurde die Spearman-Rangkorrelation berechnet, um herauszufinden, ob ein positiver (gleichgerichteter) oder negativer (entgegen gerichteter) statistischer Zusammenhang zwischen den beiden Variablen vorliegt.

Abbildung 9 zeigt das Streu-/Punktdiagramm des Röntgen-Thorax-Scores in Bezug zum BMI. Graphisch lässt sich kein Zusammenhang zwischen den Werten darstellen.

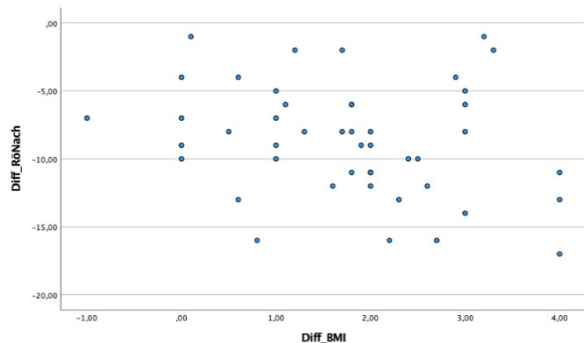


Abbildung 9: Streu-/Punktdiagramm. Darstellung eines möglichen Zusammenhangs zwischen den Werten des Body-Mass-Index (BMI) in kg/m^2 auf der x-Achse und der Differenz der Punktzahl des mCNS (Diff_RöNach) auf der y-Achse.

Um beurteilen zu können, ob es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Differenz des BMIs und der Differenz des Röntgen-Scores unter CFTR-Triple-Modulatortherapie gibt, wurde die Spearman-Rangkorrelation berechnet.

Tabelle 14 zeigt den Korrelationskoeffizienten und das Konfidenzintervall der korrelierten Variablen.

Korrelation	n	Korrelationskoeffizient	95 % Konfidenzintervall (untere Grenze; obere Grenze)
$\Delta \text{BMI} (\text{kg}/\text{m}^2) \times \Delta \text{Röntgen Nach} (\text{T1-T0})$	46	- 0,242	- 0,538; 0,090

Tabelle 14: Korrelation der Differenz des BMIs in kg/m^2 und der Differenz des Röntgen-Thorax-Scores vor und nach Triple-Modulator-Therapie. Darstellung des Korrelationskoeffizienten und des 95%igen Konfidenzintervalls (Konfidenzintervall: Bootstrapping 10000, Start 123).

Der Korrelationskoeffizient ist das Maß für den Zusammenhang zwischen zwei Variablen. Der Wert -1 gibt dabei den größtmöglichen negativen Zusammenhang an, der Wert +1 stellt den größtmöglichen positiven Zusammenhang dar. [28] Liegt der Korrelationskoeffizient bei $\pm 0,10$ geht man von einer geringen oder schwachen Korrelation aus. Liegt der Korrelationskoeffizient bei $\pm 0,30$ geht man von einer mittleren oder moderaten Korrelation aus. Liegt der Korrelationskoeffizient bei $\pm 0,50$ geht man von einer großen oder starken Korrelation aus. [28]

Wie bereits anhand des Streu-/Punktdiagramms zu erkennen war, lässt sich anhand der Spearman-Rangkorrelation kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Variablen feststellen.

3.7 Einfluss des Schweißtests auf die Wirkung der CFTR-Modulatorkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor

Anhand der Ausgangshypothese, dass die Werte des Schweißtests mit der CFTR-Funktion korrelieren, stellt sich die Frage, ob eine Verbesserung der Werte des Schweißtests unter CFTR-Triple-Modulatortherapie auch zu einer Verbesserung der pathologischen Veränderungen in der konventionellen Röntgen-Thorax-Diagnostik bei CF-Patient:innen führt. Um diese Frage zu beantworten, wurde zunächst ein Streu-/Punktdiagramm der Variablen erstellt. Anschließend wurde die Spearman-Rangkorrelation berechnet, um herauszufinden, ob ein positiver (gleichgerichteter) oder negativer (entgegen gerichteter) statistischer Zusammenhang zwischen den beiden Variablen vorliegt.

Abbildung 10 zeigt das Streu-/Punktdiagramm des Röntgen-Thorax-Scores in Bezug zum Schweißtest. Graphisch lässt sich kein Zusammenhang zwischen den Werten feststellen.

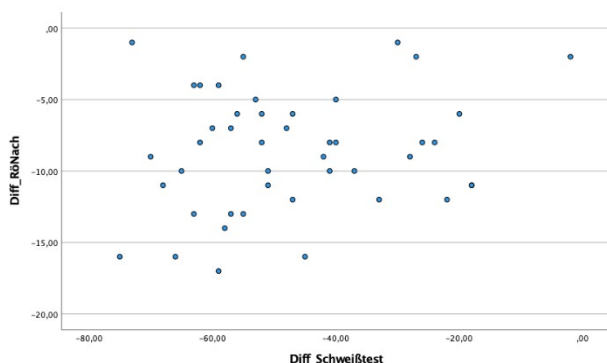


Abbildung 10: Streu-/Punktdiagramm. Darstellung eines möglichen Zusammenhangs zwischen den Werten des Schweißtests in mmol/L auf der x-Achse und der Differenz der Punktzahl des mCNS (Diff_RöNach) auf der y-Achse.

Um beurteilen zu können, ob es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Werten des Schweißtests und der Differenz des Röntgen-Scores gibt, wurde die Spearman-Rangkorrelation berechnet. Tabelle 15 zeigt den Korrelationskoeffizienten und das Konfidenzintervall der korrelierten Variablen.

Korrelation	n	Korrelationskoeffizient	95 % Konfidenzintervall (untere Grenze; obere Grenze)
Δ Schweißtest (mmol/l) x Δ Röntgen Nach (T1-T0)	45	0,119	- 0,209; 0,414

Tabelle 15: Korrelation der Differenz des Schweißtests in mmol/L und der Differenz des Röntgen-Thorax-Scores vor und nach Triple-Modulator-Therapie. Darstellung des Korrelationskoeffizienten und des 95%igen Konfidenzintervalls (Konfidenzintervall: Bootstrapping 10000, Start 123). (n=45, da bei einem Patient:in kein Schweißtestergebnis vor Therapiebeginn vorlag)

Wie bereits anhand des Streu-/Punktdiagramms zu erkennen war, lässt sich anhand der Spearman-Rangkorrelation kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Variablen feststellen.

3.8 Korrelation des Röntgen-Thorax-Scores und der Lebensqualität unter Triple-Modulator-Therapie

Um die Frage, ob es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Röntgen-Thorax-Score und der Lebensqualität nach dreimonatiger CFTR-Triple-Modulatortherapie gibt, zu beantworten, wurde zunächst ein Streu-/Punktdiagramm der beiden Variablen erstellt. Anschließend wurde die Spearman-Rangkorrelation berechnet, um herauszufinden, ob ein positiver (gleichgerichteter) oder negativer (entgegen gerichteter) statistischer Zusammenhang zwischen den beiden Variablen besteht.

Abbildung 11 zeigt das Streu-/Punktdiagramm der beiden Variablen. Graphisch lässt sich kein Zusammenhang feststellen.

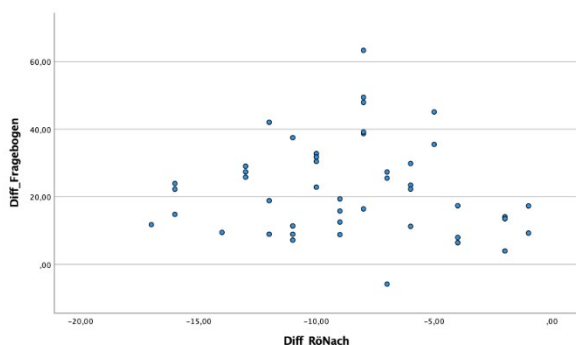


Abbildung 11: Streu-/ Punktdiagramm. Darstellung eines möglichen Zusammenhangs zwischen den Werten des Röntgen-Thorax-Scores auf der x-Achse und der Differenz des CFQR 18+ Fragebogens in % auf der y-Achse.

Um beurteilen zu können, ob es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Werten des Röntgen-Scores und der Lebensqualität unter CFTR-Triple-Modulatortherapie gibt, wurde die Spearman-Rangkorrelation berechnet.

Tabelle 16 zeigt den Korrelationskoeffizienten und das Konfidenzintervall der beiden korrelierten Variablen.

Korrelation	n	Korrelati- onskoeffi- zient	95 % Konfidenzintervall (untere Grenze; obere Grenze)
Δ Röntgen Nach (T1-T0) x Δ Lebensqualität (%)	46	- 0,106	- 0,371; 0,182

Tabelle 16: Korrelation der Werte der Differenz des Röntgen-Thorax-Scores und der Lebensqualität vor und nach Triple-Modulator-Therapie. Darstellung des Korrelationskoeffizienten und des 95%igen Konfidenzintervalls (Konfidenzintervall: Bootstrapping 10000, Start 123).

Wie bereits anhand des Streu-/Punktdiagramms zu erkennen war, lässt sich anhand der Spearman-Rangkorrelation kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Variablen feststellen.

3.9 Einflussgrößen auf die Wirkung der Triple-Modulator-Therapie

Um eine Aussage über den Grad des Zusammenhangs zwischen zwei Variablen treffen zu können, wird der Korrelationskoeffizient zwischen diesen beiden Variablen berechnet. So lässt sich feststellen, ob die zwei getesteten Variablen unabhängig (Nullhypothese) oder abhängig voneinander sind, also ein Zusammenhang zwischen den Variablen besteht (Alternativhypothese).

3.9.1 Alter

Zur Beantwortung der Frage, ob es einen altersspezifischen Unterschied bezüglich der Besserung der pathologischen Veränderungen in der konventionellen Röntgen-Thorax-Diagnostik unter CFTR-Triple-Modulatortherapie gibt, wurden zunächst Streu-/Punktdiagramme der Variablen erstellt und anschließend die Spearman-Rangkorrelation berechnet.

Bei der Rangkorrelation werden zwei mindestens ordinalskalierte Merkmale analysiert. Es kann festgestellt werden, ob ein positiver (gleichgerichteter) oder negativer (entgegen gerichteter) statistischer Zusammenhang zwischen den beiden Variablen vorliegt. Die Abstände zwischen den Merkmalsausprägungen gehen jedoch nicht in die Berechnung mit ein.

Abbildung 12 zeigt die Streu-/Punktdiagramme des Röntgen-Thorax-Scores mit Bezug zum Alter. Graphisch lässt sich ein minimaler linearer Zusammenhang feststellen.

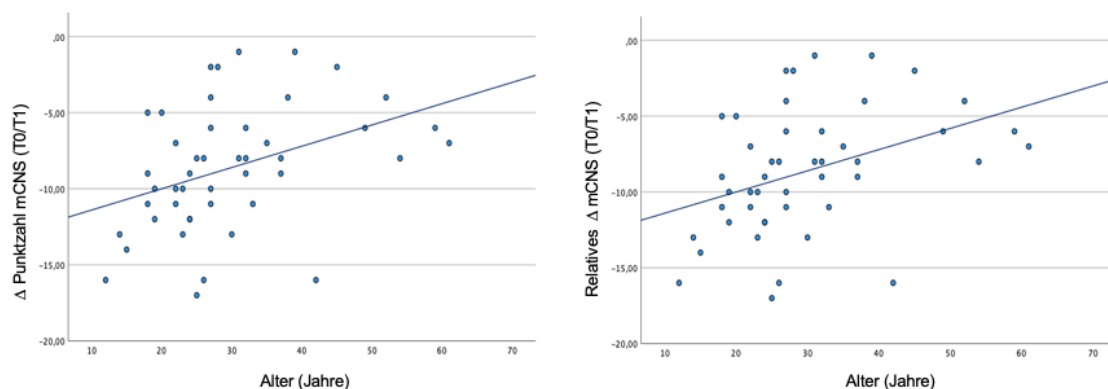


Abbildung 12: Streu-/Punktdiagramm. Abgebildet sind die Streu-/Punktdiagramme des Alters in Jahren auf der x-Achse und der Differenz der Punktzahl des mCNS auf der y-Achse sowie der prozentualen Veränderung der Punktzahl des mCNS auf der y-Achse.

Um beurteilen zu können, ob es einen statistisch signifikanten, altersspezifischen Unterschied bezüglich der Verbesserung des Röntgen-Thorax-Scores unter CFTR-Triple-Modulatortherapie gibt, wurde die Spearman-Rangkorrelation berechnet.

Tabelle 17 zeigt den Korrelationskoeffizienten und das Konfidenzintervall der jeweils korrelierten Variablen.

Korrelation	n	Korrelations-koeffizient	95 % Konfidenzintervall (untere Grenze; obere Grenze)
Alter x Δ Punktzahl mCNS (T0/T1)	46	0,470 **	0,211; 0,678
Alter x relatives Δ mCNS (T0/T1)	46	0,502 **	0,266; 0,681

Tabelle 17: Korrelation des Alters in Jahren und der Differenz der Punktzahl des mCNS sowie der prozentualen Veränderung der Punktzahl des mCNS. Darstellung des Korrelationskoeffizienten und des 95%igen Konfidenzintervalls (Konfidenzintervall: Bootstrapping 10000, Start 123).

Wie bereits anhand der Streu-/Punktdiagramme zu vermuten war, lässt sich anhand der Spearman-Rangkorrelation bei der Korrelation des Alters mit dem Δ Röntgen-Thorax-Score ein moderat positiver Zusammenhang nachweisen. Auch in der Untersuchung der prozentualen Veränderung des Röntgenscores zum Alter konnte diese Korrelation nachgewiesen werden.

In Zusammenschau der Ergebnisse der Spearman-Rangkorrelation mit den Streu-/Punktdiagrammen lässt sich jedoch feststellen, dass eine große Schwankung der Daten vorliegt.

Um beurteilen zu können, ob es einen statistisch signifikanten, altersspezifischen Unterschied bezüglich der Verbesserung der Lungenfunktion, peripheren Sauerstoffsättigung, BMI, Schweißtest und Lebensqualität unter CFTR-Triple-Modulatortherapie gibt, wurde die Spearman-Rangkorrelation berechnet.

Tabelle 18 zeigt den Korrelationskoeffizienten und das Konfidenzintervall der jeweils korrelierten Variablen.

Korrelation	n	Korrelationskoeffizient	95 % Konfidenzintervall (untere Grenze; obere Grenze)
Alter x Δ FEV ₁ (%)	46	- 0,276	- 0,528; 0,007
Alter x Δ FVC (%)	46	- 0,303 *	- 0,547; - 0,022
Alter x Δ FRC (%)	42	0,259	- 0,006; 0,497
Alter x Δ pO ₂ (%)	44	- 0,166	- 0,465; 0,157
Alter x Δ BMI (kg/m ²)	46	- 0,292 *	- 0,529; - 0,011
Alter x Δ Schweißtest (mmol/l)	45	0,011	- 0,310; 0,327
Alter x Δ Lebensqualität (%)	46	- 0,083	- 0,365; 0,200

Tabelle 18: Korrelation des Alters in Jahren und der Differenz der Lungenfunktionsparameter, der Sauerstoffsättigung, des BMIs, des Schweißtestes und der Lebensqualität vor und nach Triple-Modulator-Therapie. Darstellung des Korrelationskoeffizienten und des 95%igen Konfidenzintervalls (Konfidenzintervall: Bootstrapping 10000, Start 123). (n Alter x Δ FRC=42, da bei drei Patient:innen kein FRC-Wert vor und bei einem Patient:in kein FRC-Wert nach Therapiebeginn vorlag; n Alter x Δ pO₂=44, da bei zwei Patient:innen kein pO₂-Wert vor Therapiebeginn vorlag; n Alter x Δ Schweißtest=45, da bei einem Patient:in kein Schweißtestergebnis vor Therapiebeginn vorlag)

Es lässt sich kein statistischer Zusammenhang zwischen den Variablen Alter und Lungenfunktion (FEV₁, FRC), periphere Sauerstoffsättigung, Schweißchloridkonzentration und Lebensqualität feststellen. Ein moderat negativer statistischer Zusammenhang lässt sich zwischen den Variablen Alter und dem Lungenfunktionsparameter Δ FVC (%) sowie dem Body-Mass-Index (kg/m²) feststellen.

3.9.2 Geschlecht

Um die Frage zu beantworten, ob es einen geschlechterspezifischen Unterschied bezüglich der Besserung der pathologischen Veränderungen in der konventionellen Röntgen-Thorax-Diagnostik unter CFTR-Triple-Modulatortherapie gibt, wurde zunächst getrennt für Männer und Frauen die Differenz (Δ) der Variablen berechnet. Dann wurden, anhand der Schiefe und Kurtosis sowie des Shapiro-Wilk- und Kolmogorov-Smirnov-Tests und den jeweiligen Histogrammen und Q-Q-Diagrammen, nach Geschlecht getrennt die Differenzen der Variablen auf Normalverteilung überprüft. [24, 52, 57, 89, 120, 125, 133, 139]

Anschließend wurde zur Beantwortung der Fragestellung der T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Tabelle 19 zeigt den Mittelwert und die Standardabweichung des Röntgen-Thorax-Scores getrennt für Männer und Frauen sowie das Signifikanzniveau.

Parameter	Männer (M ± SD)	Frauen (M ± SD)	Signifikanzniveau (2-seitig)
Δ Röntgen Nach (T1-T0)	n = 23 -8,09 ± 4,3	n = 23 -9,17 ± 3,9	p = 0,376

Tabelle 19: Darstellung der Mittelwerte ± Standardabweichung der Differenz Δ des Röntgen-Thorax-Scores sowie das Signifikanzniveau getrennt für Männer und Frauen. * zeigt die statistische Signifikanz von $p < 0,05$ an.

Dabei zeigt sich, dass bei dem Vergleich der Mittelwerte des Röntgen-Thorax-Scores für Männer und Frauen die statistische Signifikanz jeweils bei $p > 0,05$ liegt. Somit lässt sich kein geschlechterspezifischer Unterschied bezüglich der pathologischen Veränderungen in der konventionellen Röntgen-Thorax-Diagnostik unter CFTR-Triple-Modulatortherapie feststellen.

Auch bei dem geschlechterspezifischen Vergleich der peripheren Sauerstoffsättigung, Lungenfunktion, BMI und Lebensqualität ließ sich kein Unterschied feststellen.

Beim Vergleich der Mittelwerte des Schweißtests für Männer und Frauen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten vor und nach Triple-Modulator-Therapiebeginn dargestellt werden. Die Effektstärke dieses Unterschieds, welche mittels des Cohen's d berechnet wurde, liegt bei $d = 1,13$, somit kann von einer sehr starken Effektstärke ausgegangen werden (Interpretation von d nach Cohen: $|d| = 0,2$ kleiner Effekt; $|d| = 0,5$ mittlerer Effekt; $|d| = 0,8$ starker Effekt). [28]

Tabelle 20 zeigt den Mittelwert und die Standardabweichung der symmetrisch verteilten Variablen getrennt für Männer und Frauen sowie das jeweilige Signifikanzniveau.

Parameter	Männer (M ± SD)	Frauen (M ± SD)	Signifikanzniveau (2-seitig)
Δ pO ₂ (%)	n = 22 1,50 ± 1,5	n = 22 2,10 ± 1,3	p = 0,288
Δ BMI (kg/m ²)	n = 23 1,53 ± 1,0	n = 23 2,01 ± 1,3	p = 0,161
Δ Schweißtest (mmol/l)	n = 23 -38,83 ± 16,9	n = 22 -55,68 ± 12,6	* (p < 0,001)

Tabelle 20: T-Test für unabhängige Stichproben. Darstellung der Mittelwerte ± Standardabweichung der Differenz Δ der Sauerstoffsättigung, des BMIs und des Schweißtests sowie das jeweilige Signifikanzniveau der einzelnen Variablen getrennt für Männer und Frauen. * zeigt die statistische Signifikanz von $p < 0,05$ an. (n pO₂=44, da bei zwei Patient:innen kein pO₂-Wert vor Therapiebeginn vorlag; n Schweißtest=45, da bei einem Patient:in kein Schweißtestergebnis vor Therapiebeginn vorlag)

Tabelle 21 zeigt den Median und das 1. und 3. Quartil der nicht symmetrisch verteilten Variablen für Männer und Frauen sowie das jeweilige Signifikanzniveau.

Parameter	Männer (Median, 1./3. Quartil)	Frauen (Median, 1./3. Quartil)	Signifikanzniveau (Asymp. Sig., 2-seitig)
Δ FEV ₁ (%)	n = 23 10,00 (5,0; 17,0)	n = 23 12,00 (9,0; 23,0)	p = 0,344
Δ FVC (%)	n = 23 11,00 (3,0; 19,0)	n = 23 12,00 (7,0; 19,0)	p = 0,538
Δ FRC (%)	n = 20 -11,50 (-17,5; -2,5)	n = 22 -10,50 (-15,3; -5,8)	p = 0,870
Δ Lebensqualität (%)	n = 23 17,36 (12,5; 31,8)	n = 23 25,51 (9,5; 30,5)	p = 0,818

Tabelle 21: Mann-Whitney-U-Test. Darstellung der Mediane (1. Quartil; 3. Quartil) der Differenz Δ der Lungenfunktionsparameter und der Lebensqualität sowie das jeweilige Signifikanzniveau der einzelnen Variablen getrennt für Männer und Frauen. * zeigt die statistische Signifikanz von $p < 0,05$ an. (n Δ FRC=42, da bei drei Patient:innen kein FRC-Wert vor und bei einem Patient:in kein FRC-Wert nach Therapiebeginn vorlag)

3.9.3 Genetik

Zur Antwort auf die Frage, ob es einen genetisch bedingten Unterschied bezüglich der Besserung der pathologischen Veränderungen in der konventionellen Röntgen-Thorax-Diagnostik unter CFTR-Triple-Modulatortherapie gibt oder nicht, wurde zunächst getrennt für homozygote und compound heterozygote Anlageträger:innen die Differenz (Δ) der Variablen berechnet. Dann wurden, anhand der Schiefe und Kurtosis sowie des Shapiro-Wilk- und Kolmogorov-Smirnov-Tests und den jeweiligen Histogrammen und Q-Q-Diagrammen, nach Genetik getrennt die Differenzen der Variablen auf Normalverteilung getestet. [24, 52, 57, 89, 120, 125, 133, 139]

Anschließend konnte zur Beantwortung der Fragestellung der T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt werden.

Tabelle 22 zeigt den Mittelwert und die Standardabweichung der Variablen für homozygote und compound heterozygote Anlageträger:innen sowie das Signifikanzniveau.

Parameter	Homozygot (M \pm SD)	Compound Heterozygot (M \pm SD)	Signifikanzniveau (2-seitig)
Δ Röntgen Nach (T1-T0)	n = 31 -8,71 \pm 4,4	n = 15 -8,47 \pm 3,6	p = 0,844

Tabelle 22: T-Test für unabhängige Stichproben. Darstellung der Mittelwerte \pm Standardabweichung der Differenz Δ des Röntgen-Thorax-Scores sowie das Signifikanzniveau getrennt für homozygote und compound heterozygote Anlageträger:innen. * zeigt die statistische Signifikanz von $p < 0,05$ an.

Der Vergleich des homozygoten und des compound heterozygoten Mittelwerts des Röntgen-Thorax-Scores zeigt, dass die statistische Signifikanz bei $p > 0,05$ liegt und somit die Nullhypothese, dass Gleichheit zwischen den Mittelwerten vor und nach Triple-Modulator-Therapiebeginn herrscht, angenommen werden muss. Somit lässt sich kein genetisch bedingter Unterschied feststellen.

Bei dem Vergleich der Sauerstoffsättigung, Lungenfunktion, BMI und Lebensqualität ließ sich ebenfalls kein genetisch bedingter Unterschied feststellen.

Bei dem Vergleich der homozygoten und compound heterozygoten Mediane des Schweißtests liegt die statistische Signifikanz bei $p < 0,05$. Somit muss hier die Alternativhypothese, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Medianen vor und nach Triple-Modulator-Therapiebeginn gibt, angenommen werden. Das heißt, es gibt einen genetisch bedingten Unterschied bezüglich der Verbesserung des Ergebnisses des Schweißtests unter CFTR-Triple-Modulatortherapie. Die Effektstärke dieses Unterschieds, welche mittels des Pearson Korrelationskoeffizienten r berechnet wurde, liegt bei $r = 0,4$, somit kann von einer mittleren Effektstärke ausgegangen werden (Interpretation von r nach Chen: $|r| = 0,1$ schwache Effektstärke; $|r| = 0,3$ mittlere Effektstärke; $|r| = 0,5$ starke Effektstärke). [1, 28, 53, 83]

Tabelle 23 zeigt den Mittelwert und die Standardabweichung der Variablen für homozygote und compound heterozygote Anlageträger:innen sowie das jeweilige Signifikanzniveau.

Parameter	Homozygot (M ± SD)	Compound Heterozygot (M ± SD)	Signifikanzniveau (2-seitig)
Δ pO ₂ (%)	n = 30 1,80 ± 1,4	n = 14 1,57 ± 1,3	p = 0,612
Δ BMI (kg/m ²)	n = 31 1,85 ± 1,2	n = 15 1,62 ± 1,1	p = 0,513

Tabelle 23: Darstellung der Mittelwerte ± Standardabweichung der Differenz Δ der Sauerstoffsättigung und des BMIs sowie das jeweilige Signifikanzniveau der einzelnen Variablen getrennt für homozygote und compound heterozygote Anlageträger:innen. * zeigt die statistische Signifikanz von $p < 0,05$ an. (n pO₂=44, da bei zwei Patient:innen kein pO₂-Wert vor Therapiebeginn vorlag)

Tabelle 24 zeigt den Median und das 1. und 3. Quartil der nicht symmetrisch verteilten Variablen für homozygote und compound heterozygote Anlageträger:innen sowie das jeweilige Signifikanzniveau.

Parameter	Homozygot (Median, 1./3. Quartil)	Compound Heterozygot (Median, 1./3. Quartil)	Signifikanzniveau (Asymp. Sig., 2-seitig)
Δ FEV ₁ (%)	n = 31 12,00 (8,0; 23,0)	n = 15 10,00 (7,0; 17,0)	p = 0,557
Δ FVC (%)	n = 31 12,00 (7,0; 17,0)	n = 15 12,00 (4,0; 20,0)	p = 0,734
Δ FRC (%)	n = 28 -11,50 (-17,5; -5,3)	n = 14 -9,00 (-14,3; -0,5)	p = 0,371
Δ Schweißtest (mmol/l)	n = 30 -56,50 (-63,0; -40,8)	n = 15 -42,00 (-51,0; -26,0)	* (p = 0,007)
Δ Lebensqualität (%)	n = 31 22,25 (11,8; 31,8)	n = 15 16,41 (11,3; 27,3)	p = 0,489

Tabelle 24: Mann-Whitney-U-Test. Darstellung der Mediane (1. Quartil; 3. Quartil) der Differenz Δ der Lungenfunktionsparameter, Schweißchloridkonzentration und der Lebensqualität sowie das jeweilige Signifikanzniveau der einzelnen Variablen getrennt für homozygote und compound heterozygote Anlageträger:innen. * zeigt die statistische Signifikanz von $p < 0,05$ an. (n Δ FRC=42, da bei drei Patient:innen kein FRC-Wert vor und bei einem Patient:in kein FRC-Wert nach Therapiebeginn vorlag; n Δ Schweißtest=45, da bei einem Patient:in kein Schweißtestergebnis vor Therapiebeginn vorlag)

3.10 Nebenwirkungen der Triple-Modulator-Therapie

Um die Frage zu beantworten, ob es unter der Einnahme einer CFTR-Triple-Modulator-Therapie zu Nebenwirkungen durch die Medikation (gemessen anhand der Parameter der Leberzellschädigung AST und ALT, der Cholestaseparameter GGT und Bilirubin, des Muskelenzyms Creatinkinase und des Kohlenhydratstoffwechsel-Parameters HbA1c) kommt, wurden die jeweiligen Mittelwerte der einzelnen Parameter vor und nach Therapiebeginn verglichen.

Da die Laborparameter AST, ALT, GGT, Bilirubin, CK und HbA1c keine symmetrische Verteilung der Daten aufwiesen, wurde der Wilcoxon-Test zum Vergleich der Werte durchgeführt. [24, 52, 57, 89, 120, 125, 133, 139] Da aufgrund der nicht symmetrischen Verteilung der Daten die Bestimmung der Mittelwerte nicht sinnvoll ist, wurde der jeweilige Median der Variablen sowie der Interquartilsabstand IQR angegeben. Tabelle 25 zeigt das Ergebnis der Mediane der Variablen vor und nach Triple-Modulator-Therapie sowie den Median der Differenz der jeweiligen Parameter. Um die statistische Signifikanz des Vergleichs der Mittelwerte vor und nach Triple-Modulator-Therapie beurteilen zu können, wurde das Signifikanzniveau berechnet.

Parameter	Vor Therapiebeginn	Nach Therapiebeginn	Differenz Δ	Signifikanzniveau (asympt. Sig., 2-seitig)
AST (U/l)	n = 44 25,0 (21,0; 28,8)	n = 38 29,5 (25,5; 38,3)	n = 37 7,0 (0,0; 10,0)	* (p < 0,001)
ALT (U/l)	n = 46 21,5 (14,8; 27,0)	n = 44 33,0 (21,0; 41,0)	n = 44 11,0 (5,0; 19,8)	* (p < 0,001)
GGT (U/l)	n = 46 16,0 (13,0; 19,8)	n = 44 18,5 (13,3; 24,8)	n = 44 1,0 (-1,0; 5,8)	* (p = 0,015)
Bilirubin (mg/dl)	n = 43 0,3 (0,2; 0,4)	n = 43 0,5 (0,4; 0,7)	n = 41 0,2 (0,1; 0,3)	* (p < 0,001)
CK (U/l)	n = 28 60,0 (48,8; 80,5)	n = 31 106,0 (79,0; 160,0)	n = 28 52,5 (18,3; 82,0)	* (p < 0,001)
HbA _{1c} (%/gHb)	n = 30 6,2 (5,5; 7,1)	n = 16 6,7 (5,6; 7,0)	n = 11 0,0 (-0,6; 0,1)	p = 0,091

Tabelle 25: Daten der Mukoviszidose-Patient:innen vor und nach Triple-Modulatortherapie. Darstellung der Mediane (1. Quartil; 3. Quartil). Differenz Δ der Mediane (1. Quartil; 3. Quartil). * zeigt die statistische Signifikanz von $p < 0,05$ an. (n AST=44/38, da bei zwei Patient:innen kein AST-Wert vor und bei acht Patient:innen kein AST-Wert nach Therapiebeginn vorlag; n ALT=44, da bei zwei Patient:innen kein ALT-Wert nach Therapiebeginn vorlag; n GGT=44, da bei zwei Patient:innen kein GGT-Wert nach Therapiebeginn vorlag; n Bilirubin=43, da lediglich bei 43 Patient:innen der Bilirubin-Wert vor und nach Therapie bestimmt wurde; n CK=28/31, da bei 18 Patient:innen kein CK-Wert vor und bei 15 Patient:innen kein CK-Wert nach Therapiebeginn vorlag; n HbA_{1c}=30/16, da bei 16 Patient:innen kein HbA_{1c}-Wert vor und bei 30 Patient:innen kein HbA_{1c}-Wert nach Therapiebeginn vorlag;)

Es zeigt sich, dass bei dem Vergleich der Mediane der Laborparameter AST, ALT, GGT, Bilirubin und CK die statistische Signifikanz jeweils bei $p < 0,05$ liegt und somit davon auszugehen ist, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Medianen vor und nach Triple-Modulator-Therapiebeginn gibt.

Bei dem Laborwert HbA_{1c} liegt das Signifikanzniveau bei $p = 0,091$ und ist demnach größer als $p < 0,05$. Daher wird die Nullhypothese, dass Gleichheit zwischen den Medianen vor und nach Triple-Modulator-Therapiebeginn herrscht, angenommen. Es lässt sich also kein statistisch signifikanter Unterschied für diesen Parameter vor und nach Triple-Modulator-Therapiebeginn feststellen.

4 Diskussion

Im August 2020 wurde in Deutschland die Triple-Kombination Tezacaftor – Elexacaftor – Ivacaftor zur Behandlung von Patient:innen mit Mukoviszidose, die mindestens eine F508 del-Mutation aufweisen, zugelassen. Zur Evaluation der Wirkeffekte dieses sehr teuren Medikaments – auch zur Rechtfertigung gegenüber den Kostenträgern – wurden bei allen behandelten Patient:innen unseres Zentrums verschiedene Parameter im Verlauf gemessen und eine Röntgen-Thorax-Aufnahme nach dreimonatiger Behandlung durchgeführt. Es gibt bisher jedoch keine Studien, welche sich auf die bildmorphologischen Veränderungen vor und nach Therapiebeginn mit Kaftrio® anhand von konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahmen beziehen. Damit ist die vorliegende Arbeit die Erste, die sich dieser Fragestellung annimmt. Unsere Ergebnisse bestätigten die in den Zulassungsstudien berichteten positiven Effekte unter Kaftrio® und zeigten darüber hinaus eine signifikante Verbesserung der radiologischen CF-typischen Veränderungen.

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Eingeschlossen in die Studie wurden alle Patient:innen ab 12 Jahren, welche für das Medikament Kaftrio® zugelassen waren. Während die Röntgen-Thorax-Aufnahmen im Jahr vor Behandlung meist keine substantiellen Veränderungen aufwiesen, konnte bereits nach dreimonatiger Triple-Modulatortherapie eine deutliche Verbesserung des bildmorphologischen Befundes mit signifikanter Abnahme des modifizierten Chrispin-Norman-Scores festgestellt werden. Korrelierend hierzu zeigte sich eine signifikante Verbesserung der funktionellen Aspekte wie Lungenfunktion und Schweißtest sowie eine Zunahme des BMI und eine Verbesserung der Lebensqualität.

Diese Ergebnisse bestätigen das vielversprechende Potential des Triple-Modulators in der Behandlung von Mukoviszidose-Patient:innen.

4.2 Diskussion der Methoden

Bei der hier vorliegenden Doktorarbeit wurden die Messdaten retrospektiv analysiert. Die Gewinnung der Messdaten fand im Rahmen der routinemäßigen klinischen Kontrollen der CF-Patient:innen statt, die Daten wurden durch ausgebildetes Personal erhoben.

Da es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Datenerhebung handelt, sind die Ergebnisse zwar nicht mit prospektiv durchgeführten Studien zu vergleichen, spiegeln aber am ehesten die reale Situation („Real World“) wieder.

Röntgen-Thorax-Aufnahmen

Bei der Mukoviszidose kommt es zu einer Vielzahl an CF-typischen morphologischen Lungenveränderungen. Daher bedarf es einer regelmäßigen Beurteilung dieser Lungenveränderungen, um mit gezielten Therapien die Prognose zu verbessern. Die konventionelle Röntgenuntersuchung stellt hierbei weiterhin ein Standardverfahren zur Evaluierung dieser morphologischen Lungenveränderungen dar. Sie ist bisher die einzige Bildgebung, welche in den Leitlinien zur Stuserhebung und zum Verlaufsmoitoring empfohlen wird. [71, 87] Der Vorteil der Röntgen-Thorax-Aufnahme liegt in seiner ubiquitären Verfügbarkeit, seiner schnellen und einfachen Durchführbarkeit sowie den geringen Kosten. Auch wird nur eine relativ geringe Strahlenbelastung benötigt. [99] Nach Huda kann die effektive Strahlendosis einer Röntgen-Thorax-Aufnahme im p.a.-Strahlengang für ein fünf-jähriges Kind mit etwa 0,07 mSv und für ein 10-jähriges Kind mit etwa 0,011 mSv berechnet werden. [70, 124] Aufgrund verbesserter Technologien könnte auch in Zukunft mit einer weiter sinkenden Strahlenexposition konventioneller Röntgen-Thorax-Aufnahmen gerechnet werden. Es muss jedoch beachtet werden, dass trotz der relativ geringen Strahlendosis der einzelnen Röntgen-Thorax-Aufnahmen, diese aufgrund der Häufigkeit wesentlich zu einer kollektiven und kumulativen Strahlenexposition beitragen. [124, 130]

CF-typische morphologische Lungenveränderungen kommen beispielsweise durch die Schleimretention des zähflüssigen Schleims zustande („mucus plugging“), was zu Verlegungen der Atemwege führen kann (Mukoidimpaktion). [87, 123, 124] Auch Bronchiektasen und Bronchialwandverdickungen sowie nach längerer Zeit Konsolidierungen und Parenchymdestruktionen können aufgrund von Entzündungsreaktionen entstehen. [87, 123, 124] Durch Überblähungen kann es zu einem Lungenemphysem sowie Bullae kommen, welche bei subpleuraler Lokalisation durch das Zerreißen ihrer Wände einen Pneumothorax hervorrufen können. [123, 124] Im Röntgenbild zeigen sich diese Veränderungen in Form von streifigen Strukturvermehrungen, Ring- und Fleckschatten, großflächigen Verdichtungen und Emphysemzeichen. [124] Mit dem modifizierten Chrispin-Norman-Score können diese Veränderungen erfasst werden.

Es gibt eine Vielzahl an radiologischen Scoring-Systemen zur Quantifizierung CF-bedingter Lungenveränderungen in Röntgen-Thorax-Aufnahmen. [12, 19, 25, 30, 127, 144, 152] Diese Scoring Systeme werden sowohl in der Klinik als auch in (Arzneimittel-)Studien häufig angewendet. [109] Bereits 1974 beschrieben Chrispin und Norman einen Score zur semiquantiativen Auswertung der morphologisch-radiologischen Veränderungen bei CF-Patient:innen. [25] Verschiedene Scoring-Alternativen wie der Basfield Score oder der Northern Chest Radiograph Score wurden beschrieben, konnten sich allerdings nicht durchsetzen. [30] Der modifizierte Chrispin-Norman-Score (mCSN) begnügt sich aus Strahlenschutzgründen mit der Frontalebene (im anteroposterioren bzw. posteroanterioren Strahlengang, je nach Patientenalter und Krankheitsschwere). Es konnte eine gute Übereinstimmung des modifizierten Scores mit dem ursprünglichen Chrispin-Norman-Score festgestellt wer-

den. Da durch die zweite Ebene die Aussagekraft nur gering gesteigert werden kann bei einer deutlichen Erhöhung der Strahlenbelastung (die frontale Ansicht verursacht ~25% und die laterale Ansicht ~75% der gesamten effektiven Äquivalentdosis der Thoraxaufnahme in zwei Ansichten), gleicht somit der Informationsmehrgewinn durch die zweite Ebene nicht die vermehrte Strahlenbelastung aus. [12, 35] Der modifizierte Chrispin-Norman-Score lässt jedoch lediglich eine semiquantitative Bewertung der CF-typischen Lungenveränderungen zu, wodurch kein direkter Rückschluss auf das morphologische Korrelat getroffen werden kann. Beispielsweise kann es sich bei einer im Röntgenbild als Fleckschatten präsentierenden Veränderung um ein entzündliches Infiltrat oder auch eine Atelektase handeln. Des Weiteren ist der modifizierte Chrispin-Norman-Score als semiquantitativer Score von der subjektiven Beurteilung des Observers abhängig. Die Interobserver-Reliabilität kann sich gerade bei Follow-up Untersuchungen durch unterschiedliche Observer als problematisch darstellen und zu einer Einschränkung der Aussagekraft führen. [12, 35]

Die in dieser Arbeit beurteilten Röntgen-Thorax-Aufnahmen wurden nicht zu Studienzwecken angefertigt. Die Indikation zur Durchführung der Röntgen-Thorax-Bilder bestand zum einen darin, den Verlauf unter der Behandlung mit dem neuen Medikament Kaftrio® zu erfassen und dessen Wirksamkeit zu überprüfen. Hierbei war der Einfluss der Behandlung auf die radiologischen Befunde ein mitentscheidender Parameter für eine Fortsetzung oder einen Abbruch der Therapie mit diesem Medikament, zusammen mit den anderen Verlaufsparemtern wie Lungenfunktion, Schweißtest, BMI, Lebensqualität und Laborparametern. Zum anderen ging es darum, bei eventuellen Nachfragen der Kostenträger möglichst umfassend den Effekt des kostenintensiven Medikaments belegen zu können. Eine weitere Indikation zur Durchführung der Röntgen-Thorax-Bilder nach dreimonatigem Therapiebeginn bestand darin, eventuelle Komplikationen wie Infiltrate oder Atelektasen aufgrund der Zunahme der Sekretproduktion unter der Therapie nachzuweisen beziehungsweise auszuschließen. Unter der Annahme einer Veränderung des radiologischen Befundes im Rahmen der Behandlung war darüber hinaus die Erhebung eines neuen Ausgangsbefundes für weitere Verlaufskontrollen erforderlich. Der Nutzen der durchgeführten Röntgenuntersuchungen, die sogenannte rechtfertigende Indikation, überwog somit nach Meinung der behandelnden Ärzt:innen deutlich die Nachteile der sehr niedrigen Strahlenbelastung.

Ein Nachteil der Röntgen-Diagnostik besteht darin, dass es sich dabei um ein Projektionsverfahren handelt, welches Veränderungen nur zweidimensional und nicht dreidimensional widerspiegelt. Im Röntgen-Thorax lassen sich vor allem schwerwiegende Komplikationen wie Emphyseme und ausgeprägte Atelektasen nachweisen. Es können jedoch auch beginnende Veränderungen wie Infiltrationen oder Verdichtungen nachgewiesen werden. Meist lassen sich nur sekundäre Veränderungen, welche einen indirekten Rückschluss auf die vorliegende Ursache geben, darstellen. Für akute Veränderungen der Atemwege ist das Röntgen-Thorax wenig sensitiv, diese kommen daher kaum zur Darstellung. [37]

Eine Alternative zum Röntgen-Thorax zur Erfassung der pulmonalen Veränderungen stellt die CT dar. Es handelt sich bei der CT nach wie vor um das sensitivste Verfahren zur morphologischen Erfassung des Lungenparenchyms und des Mediastinums. Hier können aufgrund der hohen Auflösung und der überlagerungsfreien Darstellung pathologische Veränderungen schon früher als im Röntgen erkannt werden. [3, 18, 20, 21, 37, 43, 60, 66, 75, 122, 126, 132, 140] In der Regel kann die CT in Low-Dose-Technik durchgeführt werden, wodurch Strahlenbelastung eingespart werden kann. [123, 124] Allerdings eignet sich die CT weiterhin nicht als regelmäßige Kontrolluntersuchung zur Detektierung von pulmonalen Veränderungen bei CF-Patient:innen, da die Strahlenbelastung trotz Low-Dose-Technik sehr hoch ist und insbesondere Kinder eine viel höhere Strahlensensitivität als Erwachsene haben. Daher kommt es immer mehr als strahlenfreie Alternative zur Etablierung der MRT als bildgebendes Verfahren zur Detektion der CF-typischen pulmonalen Veränderungen. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die morphologischen Veränderungen der Lunge im MRT inzwischen sehr gut dargestellt werden können und hinsichtlich der funktionellen Bildgebung sogar im Vorteil gegenüber der CT stehen. [14, 15, 45, 69, 86, 96, 116, 135, 145] Aufgrund dieses großen Potenzials könnte perspektivisch ein Großteil der pädiatrischen CT-Untersuchungen durch eine MRT ersetzt werden. [67, 124] Der größte Vorteil der MRT liegt darin, dass keine ionisierende Strahlung benötigt wird und Spätschäden durch häufige Anwendung somit vermieden werden können. Allerdings ist die Durchführung einer MRT im Vergleich zum Röntgen-Thorax relativ zeitaufwendig und kostenintensiv. Aufgrund der langen Untersuchungszeiten ist meist eine Sedierung oder Narkose bei kleinen oder nicht kooperativen Kindern erforderlich. Auch die Verfügbarkeit ist bei teilweise langen terminlichen Wartezeiten deutlich reduziert. [123, 124] Abhängig von der klinischen Fragestellung werden in Zukunft immer mehr alternative Bildgebungsmodalitäten in Erwägung gezogen werden müssen. Die pädiatrische Röntgen-Thorax-Untersuchung wird jedoch weiterhin aufgrund ihrer ubiquitären Verfügbarkeit und ihrer schnellen und einfachen Durchführbarkeit einen wichtigen Stellenwert im Rahmen der Detektion von pulmonalen Veränderungen bei CF-Patient:innen einnehmen. [124]

Lungenfunktion

Bei der Lungenfunktionstestung handelt es sich um eine nicht-invasive Diagnostik, mit welcher alle statischen und dynamischen Lungenvolumina gemessen werden können. Hierdurch kann man Rückschlüsse auf die Ventilationsstörungen der Lunge ziehen. [50] Abgesehen von der Lungenfunktionsdiagnostik gibt es wenige nicht-invasive Möglichkeiten zur adäquaten und routinemäßigen Diagnostik, Monitoring und Langzeitbeobachtung der Lungenbeteiligung von CF-Patient:innen. [50] Allerdings lässt sich mithilfe der Lungenfunktion keine Aussage darüber treffen, um welche Art von Veränderung es sich handelt und wo genau diese Veränderung lokalisiert ist. Dies wäre jedoch entscheidend, da es bei den Patient:innen nicht zu einer einheitlichen Lungenschädigung kommt, sondern zu unterschiedlich stark betroffenen Abschnitten. Daher ist die Durchführung bildgebender Verfahren zur Informationsgewinnung bezüglich der Lungenfunktion von großer Bedeutung.

Als Surrogatmarker des Krankheitsverlaufs oder des Therapieeffekts der Lungenfunktion unter Mukoviszidose dient vor allem die FEV1. Daher wurde diese in der vorliegenden Arbeit zur Detektion der CF-Lungenbeteiligung verwendet. [51, 55, 77, 118] Der Nachteil der FEV1 besteht darin, dass der FEV1-Wert in den Messungen lange im Normbereich liegt und etwaige Veränderungen erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien erfasst werden. [36, 91]

Die Ergebnisse der Lungenfunktionstestung sind stark von der Kooperation der Patient:innen abhängig, vor allem die Generierung der Einsekundenkapazität erfordert eine gute Mitarbeit. In dieser Arbeit konnte bei den Patient:innen aufgrund des Alters und der vorliegenden Routine durch die vielen Verlaufskontrollen aufgrund ihrer Grunderkrankung von einer guten Mitarbeit bei der Durchführung der Lungenfunktionstests ausgegangen werden. [46]

Periphere Sauerstoffsättigung

Um festzustellen, ob die Lunge genug Sauerstoff aufnimmt, kann der Sauerstoffgehalt im Blut bestimmt werden. Dies kann entweder durch die Pulsoxymetrie oder die Blutgasanalyse erfolgen. [164] In dieser Arbeit fand die Messung der Sauerstoffsättigung transkutan durch ein Pulsoxymeter statt. Dieser ermöglicht eine kontinuierliche und einfache Überwachung der peripheren kapillären Sauerstoffsättigung. Es handelt sich hierbei um eine nicht-invasive Methode, es kommt also zu keiner Verletzung der Haut, für die Untersuchung muss kein Blut entnommen werden. [164] Die Pulsoxymetrie ist ubiquitär verfügbar sowie schnell und einfach durchführbar. Der Nachteil dieser Methode liegt darin, dass die Messung weniger genau als beispielsweise die Blutgasanalyse ist und der Kohlendioxidgehalt nicht gemessen werden kann. Ein Abfall der peripheren Sauerstoffsättigung kann erst bei einem arteriellen Sauerstoffpartialdruck unter 100mmHg gemessen werden. [164] Des Weiteren werden bei der Pulsoxymetrie nicht alle Hämoglobinvarianten gemessen, sondern nur das Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin bestimmt. Bei beispielsweise einer CO-Intoxikation oder Methämoglobinämie kann es daher zu falsch-hohen oder falsch-niedrigen Ergebnissen kommen. [164] Auch bei Vorliegen einer peripheren Vasokonstriktion beziehungsweise verminderten Perfusion, wie beispielsweise bei Hypotonie, Hypothermie oder Hypovolämie, kann es zu einer falsch-niedrigen Messung oder unmöglicher Messung der peripheren Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymeter kommen. [164] Eine suboptimale Platzierung des Sensors, starke Bewegung, künstliche oder lackierte Fingernägel sowie eine dunkle Hautfarbe stellen ebenfalls Fehlerquellen bei der Messung der peripheren Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymeter dar. [164]

Body-Mass-Index

Beim Body-Mass-Index handelt es sich um ein international anerkanntes und verwendetes Messinstrument, welches von der WHO gebilligt wird. Es findet eine Klassifizierung des Körpergewichts in Relation zur Körpergröße statt. Hierfür müssen lediglich die Körpermaße der Patient:innen bestimmt werden. Es kommt also zu keinen Nebenwirkungen. Die Berechnung des BMI ist einfach durchzuführen und ermöglicht eine schnelle Einschätzung der mit dem Gewicht verbundenen Gesundheitsrisiken. [166] Allerdings kann durch den BMI

kein Rückschluss auf das Verhältnis von Fettmasse zu Muskelmasse geschlossen werden. Beim BMI handelt es sich lediglich um eine grobe, schätzende Maßzahl, da keine Rücksicht auf das Alter, Geschlecht oder den Körperbau einer Person genommen wird. [166] Der BMI ist nur für Erwachsene geeignet, bei Kindern sollte ein BMI-for-age bestimmt werden, welcher alters- und geschlechtsabhängig ist und als Perzentile ausgegeben wird. [162, 166]

Schweißtest

Beim Schweißtest handelt es sich um den Goldstandard der CF Diagnostik, er steht daher an erster Stelle im diagnostischen Algorithmus. Er ist einfach und altersunabhängig durchführbar, ubiquitär verfügbar und kostengünstig. Für die Patient:innen ist die Diagnostik schmerzfrei. Die Sensitivität dieses Tests liegt bei 96,5%, die Spezifität bei 99%. [34, 49, 58]

Die Durchführung des Schweißtest erfolgt gemäß der Leitlinie des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). In dieser Arbeit erfolgt die Durchführung mittels Macroduct-System®. [27, 34, 49, 58, 108]

Beim Schweißtest kann es beispielsweise durch Nikotin-Abusus, Dehydratation, Malnutrition (Anorexia nervosa, Protein-Mangelernährung), atopische Dermatitis, ektodermale Dysplasie, Speicherkrankheiten (Familiäre Cholestase-Fucosidose, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Glykogenose, Mauriac Syndrom, Mucopoly-saccharose Typ I), familiäre Cholestase, Diabetes insipidus renalis, unbehandelte Nebenniereninsuffizienz, unbehandelte Hypothyreose, Nephrose, Pseudohypoaldosteronismus, Hypogammaglobulinämie, Minderwuchs, Klinefelter-Syndrom oder methodisch-technische Fehler zu falsch-positiven Ergebnissen kommen. [27, 34, 49, 62, 108] Zu falsch-negativen Ergebnissen kann es durch methodische Fehler wie z.B. eine zu geringe Schweißmenge, technische Fehler oder Ödeme an der Teststelle kommen. [27, 34, 49, 62, 108]

Die oben genannten einschränkenden Kriterien spielen allerdings bei unseren Patient:innen eine eher untergeordnete Rolle. Vielmehr führen wir den Schweißtest durch, weil er uns direkte Auskunft gibt über die Funktionsfähigkeit des CFTRs, nämlich der Chloridleitung, und somit ein guter direkter Marker für die Wirksamkeit von CFTR-Modulatoren darstellt.

Um eine valide und aussagekräftige Schweißchloridtestung zu erhalten, sollte im Rahmen der Qualitätskontrolle auf eine ausreichende Erfahrung des Personals (>50 Untersuchungen pro Zentrum pro Jahr, >10 Untersuchungen pro Untersucher:in pro Jahr) geachtet werden, da die Aussagekraft des Schweißtests maßgeblich von der Qualität und Durchführung dessen sowie der Messung des Chloridwertes und dessen Beurteilung abhängt. [27, 34, 49, 62, 108] In Deutschland und der Schweiz kommt es teilweise nur zu einer unzureichenden Einhaltung der internationalen Empfehlungen der Leitlinie des Clinical and Laboratory Standards Institute

(CLSI). [8, 27, 34, 49, 62, 108,136] Hierdurch wird die Wahrscheinlichkeit für falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse deutlich erhöht. [8, 27, 34, 49, 62, 108,136]

Lebensqualität

Zur Erfassung der Lebensqualität wurde der CFQ-R 18+ Fragebogen herangezogen. Für eine standardisierte Durchführung der Befragung wurden die Hinweise im Benutzermanual befolgt. [93] Bei diesem Messinstrument handelt es sich um ein geeignetes Medium, um den Einfluss der Mukoviszidose auf die Lebensqualität der Patient:innen zu bestimmen. Es konnte gezeigt werden, dass einige der CFQ-R-Bereiche signifikante Korrelationen mit klinischen Parametern aufweisen. Dies bestätigt die Annahme, dass dieses Instrument konsistente Assoziationen mit klinischen Ergebnissen aufweist. [54] Da es den CFQ-R für die verschiedenen Altersklassen Kinder, Jugendliche und Erwachsene gibt, kann die Lebensqualität in diesen unterschiedlichen Lebensabschnitten optimal gemessen und der longitudinale Einfluss der Erkrankung auf das Leben beurteilt werden. In dieser Arbeit wurde zur besseren Vergleichbarkeit für alle Patient:innen der CFQ-R 18+ Fragebogen für Erwachsene angewandt. Da die Patient:innen aufgrund der Zulassung von Kaftrio® ab 12 Jahren alle mindestens 12 Jahre oder älter waren, wurde davon ausgegangen, dass alle Teilnehmer:innen den Fragebogen für Erwachsene ausreichend verstehen und diesen adäquat bearbeiten konnten.

Der Fragebogen ist einfach anzuwenden, ubiquitär verfügbar und kann innerhalb eines kurzen Zeitraums beantwortet werden. [54]

Laborchemische Parameter

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass es unter der Modulatorkombination Kaftrio® zu Leberfunktionsstörungen kommen kann. [7, 179] Daher fand zur Erfassung dieser Nebenwirkung eine Bestimmung der Laborparameter, welche die Schädigung der Leberzellen anzeigen, statt.

Die Bestimmung der laborchemischen Parameter fand durch eine peripher venöse Blutentnahme statt. Die peripher venöse Blutentnahme ist schnell und einfach durchführbar sowie ubiquitär verfügbar. Es kann hierbei selten zu Komplikationen, wie einer lokalen Infektion, der Entstehung eines Hämatoms oder Nachblutungen, der Schädigung der Vene, einer versehentlichen arteriellen Punktion, Nervenschäden oder einer vasovagalen Synkope kommen. [173]

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Demographie

Die demographische Verteilung der 46 Patient:innen zeigt das zu erwartende Profil mit einem Geschlechterverhältnis von 1:1 und einer Häufung in der Altersgruppe zwischen 21 und 40 Jahren mit einem mittleren Alter von 29,8 Jahren. Laut dem Berichtsband Mukoviszidose 2022 entspricht sowohl die Geschlechtsverteilung als

auch die Altersverteilung unsere Kohorte dem gängigen Verteilungsmuster bei CF-Patient:innen in Deutschland. [105] Lediglich der Mittelwert des Alters lag mit 23,5 Jahren laut dem Berichtsband Mukoviszidose 2022 leicht unter dem mittleren Alter unserer Patientenpopulation. [105] Dies könnte daran liegen, dass in unsere Berechnung des mittleren Alters lediglich Patient:innen ab 12 Jahren einbezogen wurden, da die CFTR-Modulatorkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor zum Zeitpunkt der Arbeit in Deutschland erst ab 12 Jahren zugelassen war. Im Berichtsband Mukoviszidose 2022 wurden alle Patient:innen ohne Altersbegrenzung in die Berechnung einbezogen.

Die Genetik war verteilt, wie es von der Gesamtpopulation der CF-Patient:innen mit mindestens einer F508del-Mutation in Deutschland zu erwarten war. Der größere Teil der Studienpopulation zeigte sich homozygot für F508del, ein etwas kleinerer Teil war heterozygot (eine F508del-Mutation plus einer anderen pathogenen CFTR-Mutation). [105]

Interobserver-Variabilität

Die Interobserver-Variabilität ist ein wesentliches Qualitätsmerkmal, bei der Beurteilung der Nutzbarkeit eines Scores im klinischen und wissenschaftlichen Umfeld. Bei der Erhebung des modifizierten Chrispin-Norman-Scores durch die Radiologin unserer Klinik bestand die Gefahr eines Erwartungsfehlers (information bias), da sie die Patient:innen und den zeitlichen Ablauf der Aufnahmen kannte und ihr deren Behandlung mit dem Modulatormedikament bekannt war. Daher initiierten wir eine Zweit- und Drittbeurteilung durch zwei weitere voneinander unabhängige erfahrene Radiolog:innen, die anonymisierte und zufällig durchmischte Aufnahmen vorgelegt bekamen.

Für die Beurteilung des modifizierten Chrispin-Norman-Scores für den Zeitpunkt T-1 bestand nach Koo&Li (2016) und Cicchetti (1994) mit einem Intraklassen-Korrelationskoeffizienten von 0,834 eine gute bis sehr gute Übereinstimmung zwischen den drei Untersucher:innen (Oldenburg/Hannover/Bonn). [26, 81]

Für den Zeitpunkt T0 betrug der Intraklassen-Korrelationskoeffizient 0,778, somit bestand auch hier nach Koo&Li (2016) und Cicchetti (1994) eine gute bis sehr gute Übereinstimmung zwischen den drei Untersucher:innen (Oldenburg/Hannover/Bonn). [26, 81]

Für den Zeitpunkt T1 wurde mit einem Intraklassen-Korrelationskoeffizient von 0,829 nach Koo&Li (2016) und Cicchetti (1994) ebenfalls eine gute bis sehr gute Übereinstimmung zwischen den drei Untersucher:innen (Oldenburg/Hannover/Bonn) errechnet. [26, 81]

Erfreulicherweise gab es eine hohe Beurteilerübereinstimmung (interrater agreement) zwischen den Einschätzungen der drei Radiolog:innen. Der Intraklassenkorrelationskoeffizient für alle drei Zeitpunkte war mit Werten zwischen 0,778 und 0,834 nach Koo&Li (2016) als "gut" einzustufen [81]. Die gute Übereinstimmung zwischen den Radiolog:innen könnte für eine einfache Anwendung des Scores sprechen. Auch scheint es sich

bei dem modifizierten Chrispin-Norman-Score um einen objektiven und validen Score für das klinische und wissenschaftliche Umfeld zu handeln.

Im Vergleich der Mittelwerte für T-1, T0 und T1 zwischen den Untersucher:innen fiel - anders als für die Scores T-1 und T0 - ein in der Tendenz, allerdings nicht signifikant, erniedrigter Mittelwert von 7,13 für die Röntgen T1-Scores Oldenburg vs. 9,96/10,85 für die Röntgen T1-Scores Hannover/Bonn auf. Grund könnte ein Erwartungsfehler (information bias) sein, welcher bei unserer Radiologin aufgrund der Kenntnis der Patient:innen und des zeitlichen Ablaufs der Aufnahmen sowie der Behandlung mit dem Modulatormedikament vorgelegen haben könnte.

Longitudinaler Verlauf des radiologischen Scores (primäre Endpunkte)

Im Jahr vor dem Beginn der Modulatortherapie konnten - aufgrund fehlender Voraufnahmen bei zwei neuen Patient:innen - nur bei 44 Patient:innen die Röntgenbefunde berücksichtigt werden. Die Ergebnisse weisen eine geringe, jedoch nicht signifikante Zunahme des modifizierten Chrispin-Norman-Scores mit einem $\Delta T-1/T0$ von $0,27 \pm 3,6$ Score-Punkten ($p 0,621$) auf.

Nach 3-monatiger Behandlung mit dem Triple-Modulator war unter fortlaufender Therapie der modifizierte Score hochsignifikant rückläufig mit einem $\Delta T0/T1$ von $-8,63 \pm 4,1$ Score-Punkten ($p < 0,001$). Der relative Abfall bezogen auf den Gesamtscore zum Zeitpunkt T0 betrug 54,6%.

CF-typische morphologische Lungenveränderungen präsentieren sich unter anderem im Röntgenbild durch ein vergrößertes Lungenvolumen, peribronchiale Zeichnungsvermehrung, Bronchialwandverdickungen, Bronchiektasen, Mukoidimpaktion, Atelektasen und/oder Konsolidierungen, noduläre Verdichtungen sowie hiläre Lymphknotenvergrößerungen. Diese Veränderungen treten je nach Erkrankungsschwere auf. [87]

Aufgrund des pathologisch dicken Sekrets kommt es zu einer allgemeinen Obstruktion der peripheren Bronchien. Diese diffuse Obstruktion lässt sich im Röntgenbild durch eine Erweiterung des Retrosternalraums mit Vorwölbung des Sternums, eine Abflachung der Zwerchfellschenkel, Verbreiterung des Thoraxdurchmessers und Kyphose der Brustwirbelsäule darstellen. [87] Die Veränderungen, welche durch den zähen Schleim/Sekret und die damit einhergehende Verstopfung der Atemwege (Mukoidimpaktion) entstehen, präsentieren sich im Röntgenbild als scharf begrenzte Verdichtungsstrukturen mit einer länglichen oder sich aufzweigenden Form. [87]

Durch (chronische) Besiedlung der Sekretansammlungen mit Bakterien kann es zu einer ausgeprägten und chronischen Entzündungsreaktion kommen, der lobulären Bronchopneumonie. Diese befindet sich im Zentrum eines Lobulus. [87] Diese Veränderungen zeigen sich im Röntgenbild als runde bis ovaläre Fleckschatten mit einem Durchmesser von ca. 0,5 cm. Nach Abklingen der Entzündungsreaktion kann es zu einer Auflösung der lobulären Fleckschatten kommen oder die Bronchien sind soweit geschädigt, dass sie sich erweitern und

Bronchiektasen entstehen. Diese präsentieren sich im Röntgenbild typischerweise als Ringschatten, meist in der Lungenperipherie. [87] Bei erneutem Auftreten einer akuten Infektion können sich diese Ringschatten wieder mit Schleim füllen und zu Fleckschatten werden. [87] Durch rezidivierende Entzündungsreaktionen kann es zu einer Verdickung der Bronchialwände (wandverdickte Bronchiektasen) kommen, welche sich im Röntgenbild als parallele, lineare Verdichtung präsentiert. Dies nennt man Schienengleisphänomen („tram tracks“), solche Veränderungen finden sich im Röntgenbild insbesondere perihilär und oberlappenbetont. [87] Wenn größere Lungenareale durch Entzündungsprozesse betroffen sind und/oder Schleim sich in ihnen ansammelt, kann dies zu einem Kollaps des (Sub-)Segments/Lappens (Atelektase) oder zu einer Konsolidierung führen. Aufgrund von Entzündungsprozessen sind die hilären Lymphknoten oft vergrößert, im Röntgenbild äußert sich dies in einer Verplumpung der Hilusregion. [87]

Unsere Untersuchungen zeigen, dass sich durch Bestimmung des modifizierten Chrispin-Norman-Scores diese oben genannten morphologisch-pathologischen Auffälligkeiten/Veränderungen im Röntgenbild gut semiquantitativ erfassen lassen.

Das Heranziehen von T-1/T0 diente in unserer Studie als Kontrolle, um darstellen zu können, wie sich die morphologischen Veränderungen des bronchopulmonalen Systems vor Beginn der Triple-Modulatortherapie entwickelt haben. Es konnte ein unveränderter bzw. erwartungsgemäß leicht ansteigender Score im Jahr vor Behandlungsbeginn gezeigt werden. Dies liegt vermutlich daran, dass vor Beginn der Modulatortherapie die pathologischen pulmonalen Veränderungen durch die voranschreitende Erkrankung, wie zu erwarten, weiter zunahmen.

Bereits nach dreimonatiger Behandlung wurde ein hochsignifikanter Abfall des radiologischen Scores festgestellt. Somit scheint es durch die Modulatortherapie zu einer röntgenologischen Rückbildung der CF-typischen pulmonalen Veränderungen wie Streifen-, Fleck oder Ringschatten sowie flächiger Belüftungsstörungen zu kommen. Im Vergleich der Röntgenbilder wirken die Aufnahmen nach Beginn der Modulatortherapie im Vergleich zu denen vor Beginn der Modulatortherapie wie „geputzt“.

Abbildung 13 zeigt zwei p.a.-Röntgen-Thorax-Aufnahmen eines 19-jährigen, männlichen Patienten. Die erste Aufnahme wurde vor dem Beginn der Triple-Modulator-Therapie erstellt, die zweite Aufnahme drei Monate nach Triple-Modulator-Therapie. Man sieht eine deutliche Abnahme der Fleck- und Ringschatten, sowie der Infiltrationen.

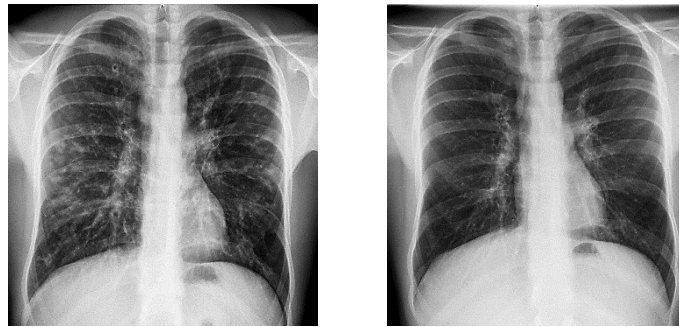


Abbildung 13: Patientenbeispiel (19 Jahre, männlich) der p.a.-Röntgen-Thorax-Aufnahmen unmittelbar vor (T0) und drei Monate nach (T1) Beginn der Modulatorkombinationstherapie ELX/TEZ/IVA.

Der Rückgang der Verdichtungsstrukturen in den Röntgenaufnahmen lässt sich vermutlich durch die signifikant rückläufige Schleimretention unter ETI-Therapie begründen. Zu einer Abnahme der Fleckschatten kam es wahrscheinlich, da die Entzündungsreaktion unter der Modulatortherapie abklingt. Die in den Röntgenaufnahmen detektierte Abnahme der Ringschatten könnte für eine Rückbildung der Bronchiektasen unter Modulatortherapie sprechen. Somit scheinen Bronchiektasen zumindest im Anfangsstadium rückläufig sein zu können. Es konnte ebenfalls ein signifikanter Rückgang der Bronchialwandverdickungen mittels der Röntgenaufnahmen gezeigt werden. Konsolidierungen zeigten sich deutlich rückläufig, die Perfusion des Lungengewebes scheint sich unter der ETI-Therapie zu verbessern.

In Zusammenschau der Ergebnisse scheint eine Rückbildung der „Pathomechanismen“ unter der Modulatortherapie vorzuliegen. Dies kann jedoch anhand der Röntgen-Thorax Aufnahmen lediglich spekuliert werden. Zahlreiche Studien, in welchen die pathologischen Veränderungen des bronchopulmonalen Systems unter der ETI-Therapie anhand von MRT- und CT-Aufnahmen untersucht wurden, konnten die Rückbildungen der CF-typischen pulmonalen Veränderungen/Pathomechanismen unter Modulatortherapie jedoch bestätigen. [11, 48, 90, 101, 141, 159] Es scheint vor allem zu einer Verringerung des endobronchialen Schleims und somit der Schleimverstopfung sowie einer Reduktion der Wandverdickung der Atemwege zu kommen. [11, 48, 61, 78]

In einer Fall-Kontroll-Studie von Migliorisi et al. konnte gezeigt werden, dass sowohl bei CF-Patient:innen mit leichter als auch bei CF-Patient:innen mit fortgeschrittener Lungenerkrankung in der Computertomographie (CT) eine deutliche Verringerung der Schädigung des Lungengewebes mit geringeren Anzeichen von Luftsinschlüssen und dem Verschwinden parenchymatöser Lungenknötchen unter der ETI-Therapie auftrat. [101] In einer anderen Studie wurde die anatomische Struktur der Lunge auch nach dreimonatiger ETI-Therapie mittels MRT untersucht. Hier zeigte sich eine Verbesserung der Lungenstruktur. Es konnte eine Verringerung der Bronchialwandverdickung und der Schleimverstopfung nachgewiesen werden. [90]

In einer retrospektiven, placebokontrollierten Beobachtungsstudie von Wucherpfennig et al. wurden MRT-Thorax-Aufnahmen vor und nach durchschnittlich 27 Monaten ETI-Therapie durchgeführt. Bei den Patient:innen unter ETI verbesserte sich der Gesamtscore der Thorax-MRT ($-11,4 \pm 4,6$, $p < 0,001$), was hauptsächlich auf die Verringerung der Unterscores Bronchiektasie/Wandverdickung und Mucus-Plugging (Schleimobstruktion) zurückzuführen war. Die Verbesserung des MRT-Scores korrelierte gut mit der Verbesserung des FEV1%. Insgesamt zeigten die Ergebnisse der MRT-Untersuchungen die partielle Reversibilität der strukturellen Lungenanomalien durch die ETI-Therapie. [159]

Streibel et al. untersuchten auch die Auswirkungen der ETI-Therapie auf funktionelle und strukturelle Lungenanomalien mittels MRT bei 24 Kindern mit Mukoviszidose mit mindestens einem F508del-CFTR-Allel. Klinische Daten, Lungenfunktion und MRT wurden ein Jahr vor Beginn der ETI-Therapie, kurz nach deren Beginn und ein Jahr danach erhoben. Es konnte eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion sowie der strukturellen und funktionellen MRT-Parameter unter ETI-Therapie festgestellt werden. Es wurde eine Korrelation zwischen allen Lungenfunktionsparametern und den MRT-Ergebnissen festgestellt. Die funktionelle und strukturelle MRT stellt ein geeignetes Instrument zur Überwachung des Behandlungsansprechens auf die ETI-Therapie dar und scheint als Outcome-Marker für die Zukunft vielversprechend zu sein. [141]

Mit einem anderen Ansatz wollten Bec et al. die morphologischen Veränderungen in den Atemwegen von CF-Patient:innen untersuchen, indem sie CT-Bilder vor und 12 Monate nach Beginn der ETI-Therapie analysierten. Sie stellten eine Verringerung der unteren Schleimverstopfung und der peribronchialen Verdickung nach der ETI-Therapie fest. Obwohl es keine signifikanten Veränderungen bei Bronchiektasen, Parenchymschäden und dem Hyperinflationsscore gab, verbesserte die ETI-Therapie nachweislich klinische und funktionelle Parameter, mit Ausnahme der Gesamtlungenkapazität, was die Notwendigkeit eines frühzeitigen Beginns dieser Therapie unterstreicht, um einen Gewebeumbau zu verhindern. [11]

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie von Fainardi et al. wurden die Veränderungen der Lungenfunktion, der Lebensqualität, der Schweißchloridkonzentration, des Body-Mass-Index und der Lungenstruktur mittels MRT des Thorax nach sechsmonatiger ETI-Therapie bei CF-Patient:innen untersucht. In der MRT zeigte sich eine signifikante Verbesserung des morphologischen Scores, was vor allem auf einen Rückgang der Schleimverstopfung und eine Verringerung der Bronchialwandverdickung zurückzuführen war. Insbesondere bildeten sich die Bronchiektasie/Wandverdickung zurück, die Schleimverstopfung verringerte sich und das Ausmaß und die Anzahl an Lungenkonsolidierungen war rückläufig. Es wurde kein Unterschied zwischen heterozygoten und homozygoten CF-Patient:innen für F508del festgestellt. Der FEV1 korrelierten weder vor noch nach der Behandlung mit dem MRT-Gesamtscore. [48] Zusammengefasst unterstreichen diese Ergebnisse die

Reversibilität bestimmter morphologischer Lungenanomalien bei CF-Patient:innen, die mit CFTR-Modulatoren behandelt wurden, und legen nahe, dass ELX/TEZ/IVA die strukturelle Erkrankung der Atemwege von Menschen mit CF verändern kann. [48]

Verlauf der sekundären Endpunkte

Es ergaben sich hochsignifikante Änderungen (Δ) der anderen Zielparameter mit:

- Anstieg des FEV1 im Median um 11,5 ($p < 0,001$)
- Anstieg der FVC im Median um 12,0 ($p < 0,001$)
- Abfall der FRC im Median um 11,0 ($p < 0,001$)

Im Rahmen der Studie zeigte sich ein deutlich signifikanter Anstieg der Lungenfunktionsparameter FEV1 und FVC sowie ein signifikanter Abfall des Lungenfunktionsparameters FRC nach dreimonatiger Modulatortherapie. Somit scheint es unter der ETI-Therapie zu einer deutlichen Besserung der Lungenfunktion zu kommen. Durch die Modulatortherapie wird teilweise die Funktion des CFTR-Kanals in der Zelle wiederhergestellt, es kommt zu einer signifikant rückläufigen Schleimretention, wodurch es zu einer geringeren Obstruktion in der gesamten Lunge und besseren Belüftung kommt. Dies führt zu einem Anstieg des FEV1. Da die Obstruktion durch Verbesserung der Schleimsituation teilreversibel ist, verbessert sich auch die Pseudorestriktion, welche eine FVC-Erniedrigung verursacht. Es kommt somit unter ETI-Therapie zu einem Anstieg der FVC, die FRC (Überblähung) nimmt ab.

Sowohl in den Zulassungsstudien, als auch in weiteren Studien konnte ebenfalls ein hochsignifikanter Anstieg der Lungenfunktionsparameter und somit eine deutliche Besserung der Lungenfunktion unter der ETI-Therapie gezeigt werden, passend zu unseren Untersuchungsergebnissen. [7, 9, 32, 65, 76, 100, 110, 142, 147]

In einer klinischen Phase-2-Studie mit erwachsenen Patient:innen mit mindestens einer Phe508del-Kopie, die vier Wochen lang mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor behandelt wurden, zeigte sich bei Patient:innen mit Phe508del/Minimalfunktion (MF)-Genotyp ($n = 95$) ein Anstieg des ppFEV1 um bis zu 13,8 Punkte (95% CI 10,9-16,6, $p < 0,001$). Bei Patient:innen mit dem Genotyp Phe508del/Phe508del ($n = 24$) verbesserte sich das ppFEV1 um 11 % (95 % CI 7,9-14,0, $p < 0,001$). [74, 76]

In einer klinischen Phase-3-Studie von Middleton et al. wurden 403 Patient:innen ≥ 12 Jahre mit einem Phe508del/MF-Genotyp und einem ppFEV1 von 40 bis 90 % eingeschlossen und erhielten die Dreifach-Kombinationstherapie. Es konnte eine Verbesserung des ppFEV1 um 13,8 Punkte (95 % CI 12,4-15,4, $p < 0,001$) bzw. 14,3 Punkte ($p < 0,001$) gegenüber dem Ausgangswert in Woche vier bzw. 24 im Vergleich zur Placebo-Gruppe beobachtet werden. Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse der Studie eine Verringerung der jährlichen Rate der pulmonalen Exazerbationen um 63 % im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Rate Ratio 0,37, 95% CI 0,25-0,55, $p < 0,001$). [74, 100]

In der Studie “A study of VX-445 combination therapy in CF subjects homozygous for F508del (2020)” zeigte sich eine signifikante Besserung der FEV1 nach vierwöchiger Modulatortherapie. [5, 160] In der Studie “A phase 3 study of VX-445 combination therapy in subjects with cystic fibrosis heterozygous for the F508del mutation and a minimal function mutation (2020)” zeigte sich ebenfalls eine signifikante Besserung der FEV1 nach vierwöchiger Modulatortherapie, diese lies sich nach 24-wöchiger Modulatortherapie weiterhin bestätigen. [2, 160]

In der prospektiven Beobachtungsstudie von Nichols et al. (2022) konnte nach sechsmonatiger Modulatortherapie ein signifikanter Anstieg der FEV1 nachgewiesen werden. [110]

Migliorisi et al. fanden anhand einer kleinen Stichprobe von Patient:innen (n = 26) mit mindestens einer Phe508del-Kopie (Genotypen Phe508del/Phe508del oder Phe508del/MF) heraus, dass innerhalb eines Jahres das ppFEV1 der mit der Dreifachkombination behandelten Patient:innen um 10-15 Punkte anstieg und die Zahl der Lungenexazerbationen statistisch signifikant reduziert wurde ($p < 0,05$). [74, 101]

Die Lungendestruktion und eine damit einhergehende Abnahme der Lungenfunktion stellt einen der wichtigsten lebenslimitierenden Faktoren bei CF-Erkrankten dar. [107, 147] Durch die signifikante Verbesserung der Lungenfunktionsparameter bereits kurz nach ETI-Therapiebeginn kann davon ausgegangen werden, dass es zukünftig zu einer Zunahme der Lebenserwartung der CF-Patient:innen kommt. [119, 147]

- Anstieg der peripheren Sauerstoffsättigung um $1,73 \pm 1,4$ ($p < 0,001$)

Im Rahmen der Studie zeigte sich ein deutlich signifikanter Anstieg der peripheren Sauerstoffsättigung nach dreimonatiger Modulatortherapie. Der Effekt ist mit $1,73 \pm 1,4$ zwar niedrig, da die meisten CF-Patient:innen eine normale periphere Sauerstoffsättigung aufwiesen, jedoch trotzdem signifikant. Dies ist vermutlich auf die allgemeine Besserung der pulmonalen Situation unter der ETI-Therapie zurückzuführen. Ein Vergleich der peripheren Sauerstoffsättigung bei CF-Patient:innen vor und während Modulatortherapie wurde bisher in keiner Studien beschrieben.

In einer großen französischen Studie konnte durch Burgel et al. gezeigt werden, dass auch Patient:innen mit fortgeschrittener Lungenerkrankung (mittleres ppFEV1 von 29%) deutlich von der ETI-Therapie profitieren, hier verringerte sich im Verlauf der Nachbeobachtung der Bedarf an Sauerstofftherapie (50%) und nicht-invasiver Beatmung (30%). [22]

- Anstieg des BMI um $1,77 \pm 1,2$ ($p < 0,001$)

Im Rahmen der Studie zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg des BMIs nach dreimonatiger Modulatortherapie. Bei CF-Patient:innen bestand unter anderem aufgrund einer erhöhten Atemarbeit, eines erhöhten Kalorienbedarfs durch chronische Entzündung sowie Maldigestion/Malabsorption bei exokriner Pankreasinsuffizienz ein erhöhter Energiebedarf. [134, 147] Unter der ETI-Therapie scheint es zu einer Gewichtszunahme durch einen ungewissen, aber wahrscheinlich multifaktoriellen Mechanismus zu kommen. [74] Der neue CFTR-Modulator verbessert den Appetit und steigert die Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme. Dies liegt eventuell an einer Normalisierung der Atemarbeit bei gebesserter pulmonaler Situation, einem Rückgang der chronischen Entzündungen und Lungenexazerbationen sowie der Rehabilitierung eines Teils der exokrinen Bauchspeicheldrüsenfunktion. [59, 74] Hiedurch ist vermutlich ein geringerer Energiebedarf als zuvor notwendig sowie eine bessere intestinale Resorption der Nahrung möglich, wodurch es zu einer Zunahme des BMI kommt.

CFTR-Modulatoren haben sich bei Gewichtszunahme und BMI-Anstieg als wirksam erwiesen. Einen signifikanten Anstieg des BMIs unter der Modulatorkombination Kaftrio® findet man in zahlreichen Studien, passend zu unseren Untersuchungsergebnissen. [7, 110, 147] In der Studie “A phase 3 study of VX-445 combination therapy in subjects with cystic fibrosis heterozygous for the F508del mutation and a minimal function mutation (2020)” zeigte sich ein signifikanter Anstieg des BMIs nach 24-wöchiger Modulatortherapie. [2, 160] In der prospektiven Beobachtungsstudie von Nichols et al. (2022) konnte nach sechsmonatiger Modulatortherapie ein signifikanter Anstieg des BMI nachweisen werden. [110]

Die Veränderung des BMI war einer der sekundären Endpunkte der von Middleton et al. durchgeführten Studie, in der festgestellt wurde, dass Patient:innen ≥ 12 Jahre, die vier Wochen lang ELX/TEZ/IVA erhielten, eine BMI-Zunahme erfuhren mit einer mittleren Behandlungsdifferenz von 1,04 im Vergleich zur Placebogruppe (95% CI 0,85-1,23, $p < 0,001$). [74, 100]

Die Phase-3-Studie von Heijerman et al. ergab, dass Phe508del-homozygote Patient:innen ≥ 12 Jahre, die mit ELX/TEZ/IVA behandelt wurden, in Woche vier eine Verbesserung des BMI von 0,60 kg/m² (95% CI 0,41-0,79, $p < 0,0001$) und eine mittlere Körperzunahme von 1,6 kg (95% CI 1-2,1, $p < 0,0001$) im Vergleich zur TEZ/IVA-Gruppe aufwiesen. [65, 74]

Migliorisi et al. fand heraus, dass Patient:innen ≥ 12 Jahre mit mindestens einer Phe508del-Mutation, die ein Jahr lang mit ELX/TEZ/IVA behandelt wurden, ihren BMI im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöhten. [74, 101]

Mainz et al. stellten in einer prospektiven Studie mit 107 Patient:innen fest, dass bei Kindern, die mit ELX/TEZ/IVA behandelt wurden, der Mittelwert der z-Scores für den BMI im Verhältnis zum Alter in Woche 22 von $-0,71 \pm 0,19$ auf $-0,29 \pm 0,24$ ($p = 0,002$) und das mittlere Gewicht von $47 \pm 2,1$ kg auf $51,4 \pm 2,3$ kg ($p < 0,0001$) anstieg. Bei Erwachsenen stiegen der mittlere BMI und das Gewicht im Vergleich zum Ausgangswert um 8 %, von $22,2 \pm 0,3$ kg/m² auf $24 \pm 0,4$ kg/m² ($p < 0,0001$) bzw. von $63,1 \pm 1,3$ kg auf $68,2 \pm 1,4$ kg ($p < 0,0001$). [74, 92]

Bei CF-Patient:innen ist Untergewicht weiterhin mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. [134, 147] In den Zulassungsstudien sowie in zahlreichen weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass CFTR-Modulatoren sich bei Gewichtszunahme und BMI-Anstieg als wirksam erwiesen haben. [74, 59] Es fehlen allerdings noch Langzeitdaten über mehrere Jahre bezüglich der Entwicklung des Ernährungsstatus unter Modulator-Therapie. [65, 100, 147] Voraussichtlich ist jedoch bereits jetzt ein Umdenken in der Ausrichtung der individuellen Ernährungsberatung notwendig. Die früher häufig bestehende Notwendigkeit zur hochkalorischen Ernährung und teilweise Gabe von hochkalorischer Zusatznahrung bei CF-Patient:innen könnte in Anbetracht der Stabilisierung der Ernährungssituation unter der ETI-Therapie nicht mehr indiziert sein. Auch eine Reduktion der Pankreasenzymsubstitution ist denkbar, bei anscheinender Besserung der Bauchspeicheldrüsenfunktion unter der Modulatortherapie. [33, 59, 147]

Eine regelmäßige Bestimmung des BMI sowie Reevaluation des Ernährungskonzeptes bei CF-Patient:innen werden zukünftig einen hohen Stellenwert im Rahmen der CF-Modulator-Therapie einnehmen. Auch die Notwendigkeit einer präventiven Beratung zur Verhinderung von Übergewicht und möglicherweise daraus resultierenden metabolischen Begleiterkrankungen wird erstmals für CF-Patient:innen zunehmen. [147]

- Abfall des Schweißchlorids um $47,1 \pm 17$ ($p < 0,001$)

Im Rahmen der Studie zeigte sich ein deutlich signifikanter Abfall des Schweißchlorids nach dreimonatiger Modulatortherapie. Die Schweißchloridkonzentration stellt einen direkten klinischen Indikator/Marker für die systemische CFTR-Funktion dar und hängt mit der Schwere der Erkrankung zusammen. [74] Da durch die Modulatortherapie teilweise die Funktion des CFTR-Kanals in der Zelle wiederhergestellt wird, führt die Behandlung mit ELX/TEZ/IVA zu einem raschen und deutlichen Rückgang der Schweißchloridkonzentration. 37 der 46 Patient:innen hatten unter der Modulatorkombination Kaftrio® eine Schweißchloridkonzentration unterhalb des Grenzwertes von 60mmol/l. Die signifikante Reduktion der Schweißchloridkonzentration unterhalb des Grenzwertes von 60 mmol/l scheint auf eine relevante Verbesserung der CFTR-Funktion unter der Modulatortherapie hinzudeuten. [147]

Zusammengenommen zeigen diese Ergebnisse, dass die Behandlung mit ELX/TEZ/IVA die CFTR-Funktion bei CF-Patient:innen verbessert. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine zeitlich frühere Behandlung mit ELX/TEZ/IVA zu größeren Verbesserungen der CFTR-Funktion führen könnte.

Sowohl in den Zulassungsstudien als auch in weiteren Studien konnte ebenfalls ein hochsignifikanter Abfall der Schweißchloridkonzentration unter der ETI-Therapie nachgewiesen werden, passend zu unseren Untersuchungsergebnissen. [9, 32, 65, 76, 100, 110, 147, 142]

In einer klinischen Phase-2-Studie mit erwachsenen Patient:innen mit mindestens einer Phe508del-Kopie, die vier Wochen lang mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor behandelt wurden, zeigte sich bei Patient:innen mit Phe508del/Minimalfunktion (MF)-Genotyp ($n = 95$) eine absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration (SCC) von $-39,1$ mmol/l (95% CI $-44,9$ bis $-33,3$). Patient:innen mit Phe508del/Phe508del-Genotyp ($n = 24$) zeigten eine Verringerung der SCC um $39,6$ mmol/l (95% CI $-45,3$ bis $-33,8$) im Vergleich zur Kontrollgruppe. [74, 76]

In einer klinischen Phase-3-Studie von Middleton et al. wurden 403 Patient:innen ≥ 12 Jahre mit einem Phe508del/MF-Genotyp eingeschlossen, welche die Dreifach-Kombinationstherapie erhielten. Der SSC-Wert sank hier um $41,8$ mmol/l (95% CI $-44,4$ bis $-39,3$, $p < 0,001$) im Vergleich zur Placebogruppe. [74, 100]

In einer Phase-3b-Studie von Sutharsan et al. nahmen 176 Patient:innen im Alter von ≥ 12 Jahren mit Phe508del-Homozygotie und einem ppFEV1 zwischen 40-90 % teil, die nach einer 4-wöchigen Run-in-Phase mit TEZ/IVA mit ELX/TEZ/IVA behandelt wurden. In dieser Studie verringerte sich in Woche 24 der SCC um $42,8$ mmol/l (95% CI $-46,2$ bis $-39,3$, $p < 0,0001$) im Vergleich zur TEZ/IVA-Kontrollgruppe. [74, 142]

In der Studie “A study of VX-445 combination therapy in CF subjects homozygous for F508del (2020)” zeigte sich ein signifikanter Abfall der Schweißchloridkonzentration nach vierwöchiger Modulatortherapie. [5, 160]
In der Studie “A phase 3 study of VX-445 combination therapy in subjects with cystic fibrosis heterozygous for the F508del mutation and a minimal function mutation (2020)” zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Abfall der Schweißchloridkonzentration nach vierwöchiger Modulatortherapie, dieser lies sich nach 24-wöchiger Modulatortherapie weiterhin bestätigen. [2, 160]

In der prospektiven Beobachtungsstudie von Nichols et al. (2022) konnte nach sechsmonatiger Modulatortherapie ein signifikanter Abfall der Schweißchloridkonzentration nachweisen werden. [110]

- Anstieg des CFQ-R-Scores um $22,5 \pm 14,0$ ($p < 0,001$).

Im Rahmen der Studie zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg der Lebensqualität gemessen am CFQR-18+ Fragebogen nach dreimonatiger Modulatortherapie. Die allgemeine Besserung der klinischen Symptomatik bei CF-Patient:innen unter der ETI-Therapie führt vermutlich zu einer Steigerung des Wohlbefindens und der Lebensqualität.

Sowohl in den Zulassungsstudien als auch in weiteren Studien konnte ebenfalls ein hochsignifikanter Anstieg der Lebensqualität anhand des CFQ-R-Fragebogens nachgewiesen werden, passend zu unseren Untersuchungsergebnissen. [9, 32, 65, 76, 100, 110, 142]

In verschiedenen Berichten wurden quantitative Ansätze verwendet, um die Auswirkungen der ETI-Therapie auf das Wohlbefinden und die Lebensqualität von CF-Patient:innen zu bewerten. DiMango et al. verwendeten den CFQ-R, um die therapeutischen Ergebnisse bei CF-Patient:innen nach dreimonatiger ETI-Therapie zu untersuchen. Sie fanden Verbesserungen nicht nur bei den sinonasalen Symptomen sondern auch bei Schlaf und psychologischen Symptomen. [39]

In einer klinischen Phase-2-Studie mit erwachsenen Patient:innen mit mindestens einer Phe508del-Kopie, die vier Wochen lang mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor behandelt wurden, zeigte sich bei Patient:innen mit Phe508del/Minimalfunktion (MF)-Genotyp (n = 95) eine Verbesserung des CFQ-R-Score um 25,7 Punkte (95% CI 18,3-33,1). Patient:innen mit Phe508del/Phe508del-Genotyp (n = 24) zeigten eine Erhöhung des CFQ-R-Score um 20,7 Punkte (95% CI 12,5-29) im Vergleich zur Kontrollgruppe. [74, 76]

In einer klinischen Phase-3-Studie von Middleton et al. wurden 403 Patient:innen ≥ 12 Jahre mit einem Phe508del/MF-Genotyp eingeschlossen, welche die Dreifach-Kombinationstherapie erhielten. Der CFQ-R-Score stieg hier bis Woche 24 im Vergleich zur Placebogruppe um 20,2 Punkte (95% CI 17,5-23,0, $p < 0,001$). [74, 100]

In einer Phase-3b-Studie von Sutharsan et al. nahmen 176 Patient:innen im Alter von ≥ 12 Jahren mit Phe508del-Homozygotie und einem ppFEV1 zwischen 40-90 % teil, die nach einer 4-wöchigen Run-in-Phase mit TEZ/IVA mit ELX/TEZ/IVA behandelt wurden. In dieser Studie erhöhte sich der CFQ-R-Score um 15,9 Punkte (95% CI 11,7-20,1, $p < 0,0001$) im Vergleich zur TEZ/IVA-Kontrollgruppe. [74, 142]

In der Studie “A study of VX-445 combination therapy in CF subjects homozygous for F508del (2020)” zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Lebensqualität im CFQ-R-Fragebogen nach vierwöchiger Modulatortherapie. [5, 160] In der Studie “A phase 3 study of VX-445 combination therapy in subjects with cystic fibrosis heterozygous for the F508del mutation and a minimal function mutation (2020)” zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Anstieg der Lebensqualität im CFQ-R-Fragebogen nach vierwöchiger Modulatortherapie, dieser lies sich nach 24-wöchiger Modulatortherapie weiterhin bestätigen. [2, 160]

In der prospektiven Beobachtungsstudie von Nichols et al. (2022) konnte nach sechsmonatiger Modulatortherapie ein signifikanter Anstieg der Lebensqualität im CFQ-R-Fragebogen nachweisen werden. [110]

Berechnung der Korrelation anderer Messparameter mit den radiologischen Effekten ($\Delta T_0/T+1$)
Schweregradzuordnung (3 Gruppen, bezogen auf den FEV1-Wert):

Um die Forschungsfrage beantworten zu können, ob Patient:innen mit einer zu Beginn der Arbeit bestehenden schlechten Lungenfunktion mehr von einer CFTR-Triple-Modulatortherapie profitieren als Patient:innen mit einer guten Lungenfunktion zu Beginn – gemessen anhand der pathologischen Veränderungen in der konventionellen Röntgen-Thorax-Diagnostik – erfolgte eine Einteilung der Lungenfunktion in drei Kategorien. Die Einteilung der Kategorien erfolgte anhand des FEV1 (%) vor Therapiebeginn. Bei einem FEV1 über 70% bestand demnach eine gute Lungenfunktion, bei einem Wert zwischen 70% - 40% eine mittlere und bei unter 40% eine schlechte Lungenfunktion. Diese Einteilung der drei Kategorien findet sich in ähnlicher Art und Weise gehäuft in der Literatur wieder. [101, 180]

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied für $\Delta T_0/T_1$ zwischen den Schweregrad-Gruppen a) FEV1 > 70%, b) FEV1 40 - 70% und c) FEV1 < 40%. Somit scheinen alle Patient:innen gleichermaßen von der Triple-Modulator-Therapie zu profitieren unabhängig von der Lungenfunktion, welche vor Therapiebeginn vorlag.

In einer großen prospektiven Beobachtungsstudie konnte durch Burgel et al. bei 245 Patient:innen im Alter von ≥ 12 Jahren mit mindestens einer Kopie der Phe508del-Mutation und einem ppFEV1-Wert von weniger als 40 % und/oder auf der Warteliste für eine Lungentransplantation oder in der Evaluierung einer Transplantation stehend gezeigt werden, dass auch Patient:innen mit fortgeschrittener Lungenerkrankung (mittleres ppFEV1 von 29 %) deutlich von der ETI-Therapie profitieren. Es konnte eine rasche Verbesserung der FEV1 kurz nach Beginn der ETI-Therapie gezeigt werden. Im Verlauf der Nachbeobachtung verringerte sich der Bedarf an Sauerstofftherapie (50%) und nicht-invasiver Beatmung (30%). [22] Auch in den Studien von Carnovale et al. und O’Shea et al. konnte bei Patient:innen mit fortgeschrittener Lungenerkrankung eine deutliche Besserung der FEV1 unter ETI-Therapie nachgewiesen werden. Nicht nur die Lungenfunktion besserte sich, es kam auch zu einer Abnahme der Häufigkeit von Lungenexazerbationen, einer Besserung des Ernährungsstatus sowie der Lebensqualität (CFQ-R) und einer Abnahme der Schweißchloridkonzentration. [23, 113]

BMI:

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Δ BMI und $\Delta T_0/T_1$ unter der ETI-Therapie. Somit scheint eine Zunahme des BMIs nicht mit der röntgenologischen Rückbildung der CF-typischen pulmonalen Veränderungen zu korrelieren. In der Arbeit konnte festgestellt werden, dass jeder Parameter einzeln für sich unter der ETI-Therapie besser wird. Es scheint jedoch kein Zusammenhang zwischen den beiden Parametern vorzuliegen, sie werden unabhängig voneinander besser durch die Triple-Modulatorkombination.

Schweißchlorid:

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Δ Schweißtest und $\Delta T_0/T_1$ unter der ETI-Therapie. Somit scheint ein Rückgang der Schweißchloridkonzentration nicht mit der röntgenologischen Rückbildung der CF-typischen pulmonalen Veränderungen zu korrelieren. In der Arbeit konnte festgestellt werden, dass jeder Parameter einzeln für sich unter der ETI-Therapie besser wird. Es scheint jedoch kein Zusammenhang zwischen den beiden Parametern vorzuliegen, sie werden unabhängig voneinander besser durch die Triple-Modulatorkombination.

Lebensqualität:

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Δ CFQ-R-Score und $\Delta T_0/T_1$ unter der ETI-Therapie. Somit scheint ein Anstieg der Lebensqualität nicht mit der röntgenologischen Rückbildung der CF-typischen pulmonalen Veränderungen zu korrelieren. In der Arbeit konnte festgestellt werden, dass jeder Parameter einzeln für sich unter der ETI-Therapie besser wird. Es scheint jedoch kein Zusammenhang zwischen den beiden Parametern vorzuliegen, sie werden unabhängig voneinander besser durch die Triple-Modulatorkombination.

Alter:

Mit einem Korrelationskoeffizient von 0,47 ergab sich eine moderate Korrelation zwischen dem Alter der Patient:innen und dem $\Delta T_0/T_1$. Bei älteren CF-Patient:innen lies sich eine stärkere Rückbildung der CF-typischen pulmonalen Veränderungen im Röntgen-Thorax nachweisen als bei jüngeren Patient:innen. Allerdings zeigten die Untersuchungen eine große Schwankung der Daten, mit einer größeren Differenz der Röntgen-Scores bei älteren Patient:innen. Es muss somit nicht zwangsläufig angenommen werden, dass ältere CF-Patient:innen bezüglich des Röntgen-Scores mehr von einer ETI-Therapie profitieren als jüngere Patient:innen oder das Medikament weniger gut bei jüngeren Patient:innen wirkt. Es könnte auch bedeuten, dass ältere Patient:innen aufgrund einer stärker fortgeschrittenen Erkrankung einen schlechteren Ausgangs-Röntgen-Score hatten und daher die Differenz im Vergleich zum Score nach Medikamenteneinnahme größer ist. Allerdings zeigte sich auch in der Untersuchung der prozentualen Veränderung des Röntgenscores zum Alter eine Korrelation zwischen dem Alter der Patient:innen und der Rückbildung der CF-typischen pulmonalen Veränderungen im Röntgen-Thorax. Somit scheint ein höheres Alter doch in gewisser Weise mit einem besseren Outcome bezüglich der Röntgen-Thorax-Veränderungen einherzugehen.

Geschlecht:

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten von $\Delta T_0/T_1$ zwischen männlichen und weiblichen Patient:innen. Sowohl Männer als auch Frauen scheinen somit gleichermaßen von der ETI-Therapie zu profitieren.

Genetik:

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten von $\Delta T_0/T_1$ zwischen homozygoten oder heterozygoten Patient:innen. Sowohl homozygote als auch heterozygote Patient:innen scheinen somit gleichermaßen von der ETI-Therapie zu profitieren. In einer retrospektiven Beobachtungsstudie von Fainardi et al. konnte ebenfalls kein Unterschied zwischen heterozygoten und homozygoten CF-Patient:innen für F508del bezüglich der Änderung der Lungenstruktur nach sechsmonatiger ETI-Therapie bei CF-Patient:innen mittels MRT festgestellt werden. [48]

Berechnung der Korrelation anderer Messparameter in Bezug auf Alter, Geschlecht, Genetik*Alter:*

Es lässt sich kein statistischer Zusammenhang zwischen den Variablen Alter und Lungenfunktion (FEV₁, FRC), periphere Sauerstoffsättigung, Schweißchloridkonzentration und Lebensqualität feststellen. Unabhängig vom Alter scheinen demnach alle Patient:innen gleichermaßen von der ETI-Therapie zu profitieren. In einer Studie von Olivier et al. wurden CF-Patient:innen in zwei Altersgruppen (6-11 Jahre vs. ≥ 12 Jahre) eingeteilt und die Effekte der ETI-Therapie in diesen Altersgruppen verglichen. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen in Bezug auf die Wirkung von ETI auf die Schweißchloridkonzentration und die Lungenfunktionstests, die anhand des FEV₁ bewertet wurden, festgestellt werden. [111]

Ein moderat negativer statistischer Zusammenhang lässt sich in dieser Arbeit zwischen den Variablen Alter und dem Lungenfunktionsparameter Δ FVC (%) sowie dem Body-Mass-Index (kg/m^2) feststellen. Das heißt mit steigendem Alter zeigt sich eine geringere Differenz des Lungenfunktionsparameters FVC und des BMIs. Somit ist der Unterschied zwischen den Werten vor und nach Triple-Modulator-Therapie bei älteren Patient:innen geringer und sie scheinen auf die beiden Parameter bezogen weniger von der ETI-Therapie zu profitieren als jüngere Patient:innen. Diese Ergebnisse ließen sich jedoch nicht mit den Forschungsergebnissen anderer Arbeiten bestätigen. In der Studie von Thomassen et al. (2022) konnte kein Unterschied in der Veränderung des BMIs je nach Altersgruppe festgestellt werden. [147] Ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Veränderung des BMIs nach Altersgruppe zeigte sich in der Studie von Olivier et al. [111] Diese Unterschiede lassen sich eventuell durch den relativ kurzen Beobachtungszeitraum von drei Monaten in dieser Arbeit begründen. Gegebenenfalls hätte durch einen längeren Beobachtungszeitraum ein anderer statistischer Zusammenhang erzielt werden können, welcher sich mit den Ergebnissen in der Literatur deckt.

Geschlecht:

Bei dem geschlechterspezifischen Vergleich der peripheren Sauerstoffsättigung, Lungenfunktion, BMI und Lebensqualität ließ sich kein Unterschied feststellen. Somit scheinen sowohl männliche als auch weibliche

Patient:innen gleichermaßen von der ETI-Therapie zu profitieren. In der Studie von Thomassen et al. (2022) konnte ebenfalls gezeigt werden, dass kein geschlechterspezifischer Unterschied in der Veränderung des BMIs vorliegt. [147]

Bei dem Vergleich der Mittelwerte des Schweißtests für Männer und Frauen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen diesen vor und nach Triple-Modulator-Therapiebeginn festgestellt werden. Mit einer Effektstärke von 1,13 konnte von einem starken Unterschied ausgegangen werden. Somit scheint sich bei Frauen der ETI-Effekt an den Schweißdrüsen offensichtlich stärker bemerkbar zu machen als bei Männern. Dies könnte gegebenenfalls an den unterschiedlichen endokorinologischen Einflüssen bei Frauen und Männern liegen.

Genetik:

Bei dem Vergleich der peripheren Sauerstoffsättigung, Lungenfunktion, BMI und Lebensqualität ließ sich kein genetisch bedingter Unterschied feststellen. Es scheinen sowohl homozygote als auch compound heterozygote Anlageträger:innen gleichermaßen von der ETI-Therapie zu profitieren. In einer Studie von Thomassen et al. (2022) konnte ebenfalls gezeigt werden, dass es sowohl bei den Lungenfunktionsparametern als auch bei der Veränderung des BMIs keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Genotypen gab. [147] Auch in einer retrospektiven Beobachtungsstudie von Fainardi et al. konnte kein Unterschied bei den Lungenfunktionsparametern (FEV1, FVC) und dem BMI zwischen heterozygot oder homozygot für F508del CF-Patient:innen festgestellt werden. [48]

Bei dem Vergleich der Schweißchloridkonzentration zwischen homozygoten und compound heterozygoten Anlageträger:innen konnte in dieser Studie ein genetisch bedingter Unterschied bezüglich der Verbesserung des Ergebnisses des Schweißtests unter CFTR-Triple-Modulatortherapie festgestellt werden. Somit scheinen homozygote Anlageträger:innen einen stärkeren Rückgang der Schweißchloridkonzentration aufzuweisen als compound-heterozygote Anlageträger:innen. In einer Studie von Olivier et al. konnte ebenfalls häufiger ein Rückgang der Schweißchloridkonzentration nach ETI bei homozygoten im Vergleich zu heterozygoten Anlageträger:innen beobachtet werden. [111]

Nebenwirkungen

Im Rahmen der Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter, allerdings geringer Anstieg der Laborparameter AST, ALT, GGT, Bilirubin und CK nach dreimonatiger Modulatortherapie.

Es ist bekannt, dass eine CFTR-Modulator-Therapie mit Ivacaftor die Leberenzyme beeinflusst, da der Wirkstoff über den CYP3A4- und CYP3A5-Stoffwechselweg metabolisiert wird. [111] Auch die Modulatorkombination Kaftrio® wird über den CYP3A4- und CYP3A5-Stoffwechselweg metabolisiert. [111] Hierdurch kann es vermutlich zu einem Anstieg der Leberenzyme unter der ETI-Therapie kommen.

Ein erhöhter CK-Wert ist eine weitere bekannte Nebenwirkung der Therapie mit CFTR-Modulatoren, diese ist häufig asymptomatisch und meist mit körperlicher Betätigung vergesellschaftet. [111]

Bei keinem der Patient:innen unserer Studie war eine Pausierung der Modulatortherapie aufgrund einer zu starken Erhöhung der Leberwerte notwendig, allerdings betrug der Beobachtungszeitraum lediglich drei Monate.

Erhöhte Aminotransferasenwerte wurden in den Zulassungsstudien sowie in zahlreichen weiteren Studien bei Erwachsenen und Kindern mit Mukoviszidose festgestellt, passend zu unseren Untersuchungsergebnissen. [65, 74, 147] Es handelte sich hierbei um eine häufige Nebenwirkung, die meist nicht zum Abbruch der Behandlung führte. Es wurde auch häufig ein Anstieg der CK-Werte festgestellt, meist in Verbindung mit körperlicher Betätigung. [65, 74, 147] Es sollte somit unter der ETI-Therapie eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte und CK stattfinden, insbesondere vor dem Hintergrund des ohnehin erhöhten Risikos einer CF-assoziierten Leberfibrose. Auch erhöhte Bilirubinwerte konnten unter der Modulatorkombination Kaftrio® nachgewiesen werden. [74, 76]

In einer Studie von Middleton et al. wiesen insgesamt 10,9% der Patient:innen in der ELX/TEZ/IVA-Gruppe erhöhte Aminotransferase-Werte auf, die meist mehr als das Dreifache des oberen Normbereichs betragen (7,9%), verglichen mit 4% in der Placebo-Gruppe. Darüber hinaus wurden in Woche 24 erhöhte CK-Werte, meist in Verbindung mit körperlicher Betätigung festgestellt. [74, 100]

In einer großen Single-Center-Studie berichteten Twekesbury et al. über die Auswirkungen der ETI-Therapie auf Lebertests bei CF-Patient:innen, die die Modulatortherapie Kaftrio® über ein Jahr lang erhielten. Im Vergleich zu den Ausgangswerten stiegen die AST-, ALT-, Gesamtbilirubin- und Albuminwerte in den ersten drei Monaten an und blieben anschließend während des gesamten Studienzeitraums konstant. Es gab keine Unterschiede in den Lebertestwerten zwischen Personen mit oder ohne CF-bedingter Lebererkrankung. [146] Mit einem anderen Ansatz beobachteten Wood et al. eine potenziell höhere Inzidenz von erhöhten Transaminasen bei CF-Patient:innen unter der ETI-Therapie, allerdings führte dies nicht zum Absetzen der Therapie. [158]

In einer Studie von Keating et al. traten erhöhte Aminotransferasewerte, die den dreifachen oberen Grenzwert überstiegen, bei 8% der CF-Patient:innen auf. Erhöhte Bilirubinwerte, die den zweifachen oberen Grenzwert überstiegen, traten bei 3% der Patient:innen auf. Die Verabreichung der Dreifachkombination wurde bei einer

Patient:in wegen erhöhter ALT-, AST- und CK-Werte und Myopathie sowie bei einer anderen Patient:in wegen erhöhter Bilirubinwerte abgebrochen. [74, 76]

Bei dem Laborwert HbA1c zeigte sich in unserer Studie ein leichter Anstieg nach dreimonatiger Modulatortherapie, welcher jedoch nicht statistisch signifikant ist. In den meisten Studien konnte eine leichte Reduktion des HbA1c-Wertes unter der ETI-Therapie nachgewiesen werden. [74, 114, 115] Allerdings lies sich in diversen Studien bisher kein gesicherter Einfluss der CFTR-Modulatortherapie auf den Glucosstoffwechsel nachweisen. [29, 147, 148] Aufgrund einer multifaktoriellen Abhängigkeit des HbA1c-Wertes, der recht kurzen Einnahmedauer von drei Monaten sowie der geringen Anzahl an Proband:innen, bei welchen der HbA1c-Wert bestimmt wurde (n=16), könnte es sein, dass unser Ergebnis hier von den Untersuchungsergebnissen der anderen Studien abweicht. Es sollten weitere Langzeitbeobachtungen abgewartet werden, diese werden bereits in groß angelegten Multicenterstudien durchgeführt. [147, 167]

Der genaue Mechanismus der CFRD und die Rolle der Therapie mit CFTR-Modulatoren in der Pathophysiologie der CFRD sind noch nicht genau definiert. Es ist bekannt, dass die CFRD durch eine Störung der Insulinsekretion verursacht wird. Obwohl CFTR-Protein in α - und β -Zellen der Bauchspeicheldrüse nachgewiesen wird, was auf eine Rolle bei der Insulinsekretion hindeutet, wurde dieser Befund nicht von allen Studien bestätigt. Tatsächlich wurde in menschlichen Inselzellen nur eine minimale CFTR-mRNA-Expression und ein minimales CFTR-Protein gefunden. Die Wirkung von CFTR-Modulatoren auf die CFRD scheint indirekt zu sein; die CFTR-Wiederherstellung könnte die systemische und lokale Entzündung der Inselzellen verringern und infolgedessen die Funktion der Inselzellen und die Insulinempfindlichkeit verbessern. [74]

Eine von Petersen et al. durchgeführte retrospektive Beobachtungsstudie zeigte unter anderem einen Rückgang des Blutzuckers und des HbA1c bei CF-Patient:innen ohne CFRD nach einer durchschnittlichen ETI-Therapiedauer von 12 Monaten. [114]

Korten et al. führten eine Beobachtungs-Pilotstudie mit 16 Mukoviszidose-Patient:innen ≥ 12 Jahre mit mindestens einem Phe508del-Allel und ohne bekannte CFRD durch, bei denen sie einen oralen Glukosetoleranztest (OGTT) vor und 4 bis 6 Wochen nach Beginn der ELX/TEZ/IVA-Behandlung durchführten. Die Area under the Curve (AUC) war nach Beginn der ELX/TEZ/IVA-Behandlung für Blutzucker und Blutinsulin niedriger ($p < 0,008$ bzw. $p < 0,02$). Beim HbA1c-Wert gab es unter der Dreifach-Kombinationstherapie keinen Unterschied. [74, 82]

Piona et al. führten eine prospektive Beobachtungsstudie mit 21 Mukoviszidose-Patient:innen im Alter von ≥ 6 Jahren durch, um die β -Zellfunktion, die Insulin-Clearance und die Insulinsensitivität nach der Behandlung

mit CFTR-Modulatoren zu bewerten. Bei insgesamt fünf der 21 Patient:innen, die mindestens ein Phe508del-Allel und eine schwere Lungenerkrankung ($FEV1 < 40\%$) aufwiesen, wurde 1-12 Wochen vor und 12-18 Monate nach der ELX/TEZ/IVA-Behandlung ein OGTT durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten keine signifikante Veränderung der β -Zell-DC, des PC, der Insulin-Clearance und der Insulinsensitivität nach der Dreifachtherapie. Nur der HbA1c-Wert wurde bei diesen Patient:innen signifikant gesenkt ($p = 0,04$). [74, 115]

4.4 Limitationen

Bei der in dieser Arbeit retrospektiv durchgeführten Datenerhebung finden sich einige Limitationen. In den Zulassungsstudien wurden teilweise bei den teilnehmenden Patient:innen alle zuvor eingenommenen CFTR-Modulatoren 4 Wochen vor Studienbeginn abgesetzt („Wash-out“-Phase), gefolgt von einer 4 wöchigen Vorbehandlungsphase mit Tezacaftor und Ivacaftor. Auf eine solche „Wash-out“-Phase oder standardisierte Vorbehandlungsphase wurde bei unseren Patient:innen verzichtet, wodurch die Vergleichbarkeit zu den Zulassungsstudien etwas einschränkt ist. [65, 147]

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine zweizeitige Datenerhebung, welche einen ersten Überblick über die Wirkung der Modulatorkombination Kaftrio® auf den klinischen Phänotyp gibt. Da es sich bei dieser Arbeit um eine Beobachtungsstudie handelt, bei welcher eine retrospektive Datenerhebung durchgeführt wurde, können mögliche Kausalzusammenhänge vermutet, jedoch nicht mit endgültiger Sicherheit nachgewiesen werden. [40, 41, 165] In Beobachtungsstudien wird die kausale Zuordnung von Einfluss- und Zielgröße meist richtig bestimmt, jedoch die Größe des Behandlungseffektes oft überschätzt sowie die Nebenwirkungen von Behandlungen eher unterschätzt. [41, 165] Zusätzlich kann es zu einer Verzerrung durch Störgrößen (Confounding) kommen, wodurch fehlerhafte Zusammenhänge hergestellt werden können. [40, 165] Bei randomisiert kontrollierten Studien liegt eine deutlich bessere kausale Zuordnung von Einfluss- und Zielgröße mit einer geringeren Anfälligkeit für Verzerrung vor. [165]

Eine weitere Limitation dieser Arbeit stellt die geringe Anzahl an untersuchten Patient:innen ($n = 46$) und der geringe Zeitraum von 3 Monaten zwischen Baseline-Untersuchung (T0) und Follow-Up-Untersuchung (T1) dar. An einer größeren Patientengruppe durchgeführte Langzeitstudien über den Effekt der Modulatorkombination Kaftrio® könnten mehr Gewissheit über die wiederhergestellte CFTR-Funktion, über krankheitsmodulierende Effekte oder Langzeitüberleben der Patient:innen schaffen. Somit wäre eine bessere Einschätzung der Langzeitwirkung gegeben. Auch könnte die Durchführung einer Multicenterstudie an einem größeren Patientenkollektiv sinnvoll sein.

Allerdings geht aus den Zulassungsstudien hervor, dass der größte Effekt der Modulatorkombination Kaftrio® auf die Lungenfunktion und Schweiß-Chlorid-Konzentration bereits nach 15 Tagen auftritt. [65, 147] Da alle eingeschlossenen Daten der Patient:innen mit einer Behandlungszeit von drei Monaten einhergehen, sollte also

ein ausreichender Effekt nachgewiesen werden können. Eine Ausnahme stellt dabei der BMI dar, hier zeigte sich in den Zulassungsstudien erst nach sechsmonatiger Einnahme ein deutlicher Anstieg. [100, 147] Da bei unseren Patient:innen bereits nach drei Monaten dieser Effekt nachweisbar war, welcher auch von der Höhe vergleichbar mit den Zulassungsstudien war, wäre diesbezüglich eine Nachuntersuchung sinnvoll.

Des Weiteren wurde bei der Beurteilung des Therapieeffekts der Modulatorkombination Kaftrio® in dieser Arbeit keine Placebo-Patientengruppe untersucht, wodurch statistisch betrachtet keine signifikante Aussage bezüglich des positiven Effekts der Modulatorkombination Kaftrio® getroffen werden kann. Jedoch konnte in placebokontrollierten Studien mit ähnlicher Patientenpopulation die Effektivität der ETI-Therapie nachgewiesen werden. [9, 65, 100]

Lediglich bei der Untersuchung der morphologischen Veränderungen des bronchopulmonalen System anhand von Röntgen-Thorax-Aufnahmen wurde durch das Heranziehen des Zeitpunktes T-1 bis T0 quasi eine unbehandelte Kontrollgruppe geschaffen.

Das Konzept wurde an einem Patientenkollektiv ab 12 Jahren angewandt, weswegen nicht mit Sicherheit gefolgert werden kann, ob die Ergebnisse auch auf Patient:innen unter 12 Jahren übertragbar sind. Inzwischen konnte allerdings in Zulassungsstudien gezeigt werden, dass für Patient:innen ab 2 Jahren eine gute Wirksamkeit des Medikaments Kaftrio® gewährleistet ist. [59, 161]

Eine weitere potenzielle Einschränkung dieser Studien besteht darin, dass Patient:innen aus Minderheitengruppen mit geringerer Wahrscheinlichkeit berücksichtigt wurden, da die F508del-CFTR-Mutation, die im Mittelpunkt dieser Studie stand, in diesen Bevölkerungsgruppen seltener vorkommt. [58, 161]

Die aufgeführten Limitationen müssen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Dennoch können die erhobenen Daten als aussagekräftig eingestuft werden.

4.5 Fazit und Implikation der Forschungsergebnisse in die Praxis

Zusammenfassend ließen sich in unserer retrospektiven Datenerhebung die in den klinischen Zulassungsstudien bereits dargestellten positiven Effekte auf die Lungenfunktion, Stabilisierung des Ernährungsstatus (BMI) sowie eine deutliche Reduktion der Schweiß-Chlorid-Konzentration bestätigen. [147] Zusätzlich konnte in dieser Arbeit bei allen Patient:innen eine signifikante Besserung der pathologischen Röntgenveränderungen mit einem Abfall des mittleren mCNS unter ELX/TEZ/IVA nachgewiesen werden.

Durch die Ergebnisse dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass es nicht nur einen Biomarker gibt, welcher den Therapieeffekt der Modulatorkombination Kaftrio® nachweist. Neben der Lungenfunktion, dem BMI und

der Schweiß-Chlorid-Konzentration kann auch die Erfassung der Röntgen-Thorax-Veränderungen anhand des mCNS ein geeigneter Biomarker zur Beurteilung des Therapieeffekts der Modulatorkombination Kaftrio® sein.

Trotz der häufig etwas geringeren diagnostischen Aussagekraft von Röntgen-Thorax-Aufnahmen im Vergleich zu CT oder MRT kann die Röntgen-Thorax-Aufnahme aufgrund ihrer ubiquitären Verfügbarkeit und der relativ schnellen und einfachen Durchführbarkeit einen hohen Stellenwert bei der Detektion des Therapieeffekts der Modulatorkombination Kaftrio® einnehmen. Zusätzlich liegt bei der Röntgenuntersuchung eine gute Reproduzierbarkeit der Methode vor. Beim mCNS handelt es sich um ein reliables Messinstrument zur Einordnung der Röntgen-Thorax-Veränderungen. Wie in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, ließ sich bereits nach drei Monaten ETI-Therapie eine signifikante Besserung der pathologischen Röntgenveränderungen mit einem Abfall des mittleren mCNS nachweisen. Daher wäre eine Röntgenuntersuchung, beispielsweise drei Monate nach Behandlungsbeginn, empfehlenswert als Ausgangsbefund für spätere Verlaufskontrollen. Da es im Rahmen der Röntgen-Thorax-Untersuchungen zu einer gewissen Strahlenexposition kommt, sollte grundsätzlich aufgrund der höheren Strahlenempfindlichkeit von Kindern im Vergleich zu Erwachsenen die Indikation für die Durchführung einer Röntgenuntersuchung bei Kindern geprüft werden. Strahlenfreie Bild Diagnostik, wie die MRT, muss als Alternative in Betracht gezogen werden. [124]

Die unter der Modulatorkombination Kaftrio® auftretenden positiven Effekte auf die klinische Symptomatik werden eine Anpassung in der zukünftigen Betreuung und symptomatischen Therapie von CF-Patient:innen erforderlich machen. In einer Studie von Guenther et al. konnte gezeigt werden, dass die Deeskalation der symptomatischen Basistherapie bei CF-Patient:innen, die eine ETI-Therapie erhielten, der Beibehaltung aller unterstützenden Therapien nicht unterlegen war. [64] Dies deutet darauf hin, dass Medikamente der symptomatischen Basistherapie im Rahmen eines Deeskalationsalgorithmus abgesetzt werden könnten, was die Medikamentenbelastung und -kosten verringern und die Lebensqualität erhöhen könnte. [64] Bei der SIMPLIFY-Studie handelt es sich um die größte multizentrische, randomisiert, kontrollierte Studie, welche aktuell das Absetzen bestimmter symptomatischer Basistherapeutika unter der ETI-Therapie prüft. [95] Allerdings sollte die symptomatische Basistherapie nicht vollständig abgesetzt werden, eine individuelle Anpassung könnte sinnvoll sein.

Durch die Besserung der Lungenfunktion und den damit verbundenen Zugewinn an Lebensqualität könnte es zu einer nachlassenden Compliance bezüglich der weiterhin notwendigen symptomatischen Basistherapien und regelmäßigen ärztlichen Betreuung kommen. [147]

Durch die Besserung des Ernährungsstatus könnte es zu einer deutlichen Gewichtszunahme bis hin zum Übergewicht kommen. Daher sollte in Zukunft ein Umdenken bezüglich der Ernährungsgewohnheiten bei CF-Patient:innen stattfinden, beispielsweise werden hochkalorische Trinknahrungen kaum mehr notwendig sein um

den Kalorienbedarf zu decken. Auch könnten mögliche Spätfolgen durch eine Gewichtszunahme, wie kardiovaskuläre Komplikationen, in Zukunft eine größere Rolle spielen.

Verschiedene klinische Studien haben gezeigt, dass die ETI-Therapie nicht nur kurzfristig sondern auch langfristig (bis zu 2 Jahre Nachbeobachtung) zu einer deutlichen Verbesserung der Lungenfunktion und des Ernährungszustands führt. [97] In der Mukoviszidose-Ambulanz der Universitäts-Kinderklinik des Klinikums Oldenburg konnten aufgrund der positiven Effekte der Modulatorkombination Kaftrio® auf die Lungenfunktion zwei CF-Patient:innen von der Transplantationsliste genommen werden. In einer von Bermingham et al. durchgeführten Studie standen von ursprünglich 33 für eine Lungentransplantation gelisteten CF-Patient:innen nach sechs Monaten ETI-Therapie nur noch 14 auf der Liste. [16]

Miller et al. nutzten die nationalen Forschungsdatenbanken der USA, die Informationen über mehr als 30 Millionen Personen enthalten, um die potenziellen Auswirkungen der ETI-Therapie auf Krankenhausaufenthalte zu bewerten. Die Ergebnisse wiesen auf einen signifikanten Rückgang der Zahl der Krankenhausaufenthalte, der infektionsbedingten Besuche, des Antibiotikaverbrauchs und der allgemeinen Krankenhausbesuche bei CF-Patient:innen mit ETI-Therapie hin. [102]

Die CFTR-Modular-Therapie ist nur ein Teil der CF-Therapie. Der Gesamterfolg wird davon abhängig sein, den Patient:innen zu vermitteln, dass für den Erfolg der Behandlung neben der Kaftrio®-Therapie auch alle anderen Behandlungsbausteine eingebunden bleiben müssen. Aufgrund einer höheren Lebenserwartung bei CF-Patient:innen durch die ETI-Therapie muss in Zukunft verstärkt auf mögliche CF-assoziierte und CF-unabhängige Begleiterkrankungen geachtet werden. [147]

Aufgrund der sehr vielversprechenden Ergebnisse unter der Modulatorkombination Kaftrio® erfolgte im November 2023 die Zulassung des Medikaments für Patient:innen ab 2 Jahren, damit diese bereits frühzeitig von der gebesserten CFTR-Funktion profitieren können. Ziel hierbei ist die Stabilisierung der häufig in der Kindheit noch guten pulmonalen Situation. [12, 59]

Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um die Auswirkungen der ETI-Therapie auf die Wechselwirkungsprofile von Medikamenten, die Eradikation verschiedener mikrobieller Infektionen, Fruchtbarkeit/Schwangerschaft, Krankenhausaufenthalte, Transplantationen und die psychische Gesundheit zu verstehen. Da die ETI-Therapie die Physiologie der betroffenen Organe nicht vollständig normalisiert und den Gewebeumbau nicht rückgängig macht, ist zu erwarten, dass ein früher Beginn der ETI-Therapie schwere Gewebeschäden verhindern könnte, was zu einem viel gesünderen und längeren Leben der CF-Patient:innen führen könnte.

5 Schlussfolgerung

Bei der Therapie der zystischen Fibrose (CF) wurden in den letzten vier Jahrzehnten bedeutende Fortschritte erzielt, wobei die jüngste Entwicklung der CFTR-Modulatoren (CF Transmembrane Conductance Regulator) wahrscheinlich der wichtigste Schritt war. Diese stellt einen Meilenstein in der CF-Therapie dar.

Ivacaftor wurde als erster CFTR-Verstärker für G551D und andere Klasse III und IV Mutationen 2012 in Deutschland zugelassen. Er führte zu einer deutlichen Verbesserung der FEV₁. [171] 2015 wurde die Kombinationstherapie aus Lumacaftor und Ivacaftor für F508del homozygote Patient:innen zugelassen. Diese führte zu einer Verbesserung der CFTR-Funktion auf ca. 10-20% der normalen Aktivität. [171] Es folgte die Kombinationstherapie aus Tezacaftor und Ivacaftor für F508del homozygote Patient:innen. Diese Kombinationstherapie zeigte weniger Nebenwirkungen bei einem vergleichbaren therapeutischen Effekt mit Lumacaftor und Ivacaftor. [171] Die derzeit wirksamste Therapie, die für die Mehrheit der Menschen mit Mukoviszidose zugelassen ist, ist die Dreifachkombination der beiden CFTR-Korrektoren Elexacaftor (ELX) und Tezacaftor (TEZ) und des Potenzierers Ivacaftor (IVA). Diese wurde 2020 in Deutschland für CF-Patient:innen mit mindestens einem Phe508del-Allel zugelassen, im Jahr 2022 erhielt das Medikament eine Zulassungserweiterung für Kinder ab sechs Jahren, im Jahr 2023 wurde das Medikament für Kinder ab zwei Jahren zugelassen. [169, 170]

Mit der Zulassung von Kaftrio® für CF-Patient:innen steht neben der etablierten symptomatischen Therapie eine sehr vielversprechende, kausale Therapieoption zur Behandlung von Mukoviszidose von > 90% aller CF-Patient:innen zur Verfügung. [74] Verschiedene klinische Studien haben gezeigt, dass die ETI-Therapie nicht nur kurzfristig, sondern auch langfristig zu erheblichen Verbesserungen der Lungenfunktion, des Ernährungszustands, der Lebensqualität und anderer Parameter führt. [74] Sogar Patient:innen mit fortgeschrittener Lungenerkrankung können von der ELX/TEZ/IVA-Behandlung profitieren, und viele wurden von der Warteliste für eine Lungentransplantation gestrichen. Es ist auch erwiesen, dass diese neue Dreifach-CFTR-Behandlung gut vertragen wird und ein günstiges Sicherheitsprofil aufweist. [74] Weitere Studien sind erforderlich, um die Auswirkungen dieser Behandlung auf die übrigen Mukoviszidose-Manifestationen (z. B. Blutzuckerstatus, Pankreasinsuffizienz, Fruchtbarkeit) zu ermitteln. Da dieser neue CFTR-Modulator bei Patient:innen mit Phe508del-Mutationen hochwirksam ist, stellt sich die Frage, ob er auch bei Patient:innen mit seltenen CFTR-Mutationen eingesetzt werden könnte, die aktuell keine Indikation für eine CFTR-Modulator-Behandlung haben. Zu dieser Thematik werden derzeit Studien durchgeführt. [74]

6 Zusammenfassung / Summary

Zusammenfassung:

Bei Mukoviszidose handelt es sich um eine monogenetische Stoffwechselerkrankung, welche auf einer Funktionsstörung des CFTR-Proteins beruht. Dieser Defekt führt zu einer gestörten mukoziliären Clearance der Atemwege, daraus resultieren Sekretretentionen und eine konsekutive chronische Entzündung der Bronchien. Die CFTR-Modulatorkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) verbessert das klinische Outcome bei Patient:innen mit Mukoviszidose. Im August 2020 wurde in Deutschland die Triple-Kombination ELX/TEZ/IVA zur Behandlung von Patient:innen mit Mukoviszidose (Zystische Fibrose), die mindestens eine F508 del-Mutation aufweisen, zugelassen. Zur Evaluation der Wirkeffekte dieses sehr teuren Medikaments – auch zur Rechtfertigung gegenüber den Kostenträgern – wurden bei allen behandelten Patient:innen unseres Zentrums verschiedene Parameter im Verlauf gemessen und eine Röntgen-Thorax-Aufnahme nach dreimonatiger Modulatortherapie durchgeführt. Alle Patient:innen zeigten innerhalb von drei Monaten unter ELX/TEZ/IVA eine signifikante Besserung der pathologischen Röntgenveränderungen mit einem Abfall des mittleren modifizierten Chrispin-Norman-Scores, wohingegen noch im Jahr vorher erwartungsgemäß ein leichter Anstieg des mCNS festzustellen war. Eine Röntgenuntersuchung, z.B. 3 Monate nach Behandlungsbeginn, ist demnach empfehlenswert als Ausgangsbefund für spätere Verlaufskontrollen. Durch die mit dem Intraklassenkorrelationskoeffizienten berechnete Interobserver-Reliabilität zwischen drei Radiolog:innen (Oldenburg/Hannover/Bonn) konnte gezeigt werden, dass es sich bei dem mCNS um einen validen Score handelt. Zusätzlich ließen sich in unserer retrospektiven Datenerhebung die in den klinischen Zulassungsstudien bereits dargestellten positiven Effekte auf die Lungenfunktion, Stabilisierung des Ernährungsstatus (BMI) sowie eine deutliche Reduktion der Schweißchloridkonzentration bestätigen. Keine Korrelation konnte gezeigt werden zwischen Geschlecht, Genetik, Lungenfunktionsparametern, BMI, CFQ-R und der Schweißchloridkonzentration mit den radiologischen Veränderungen. Es scheinen somit alle Patient:innen gleichermaßen von der ETI-Therapie zu profitieren. Eine moderate Korrelation wurde gefunden zwischen dem Alter und der Änderung des mCNS unter ELX/TEZ/IVA, allerdings zeigte sich hier eine große Schwankung der Daten. Anhand dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass neben der Lungenfunktion, dem BMI und der Schweißchloridkonzentration auch die Erfassung der Röntgen-Thorax-Veränderungen anhand des modifizierten Chrispin-Norman-Scores ein geeigneter Biomarker zur Beurteilung des Therapieeffekts der Modulatorkombination Kaftrio® ist.

Summary:

Cystic fibrosis is a monogenetic metabolic disease that is based on a functional disorder of the CFTR protein. This defect leads to impaired mucociliary clearance of the airways, resulting in secretion retention and consecutive chronic inflammation of the bronchi. The CFTR modulator combination elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) improves the clinical outcome and sweat chloride concentration in patients with cystic fibrosis. In August 2020, the triple combination ELX/TEZ/IVA was approved in Germany for the treatment of patients with cystic fibrosis who have at least one F508 del mutation.

To evaluate the efficiency of this quiet expensive drug - also to justify it to the ones who bear the costs - various parameters were measured during the course of all patients treated at our center, in addition a chest X-ray was performed after three months of treatment. Within three months of ELX/TEZ/IVA, all patients showed a significant improvement in pathological X-ray changes with a decrease in mean modified Chrispin-Norman, whereas a slight increase in modified Chrispin-Norman had been observed in the previous year, as expected. An X-ray examination, e.g. 3 months after start of treatment, is recommended as a baseline finding for subsequent follow-up checks. The interobserver reliability between three radiologists (Oldenburg/Hanover/Bonn) calculated with the intraclass correlation coefficient showed that the mCNS is a valid score.

In addition, our retrospective data collection confirmed the positive effects on lung function, stabilization of nutritional status (BMI) and a significant reduction in sweat chloride concentration as already described in the clinical approval studies. No correlation could be shown between gender, genetics, lung function parameters, BMI, CFQ-R and sweat chloride concentration with the radiological changes. Thus, all patients seem to benefit equally from ETI therapy. A moderate correlation was found between age and the change in mCNS under ELX/TEZ/IVA, although there was a large variation in the data.

This study was able to show that, in addition to lung function, BMI and sweat chloride concentration, the recording of chest X-ray changes using the modified Chrispin-Norman score is a suitable biomarker for assessing the therapeutic effect of the Kaftrio® modulator combination.

7 Literaturverzeichnis

- [1] American Psychological Association. (2013). APA Manual 6th ed (Publication manual of the American Psychological Association) (6th ed.). Washington, DC: American Psychological Association.
- [2] A phase 3 study of VX-445 combination therapy in subjects with cystic fibrosis heterozygous for the F508del mutation and a minimal function mutation (F/MF). (2020). Accessed: May 5, 2021: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525444>.
- [3] Arakawa H, Webb WR. Air trapping on expiratory high-resolution CT scans in the absence of inspiratory scan abnormalities: correlation with pulmonary function tests and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170:1349-1353.
- [4] Aristo Pharma GmbH: Fachinformation - Retinol. ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH, abgerufen am 03.02.2025.
- [5] A study of VX-445 combination therapy in CF subjects homozygous for F508del (F/F) . (2020). Accessed: May 5, 2021: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525548>.
- [6] AWMF-Leitlinie, S3-Leitlinie CFTR-Modulatortherapie bei Mukoviszidose – Living Guideline, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-026>, abgerufen am 04.02.2025.
- [7] Bacalhau M, Camargo M, Magalhães-Ghiotto GAV, Drumond S, Castelletti CHM, Lopes-Pacheco M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator Drugs for Cystic Fibrosis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Mar 8;16(3):410. doi: 10.3390/ph16030410. PMID: 36986509; PMCID: PMC10053019.
- [8] Barben J, Casaulta C, Spinass R, Schoni MH. Sweat testing practice in Swiss hospitals. *Swiss Med Wkly*. 2007;137:192-8.
- [9] Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, McBennett KA, McKone EF, Ramsey BW, Sutharsan S, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Ahluwalia N, Jun LS, Moskowitz SM, Prieto-Centurion V, Tian S, Waltz D, Xuan F, Zhang Y, Rowe SM, Polineni D; VX18-445-104 Study Group. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):815-825. doi: 10.1056/NEJMoa2100665. PMID: 34437784; PMCID: PMC8982185.
- [10] Bear CE: A therapy for most with cystic fibrosis. *Cell*. 2020, 180:211. 10.1016/j.cell.2019.12.032.
- [11] Bec R, Reynaud-Gaubert M, Arnaud F, Naud R, Dufeu N, Di Bisceglie M, Coiffard B, Gaubert JY, Bermudez J, Habert P. Chest computed tomography improvement in patients with cystic fibrosis treated with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: Early report. *Eur J Radiol*. 2022 Sep;154:110421. doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110421. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35772339.
- [12] Benden C., Wallis C., Owens C.M., Ridout D.A., Dinwiddie R. (2005). The Chrispin-Norman score in cystic fibrosis: doing away with the lateral view. *European Respiratory Journal*, 26: 894-897; DOI

10.1183/09031936.05.00059105.

[13] Benutzermanual für den Fragebogen zur Lebensqualität bei Mukoviszidose. Fragebogen für 14-18 Jährige (CFQ14+R) und Fragebogen für Erwachsene (CFQ18+R). Revidierte Version 2004.

[14] Bergin CJ, Glover GM, Pauly J. Magnetic resonance imaging of lung parenchyma. *J Thorac Imaging*, 1993. 8(1): 12-17.

[15] Bergin CJ, Pauly JM, Macovski A. Lung parenchyma: projection reconstruction MR imaging. *Radiology*, 1991. 179(3): 777-781.

[16] Bermingham et al. Short-term effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on lung function and transplant planning in cystic fibrosis patients with advanced lung disease. *J Cyst Fibros*. 2021 Sep;20(5):768-771. doi: 10.1016/j.jcf.2021.05.009. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34162524.

[17] Bompadre et al.: Mechanism of G551D-CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) Potentiation by a High Affinity ATP Analog. In: *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY*. Band: 283, Nummer: 9, 2008, doi: 10.1074/jbc.M709417200.

[18] Bonnel AS, Song SM, Kesavarju K, et al. Quantitative air-trapping analysis in children with mild cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38:396-405.

[19] Brasfield D, Hicks G, Soong S, Tiller RE (1979) The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatrics* 63:24–29.

[20] Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High- resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr* 2004; 145:32-38.

[21] Brody AS, Tiddens HA, Castile RG, et al. Computed tomography in the evaluation of cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. 172(10): 1246-1252.

[22] Burgel PR, Durieu I, Chiron R, Ramel S, Danner-Boucher I, Prevotat A, Grenet D, Marguet C, Reynaud-Gaubert M, Macey J, Mely L, Fanton A, Quetant S, Lemonnier L, Paillasseur JL, Da Silva J, Martin C; French Cystic Fibrosis Reference Network Study Group. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jul 1;204(1):64-73. doi: 10.1164/rccm.202011-4153OC. PMID: 33600738.

[23] Carnovale V, Iacotucci P, Terlizzi V, Colangelo C, Ferrillo L, Pepe A, Francalanci M, Taccetti G, Buonaurio S, Celardo A, Salvadori L, Marsicovetere G, D'Andria M, Ferrara N, Salvatore D. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for the F508delMutation and Advanced Lung Disease: A 48-Week Observational Study. *J Clin Med*. 2022 Feb 16;11(4):1021. doi: 10.3390/jcm11041021. PMID: 35207295; PMCID: PMC8876133.

[24] Chambers, J. M. (1983). *Graphical methods for data analysis*. Belmont, CA: Wadsworth International Group.

[25] Chrispin A.R., Norman A.P. (1974). *The systematic evaluation of the chest radiograph in cystic fibrosis*.

Pediatric Radiology, 2:101-105. doi: 10.1007/BF01314939. PMID: 15822331.

- [26] Cicchetti, Domeniv V (1994). „Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology“. *Psychological Assessment*. 6 (4): 284-290.
- [27] CLSI. Sweat Testing: Sample Collection and Quantitative Chloride Analysis. Approved Guideline – Third Edition. CLSI document C34-A3. Wayne, PA, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
- [28] Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates.
- [29] Colombo C, Foppiani A, Bisogno A et al. (2021) Lumacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis: effects on glucose metabolism and insulin secretion. *J Endocrinol Invest*. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01525-4>.
- [30] Conway SP, Pond MN, Bowler I, Smith DL, Simmonds EJ, Joanes DN, Hambleton G, Hiller EJ, Stableforth DE, Weller P et al. (1994) The chest radiograph in cystic fibrosis: a new scoring system compared with the Chrispin-Norman and Brasfield scores. *Thorax* 49(9):860-862.
- [31] C. U. Lowe, C. D. May, S. C. Reed: Fibrosis of the pancreas in infants and children; a statistical study of clinical and hereditary features. In: *American journal of diseases of children*. Band 78, Nummer 3, September 1949, S. 349–374, doi:10.1001/archpedi.1949.02030050362008, PMID 18138931.
- [32] Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, Horsley A, Mall MA, McKone EF, Plant BJ, Prais D, Ramsey BW, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Uluer A, McKee CM, Robertson S, Shilling RA, Simard C, Van Goor F, Waltz D, Xuan F, Young T, Rowe SM; VX16-659-101 Study Group. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 2018 Oct 25;379(17):1599-1611. doi: 10.1056/NEJMoa1807119. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30334693; PMCID: PMC6277022.
- [33] Davies JC, Wainwright CE, Sawicki GS, Higgins MN, Campbell D, Harris C, Panorchan P, Haseltine E, Tian S, Rosenfeld M (2021) Ivacaftor in infants aged 4 to <12 months with cystic fibrosis and a gating mutation. Results of a two-part phase 3 clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 203(5):585–593.
- [34] De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C., Cuppens H, Dodge J, Sinaasappel M (2006): Cystic fibrosis: Terminology and diagnostic algorithms. In: *Thorax* 61 (7), S. 627-635.
- [35] De Jong P.A., Achterberg J.A., Kessels O.A., van Ginneken B., Hogeweg L., Beek F.J., Terheggen-Lagro S.W. (2011). Modified Chrispin-Norman chest radiography score for cystic fibrosis: observer agreement and correlation with lung function. *European radiology*, 21 (4), 722-729.
- [36] De Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J*, 2004. 23(1): 93-97.
- [37] Demirkazik FB, Ariyurek OM, Ozcelik U, Gocmen A, Hassanabad HK, Kiper N. High resolution CT in children with cystic fibrosis: correlation with pulmonary functions and radiographic scores. *Eur J Radiol*, 2001. 37(1): 54-59.
- [38] D. H. Andersen: Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. In: *American Journal of Diseases of Children*. Band 56, 1938, S. 344–399.

- [39] DiMango E, Overdevest J, Keating C, Francis SF, Dansky D, Gudis D. Effect of highly effective modulator treatment on sinonasal symptoms in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2021 May;20(3):460-463. doi: 10.1016/j.jcf.2020.07.002. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32694034.
- [40] D. I. Sessler, P. B. Imrey: Clinical Research Methodology 1: Study Designs and Methodologic Sources of Error. In: *Anesthesia and analgesia*. Band 121, Nummer 4, Oktober 2015, S. 1034–1042, doi:10.1213/ANE.0000000000000815.
- [41] D. I. Sessler, P. B. Imrey: Clinical Research Methodology 2: Observational Clinical Research. In: *Anesthesia and analgesia*. Band 121, Nummer 4, 2015, S. 1043–1051, doi:10.1213/ANE.0000000000000861.
- [42] Dorfman et al.: Cystic Fibrosis Mutation Database. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html>, abgerufen am 03.02.2025.
- [43] Dorlochter L, Nes H, Fluge G, Rosendahl K. High resolution CT in cystic fibrosis--the contribution of expiratory scans. *Eur J Radiol* 2003; 47:193-198.
- [44] Dukovski et al.: Amplifiers co-translationally enhance CFTR biosynthesis via PCBP1-mediated regulation of CFTR mRNA. In: *Journal of Cystic Fibrosis*. Band: 19, Nummer: 5, 2020, doi: 10.1016/j.jcf.2020.02.006.
- [45] Eichinger M, Puderbach M, Fink C, et al. Contrast-enhanced 3D MRI of lung perfusion in children with cystic fibrosis-initial results. *Eur Radiol*, 2006. 16(10): 2147-2152.
- [46] Eigen et al. Spirometric Pulmonary Function in Healthy Preschool Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Feb. 2000. Volume 163, Issue 3. Pubmed 11254514.
- [47] Elborn: Cystic fibrosis. In: *The Lancet*. Band: 388, Nummer: 10059, 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6.
- [48] Fainardi V, Skenderaj K, Ciuni A, Milanese G, Deolmi M, Longo F, Spaggiari C, Sverzellati N, Esposito S, Pisi G. Structural changes in lung morphology detected by MRI after modulating therapy with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med*. 2023 Sep;216:107328. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107328. Epub 2023 Jun 13. PMID: 37321310.
- [49] Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, Durie PR, Legrys VA, Massie J, Parad RB, Rock MJ, Campbell PW 3rd (2008): Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. In: *J Pediatr* 153 (2), S. 4-14.
- [50] Fauci A, Dietel M (2009): *Harrisons Innere Medizin*. 17. Aufl. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag. S. 1951-1959.
- [51] Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB, Bujan J, Finder J, Lester M, Quittell L, Rosenblatt R, Vender RL, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B; Cystic Fibrosis Foundation, Pulmonary Therapies Committee (2007): Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. In: *Am J Respir Crit Care Med* 176 (10), S. 957-969.

- [52] Fowlkes, E. B. (1987). *A folio of distributions: A collection of theoretical quantite-quantite plots*. New York: M. Dekker.
- [53] Fritz, C. O., Morris, P. E., & Richler, J. J. (2012). Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation. *Journal of Experimental Psychology: General*, 141(1), 2–18. doi:10.1037/a0024338.
- [54] Gancz DW, Cunha MT, Leone C, Rodrigues JC, Adde FV. Quality of life amongst adolescents and young adults with cystic fibrosis: correlations with clinical outcomes. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018 Oct 18;73:e427. doi: 10.6061/clinics/2017/e427. PMID: 30365823; PMCID: PMC6172978.
- [55] Gault R (2002): Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. In: *Pediatr Phys Ther* 14 (3), S. 157-158.
- [56] Gerhard Dockter, Hermann Lindemann: Einleitung und Grundlagen. In: Hermann Lindemann, Burckhardt Tümmler, Gerhard Dockter (Hrsg.): *Mukoviszidose – Zystische Fibrose*. 4. Auflage, Georg Thieme, 2004, ISBN 3-13-138604-5, S. 1–2.
- [57] Ghasemi, A., & Zahediasl, S. (2012). Normality Tests for Statistical Analysis: A Guide for Non-Statisticians. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 10(2), 486–489. doi:10.5812/ijem.3505.
- [58] Gibson LE, Cooke RE (1959): A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. In: *Pediatrics* 23 (3), S. 545-549.
- [59] Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA, McKone E, Ramsey B, Rayment JH, Robinson P, Stehling F, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Ahluwalia N, Chin A, Chu C, Lu M, Niu T, Weinstock T, Ratjen F, Rosenfeld M. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Jul 1;208(1):59-67. doi: 10.1164/rccm.202301-0084OC. PMID: 36921081; PMCID: PMC10870849.
- [60] Goris ML, Zhu HJ, Blankenberg F, Chan F, Robinson TE. An automated approach to quantitative air trapping measurements in mild cystic fibrosis. *Chest* 2003; 123:1655-1663.
- [61] Graeber SY, Renz DM, Stahl M, Pallenberg ST, Sommerburg O, Naehrlich L, Berges J, Dohna M, Ringshausen FC, Doellinger F, Vitzthum C, Röhmel J, Allomba C, Hämmerling S, Barth S, Rückes-Nilges C, Wielpütz MO, Hansen G, Vogel-Claussen J, Tümmler B, Mall MA, Dittrich AM. Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two F508del Alleles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Aug 1;206(3):311-320. doi: 10.1164/rccm.202201-0219OC. PMID: 35536314.
- [62] Green A, Kirk J. Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem* 2007;44:25-34.
- [63] Griese M, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, McKone EF, Polineni D, Quon BS, Ringshausen FC, Taylor-Cousar JL, Withers NJ, Moskowitz SM, Daines CL. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Iva-

- caftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Feb 1;203(3):381-385. doi: 10.1164/rccm.202008-3176LE. PMID: 32969708; PMCID: PMC8020728.
- [64] Guenther EL, McCoy KS, Eisner M, Bai S, Nemastil CJ, Novak KJ, Johnson T, Stephan EM. Impact of chronic medication de-escalation in patients with cystic fibrosis taking elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor: A retrospective review. *J Cyst Fibros.* 2023 Apr 15:S1569-1993(23)00082-6. doi: 10.1016/j.jcf.2023.03.018. Epub ahead of print. PMID: 37069044.
- [65] Heijerman H.G.M., McKone E.F., Downey D.G., Van Braeckel E., Rowe S.M., Tullis E., Mall M.A., Welter J.J., Ramsey B.W., McKee C.M., Marigowda G., Moskowitz S.M., Waltz D., Sosnay P.R., Simard C., Ahluwalia N., Xuan F., Zhang Y., Taylor-Cousar J.L., McCoy K.S. (2019). Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the *F508del* mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 394:1940-48. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32597-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32597-8).
- [66] Helbich TH, Heinz-Peer G, Fleischmann D, et al. Evolution of CT findings in patients with cystic fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*, 1999. 173(1): 81- 88.
- [67] Hirsch FW, Sorge I, Vogel-Claussen J, Roth C, Gräfe D, Päts A, Voskrebenezov A, Anders RM. The current status and further prospects for lung magnetic resonance imaging in pediatric radiology. *Pediatr Radiol.* 2020 May;50(5):734-749. doi: 10.1007/s00247-019-04594-z. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31996938; PMCID: PMC7150663.
- [68] Hoffmann et al.: Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. 4. Auflage Springer 2014, ISBN: 3-642-41865-1.
- [69] Huber DJ, Kobzik L, Melanson G, Adams DF. The detection of inflammation in collapsed lung by alterations in proton nuclear magnetic relaxation times. *Invest Radiol*, 1985. 20(5): 460-464.
- [70] Huda W. Assessment of the problem: pediatric doses in screen-film and digital radiography. *Pediatr Radiol.* 2004 Oct;34 Suppl 3:S173-82; discussion S234-41. doi: 10.1007/s00247-004-1267-8. PMID: 15558259.
- [71] J. Hammermann, M. Claßen, S. Schmidt, J. Bend, M. Ballermann, I. Baumann, W. Bremer, H. Ellemunter, U. Felbor, G. Hahn, H.-E. Heuer, M. Hogardt, S. Junge, B. C. Kahl, A. Koitschev, M. Laaß, S. Loff, H.-J. Mentzel, B. Palm, C. Pfannenstiel, N. Regamey, S. Renner, E. Rietschel, S. Schmitt-Grohe, H. Sitter, U. Smrekar, O. Sommerburg, D. Staab, A.-K. Weber, Ch. Weigand, J. Zerlik, L. Nährlich: S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie; AWMF-Registernummer 026 – 024; Klasse S3, Version vom 6.3.2020.
- [72] J. M. Rommens, M. C. Iannuzzi u. a.: Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. In: *Science*. Band 245, Nummer 4922, September 1989, S. 1059–1065, PMID 2772657.
- [73] J. R. Riordan, J. M. Rommens u. a.: Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. In: *Science*. Band 245, Nummer 4922, September 1989, S. 1066–1073, PMID 2475911.

- [74] Kapouni N, Moustaki M, Douros K, Loukou I. Efficacy and Safety of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Children (Basel)*. 2023 Mar 15;10(3):554. doi: 10.3390/children10030554. PMID: 36980112; PMCID: PMC10047761.
- [75] Kauczor HU, Hast J, Heussel CP, Schlegel J, Mildenerger P, Thelen M. Focal airtrapping at expiratory high-resolution CT: comparison with pulmonary function tests. *Eur Radiol* 2000; 10:1539-1546.
- [76] Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, Ramsey BW, Rowe SM, Sass LA, Tullis E, McKee CM, Moskowitz SM, Robertson S, Savage J, Simard C, Van Goor F, Waltz D, Xuan F, Young T, Taylor-Cousar JL; VX16-445-001 Study Group. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 2018 Oct 25;379(17):1612-1620. doi: 10.1056/NEJMoa1807120. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30334692; PMCID: PMC6289290.
- [77] Kerem E., Conway S., Elborn S., Heijerman H. (2005). Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis*, 4(1):7-26.
- [78] Klimeš F, Voskrebenezv A, Gutberlet M, Speth M, Grimm R, Dohna M, Hansen G, Wacker F, Renz DM, Dittrich AM, Vogel-Claussen J. Effect of CFTR modulator therapy with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on pulmonary ventilation derived by 3D phase-resolved functional lung MRI in cystic fibrosis patients. *Eur Radiol*. 2024 Jan;34(1):80-89. doi: 10.1007/s00330-023-09912-6. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37548691; PMCID: PMC10791851.
- [79] Koletzko et al.: Stuhltests in der pädiatrischen Gastroenterologie. In: *Monatsschr Kinderheilkd*. 2017, doi: 10.1007/s00112-017-0316-y.
- [80] Konstan, Berger: Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: onset and etiology. In: *Pediatr Pulmonol* .. Band: 24, Nummer: 2, 1997, p.137-42; discussion 159-61.
- [81] Koo TK, Li MY (2016). „A Guideline of Selecting and Reporting intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research”. *Journal of Chiropractic Medicine*. 15 (2): 155-63.
- [82] Korten I, Kieninger E, Krueger L, Bullo M, Flück CE, Latzin P, Casaulta C, Boettcher C. Short-Term Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination on Glucose Tolerance in Young People With Cystic Fibrosis-An Observational Pilot Study. *Front Pediatr*. 2022 Apr 21;10:852551. doi: 10.3389/fped.2022.852551. PMID: 35529332; PMCID: PMC9070552.
- [83] Lakens, D. (2013). Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Frontiers in psychology*, 4, 863. doi:10.3389/fpsyg.2013.00863.
- [84] LeGrys VA, Wood RE. Incidence and implications of false-negative sweat test reports in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1988;4:169-72.
- [85] Lemke et al.: Klinische Diagnose einer Mukoviszidose bei falsch-negativem Mukoviszidoseneugeborenencreening. In: *Monatsschr Kinderheilkd*. 2017, doi: 10.1007/s00112-017-0344-7.
- [86] Leutner C, Schild H. [MRI of the lung parenchyma]. *Rofo*, 2001. 173(3): 168-175.

- [87] Ley-Zaporozhan J. Thoraxbildgebung bei zystischer Fibrose: Radiographie [Thoracic imaging in cystic fibrosis: Radiography]. *Radiologe*. 2020 Sep;60(9):802-812. German. doi: 10.1007/s00117-020-00735-w. PMID: 32816050.
- [88] Lopes-Pacheco: CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. In: *Frontiers in Pharmacology*. Band: 10, 2020, doi: 10.3389/fphar.2019.01662.
- [89] Lumley, T., Diehr, P., Emerson, S., & Chen, L. (2002). The importance of the normality assumption in large public health data sets. *Annual review of public health*, 23(1), 151-169.
- [90] Macconi L, Galici V, Di Maurizio M, Rossi E, Taccetti G, Terlizzi V. Early Effects of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor Therapy on Magnetic Resonance Imaging in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Lung Disease. *J Clin Med*. 2022 Jul 22;11(15):4277. doi: 10.3390/jcm11154277. PMID: 35893365; PMCID: PMC9331995.
- [91] Macklem PT. The physiology of small airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 May;157(5 Pt 2): S181-3. doi: 10.1164/ajrccm.157.5.rsaa-2. PMID: 9606316.
- [92] Mainz JG, Zagoya C, Polte L, Naehrlich L, Sasse L, Eickmeier O, Smaczny C, Barucha A, Bechinger L, Duckstein F, Kurzidim L, Eschenhagen P, Caley L, Peckham D, Schwarz C. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor Treatment Reduces Abdominal Symptoms in Cystic Fibrosis-Early results Obtained With the CF-Specific CFAbd-Score. *Front Pharmacol*. 2022 Jun 3;13:877118. doi: 10.3389/fphar.2022.877118. Erratum in: *Front Pharmacol*. 2023 May 03;14:1207356. PMID: 35721187; PMCID: PMC9203829.
- [93] Mall: ENaC inhibition in cystic fibrosis: potential role in the new era of CFTR modulator therapies. In: *European Respiratory Journal*. Band: 56, Nummer: 6, 2020, doi: 10.1183/13993003.00946-2020.
- [94] Matthew D.J., Warner J.O., Chrispin A.R., Norman A.P. (1977). The relationship between chest radiographic scores and respiratory function tests in children with cystic fibrosis. *Pediatric Radiology*, 5:198-200.
- [95] Mayer-Hamblett N, Nichols DP, Odem-Davis K, Riekert KA, Sawicki GS, Donaldson SH, Ratjen F, Konstan MW, Simon N, Rosenbluth DB, Retsch-Bogart G, Clancy JP, VanDalfsen JM, Buckingham R, Gifford AH. Evaluating the Impact of Stopping Chronic Therapies after Modulator Drug Therapy in Cystic Fibrosis: The SIMPLIFY Clinical Trial Study Design. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 Aug;18(8):1397-1405. doi: 10.1513/AnnalsATS.202010-1336SD. PMID: 33465316; PMCID: PMC8513667.
- [96] Mayo JR, MacKay A, Muller NL. MR imaging of the lungs: value of short TE spin-echo pulse sequences. *AJR Am J Roentgenol*, 1992. 159(5): 951-956.
- [97] McCoy KS, Blind J, Johnson T, Olson P, Raterman L, Bai S, Eisner M, Sheikh SI, Druhan S, Young C, Pasley K. Clinical change 2 years from start of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in severe cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2023 Apr;58(4):1178-1184. doi: 10.1002/ppul.26318. Epub 2023 Jan 27. PMID: 36650567.
- [98] McGarry ME, McColley SA. Cystic fibrosis patients of minority race and ethnicity less likely eligible for CFTR modulators based on CFTR genotype. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Jun;56(6):1496-1503. doi: 10.1002/ppul.25285. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33470563; PMCID: PMC8137541.

- [99] Mettler FA, Jr., Wiest PW, Locken JA, Kelsey CA. CT scanning: patterns of use and dose. *J Radiol Prot*, 2000. 20(4): 353-359.
- [100] Middleton P.G., Mall M.A., Drevinek P., Lands L.C., McKone E.F., Polineni D., Ramsey B.W., Taylor-Cousar J.L., Tullis E., Vermeulen F., Marigowda G., McKee C.M., Moskowitz S.M., Nair N., Savage J., Simard C., Tian S., Waltz D., Xuan F., Rowe S.M., Jain R. (2019). Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *New England Journal of Medicine*, 381:1809-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1908639.
- [101] Migliorisi G, Collura M, Ficili F, Pensabene T, Bongiorno D, Collura A, Di Bernardo F, Stefani S. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor as a Final Frontier in the Treatment of Cystic Fibrosis: Definition of the Clinical and Microbiological Implications in a Case-Control Study. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 May 14;15(5):606. doi: 10.3390/ph15050606. PMID: 35631432; PMCID: PMC9145356.
- [102] Miller AC, Harris LM, Cavanaugh JE, Abou Alaiwa M, Stoltz DA, Hornick DB, Polgreen PM. The Rapid Reduction of Infection-Related Visits and Antibiotic Use Among People With Cystic Fibrosis After Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor. *Clin Infect Dis*. 2022 Sep 30;75(7):1115-1122. doi: 10.1093/cid/ciac117. PMID: 35142340; PMCID: PMC9525072.
- [103] Müller et al.: S3-Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose, Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). Stand: 2013, abgerufen am 03.02.2025.
- [104] Naehrig et al.: Mukoviszidose: Diagnose und Therapie. In: *Deutsches Ärzteblatt*. Band: 114, 2017, doi: 10.3238/arztebl.2017.0564.
- [105] Naehrlich L, Burkhart M, Wosniok J (2023) Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2022.
- [106] Naehrlich L. [Sweat testing practices in German cystic fibrosis centres]. *Klin Padiatr*. 2007; 219:70-3.
- [107] Naehrlich et al.: Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2019. Stand: 2020.
- [108] Naehrlich et al.: S2k-Leitlinie Diagnose der Mukoviszidose. Gesellschaft für Pädiatrischen Pneumologie (GPP), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). Stand: 2013.
- [109] Nasr SZ, Kuhns LR, Brown RW, Hurwitz ME, Sanders GM, Strouse PJ (2001) Use of computerized tomography and chest x-rays in evaluating efficacy of aerosolized recombinant human DNase in cystic fibrosis patients younger than age 5 years: a preliminary study. *Pediatr Pulmonol* 31:377–382.
- [110] Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD, Gelfond D, Hoffman LR, Kelly A, Narkewicz MR, Pittman JE, Ratjen F, Rosenfeld M, Sagel SD, Schwarzenberg SJ, Singh PK, Solomon GM, Stalvey MS, Clancy JP, Kirby S, Van Dalfsen JM, Kloster MH, Rowe SM; PROMISE Study group. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Mar 1;205(5):529-539. doi: 10.1164/rccm.202108-1986OC. PMID: 34784492; PMCID: PMC8906485.

- [111] Olivier M, Kavvalou A, Welsner M, Hirtz R, Straßburg S, Sutharsan S, Stehling F, Steindor M. Real-life impact of highly effective CFTR modulator therapy in children with cystic fibrosis. *Front Pharmacol.* 2023 May 9;14:1176815. doi: 10.3389/fphar.2023.1176815. PMID: 37229253; PMCID: PMC10203630.
- [112] Original Beipackzettel- Kaftrio 37,5mg/25mg/50mg Filmtabletten; 75mg/50mg/100mg Filmtabletten; Gebrauchsinformation – Information für Patienten; Pharmazeutischer Unternehmer Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited.
- [113] O'Shea KM, O'Carroll OM, Carroll C, Grogan B, Connolly A, O'Shaughnessy L, Nicholson TT, Gallagher CG, McKone EF. Efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease. *Eur Respir J.* 2021 Feb 25;57(2):2003079. doi: 10.1183/13993003.03079-2020. PMID: 33154033.
- [114] Petersen MC, Begnel L, Wallendorf M, Litvin M. Effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2022 Mar;21(2):265-271. doi: 10.1016/j.jcf.2021.11.012. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34862121; PMCID: PMC9999463.
- [115] Piona C, Mozzillo E, Tosco A, Volpi S, Rosanio FM, Cimbalo C, Franzese A, Raia V, Zusi C, Emiliani F, Boselli ML, Trombetta M, Bonadonna RC, Cipolli M, Maffeis C. Impact of CFTR Modulators on Beta-Cell Function in Children and Young Adults with Cystic Fibrosis. *J Clin Med.* 2022 Jul 17;11(14):4149. doi: 10.3390/jcm11144149. PMID: 35887914; PMCID: PMC9319690.
- [116] Puderbach M, Eichinger M, Haeselbarth J, et al. Assessment of morphological MRI for pulmonary changes in cystic fibrosis (CF) patients: comparison to thin-section CT and chest x-ray. *Invest Radiol.* 2007. 42(10): 715-725.
- [117] Ralf Bröer: Ein Pädiater, der streng, neugierig und menschlich war. In: *aerztezeitung.de*. 11. Oktober 2004, abgerufen am 03.02.2025.
- [118] Ramsey BW, Boat TF (1994): Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis. Summary of a Cystic Fibrosis Foundation consensus conference. In: *J Pediatr* 124 (2), S. 177-192.
- [119] Ratjen F, Bell S, Rowe S et al. (2015) Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers* 1:15010. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.10>.
- [120] Razali, N. M., & Wah, Y. B. (2011). Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. *Journal of Statistical Modeling and Analytics*, 2(1), 21-33.
- [121] R. Busch: On the history of cystic fibrosis. In: *Acta Universitatis Carolinae. Medica*. Band 36, Nummer 1–4, 1990, S. 13–15, PMID 2130674 (Review).
- [122] Reiser M, Kuhn FP, Debus J. *Radiologie*. 2., korr. Aufl. ed. 104 Tab. 2006, Stuttgart: Thieme. XXIV, 732 S.
- [123] Renz DM, Dohna M, Böttcher J, et al. Magnetresonanztomographie der Lunge bei zystischer Fibrose. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2020;168:406–415.

- [124] Renz DM, Huisinga C, Pfeil A, Böttcher J, Schwerk N, Streitparth F, Weidemann J. Röntgenuntersuchungen des Thorax bei Kindern und Jugendlichen: Indikationen und Limitationen [Chest X-rays in children and adolescents: Indications and limitations]. *Radiologe*. 2022 Feb;62(2):140-148. German. doi: 10.1007/s00117-021-00954-9. Epub 2022 Jan 18. PMID: 35041027; PMCID: PMC8764643.
- [125] Salkind, N. J. (Ed.). (2010). *Encyclopedia of research design* (Vol. 1). Sage.
- [126] Santamaria F, Grillo G, Guidi G, et al. Cystic fibrosis: when should high-resolution computed tomography of the chest be obtained? *Pediatrics*, 1998. 101(5): 908-913.
- [127] Sawyer SM, Carlin JB, DeCampo M, Bowes G (1994) Critical evaluation of three chest radiograph scores in cystic fibrosis. *Thorax* 49:863–866.
- [128] Schwarz: CFTR-Modulatoren in der Therapie von Patienten mit zystischer Fibrose. In: Beilage in "Der Pneumologe". Band: 14, Nummer: 3, 2017.
- [129] Schwarz et al.: S3-Leitlinie: Lungenerkrankung bei Mukoviszidose, Modul 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP). Stand: 2017, abgerufen am 03.02.2025.
- [130] Seidenbusch MC, Schneider K. Zur Strahlenexposition von Kindern in der pädiatrischen Radiologie. Teil 5: Organdosen bei der Röntgenuntersuchung des Thorax [Radiation exposure of children in pediatric radiology. Part 5: organ doses in chest radiography]. *Rofo*. 2009 May;181(5):454-71. German. doi: 10.1055/s-0028-1109166. Epub 2009 Apr 23. PMID: 19391068.
- [131] S. Farber: Pancreatic function and disease in early life. V. Pathology changes associated with pancreatic insufficiency in early life. In: *Arch Path*. Band 37, 1944, S. 238.
- [132] Shah RM, Sexauer W, Ostrum BJ, Fiel SB, Friedman AC. High-resolution CT in the acute exacerbation of cystic fibrosis: evaluation of acute findings, reversibility of those findings, and clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol*, 1997. 169(2): 375-380.
- [133] Shapiro, S. S., & Wilk, M. B. (1965). An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, 591-611.
- [134] Sharma R, Florea VG, Bolger AP et al. (2001) Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 56:746–750.
- [135] Shioya S, Haida M, Fukuzaki M, et al. A 1-year time course study of the relaxation times and histology for irradiated rat lungs. *Magn Reson Med*, 1990. 14(2): p. 358-68.
- [136] Shwachman H. Reliability of sweat test in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1979;95:661-2.
- [137] S. M. Rowe, S. Miller, E. J. Sorscher: Cystic fibrosis. In: *The New England Journal of Medicine*. Band 352, Nummer 19, Mai 2005, S. 1992–2001, doi:10.1056/NEJMra043184, PMID 15888700.
- [138] Sommerburg et al.: Das Mukoviszidosescreening wird in Deutschland eingeführt - Was müssen die Pädiater in der Praxis wissen?. In: *Monatsschr Kinderheilkd*. 2016, doi: 10.1007/s00112-016-0216-6.

- [139] Steinskog, D. J., Tjøstheim, D. B., & Kvamstø, N. G. (2007). A cautionary note on the use of the Kolmogorov-Smirnov test for normality. *Monthly Weather Review*, 135(3), 1151-1157.
- [140] Stiglbauer R, Schurawitzki H, Eichler I, Vergesslich KA, Gotz M. High resolution CT in children with cystic fibrosis. *Acta Radiol*, 1992. 33(6): 548-553.
- [141] Streibel C, Willers CC, Pusterla O, Bauman G, Stranzinger E, Brabandt B, Bieri O, Curdy M, Bullo M, Frauchiger BS, Korten I, Krüger L, Casaulta C, Ratjen F, Latzin P, Kieninger E. Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in children with cystic fibrosis - a comprehensive assessment using lung clearance index, spirometry, and functional and structural lung MRI. *J Cyst Fibros*. 2023 Jul;22(4):615-622. doi: 10.1016/j.jcf.2022.12.012. Epub 2023 Jan 10. PMID: 36635199.
- [142] Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, Duckers J, MacGregor G, Tullis E, Van Braeckel E, Wainwright CE, Watson D, Ahluwalia N, Bruinsma BG, Harris C, Lam AP, Lou Y, Moskowitz SM, Tian S, Yuan J, Waltz D, Mall MA; VX18-445-109 study group. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2022 Mar;10(3):267-277. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00454-9. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34942085.
- [143] S. Zabransky, S. Isabel Zink: IRT-Bestimmung in Vollblutproben getrocknet auf Filterpapier als Suchtest auf Cystische Fibrose In: Siegfried Zabransky (Hrsg.): Screening auf angeborene endokrine und metabolische Störungen. 2001, S. 269–296 doi:10.1007/978-3-7091-6252-1_33, ISBN 978-3-7091-7260-5.
- [144] Terheggen-Lagro S., Truijens N., van Poppel N., Gulmans V., van der Laag J., van der Ent C. (2003). Correlation of six different cystic fibrosis chest radiograph scoring systems with clinical parameters. *Pediatric Pulmonology*, 35:441-445.
- [145] Teufel M, Ketelsen D, Fleischer S, et al. Comparison between high-resolution CT and MRI using a very short echo time in patients with cystic fibrosis with extra focus on mosaic attenuation. *Respiration*, 2013. 86(4): 302-311.
- [146] Tewkesbury DH, Athwal V, Bright-Thomas RJ, Jones AM, Barry PJ. Longitudinal effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on liver tests at a large single adult cystic fibrosis centre. *J Cyst Fibros*. 2023 Mar;22(2):256-262. doi: 10.1016/j.jcf.2023.01.007. Epub 2023 Jan 19. PMID: 36669962.
- [147] Thomassen, J.C., Meyer, M., Hagemeyer, L. et al.: 6 Monate Zulassung von Kaftrio® in Deutschland – erste Erfahrungen aus dem „wahren Leben“ von Menschen mit CF. *Monatsschrift Kinderheilkunde* (2022). <https://doi.org/10.1007/s00112-021-01397-1>.
- [148] Thomassen JC, Mueller MI, Alejandro Alcazar MA, Rietschel E, van Koningsbruggen-Rietschel S (2018) Effect of Lumacaftor/Ivacaftor on glucose metabolism and insulin secretion in Phe508del homozygous cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 17(2):271–275. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.11.016>.
- [149] van Koningsbruggen-Rietschel: Neue Therapiemodalitäten bei Mukoviszidose. In: *Der Pneumologe*. Band: 16, Nummer: 2, 2019, doi: 10.1007/s10405-018-0220-8.

- [150] van Koningsbruggen-Rietschel, Rietschel: Mukoviszidose: Erkrankung auf dem Weg zur personalisierten Therapie. In: Monatsschr Kinderheilkd. 2017, doi: 10.1007/s00112-017-0322-0.
- [151] von der Hardt et al.: Erwachsene mit Mukoviszidose - Es geht um mehr als die Lebensdauer. In: Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. Band: 55, Nummer: 4, 2012, doi: 10.1007/s00103-012-1460-0.
- [152] Weatherly MR, Palmer CG, Peters ME, Green CG, Fryback D, Langhough R, Farrell PM (1993) Wisconsin cystic fibrosis chest radiograph scoring system. *Pediatrics* 91:488–495.
- [153] Wenninger K. CFQ-14+. Cystic Fibrosis Questionnaire, deutsche Adaptation. In Schumacher J., Klai-berg, A. & Brähler, E. (Hrsg.). Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden. Göttingen: Hogrefe, 2003.
- [154] Wenninger K., Henry B., Wahn U., Staab D and the German CFQ-study group. (2003). The revised German Cystic Fibrosis Questionnaire: Validation of a disease-specific health-related quality of life instrument. *Quality of Life Research* 2003; 12: 77-85.
- [155] Wenninger K., Staab D., Henry B., Wahn U. und die Deutsche CFQ-Arbeitsgruppe. Der Fragebogen zur Lebensqualität bei Cystischer Fibrose – Reliabilität und Validität der deutschen Adaptation. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie* 1999; 3: 121-128.
- [156] WHO: The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis (2004), abgerufen am 03.02.2025.
- [157] W. K. Lemna, G. L. Feldman u. a.: Mutation analysis for heterozygote detection and the prenatal diagnosis of cystic fibrosis. In: *The New England Journal of Medicine*. Band 322, Nummer 5, Februar 1990, S. 291–296, doi:10.1056/NEJM199002013220503, PMID 2296270.
- [158] Wood M, Babowicz F, Kennedy AG, Antell M, Gilhooly E, Tompkins BJ, Reddy SS. Incidence of transaminitis in adults with cystic fibrosis taking elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2023 May-Jun;63(3):920-924. doi: 10.1016/j.japh.2023.02.015. Epub 2023 Feb 19. PMID: 36872183.
- [159] Wucherpennig L, Triphan SMF, Wege S, Kauczor HU, Heussel CP, Schmitt N, Wuennemann F, Mayer VL, Sommerburg O, Mall MA, Eichinger M, Wielpütz MO. Magnetic resonance imaging detects improvements of pulmonary and paranasal sinus abnormalities in response to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022 Nov;21(6):1053-1060. doi: 10.1016/j.jcf.2022.03.011. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35400600.
- [160] Zaher A, Elsaygh J, ElSORI D, et al. (July 03, 2021) A Review of Trikafta: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. *Cureus* 13(7): e16144. DOI 10.7759/cureus.16144.
- [161] Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, McKone EF, McNally P, Ramsey BW, Rayment JH, Rowe SM, Tullis E, Ahluwalia N, Chu C, Ho T, Moskowitz SM, Noel S, Tian S, Waltz D, Weinstock TG, Xuan F, Wainwright CE, McColley SA. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele.

Am J Respir Crit Care Med. 2021 Jun 15;203(12):1522-1532. doi: 10.1164/rccm.202102-0509OC. PMID: 33734030; PMCID: PMC8483230.

Internetquellen

- [162] Amboss: <https://next.amboss.com/de/article/4g03v2?q=bmi#Z012e2e49483585b4280dc450c5c88d04>, abgerufen am 03.02.2025.
- [163] Amboss: <https://next.amboss.com/de/article/L40wPT?q=mukoviszidose#-Z47a39f0bf4b1ee76ecf8fdbaff856c6b>, abgerufen am 03.02.2025.
- [164] Amboss: <https://next.amboss.com/de/article/8l0OAT?q=pulsoxymetrie#9sdNCr0>, abgerufen am 03.02.2025.
- [165] Amboss: https://www.amboss.com/de/wissen/Studientypen_der_medizinischen_Forschung/, abgerufen am 03.02.2025.
- [166] BMI-Tabelle: <https://www.foyerglobalhealth.com/de/blog/bmi-was-sie-ueber-die-vor-und-nachteile-wissen-muessen/>, abgerufen am 03.02.2025.
- [167] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04602468>, abgerufen am 03.02.2025.
- [168] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03691779>, abgerufen am 03.02.2025.
- [169] EMA: Kalydeco. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco>, abgerufen am 03.02.2025.
- [170] EMA: Orkambi. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orkambi>, abgerufen am 03.02.2025.
- [171] EMA: Symkevi. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/symkevi>, abgerufen am 03.02.2025.
- [172] EMA: Kaftrio. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>, abgerufen am 03.02.2025.
- [173] Mukoviszidose e.V.: <https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung>, abgerufen am 03.02.2025.
- [174] Mukoviszidose e.V.: <https://www.muko.info/mukoviszidose/therapie-der-mukoviszidose/kaftrio-trikafta#:~:text=Kaftrio%20wird%20zweimal%20täglich%20als,Ernährungstherapie%20u.a.%20weiterhin%20durchgeföhrt%20werden>, abgerufen am 03.02.2025.
- [175] Neue personalisierte Therapie mit CFTR-Modulatoren. Charité - Universitätsmedizin Berlin. Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin. Dr. med. Simon Gräber: https://www.charite-ppi.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc17/Kinderheilkunde/charite-ppi/Summer-school_neu/2019/01_CFTR_Modulatoren_Summer_School_Simon_Gr%C3%A4ber.pdf, abgerufen am 03.02.2025.
- [176] Symptome der zystischen Fibrose nach Organsystem: https://www.vrtx.de/sites/default/files/2020-02/Vertex_Infografik_CF_190418_DE.pdf, abgerufen am 03.02.2025.

[177] Yiju Teresa Liu , MD, Harbor-UCLA Medical Center, Durchführung einer venösen Blutentnahme: <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/intensivmedizin/durchfuehrung-von-peripheren-vaskulaeren-eingriffen/durchfuehrung-einer-venoesen-blutentnahme>, abgerufen am 03.02.2025.

[178] Youtube: <https://www.youtube.com/watch?v=qbM3ryA14rE>, abgerufen am 03.02.2025.

[179] Lowry S, Mogayzel PJ, Oshima K, Karnsakul W. Drug-induced liver injury from elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor. *J Cyst Fibros.* 2022 Mar;21(2):e99-e101. doi: 10.1016/j.jcf.2021.07.001. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34275759. [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(21\)01297-2/fulltext](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(21)01297-2/fulltext), abgerufen am 03.02.2025.

[180] <https://www.amboss.com/de/wissen/chronisch-obstruktive-lungenerkrankung/>, abgerufen am 03.02.2025.

Nachwort

Teilergebnisse der folgenden Arbeit wurden bereits bei folgenden Kongressen als Abstracts und Poster veröffentlicht:

„Effekt der CFTR- Modulatorkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor auf pathologische Veränderungen in der konventionellen Röntgen- Thorax-Diagnostik bei CF-Patienten.“

A. Große Erdmann, P. Parpatt, D. Renz, M. Born, A. Heep, H. Köster

26. Deutsche Mukoviszidose Tagung, November 2023, Würzburg (DE)

„Effekt der CFTR-Modulatorkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor auf pathologische Veränderungen in der konventionellen Röntgen-Thorax-Diagnostik bei CF-Patienten.“

A. Große Erdmann, P. Parpatt, D. Renz, M. Born, A. Heep, H. Köster

43. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), September 2022, Bern (CH)

Klin Padiatr 2022; 234(05): 341-342

„Effekt der Triple-Modulatortherapie auf die konventionelle Röntgen-Bildgebung bei behandelten CF-Patienten.“

A. Große Erdmann, J. Buhre, P.-M. Parpatt, A. Heep, H. Köster

24. Deutsche Mukoviszidose Tagung, November 2021, Digitale Tagung (DE)

8 Anhang

Modifizierter Chrispin-Norman-Score [35]

Eur Radiol (2011) 21:722–729
DOI 10.1007/s00330-010-1972-7

CHEST

Modified Chrispin-Norman chest radiography score for cystic fibrosis: observer agreement and correlation with lung function

P. A. de Jong · J. A. Achterberg · O. A. M. Kessels ·
B. van Ginneken · L. Hogeweg · F. J. Beek ·
S. W. J. Terheggen-Lagro

Received: 13 May 2010 / Revised: 29 July 2010 / Accepted: 2 September 2010 / Published online: 6 October 2010
© The Author(s) 2010. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract

Objective To test observer agreement and two strategies for possible improvement (consensus meeting and reference images) for the modified Chrispin-Norman score for children with cystic fibrosis (CF).

Methods Before and after a consensus meeting and after developing reference images three observers scored sets of 25 chest radiographs from children with CF. Observer agreement was tested for line, ring, mottled and large soft shadows, for overinflation and for the composite modified Chrispin-Norman score. Correlation with lung function was assessed.

Results Before the consensus meeting agreement between observers 1 and 2 was moderate-good, but with observer 3 agreement was poor-fair. Scores correlated significantly with spirometry for observers 1 and 2 ($-0.72 < R < -0.42$, $P < 0.05$),

but not for observer 3. Agreement with observer 3 improved after the consensus meeting. Reference images improved agreement for overinflation and mottled and large shadows and correlation with lung function, but agreement for the modified Chrispin-Norman score did not improve further.

Conclusion Consensus meetings and reference images improve among-observer agreement for the modified Chrispin-Norman score, but good agreement was not achieved among all observers for the modified Chrispin-Norman score and for bronchial line and ring shadows.

Keywords Cystic fibrosis · Chest radiograph · Chrispin-Norman · Observer agreement · Lung function

Introduction

Conventional chest radiography is currently the most commonly used method of monitoring lung structure in cystic fibrosis (CF) patients and annual radiographs are recommended [1]. Several chest radiograph scoring systems to quantify CF-related lung abnormalities have been described in the literature [2–8]. These scoring systems are widely used, both clinically and in (drug) research [9]. Scores correlate significantly with lung function test results and various other clinical parameters [8, 10, 11]. Chest radiographs are abnormal in 85% of children at the age of five years [12] and scores seem to worsen more rapidly over time than spirometry [12–14]. Studies also showed significant treatment effects as measured by chest radiograph scores that were not reflected by spirometric measurements [15]. It is known that high-resolution CT (HRCT) is more sensitive than chest radiographs in detecting structural lung abnormalities in CF and early

P. A. de Jong (✉) · J. A. Achterberg · O. A. M. Kessels ·
F. J. Beek
Department of Radiology, University Medical Center
Utrecht and Wilhelmina Children's Hospital,
HP E.01.132, Heidelberglaan 100,
3584 CX Utrecht, Netherlands
e-mail: pimdejong@gmail.com

B. van Ginneken · L. Hogeweg
Department of Radiology,
Radboud University Nijmegen Medical Centre,
Nijmegen, Netherlands

B. van Ginneken · L. Hogeweg
Image Sciences Institute, University Medical Center Utrecht,
Utrecht, Netherlands

S. W. J. Terheggen-Lagro
Department of Pediatric Pulmonology, University Medical
Center Utrecht and Wilhelmina Children's Hospital,
Utrecht, Netherlands

 Springer

abnormalities can be seen on HRCT in a substantial number of patients with normal radiographs [16–20]. However, because of the increased radiation dose and costs of HRCT and a non-quantified amount of benefit from more accurate structural HRCT information, chest radiographs are still the most commonly used method for structural lung disease assessment in CF in most centres. Large sets of radiographs are available to (retrospectively) address research questions.

Scores are potentially associated with substantial observer variation and scoring can be more time-consuming than making a clinical report. Our ultimate aim is to develop an automated version of the modified Chrispin-Norman score [2, 6]. In 1974, Chrispin and Norman [2] described their structured methods of semi-quantifying the morphological features that are commonly seen in CF patients. For dose-saving purposes Benden et al. [6] described a modified method for frontal chest radiographs only. The reproducibility between observers of the (modified) Chrispin-Norman scoring system as described in the literature is good with an intraclass correlation coefficient of 0.91 [6], but the reproducibility for the individual scoring system items has not yet been described. Also the illustrations available for the (modified) Chrispin-Norman scoring system are limited. The aim of our study was to determine the reproducibility of the modified Chrispin-Norman score including its components and to test whether a consensus meeting or reference illustrations could improve observer agreement.

Materials and methods

Study population

Chest radiographs were obtained from all 238 children in our CF clinic at the time of annual review. A paediatric pulmonologist (observer 3) selected 2 sets of 25 CF children with a range of disease severity who were able to undergo spirometry. For each patient the most recent annual chest radiograph was used for this study. The retrospective study was approved by the institutional review board and informed consent was waived.

Chest radiograph scoring

The modified Chrispin-Norman score is presented in Table 1. Briefly, the modified Chrispin-Norman score uses the frontal radiograph to quantify structural lung disease in CF. The radiograph is divided in four quadrants and for each quadrant the severity of bronchial line shadows, ring shadows, mottled shadows and large soft shadows is scored on a scale from 0 to 2. Bronchial line shadows are thought to represent bronchiectasis and bronchial wall thickening,

Table 1 Modified Chrispin-Norman score

Feature	Not Present	Present, not marked	Marked
Overinflation			
Diaphragmatic depression	0	1	2
Chest wall shape	0	1	2
Lung fields	0	1	2
Bronchial line shadows			
Right upper zone	0	1	2
Left upper zone	0	1	2
Right lower zone	0	1	2
Left lower zone	0	1	2
Ring shadows			
Right upper zone	0	1	2
Left upper zone	0	1	2
Right lower zone	0	1	2
Left lower zone	0	1	2
Mottled shadows			
Right upper zone	0	1	2
Left upper zone	0	1	2
Right lower zone	0	1	2
Left lower zone	0	1	2
Large soft shadows			
Right upper zone	0	1	2
Left upper zone	0	1	2
Right lower zone	0	1	2
Left lower zone	0	1	2

Note, the definitions of the scoring system items are described in the methods section and illustration in Figs. 1, 2, 3, 4, 5 and 6. The maximum possible score is 38

ring shadows may also represent bronchiectasis, mottled shadows are most likely to be mucus plugs in small and large airways and large soft shadows represent larger lung consolidations with or without loss of lung volume. In addition to these abnormalities the degree of overinflation is scored on a scale from 0 to 2 by assessing both the level of the diaphragm, the degree of hyperlucency and the shape of the thoracic cage.

Three observers who interpret chest radiographs from CF patients on a regular basis were involved in the study (one radiologist with a special interest in chest imaging, one radiology resident with an interest in chest imaging and one paediatric pulmonology fellow with previous research experience in chest radiograph scoring in CF). There were two datasets of 25 radiographs and three scoring rounds. For round 1 the observers were provided with the relevant literature related to the modified Chrispin-Norman score [2, 6, 21] and scored the first dataset of 25 chest radiographs blinded to clinical characteristics except age and gender. Before round 2 a consensus meeting was organised and the

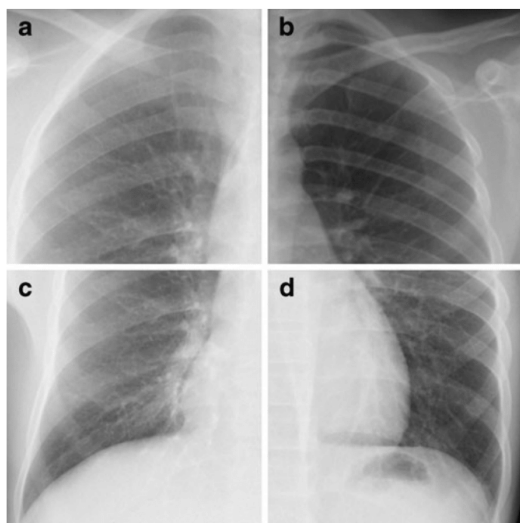


Fig. 1 Normal chest radiograph quadrants. Figure illustrates normal quadrants as used in the modified Chrispin-Norman score, corresponding normal high-resolution CT images are not shown

second dataset of 25 chest radiographs was scored by the three observers, again independently. During the consensus meeting several chest radiographs with discrepant scores from round 1 were discussed by the observers. The individual scoring system items were individually discussed in consecutive order. For overinflation it was decided to use the level of the posterior rib at the right hemi-diaphragm. For thoracic shape and the degree of hyperlucency no consensus definition was reached and the observers found these abnormalities difficult to define. For ring shadows, bronchial line shadows and mottled shadows mainly differences were noticed between present but not marked and marked. Differences between observers with regard to this cut-off were discussed interactively, but no specific

definition was developed. For large soft shadows we discussed that it should be scored when the heart borders or diaphragms were not visible due to lung consolidation. After the second round a set of reference illustrations was developed for each scoring system item (Figs. 1, 2, 3, 4, 5

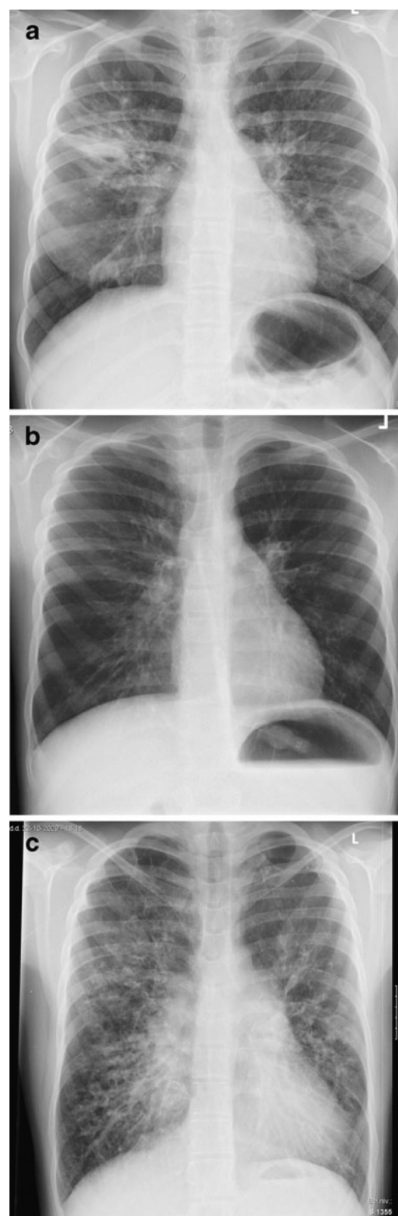


Fig. 2 Illustration of assessment of overinflation in cystic fibrosis with the modified Chrispin-Norman score. Upper chest radiograph ▶ shows normal inflation level. The middle of the right hemi diaphragm is above the upper edge of the posterior 10th rib, there is no hyperlucency and the rib cage has a normal shape. Middle panel shows the right mid-diaphragm below the upper edge of the posterior 10th rib, but above the upper edge of the posterior 11th rib (score 1), the lung field was subjectively judged to be hyperlucent (score 2) and the shape of the rib cage abnormal (score 2). We did not obtain consensus on a clear definition for hyperlucent lung and rib cage shape. Subjectively the ribs were elevated and the posterior ribs too much in a horizontal position. The same applies to the lower radiograph. The lower radiograph shows a right mid-diaphragm at the upper edge of the posterior 11th rib (score 2), hyperlucency is not easy to evaluate with the various shadows projecting on the image, the rib cage was judged to be abnormal (score 2)

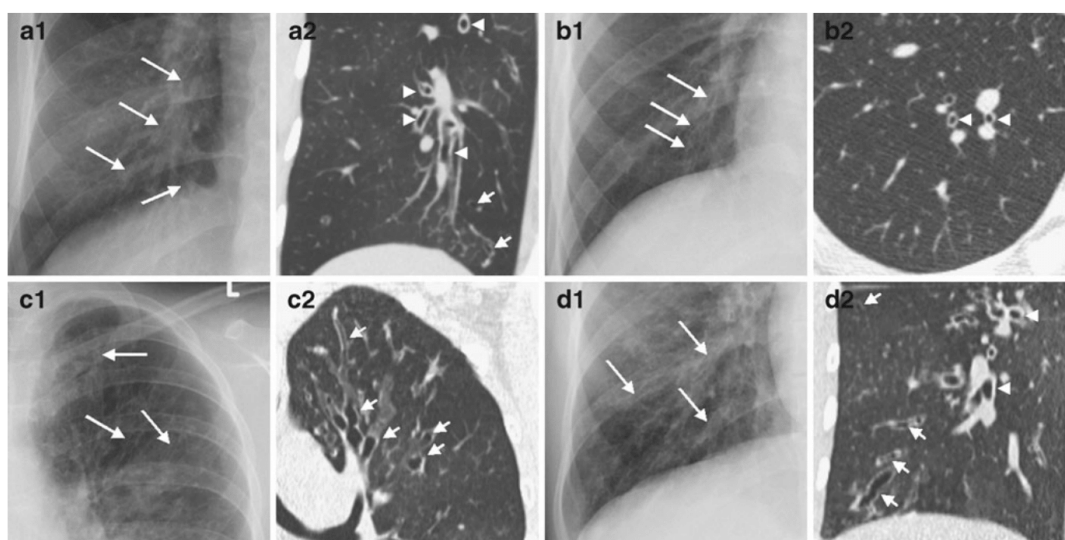


Fig. 3 Illustration of bronchial line shadows in cystic fibrosis. Correlation of chest radiograph findings with corresponding high-resolution CT images. Upper two panels illustrate subtle and limited (score 1) bronchial line shadows (arrows) and the lower two panels

illustrate obvious and extensive (score 2) bronchial line shadows (arrows). This corresponds to bronchial wall thickening (arrowheads) and/or bronchiectasis (arrows) on HRCT

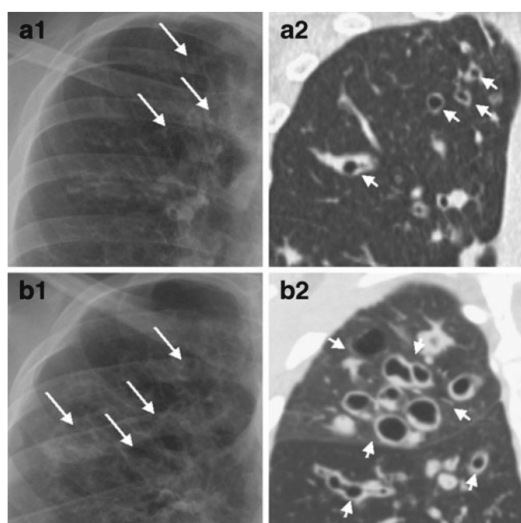


Fig. 4 Illustration of ring shadows in cystic fibrosis. Correlation of chest radiograph findings with corresponding high-resolution CT images. Upper panel illustrates subtle and limited (score 1) ring shadows (arrow) and the lower panel illustrates obvious and extensive (score 2) ring shadows (arrows). This corresponds to bronchiectasis (arrows) on HRCT

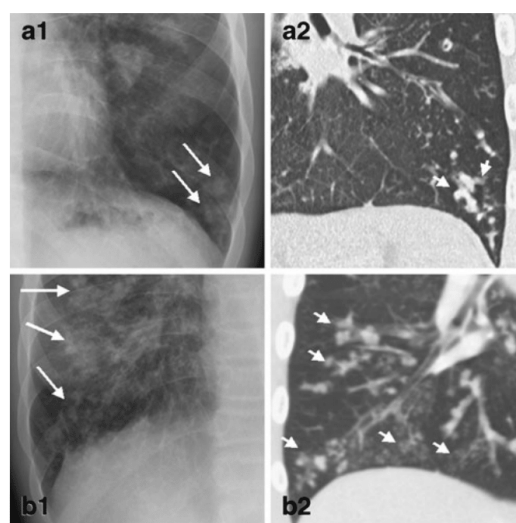


Fig. 5 Illustration of mottled shadows in cystic fibrosis. Correlation of chest radiograph findings with corresponding high-resolution CT images. Upper panel illustrates limited (score 1) mottled shadows (arrows) and the lower panel illustrates extensive (score 2) mottled shadows (arrows). Most mottles are smaller than 0.5 cm as originally described by Chrispin and Norman [2], although some small mottles are superimposed and projected as slightly larger mottles

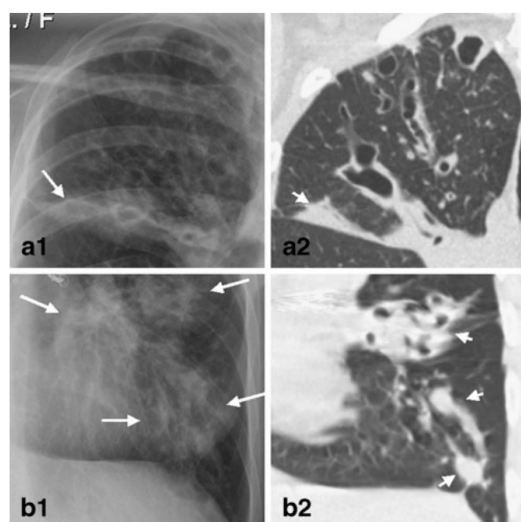


Fig. 6 Illustration of large soft shadows in cystic fibrosis. Correlation of chest radiograph findings with corresponding high-resolution CT images. Upper panel illustrates limited (score 1) large soft shadows adjacent to the minor fissure (arrows) and the lower panel illustrates extensive (score 2) large soft shadows (arrows). Also note that the left heart border is no longer visible

and 6) by relating HRCT findings to chest radiograph findings for individuals in our cohort who had an HRCT and chest radiograph within one month. These HRCTs were obtained for clinical indications; no additional HRCTs were made as part of this study. None of the reference illustrations was included in the radiographs from set 2. The reference images were not developed by the observers although observer 1 checked the quality of the reference illustrations before they were used in the study. For round 3, the second dataset was scored again by the readers with help of the reference images. The

interval between rounds 1 and 2 and between rounds 2 and 3 was at least 1 month.

Lung function testing

Spirometric measurements were available for all the 25 children in both sets of chest radiographs. Spirometry was obtained, as the chest radiograph, at a clinically stable period during the annual check-up. Measurements included forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV_1) and mid-expiratory flow at 50% and 75% of VC (MEF_{50} and MEF_{75}). Measurements were expressed as a percentage of predicted values using the reference values of Zapletal et al. [22] and the FEV_1 to FVC ratio was calculated and expressed as a percentage.

Data analysis

Reproducibility between and within observers was assessed visually in scatter plots with a line of identity and by using an intraclass correlation coefficient for the modified Chrispin-Norman score and weighted Kappa values for the individual items of the scoring. The intraclass correlation coefficient takes the distance to the line of identity of the observers into account. An intraclass correlation coefficient between 0.6 and 0.8 represents moderate agreement and values above 0.8 represent good agreement. Kappa values of <0.20, 0.21–0.40, 0.41–0.60, 0.61–0.80 and 0.81–1 are generally considered to represent poor, fair, moderate, good and very good agreement, respectively. Correlation between the modified Chrispin-Norman score and lung function was assessed by using a Spearman correlation coefficient. SPSS 15.0 (Inc. Chicago, IL, USA) and MedCalc 11.2 (Mariakerke, Belgium) were used for data analysis. Data are presented as mean \pm standard deviation (range) unless indicated otherwise.

Table 2 Characteristics of the study populations

	Dataset 1 (scores from round 1 before consensus meeting)			Dataset 2 (scores from round 2 after consensus meeting)			Difference <i>P</i> value
	Mean	SD	Range	Mean	SD	Range	
Age (years)	13	3.7	5.9–18.0	13	4.2	5.3–18.6	0.90
FEV_1 % predicted	82	25.7	33–124	87	20.0	58–129	0.49
FVC % predicted	91	18.1	50–114	94	14.1	62–122	0.50
FEV_1 /FVC %	75	14.8	39–97	78	13.6	47–100	0.48
MEF_{50} % predicted	65	39.4	10–164	73	34.7	20–138	0.48
MEF_{75} % predicted	40	28.0	8–120	52	35.9	10–132	0.21
Adjusted Chrispin-Norman ^a	12	6.1	3.0–25.3	9	4.8	2.3–18.0	0.04

^a scores are average values for the three observers, maximum possible score is 38

Table 3 Agreement between and within observers of the adjusted Chrispin-Norman score

	Between observer agreement						Within observer agreement					
	Round 1 (dataset 1): before consensus meeting			Round 2 (dataset 2): after consensus meeting			Round 3 (dataset 2): with reference images			Round 2 vs 3 (dataset 2)		
	Observer 1 vs 2	Observer 1 vs 3	Observer 2 vs 3	Observer 1 vs 2	Observer 1 vs 3	Observer 2 vs 3	Observer 1 vs 2	Observer 1 vs 3	Observer 2 vs 3	Observer 1 vs 1	Observer 2 vs 2	Observer 3 vs 3
Overinflation	0.43	0.20	0.19	0.24	0.14	0.26	0.55	0.51	0.66	0.59	0.43	0.38
Bronchial line shadows	0.41	0.11	0.02	0.31	0.10	0.13	0.47	0.19	0.04	0.44	0.31	0.12
Ring shadows	0.53	0.25	0.13	0.60	0.14	0.11	0.56	0.12	0.12	0.82	0.65	0.29
Mottled shadows	0.48	0.08	0.10	0.43	0.44	0.50	0.65	0.54	0.39	0.49	0.66	0.47
Large soft shadows	0.79	0.04	0.05	0.32	0.37	0.69	0.65	0.57	0.57	0.65	0.44	0.78
Adjusted Chrispin-Norman	0.84	0.23	0.16	0.85	0.56	0.71	0.86	0.65	0.55	0.94	0.89	0.73

Data given are kappa values for overinflation, bronchial line shadows, ring shadows, mottled shadows and large soft shadows. Data for the adjusted Chrispin-Norman score are intraclass correlation coefficients

Results

Study population

Age characteristics and lung function test results of the two groups are presented in Table 2. The children ranged in age from 5.3–18.6 years and in FEV₁ from 33 to 124% predicted. Structural abnormalities were slightly more severe / more common in the first dataset ($p=0.04$).

Reproducibility between and within observers of chest radiograph scoring

For all three rounds the kappa values for the scoring system items and the intraclass correlation coefficients for the modified Chrispin-Norman score are provided in Table 3. Also the within-observer agreement for dataset 2 (round 2 versus round 3) is presented in Table 3. Before the consensus meeting (round 1) the agreement between observers 1 and 3 and 2 and 3 ranged from poor to fair. After the consensus meeting (round 2) the levels of agreement improved between observers 1 and 3 and 2 and 3, especially for the mottled shadows, large soft shadows (fair to good levels of agreement) and modified Chrispin-Norman score, but not for overinflation, ring shadows and bronchial line shadows. Overall the agreement between observers 1 and 2 was slightly lower in round 2 compared with round 1, which might be related to the milder structural lung disease in the second round, although the lower scores may also be a result of the consensus meeting. In round 3 the agreement between the observers improved from poor-fair to moderate-good for overinflation. Also agreement between observers 1 and 2 and between observers 1 and 3 improved for mottled shadows and large soft shadows. Within-observer agreement was better than between-observer agreement.

Correlation with lung function

The correlation between the observers' modified Chrispin-Norman scores and lung function is presented in Table 4. For round 1 the modified Chrispin-Norman score significantly correlated with the lung function test results for observers 1 and 2, but not for observer 3. In rounds 2 and 3 the modified Chrispin-Norman score for all three observers showed a significant correlation with most lung function tests and the correlation further improved in round 3 when the reference images were used.

Discussion

We demonstrated that when experienced observers use the modified Chrispin-Norman score based on the described

Table 4 Correlation between adjusted Chrispin-Norman score and spirometry

	Round 1 (dataset 1): before consensus meeting			Round 2 (dataset 2): after consensus meeting			Round 3 (dataset 2): with reference images		
	Observer 1	Observer 2	Observer 3	Observer 1	Observer 2	Observer 3	Observer1	Observer 2	Observer 3
FEV ₁ % predicted	-0.69	-0.68	-0.23 (NS)	-0.58	-0.69	-0.61	-0.76	-0.71	-0.58
FVC % predicted	-0.53	-0.41	-0.24 (NS)	-0.22 (NS)	-0.23 (NS)	-0.15 (NS)	-0.30 (NS)	-0.31 (NS)	0.02 (NS)
FEV ₁ /FVC %	-0.53	-0.57	-0.07 (NS)	-0.44	-0.52	-0.35 (NS)	-0.53	-0.48	-0.50
MEF ₅₀ % predicted	-0.63	-0.70	-0.06 (NS)	-0.47	-0.52	-0.43	-0.61	-0.56	-0.52
MEF ₇₅ % predicted	-0.72	-0.72	-0.17 (NS)	-0.51	-0.61	-0.50	-0.67	-0.60	-0.62

NS not significant, data given are Spearman correlation coefficients

literature and published illustrations [2, 6, 21] between-observer agreement can differ substantially and can even be poor to fair, which is contrary to most previous studies. After a consensus meeting we were able to improve the between-observer agreement to more acceptable levels for the overall score and for the items mottled shadows and large soft shadows. Between-observer agreement improved for hyperinflation when reference illustrations were used and correlations with lung function improved for the modified Chrispin-Norman score. Our results indicate that differences between observers within a routine clinical setting or in research studies might easily occur. Contrary to previous studies we also provide insight into the individual scoring system items. Our data suggest that for bronchial line shadows and ring shadows it is difficult to achieve good agreement among observers.

Several options exist to obtain more consistent chest radiograph interpretation results. Within a specific study a simple consensus meeting can improve observer agreement. In our study overall agreement for the modified Chrispin-Norman score improved after the consensus meeting, which is explained by the items mottled shadows and large soft shadows. The consensus meeting did not improve agreement for bronchial line shadows and ring shadows. Also apparently the definition of over-inflation did not lead to improvement of among-readers agreement for this item. We have no good explanation for the differences in improvement between the individual scoring system items as each item was discussed in the consensus meeting. A second step is the development of a set of 'reference' images as has, for example, been done with the International Labour Office classification of radiographs of pneumoconiosis [23]. Because for the (modified) Chrispin-Norman score published illustrations were limited in the literature we developed a set of these images for children in whom a high-resolution CT was available. With help of these images, the modified Chrispin-Norman score did not further improve although correlations with lung function did improve. Also the assessment of hyperinflation in particular improved.

A further step would be computer aiding or fully automated scoring of chest radiographs for cystic fibrosis-related disease. Such tools have been developed for radiological investigations [24, 25], but to our knowledge such tools do not exist for chest radiographs in cystic fibrosis. We believe that such a tool might help in obtaining more consistent chest radiograph assessments in a clinical setting. Such a quantification tool might also be helpful to analyse (retrospectively) large sets of chest radiographs or large databases, both for clinical and research purposes. We started the process of developing a fully automated method, based on our previous experience in other diseases [26–28]. Although several CXR systems have been developed for CF we chose to use the modified Chrispin-Norman score for two reasons. First, the Chrispin-Norman score has been modified for the frontal radiograph and our software is currently developed for frontal radiographs. Second, a previous study compared 6 CXR scores [8] and found the modified Chrispin-Norman score to have good reproducibility and correlation with lung function. We believe that although HRCT and magnetic resonance imaging might gain an important clinical role in several centres, many centres all over the world will continue to rely on plain chest radiography for monitoring structural lung disease in CF for many years to come.

Our study has several limitations. First, we included only three observers whereas more observers would have been preferable. However, all observers are routinely interpreting these images and we expect that the observer disagreements would not have been different if more observers had been included in the study. Second, we studied two datasets of which the second may have had slightly milder chest radiograph abnormalities, although possibly the lower scores were a result of the consensus meeting. It is more difficult to obtain good observer agreement when the range of disease is smaller; therefore, the improvement in agreement in round 2 is real but might have been larger if the second dataset had slightly milder structural disease. Third, we were unable to develop a clear definition for the overinflation sub-items

chest wall shape and lung fields, although the reference images helped to improve the between-observer agreement for this item. Fourth, we used pulmonary function tests as a reference standard, while HRCT would have been a better comparator for structural lung disease, but we do not obtain HRCT scans routinely in our clinic.

Conclusion

Between-observer agreement for the modified Chrispin-Norman score ranged from poor-good before a consensus meeting was organised and reference images were developed and it improved thereafter to moderate-good levels. Observer differences can easily occur as illustrated in this study and our reference illustrations of the scoring system might improve observer agreement between observers and centres. In the future a fully automated version of the modified Chrispin-Norman score could be useful to obviate observer variation clinically and in research studies.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

References

- Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H (2005) Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 4:7–26
- Chrispin AR, Norman AP (1974) The systematic evaluation of the chest radiograph in cystic fibrosis. *Pediatr Radiol* 2:101–105
- Weatherly MR, Palmer CG, Peters ME, Green CG, Fryback D, Langhough R, Farrell PM (1993) Wisconsin cystic fibrosis chest radiograph scoring system. *Pediatrics* 91:488–495
- Brasfield D, Hicks G, Soong S, Tiller RE (1979) The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatrics* 63:24–29
- Conway SP, Pond MN, Bowler I, Smith DL, Simmonds EJ, Joanes DN, Hambleton G, Hiller EJ, Stableforth DE, Weller P et al (1994) The chest radiograph in cystic fibrosis: a new scoring system compared with the Chrispin-Norman and Brasfield scores. *Thorax* 49:860–862
- Benden C, Wallis C, Owens CM, Ridout DA, Dinwiddie R (2005) The Chrispin-Norman score in cystic fibrosis: doing away with the lateral view. *Eur Respir J* 26:894–897
- Sawyer SM, Carlin JB, DeCampo M, Bowes G (1994) Critical evaluation of three chest radiograph scores in cystic fibrosis. *Thorax* 49:863–866
- Terheggen-Lagro S, Truijens N, van Poppel N, Gulmans V, van der Laag J, van der Ent C (2003) Correlation of six different cystic fibrosis chest radiograph scoring systems with clinical parameters. *Pediatr Pulmonol* 35:441–445
- Nasr SZ, Kuhns LR, Brown RW, Hurwitz ME, Sanders GM, Strouse PJ (2001) Use of computerized tomography and chest x-rays in evaluating efficacy of aerosolized recombinant human DNase in cystic fibrosis patients younger than age 5 years: a preliminary study. *Pediatr Pulmonol* 31:377–382
- Cleveland RH, Zurakowski D, Slattery D, Colin AA (2009) Cystic fibrosis genotype and assessing rates of decline in pulmonary status. *Radiology* 253:813–821
- Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, Laxova A, West SE, Green CG, Collins J, Rock MJ, Splaingard ML (2005) Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA* 293:581–588
- Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, Green CG, Collins J, Lai HC, Makhholm LM, Rock MJ, Splaingard ML (2003) Longitudinal evaluation of bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 36:230–240
- Terheggen-Lagro SW, Arets HG, van der Laag J, van der Ent CK (2007) Radiological and functional changes over 3 years in young children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 30:279–285
- Cleveland RH, Zurakowski D, Slattery DM, Colin AA (2007) Chest radiographs for outcome assessment in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 4:302–305
- Slattery DM, Zurakowski D, Colin AA, Cleveland RH (2004) CF: an X-ray database to assess effect of aerosolized tobramycin. *Pediatr Pulmonol* 38:23–30
- Hansell DM, Strickland B (1989) High-resolution computed tomography in pulmonary cystic fibrosis. *Br J Radiol* 62:1–5
- Santis G, Hodson ME, Strickland B (1991) High resolution computed tomography in adult cystic fibrosis patients with mild lung disease. *Clin Radiol* 44:20–22
- Lynch DA, Brasch RC, Hardy KA, Webb WR (1990) Pediatric pulmonary disease: assessment with high-resolution ultrafast CT. *Radiology* 176:243–248
- Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, Naidich DP (1991) Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 179:783–788
- Maffessanti M, Candusso M, Brizzi F, Piovesana F (1996) Cystic fibrosis in children: HRCT findings and distribution of disease. *J Thorac Imaging* 11:27–38
- van der Put JM, Meradji M, Danoesastro D, Kerrebijn KF (1982) Chest radiographs in cystic fibrosis. A follow-up study with application of a quantitative system. *Pediatr Radiol* 12:57–61
- Zapletal A, Samanek M, Paul T (1987) Lung function in children and adolescents. Methods, reference values. In: Zapletal A (ed) *Progress in respiration research*. Karger, Basel, pp 114–218
- International Labour Office (2002) Guidelines for the use of the ILO international classification of radiographs of pneumoconioses. International Labour Office, Geneva
- Zheng B, Lu A, Hardesty LA, Sumkin JH, Hakim CM, Ganott MA, Gur D (2006) A method to improve visual similarity of breast masses for an interactive computer-aided diagnosis environment. *Med Phys* 33:111–117
- Moore W, Ripton-Snyder J, Wu G, Hendler C (2010) Sensitivity and specificity for lung nodule detection on chest radiograph with CTA correlation. *J Digit Imag*. doi:10.1007/s10278-010-9284-7
- van Ginneken B, Hogeweg L, Prokop M (2009) Computer-aided diagnosis in chest radiography: beyond nodules. *Eur J Radiol* 72:226–230
- Arzhaeva Y, Prokop M, Tax DM, De Jong PA, Schaefer-Prokop CM, van Ginneken B (2007) Computer-aided detection of interstitial abnormalities in chest radiographs using a reference standard based on computed tomography. *Med Phys* 34:4798–4809
- Loog M, van Ginneken B (2006) Segmentation of the posterior ribs in chest radiographs using iterated contextual pixel classification. *IEEE Trans Med Imaging* 25:602–611

Benutzermanual für den Fragebogen zur Lebensqualität bei Mukoviszidose (CFQ-R) [13]

Benutzermanual
für den Fragebogen zur
Lebensqualität bei Mukoviszidose

Fragebogen für 14-18 Jährige (CFQ14+R) und
Fragebogen für Erwachsene (CFQ18+R)

Revidierte Version 2004

Inhalt

	Seite
1. Einleitung.....	3
1.1 Entwicklung des französischen CFQ14+.....	3
1.2 Deutsche Adaptation.....	3
2. Aufbau des CFQ14+R/CFQ18+R.....	4
3. Durchführungshinweise.....	5
4. Itemcodierung und Berechnung der Skalenwerte.....	6
4.1 Erster Schritt: Itemcodierung und Dateneingabe.....	6
4.2 Zweiter Schritt: Recodierung.....	7
4.3 Dritter Schritt: Berechnung der Skalenwerte.....	7
4.4 Umgang mit fehlenden Werten.....	8
5. Anwendungsbereich und Interpretation.....	8
6. Computerisierte Auswertung.....	9
7. Referenzartikel.....	9

1. Einleitung

Der Fragebogen zur Lebensqualität bei Mukoviszidose (CFQ) liegt für drei verschiedene Zielgruppen vor: eine Version für jugendliche und erwachsene Patienten ab 14 Jahren (CFQ14+R/CFQ18+R), eine Interview-Version für Kinder von 8 bis 13 Jahren (CFQk-R) und eine Version für Eltern (CFQe-R; vgl. Manual für die Kinder- und Elternversionen).

Ziel des Instruments ist es, die multidimensionalen Auswirkungen der Cystischen Fibrose und der Therapie auf die Lebensqualität der Patienten zu erfassen.

1.1 Entwicklung des französischen CFQ14+

Die Entwicklung des Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ) wurde 1994 von der Firma Hoffmann-La Roche initiiert und am Institut für Gesundheitsökonomie und Lebensqualitätsforschung ARCOS in Frankreich ausgeführt. Der französische CFQ14+ wurde parallel zu den Kinder- und Elternversionen in drei Phasen entwickelt:

Phase 1: Konzeptentwicklung, Itemgenerierung mit Hilfe von 22 halbstrukturierten Interviews mit Patienten ab 14 Jahren, Konstruktion einer umfangreichen, vorläufigen Fragebogenversion und Vortest zur sprachlichen Verständlichkeit

Phase 2: Itemreduktion, Skalenkonstruktion und Entwicklung der Antwortskalen auf der Grundlage einer Querschnittstudie mit 252 Patienten. Die resultierende Version umfaßte 47 Items.

Phase 3: Validierung des Fragebogens. Die psychometrischen Eigenschaften des französischen CFQ14+ wurden in drei Studien mit insgesamt 124 Patienten getestet. Die Ergebnisse der Validierung des französischen CFQ14+ wurden in einer Fachpublikation dargestellt¹ (siehe Abschnitt 7, "Referenzartikel").

1.2 Deutsche Adaptation

Übersetzung: Der französische CFQ14+ wurde von einer zweifach qualifizierten Diplom-Übersetzerin und -Psychologin ins Deutsche übersetzt. Entsprechend den Empfehlungen für die interkulturelle Adaptation von Lebensqualitätsinstrumenten wurden Rückwärtsübersetzungen von zwei unabhängigen französischen Muttersprachlern erstellt, die blind bezüglich der Ziele und Konzepte des Erhebungsinstrumentes waren. Eine Konsensusversion wurde im Team entwickelt. Diese wurde in einem Vortest auf sprachliche Verständlichkeit überprüft. Auf der Grundlage des Vortests wurde die Formulierung einiger Items leicht verändert.

Validierung der Version 1.1: Die psychometrischen Eigenschaften der Version 1.1 wurden in 4 Studien mit insgesamt 197 Patienten getestet. Überprüft wurden die Konstruktvalidität sowie die konvergente und klinische Validität, die interne Konsistenz der Skalen, die Test-Retest-Reliabilität und die

Veränderungssensitivität. Auf der Grundlage der Ergebnisse und im Zuge der Harmonisierung mit den Veränderungen, die an der französischen Originalversion vorgenommen wurden, wurden drei Items gestrichen, drei Items neu hinzugefügt und einige Items umformuliert (Version 1.2).

Validierung der Version 1.2: Nach den vorgenommenen Veränderungen wurde der CFQ14+ an einer Stichprobe von n=103 Patienten erneut überprüft. Drei weitere Items wurden auf der Grundlage der Analysen mit dem Ziel gestrichen, die Robustheit der Item-Skalen-Zugehörigkeit weiter zu erhöhen (Version 2). Insgesamt wurden die Validität und die Reliabilität des Instruments bestätigt und es liegen Hinweise auf Veränderungssensitivität vor. Die Ergebnisse der Validierungen der deutschen CFQ-14+ Versionen sind im Einzelnen in Fachpublikationen dargestellt³⁻⁵ (siehe Abschnitt 7, "Referenzartikel").

Harmonisierung mit der amerikanischen Version: Parallel zur Entwicklung der deutschen Version des CFQ14+ wurde der Fragebogen u.a. auch ins Amerikanische übersetzt² und in den USA an großen Stichproben validiert. Um die Verwendung des deutschen CFQ14+ zusammen mit dem amerikanischen CFQ14+ in internationalen Studien mit einheitlicher Eingabematrix und Auswertung zu ermöglichen, wurde der deutsche Bogen an die amerikanische Version angeglichen. Hierzu wurden drei weitere Items gestrichen. Sechs Items wurden neu aus der amerikanischen Version hinzugenommen. Zwei Items wurden inhaltlich verändert. Im Zuge der Harmonisierung wurden insbesondere die Skalen Alltagsleben und Therapiebelastung revidiert, sowie die Items der Skala Schamgefühle in die Skala Soziale Einschränkungen integriert. Die resultierende Version des deutschen CFQ14+ heißt CFQ14+Revised (CFQ14+R) und wird im Folgenden dargestellt. Die psychometrischen Eigenschaften des Instruments werden derzeit erneut überprüft.

2. Aufbau des CFQ14+R/CFQ18+

Der CFQ liegt in einer Form für Jugendliche von 14 bis 17 Jahren vor (CFQ14+R), in der die Anrede "Du" verwendet wird, und in einer Erwachsenenform (CFQ18+R) mit der Anrede "Sie". Der CFQ14+R und der CFQ18+R sind identisch bis auf die Anredeform. Der Fragebogen wird jeweils von den Patienten selbst ausgefüllt.

Insgesamt umfasst der CFQ14+R/CFQ18+R 50 Items. Das Instrument besteht aus drei Modulen, die je nach Anwendungsfrage entweder kombiniert als Gesamtfragebogen oder auch einzeln verwendet werden können: Lebensqualitätsprofil (Modul 1), Allgemeine Gesundheitseinschätzung (Modul 2), und Symptome (Modul 3). Module 1 und 3 umfassen jeweils mehrere Skalen:

Modul 1: Lebensqualitätsprofil

Skalename (Abkürzung)	Item-Anzahl	Nummern der Items im CFQ14+R/CFQ18+R
Generische Dimensionen:		
• Körperliches Wohlbefinden (KÖR)	8	1 2 3 4 5 13 19 20
• Energie (ENE)	4	6 9 10 11
• Psychisches Wohlbefinden (PSY)	5	7 8 12 31 33
• Soziale Einschränkungen (SOZ)	6	22 23 27 28 29 30
• Alltagsleben (TAG)	4	35 36 37 38
Krankheitsspezifische Dimensionen:		
• Körperbild (BLD)	3	24 25 26
• Eßstörungen (ESS)	3	14 21 50
• Therapiebelastung (THE)	3	15 16 17

Modul 2: Allgemeine Gesundheitseinschätzung

Skalename (Abkürzung)	Item-Anzahl	Nummern der Items im CFQ14+R/CFQ18+R
• Subjektive Gesundheitseinschätzung (SGE)	3	18 32 34

Modul 3: Symptome

Skalename (Abkürzung)	Item-Anzahl	Nummern der Items im CFQ14+R/CFQ18+R
• Gewichtsprobleme (GEW)	1	39
• Respiratorische Symptome (RES)	6	40 41 42 44 45 46
• Gastrointestinale Symptome (GAS)	3	47 48 49

Item Nummer 43 geht nicht in die Auswertung ein. Es liefert Zusatzinformation zum Symptommodul über die Beschaffenheit des Auswurfs.

3. Durchführungshinweise

Die folgenden Hinweise dienen dazu, die Qualität der mit dem CFQ14+R/CFQ18+R erhobenen Daten zu maximieren.

Der CFQ14+R/CFQ18+R sollte möglichst *vor* einem ausführlichen Arzt-Patienten-Gespräch und weiteren Untersuchungen, Behandlungen oder Erhebungen ausgefüllt werden, um einen Einfluß des Ablaufs des Klinikbesuchs auf die Antworten des Patienten zu vermeiden.

Der Fragebogen sollte vom Patienten ungestört an einem ruhigen Ort ausgefüllt werden. Begleitpersonen sollten sich derweil in einem getrennten Wartebereich aufhalten.

Besprechen Sie mit dem Patienten,

- dass es wichtig ist, alle Fragen zu beantworten
- dass bei jeder Frage nur eine Antwort angekreuzt werden soll
- dass es keine richtigen oder falschen Antworten gibt
- dass, falls der Patient nicht genau weiss, welche Antwort zutrifft, er diejenige ankreuzt, die seiner Situation am ehesten gerecht wird
- dass sich die Fragen alle auf die Auswirkungen der Mukoviszidose beziehen
- und dass es wichtig ist, den angegebenen Zeitrahmen zu beachten, auf den sich die Fragen jeweils beziehen

4. Itemcodierung und Berechnung der Skalenwerte

4.1 Erster Schritt: Itemcodierung und Dateneingabe

Die Namen der Items setzen sich aus dem abgekürzten Skalennamen und der Nummer der Items im Fragebogen zusammen.

Beispiel: Die vier Items der Skala Energie heißen ENE6, ENE9, ENE10, und ENE11.

Die Daten werden in eine Tabelle eingegeben (Dateneingabefile), in der für jeden Fall eine Zeile und für jede Variable eine Spalte angelegt wird. Jedes Item stellt eine Variable dar. Die vier Antwortmöglichkeiten pro Item werden mit Ziffern von 1 bis 4 codiert, die entsprechend der Ankreuzungen auf dem Fragebogen als Variablenwerte in die Tabelle eingetragen werden.

Itemcodierung:

Item Nummer	Antwort-Optionen (siehe Variablenlabels im Dateneingabefile)	Dateneingabe-Code
1 2 3 4 5	sehr schwierig ziemlich schwierig ein wenig schwierig überhaupt nicht schwierig	1 2 3 4

Item Nummer	Antwort-Optionen (siehe Variablenlabels im Dateneingabefile)	Dateneingabe-Code
6* 7 8 9 10* 11 12 37 38 44 45 46 47 48 49 50	immer/täglich oft manchmal nie	1 2 3 4
13* 14 15* 16 17* 18* 35* 36	1. Antwortmöglichkeit (siehe Fragebogen) 2. Antwortmöglichkeit (" 3. Antwortmöglichkeit (" 4. Antwortmöglichkeit ("	1 2 3 4
19 20 21 22 23* 24 25 26 27 28* 29 30* 31 32* 33 34*	stimmt genau stimmt eher stimmt eher nicht stimmt überhaupt nicht	1 2 3 4
39 40 41 42	stark mäßig ein wenig überhaupt nicht	1 2 3 4
43*	klar hell bis gelblich dunkel bis grünlich blutig weiß nicht	1 2 3 4 missing

*: Die Items des CFQ14+R/CFQ18+R sind entweder positiv (z.B. "Du hast Dich in guter Verfassung gefühlt") oder negativ (z.B. "Du hast Dich erschöpft gefühlt") formuliert. Trotz dieser wechselnden Polung der Items werden die Antwortmöglichkeiten im Fragebogen immer von links nach rechts bzw. von oben nach unten mit aufsteigenden Ziffern codiert, um Fehler bei der Dateneingabe zu vermeiden. Aus diesem Grund müssen einige Items nach der Dateneingabe recodiert werden (siehe Abschnitt 4.2, "Recodierung"). Diese Items sind in der vorangegangenen Aufstellung mit einem Stern gekennzeichnet.

4.2 Zweiter Schritt: Recodierung

Die Werte der in der Tabelle in Abschnitt 4.1 mit einem Stern (*) versehenen Items werden nach der Dateneingabe folgendermaßen recodiert: 1=4, 2=3, 3=2, 4=1. Nach der Rekodierung weisen niedrigere Werte auf eine schlechtere und höhere Werte auf eine bessere Lebensqualität hin. Dies gilt nun einheitlich für alle Items.

4.3 Dritter Schritt: Berechnung der Skalenwerte

Die Skalenwerte werden nach der im Folgenden angegebenen Formel berechnet. Dabei werden die Werte der Items einer Skala aufsummiert und danach auf Skalenwerte von 0-100 standardisiert:

Skalenwert =

$$\frac{\text{Summe der Itemwerte} - \text{minimale Summe der Itemwerte}}{\text{maximale Summe der Itemwerte} - \text{minimale Summe der Itemwerte}} * 100$$

Die *minimale Summe der Itemwerte* entspricht $n*1$, wobei n die Anzahl der Items der entsprechenden Skala ist (abzüglich der Anzahl nicht-beantworteter Items; vgl. Abschnitt 3.4, Umgang mit fehlenden Werten). Die *maximale Summe der Itemwerte* entspricht $n*4$, da es sich um eine 4-Punkte-Antwortskala handelt.

Berechnungsbeispiel:

Für eine Skala mit drei Items gilt:
 minimale Summe der Itemwerte: $3 * 1 = 3$
 maximale Summe der Itemwerte: $3 * 4 = 12$

Für einen Patienten mit den Itemwerten 2, 2 und 3 auf dieser Skala ergibt sich ein Skalenwert von:

$$\frac{7 - 3}{12 - 3} * 100 = 44.4$$

4.4 Umgang mit fehlenden Werten

Ein Skalenwert wird nur berechnet, wenn mindestens die Hälfte der Items der entsprechenden Skala beantwortet wurden.

Fehlen die Hälfte oder weniger der Werte einer Skala, wird der Skalenwert berechnet indem die minimale und die maximale Summe der Itemwerte in der obigen Formel für die Anzahl der beantworteten Items berechnet wird. Wurden z.B. bei einer 7-Item Skala zwei Items nicht beantwortet, so berechnet man den Skalenscore wie für eine Skala mit 5 Items.

5. Anwendungsbereich und Interpretation

Der CFQ14+R/CFQ18+R ist ein Forschungsinstrument, dessen klinische Validität und Veränderungssensitivität in einer Reihe von Studien bestätigt wurde. Die Studien weisen darauf hin, dass der Fragebogen sowohl für den Einsatz in Querschnitts- als auch in Längsschnittstudien geeignet ist. Bei der Anwendung des Instruments in solchen Studien basiert die Interpretation der Ergebnisse auf korrelativen Analysen und der Analyse von Gruppenunterschieden bzw. Unterschieden zwischen verschiedenen Messzeitpunkten. Insbesondere in klinischen Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit von Therapien stellt

die Erhebung der Lebensqualität mit Hilfe des CFQ14+R/CFQ18+R eine wichtige Ergänzung zur Messung medizinischer Outcome-Parameter dar.

Für die Interpretation individueller Werte ist es notwendig, Vergleichsnormen aus großen Stichproben vorliegen zu haben. Diese werden derzeit in einer Reihe von Studien in verschiedenen CF-Behandlungszentren erhoben. Momentan ist demnach noch keine Grösseneinordnung individueller CFQ14+R/CFQ18+R-Werte möglich.

6. Computerisierte Auswertung

Ein Dateneingabefile sowie ein Programm zur Errechnung der Skalenwerte der deutschen Version des CFQ14+R/CFQ18+R stellen die Autoren für Forschungszwecke gerne zur Verfügung. Beide Files wurden in SPSS für Windows, Version 10.0 erstellt.

7. Referenzartikel

Französischer CFQ:

1. Henry B., Aussage P., Grosskopf C., and Goehrs J.M. Development of the Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ) for assessing quality of life in pediatric and adult patients. *Quality of Life Research* 2003; 12: 63-76.

Amerikanischer CFQ:

2. Quittner A.L., Sweeny S., Watrous P., Munzenberger P., Bearss K., Gibson Nitza A., Fisher L.A., and Henry B. Development of a disease-specific quality of life measure for cystic fibrosis: Linguistic validation of the French CFQ. *Journal of Pediatric Psychology* 2000; 25: 403-414.
3. Modi A.C., Quittner M.S., and Quittner A. (in press). Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Psychology*

Deutscher CFQ:

4. Wenninger K., Staab D., Henry B., Wahn U. und die Deutsche CFQ-Arbeitsgruppe. Der Fragebogen zur Lebensqualität bei Cystischer Fibrose – Reliabilität und Validität der deutschen Adaptation. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie* 1999; 3: 121-128.
5. Wenninger K., Henry B., Wahn U., Staab D., and the German CFQ-study group. The revised German Cystic Fibrosis Questionnaire: Validation of a disease-specific health-related quality of life instrument. *Quality of Life Research* 2003; 12: 77-85.
6. Wenninger, K. CFQ-14+. Cystic Fibrosis Questionnaire, deutsche Adaptation. In: Schumacher J., Klaiberg, A. & Brähler, E. (Hrsg.). *Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden*. Göttingen: Hogrefe, 2003.

ANLEITUNG

Ihr Wissen über die Auswirkungen Ihrer Krankheit und der Therapie auf Ihren Alltag ist für den Arzt von großer Bedeutung, um Ihren Gesundheitszustand besser erfassen und die Behandlung exakter anpassen zu können.

Wir haben zu diesem Zweck einen Fragebogen über die gesundheitsbezogene Lebensqualität erstellt, der sich an Menschen wendet, die an Mukoviszidose erkrankt sind.

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre Gesundheit, so wie Sie sie aktuell empfinden. Diese Auskunft ermöglicht uns ein besseres Verständnis Ihrer Gefühle in Ihrem Alltag.

WIE SOLL DER FRAGEBOGEN AUSGEFÜLLT WERDEN?

Wir möchten Sie bitten, den folgenden Fragebogen auszufüllen, indem Sie die entsprechende Antworten ankreuzen. Bitte lassen Sie keine Frage aus. Wenn Sie nicht genau wissen, welche Antwort korrekt ist, dann kreuzen Sie diejenige an, die Ihrer Situation am ehesten gerecht wird. Kreuzen Sie bei jeder Frage bitte nur eine Antwort an.

Beziehen Sie sich bei den folgenden Fragen bitte auf Ihren Gesundheitszustand in den letzten 2 Wochen:

Wie schwierig war es für Sie,

Kreuzen Sie an, welche Antwort auf Sie zutrifft

	sehr schwierig	ziemlich schwierig	ein wenig schwierig	überhaupt nicht schwierig
1. größere körperliche Anstrengungen wie z.B. Rennen oder Sport zu unternehmen .	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. genauso schnell zu gehen wie andere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. schwere Gegenstände aufzuheben und zu tragen (Bücher, Einkaufstasche, Aktentasche)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. eine Etage hochzusteigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. die Treppen genauso schnell hinaufzusteigen wie andere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Geben Sie an, wie Sie sich in den letzten 2 Wochen gefühlt haben:

Kreuzen Sie an, welche Antwort auf Sie zutrifft

	immer	oft	manchmal	nie
6. Sie haben sich in guter Verfassung gefühlt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Sie haben sich Sorgen gemacht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Sie haben sich nutzlos gefühlt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Sie haben sich müde gefühlt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Sie haben sich voller Energie gefühlt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Sie haben sich erschöpft gefühlt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Sie haben sich traurig oder niedergeschlagen gefühlt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bitte kreuzen Sie an, welche der folgenden Aussagen auf Sie zutreffen. Denken Sie dabei an den Zeitraum der letzten 2 Wochen:

Bitte kreuzen Sie nur eine Antwort an

13. Inwieweit haben Sie Schwierigkeiten beim Gehen:

- Sie können lange gehen, ohne zu ermüden
- Sie können lange gehen, ermüden jedoch
- Sie gehen nicht sehr lange, weil Sie schnell ermüden
.....
- Sie vermeiden das Gehen wo immer Sie können, weil es Sie zu
sehr ermüdet
-

Bitte kreuzen Sie nur eine Antwort an

14. Inwieweit sind Mahlzeiten ein Problem für Sie:

- Schon wenn vom Essen gesprochen wird, wird Ihnen übel
.....
- Sie essen nie gern
- Manchmal essen Sie gern
- Sie essen gern

Bitte kreuzen Sie nur eine Antwort an

**15. Wie stark fühlen Sie sich durch Ihre tägliche Therapie
(einschließlich Inhalieren und Krankengymnastik) belastet?**

- überhaupt nicht/ein wenig
- mäßig
- stark
- sehr stark

Bitte kreuzen Sie nur eine Antwort an

**16. Wenn Sie die gleiche Zeit im letzten Jahr zum Vergleich
nehmen, wieviel Zeit wenden Sie für Ihre Therapie auf?**

- sehr viel mehr Zeit
- ein wenig mehr Zeit
- genauso viel Zeit
- weniger Zeit

Bitte kreuzen Sie nur eine Antwort an

17. **Wie schätzen Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand ein?**

- sehr gut
- eher gut
- eher schlecht
- sehr schlecht

Bitte kreuzen Sie nur eine Antwort an

18. **Wie denken Sie im Vergleich zu den letzten drei Monaten über Ihre Gesundheit?**

- Sie haben das Gefühl, daß sich Ihre Gesundheit gebessert hat
- Sie haben das Gefühl, daß Ihr Gesundheitszustand gleich geblieben ist
- Sie haben das Gefühl, daß sich Ihre Gesundheit verschlechtert hat .

Bitte kreuzen Sie an, inwieweit die folgenden Aussagen auf Sie zutreffen. Denken Sie dabei an den Zeitraum der **letzten 2 Wochen**:

	stimmt genau	stimmt eher	stimmt eher nicht	stimmt überhaupt nicht
19. Nach einer körperlichen Anstrengung erhole ich mich nur schwer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Ich muß größere körperliche Anstrengungen wie Rennen und Sporttreiben einschränken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Ich zwinge mich zu essen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Ich bleibe oft zu Hause und lese oder sehe fern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Ich finde mich zu dünn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Ich finde, daß ich körperlich anders bin als andere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Ich fühle mich oft unsicher wegen meines Aussehens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Es fällt mir leicht, bei Freunden, bei den Eltern oder anderswo zu übernachten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Die Leute stellen unangenehme Fragen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Ich kann längerfristig nichts planen ..	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Die Leute haben Angst, daß meine Krankheit ansteckend ist	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Ich besuche oft meine Freunde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Ich habe das Gefühl, daß mein Husten andere stört	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Ich gehe ohne zu zögern abends aus ..	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Ich fühle mich oft allein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Ich fühle mich körperlich wohl und habe den Eindruck, nicht krank zu sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Ich lebe normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

 SCHULE UND ARBEIT

Die Fragen 36 bis 39 beziehen sich auf Schule, berufliche Tätigkeit oder Ihre anderen täglichen Aufgaben.

36. Bitte geben Sie uns Ihre momentane Situation an:

Kreuzen Sie an, welche Antwort auf Sie zutrifft

		Wo geht es weiter:
• Sie gehen nicht zur Schule, sind nicht in Ausbildung und gehen keiner Arbeit nach, weder einer bezahlten noch einer unbezahlten. <i>Ihr Gesundheitszustand ist der Grund dafür.</i>	<input type="checkbox"/> →	gehen Sie zu Frage 40
• Sie gehen nicht zur Schule, sind nicht in Ausbildung und gehen keiner Arbeit nach, weder einer bezahlten noch unbezahlten. <i>Ihr Gesundheitszustand ist jedoch nicht der Grund dafür.</i>	<input type="checkbox"/> →	gehen Sie zu Frage 38
• Sie haben Hausunterricht bzw. studieren zu Hause	<input type="checkbox"/> →	gehen Sie zu Frage 38
• Sie gehen außer Haus zur Schule/Universität bzw. sind in Ausbildung	<input type="checkbox"/> →	es geht weiter bei Frage 37
• Sie haben eine bezahlte oder unbezahlte Arbeit	<input type="checkbox"/> →	es geht weiter bei Frage 37

37. **Wie häufig haben Sie in den letzten zwei Wochen aus gesundheitlichen Gründen in der Schule/Ausbildung oder bei der Arbeit gefehlt?** Bitte kreuzen Sie nur eine Antwort an

- Sie haben immer oder fast die ganze Zeit gefehlt
- Sie haben mehrere Tage gefehlt
- Sie haben selten gefehlt
- Sie haben überhaupt nicht gefehlt

38. **Waren Sie innerhalb der letzten 2 Wochen für länger als 2 Tage im Urlaub (abgesehen von Wochenenden)?** ja → wenn ja, gehen Sie zu Frage 40
 nein

39. **Inwieweit hatten Sie in den letzten zwei Wochen *aus gesundheitlichen Gründen* Probleme in der Schule/Ausbildung, im Beruf oder bei Ihren anderen täglichen Aufgaben?** Bitte kreuzen Sie nur eine Antwort an
- Sie hatten keinerlei Probleme, Ihre Aufgaben zu erledigen
- Sie haben Wege gefunden, mit Ihren Aufgaben nicht in Verzug zu geraten, manchmal allerdings mit Schwierigkeiten
- Sie sind mit Ihren Aufgaben in Verzug geraten
- Sie konnten gar keiner Tätigkeit nachgehen

SYMPTOMFRAGEBOGEN

Bitte geben Sie an, wie Sie sich in den letzten 2 Wochen gefühlt haben. Kreuzen Sie an, welche Antwort auf Sie zutrifft:

- | | stark | mäßig | ein wenig | überhaupt
nicht |
|--|--|--|---------------------------------|---|
| 40. Hatten Sie Schwierigkeiten, Ihr Gewicht zu halten?
..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 41. Hatten Sie verschleimte Atemwege? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 42. Haben Sie tagsüber gehustet? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 43. Hatten Sie Auswurf? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> →
falls
überhaupt
nicht, gehen
Sie zu Frage
45 |
| | | | | |
| 44. Wie sah der Auswurf meistens aus? | | | | |
| <input type="checkbox"/> klar | <input type="checkbox"/> hell bis gelblich | <input type="checkbox"/> dunkel bis grünlich | <input type="checkbox"/> blutig | |

9

- | | täglich | oft | manchmal | nie |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 45. Traten bei der Atmung Pfeifgeräusche auf?
..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 46. Hatten Sie Schwierigkeiten bei der Atmung? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 47. Sind Sie wegen des Hustens nachts aufgewacht? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 48. Hatten Sie Durchfall?
..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 49. Hatten Sie Bauchschmerzen?
..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Bitte kreuzen Sie an, inwieweit die folgenden Aussagen auf Sie zutreffen:

- | | stimmt
genau | stimmt
eher | stimmt
eher nicht | stimmt
überhaupt
nicht |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|
| 50. Husten strengt mich sehr an | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 51. Beim Husten habe ich manchmal Angst, keine Luft mehr zu kriegen
.. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Bevor Sie den Fragebogen abgeben, prüfen Sie bitte, ob Sie alle Fragen beantwortet haben.

VIELEN DANK FÜR IHRE MITARBEIT!

Statistische Berechnungen

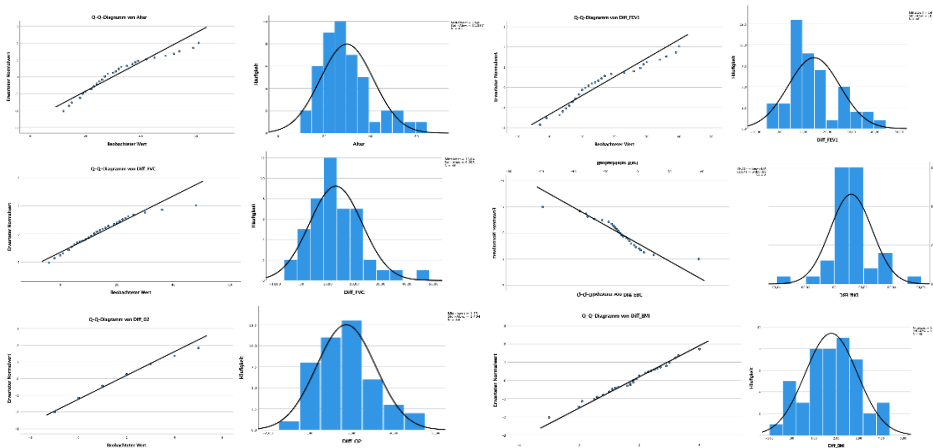
Test auf Normalverteilung:

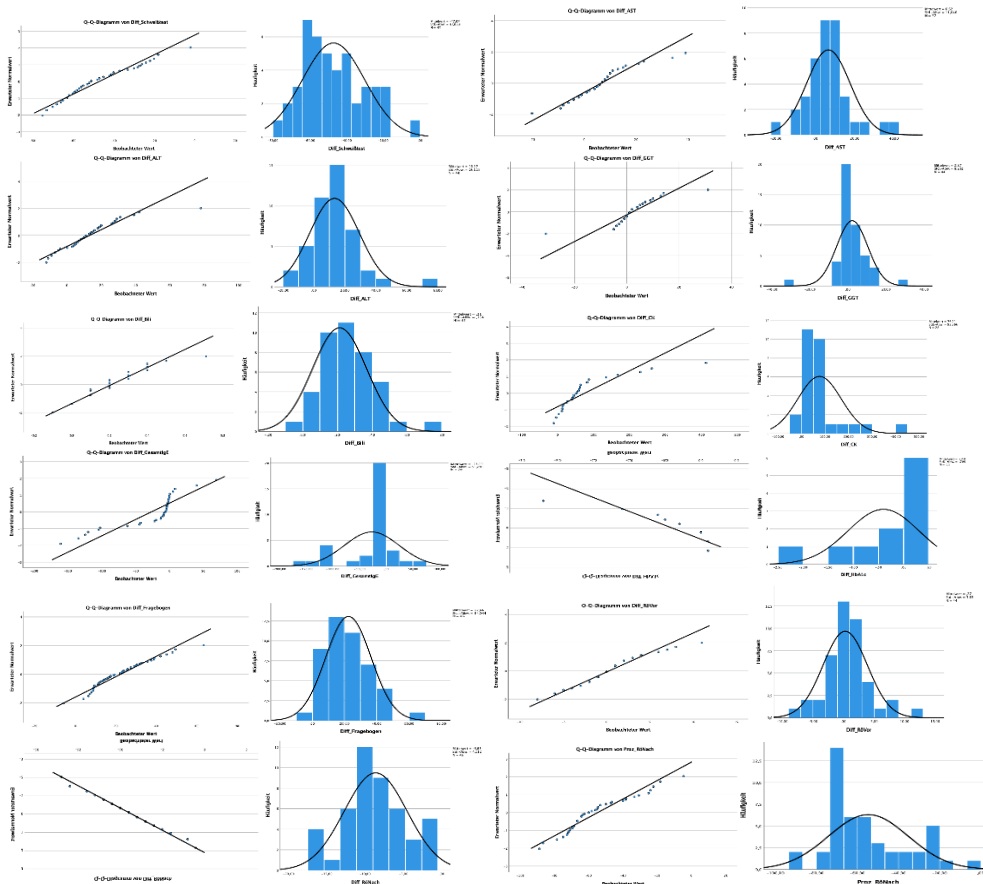
Schiefe, Kurtosis, Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Histogramm, Q-Q-Diagramm [24, 52, 57, 89, 120, 125, 133, 139]

- Nullhypothese: Normalverteilung liegt vor → Signifikanz >0,05
- Wenn Signifikanz <0,05 Nullhypothese (Normalverteilung) verwerfen, Alternativhypothese annehmen (Parameter sind nicht symmetrisch verteilt)

Da Geschlecht und Genetik nominal, keine Berechnung der Normalverteilung möglich.

Parameter	Schiefe	Kurtosis	Shapiro-Wilk	Kolmogorov-Smirnov	Verteilung (+ = symmetrisch - = nicht symmetrisch)
Alter	1,070	0,824	0,002	0,004	-
Δ FEV ₁ (%)	0,789	-0,054	0,005	0,008	-
Δ FVC (%)	1,123	2,403	0,018	0,200	-
Δ FRC (%)	-0,068	4,619	0,001	0,007	-
Δ O ₂ (%)	0,460	-0,088	0,019	0,002	+
Δ BMI (kg/m ²)	-0,082	-0,343	0,581	0,200	+
Δ Schweißtest (mmol/l)	0,597	-0,270	0,101	0,077	+
Δ AST (U/l)	0,687	2,164	0,044	0,014	-
Δ ALT (U/l)	1,497	4,948	0,001	0,047	-
Δ GGT (U/l)	-0,419	8,433	0,000	0,004	-
Δ Bili (mg/dl)	0,707	1,372	0,030	0,006	-
Δ CK (U/l)	2,339	6,109	0,000	0,000	-
Δ HbA1c (%/gHb)	-1,930	3,839	0,002	0,037	-
Δ Lebensqualität (%)	0,692	0,424	0,136	0,200	+
Δ Röntgen Vor (T0-T-1)	0,491	1,376	0,117	0,017	+
Δ Röntgen Nach (T1-T0)	-0,042	-0,481	0,502	0,200	+
Proz. Veränderung Röntgen (T0/T1)	0,708	-0,159	0,011	0,012	-





Test auf Normalverteilung getrennt für Männer und Frauen:

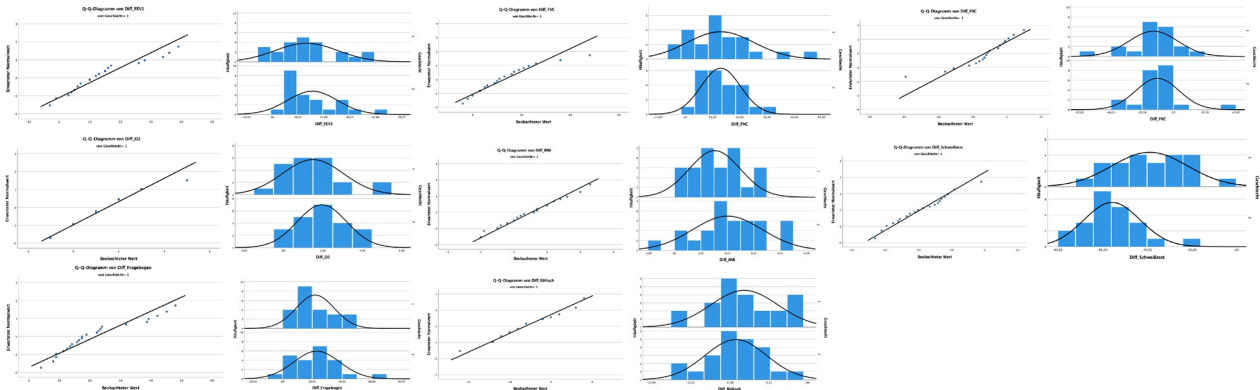
Schiefe, Kurtosis, Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Histogramm, Q-Q-Diagramm [24, 52, 57, 89, 120, 125, 133, 139]

- Nullhypothese: Normalverteilung liegt vor → Signifikanz >0,05
- Wenn Signifikanz <0,05 Nullhypothese (Normalverteilung) verwerfen, Alternativhypothese annehmen (Parameter sind nicht symmetrisch verteilt)

Männer:

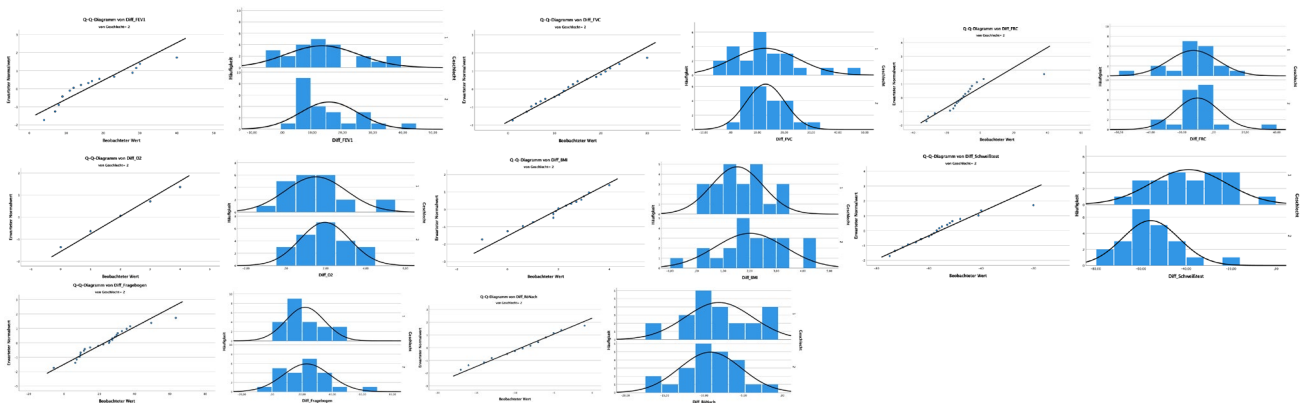
Parameter	Schiefe	Kurtosis	Shapiro-Wilk	Kolmogorov-Smirnov	Verteilung (+ = symmetrisch - = nicht symmetrisch)
ΔFEV_1 (%)	0,800	-0,106	0,061	0,128	-
ΔFVC (%)	1,207	1,912	0,066	0,200	-
ΔFRC (%)	-1,470	3,148	0,029	0,136	-
ΔO_2 (%)	0,868	0,802	0,035	0,037	+
ΔBMI (kg/m ²)	0,101	-0,812	0,629	0,200	+
Δ Schweißtest (mmol/l)	0,199	-0,621	0,713	0,200	+

Δ Lebensqualität (%)	0,769	-0,529	0,034	0,061	-
Δ Röntgen Nach (T1-T0)	-0,018	-0,644	0,336	0,200	+



Frauen:

Parameter	Schiefe	Kurtosis	Shapiro-Wilk	Kolmogorov-Smirnov	Verteilung (+ = Symmetrisch - = nicht symmetrisch)
Δ FEV ₁ (%)	1,075	0,276	0,005	0,010	-
Δ FVC (%)	0,443	-0,137	0,815	0,200	+
Δ FRC (%)	1,801	6,943	0,001	0,009	-
Δ O ₂ (%)	0,093	-0,772	0,082	0,111	+
Δ BMI (kg/m ²)	-0,442	-0,032	0,406	0,066	+
Δ Schweißtest (mmol/l)	0,985	1,829	0,193	0,200	+
Δ Lebensqualität (%)	0,639	0,944	0,367	0,200	+
Δ Röntgen Nach (T1-T0)	-0,166	-0,233	0,909	0,200	+



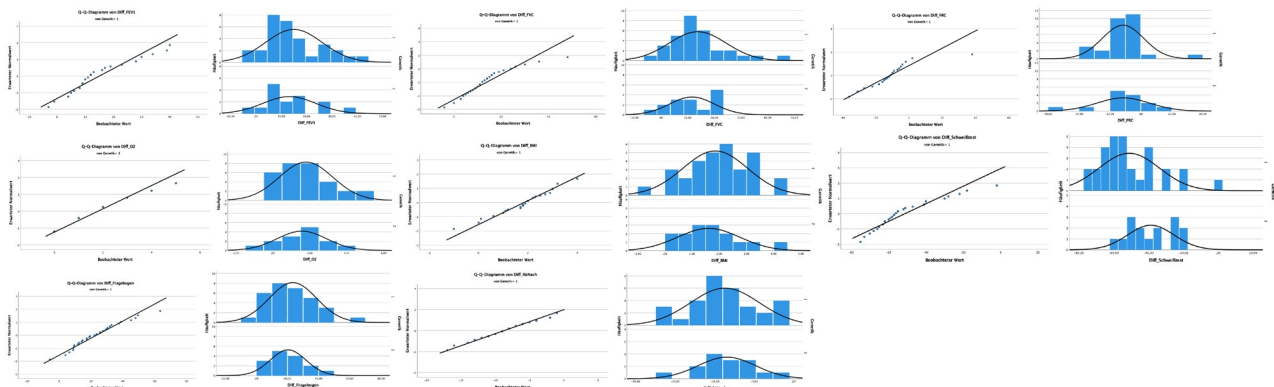
Test auf Normalverteilung getrennt für homozygote und compound heterozygote Anlageträger:

Schiefe, Kurtosis, Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Histogramm, Q-Q-Diagramm [24, 52, 57, 89, 120, 125, 133, 139]

- Nullhypothese: Normalverteilung liegt vor → Signifikanz >0,05
- Wenn Signifikanz <0,05 Nullhypothese (Normalverteilung) verwerfen, Alternativhypothese annehmen (Parameter sind nicht symmetrisch verteilt)

Homozygote Anlageträger:innen:

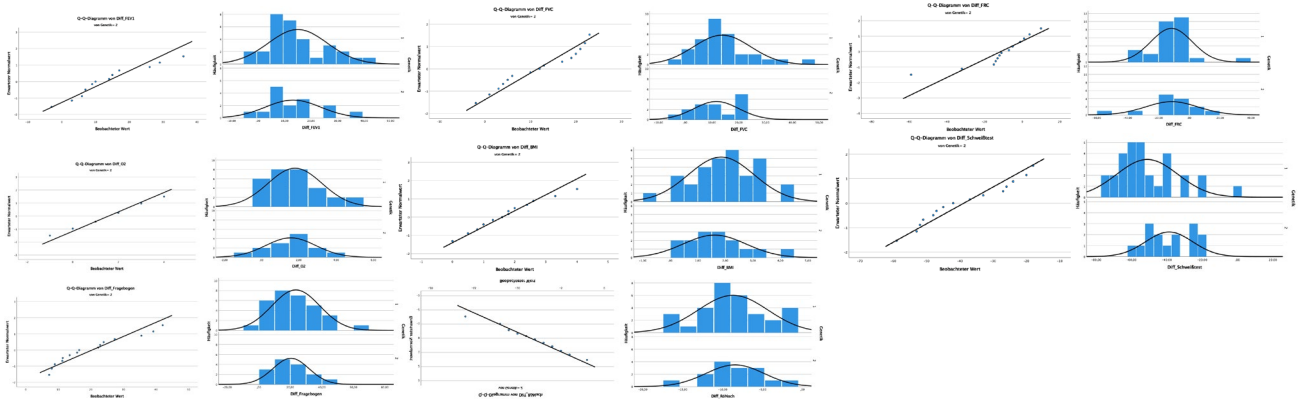
Parameter	Schiefe	Kurtosis	Shapiro-Wilk	Kolmogorov-Smirnov	Verteilung (+ = Symmetrisch - = nicht symmetrisch)
Δ FEV ₁ (%)	0,789	-0,094	0,023	0,007	-
Δ FVC (%)	1,329	2,660	0,014	0,046	-
Δ FRC (%)	1,504	6,265	0,001	0,041	-
Δ O ₂ (%)	0,666	-0,142	0,012	0,016	+
Δ BMI (kg/m ²)	-0,340	-0,100	0,598	0,200	+
Δ Schweißtest (mmol/l)	1,120	0,986	0,015	0,009	-
Δ Lebensqualität (%)	0,605	0,360	0,548	0,200	+
Δ Röntgen Nach (T1-T0)	0,015	-0,573	0,614	0,200	+



Compound Heterozygote Anlageträger:innen:

Parameter	Schiefe	Kurtosis	Shapiro-Wilk	Kolmogorov-Smirnov	Verteilung (+ = Symmetrisch - = nicht symmetrisch)
Δ FEV ₁ (%)	0,837	0,416	0,272	0,200	-
Δ FVC (%)	-0,091	-1,487	0,257	0,200	-
Δ FRC (%)	-1,817	4,355	0,013	0,006	-
Δ O ₂ (%)	-0,177	-0,091	0,674	0,147	+

Δ BMI (kg/m ²)	0,522	-0,045	0,776	0,200	+
Δ Schweißtest (mmol/l)	0,210	-1,383	0,320	0,200	-
Δ Lebensqualität (%)	0,720	-0,629	0,119	0,200	-
Δ Röntgen Nach (T1-T0)	-0,200	-0,029	0,992	0,200	+



Test auf Normalverteilung getrennt für gute, mittlere und schlechte Lungenfunktion:

Schiefe, Kurtosis, Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Histogramm, Q-Q-Diagramm [24, 52, 57, 89, 120, 125, 133, 139]

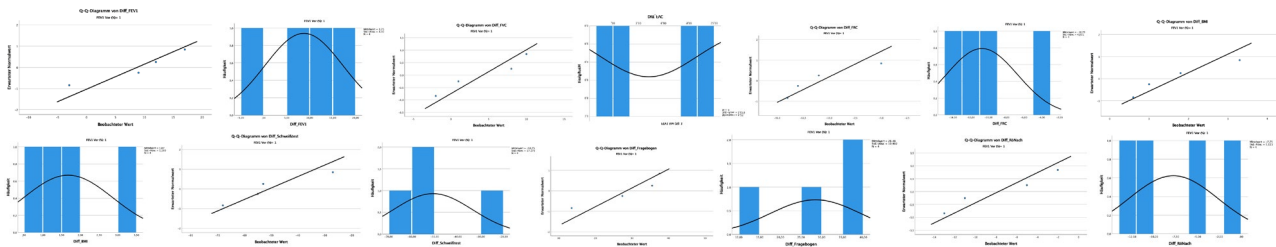
- Nullhypothese: Normalverteilung liegt vor \rightarrow Signifikanz $>0,05$
- Wenn Signifikanz $<0,05$ Nullhypothese (Normalverteilung) verwerfen, Alternativhypothese annehmen (Parameter sind nicht symmetrisch verteilt)

Gute LuFu: FEV₁ $> 70\%$

n = 4

Parameter	Schiefe	Kurtosis	Shapiro-Wilk	Kolmogorov-Smirnov	Verteilung (+ = Symmetrisch - = nicht symmetrisch)
Δ FEV ₁ (%)	-1,114	1,701	0,631	.	-
Δ FVC (%)	-0,130	-4,115	0,512	.	-
Δ FRC (%)	1,469	2,031	0,304	.	-
Δ BMI (kg/m ²)	1,078	0,529	0,575	.	-
Δ Schweißtest (mmol/l)	1,076	2,101	0,530	.	-
Δ Lebensqualität (%)	-1,170	0,516	0,402	.	-

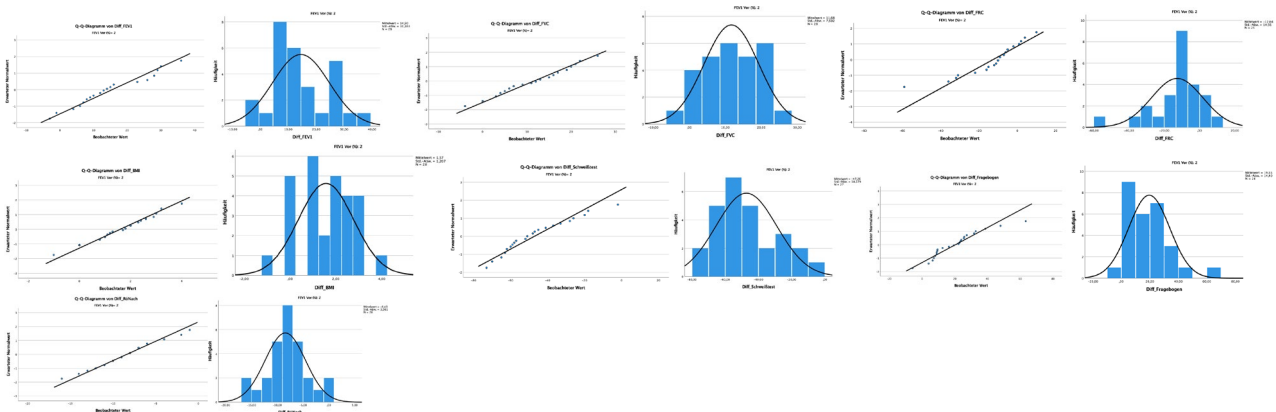
Δ Röntgen Nach (T1-T0)	0,153	-3,721	0,594	.	-
-------------------------------	-------	--------	-------	---	---



Mittlere LuFu: FEV1 70% - 40%

n = 30

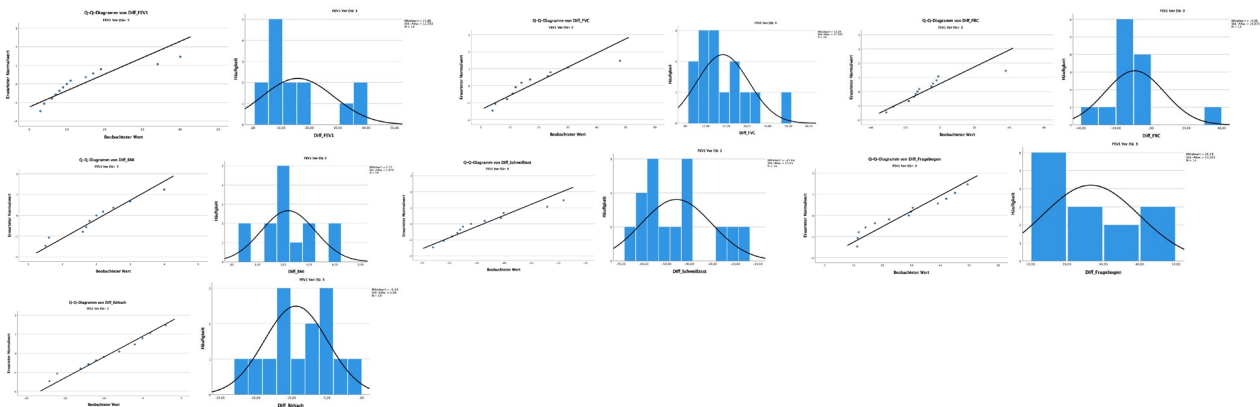
Parameter	Schiefe	Kurtosis	Shapiro-Wilk	Kolmogorov-Smirnov	Verteilung (+ = Symmetrisch - = nicht symmetrisch)
Δ FEV ₁ (%)	0,232	-0,878	0,276	0,177	-
Δ FVC (%)	-0,123	-0,770	0,868	0,200	+
Δ FRC (%)	-1,465	3,042	0,010	0,012	-
Δ BMI (kg/m ²)	-0,174	-0,474	0,815	0,200	-
Δ Schweißtest (mmol/l)	0,811	0,105	0,164	0,200	-
Δ Lebensqualität (%)	0,971	1,470	0,120	0,200	-
Δ Röntgen Nach (T1-T0)	0,046	0,121	0,971	0,200	+



Schlechte LuFu: FEV1 < 40%

n = 12

Parameter	Schiefe	Kurtosis	Shapiro-Wilk	Kolmogorov-Smirnov	Verteilung (+ = Symmetrisch - = nicht symmetrisch)
Δ FEV ₁ (%)	1,487	1,531	0,013	0,077	-
Δ FVC (%)	1,591	2,906	0,031	0,114	-
Δ FRC (%)	1,854	5,217	0,013	0,053	-
Δ BMI (kg/m ²)	0,220	-0,331	0,470	0,200	
Δ Schweißtest (mmol/l)	0,870	0,078	0,238	0,200	-
Δ Lebensqualität (%)	0,270	-1,381	0,184	0,200	-
Δ Röntgen Nach (T1-T0)	-0,314	-0,764	0,857	0,200	-



9 Danksagung

Zum Gelingen dieser Arbeit trugen entscheidend Herr Prof. Dr. med. A. Heep und Herr Dr. med. H. Köster von der Universitäts-Kinderklinik des Klinikums Oldenburg bei.

Herrn Prof. Dr. med. Axel Heep, meinem Doktorvater, danke ich insbesondere für die Möglichkeit zu dem Thema „Effekt der CFTR-Modulatorkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor auf pathologische Veränderungen in der konventionellen Röntgen-Thorax-Diagnostik bei CF-Patient:innen“ promovieren zu dürfen. Seine Unterstützung bei der Themenfindung legte den Grundstein für meine Dissertation. Er hat für mich die notwendigen Vernetzungen zu anderen Fachbereichen hergestellt, die für die Erstellung meiner Arbeit notwendig waren und hat mich während des gesamten Zeitraums in jeglicher Hinsicht bestens unterstützt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Holger Köster, der mir bei der Erstellung dieser Arbeit jederzeit mit konstruktivem Feedback und exzellenter Betreuung zur Seite stand. Er hat mir während der Erstellung meiner Arbeit immer Mut gemacht und mich stets mit guten Ideen und fachlichem Input unterstützt. Seinem unermüdlichen Vorantreiben aller unserer Ideen, seinem Einsatz und seiner Geduld verdankt diese Arbeit ihr Niveau.

Für die unkomplizierte Bereitstellung der Röntgen-Thorax-Aufnahmen durch das Universitätsklinikum Oldenburg und die herausragende Unterstützung bei der Auswertung der Röntgendaten bedanke ich mich bei Frau Patricia-Maria Parpatt, Fachbereich Kinderradiologie/Konventionelles Röntgen des Universitätsklinikums Oldenburg, Frau Univ.-Prof. Dr. med. Dipl. Journ. Diane Renz, Bereichsleitung Kinderradiologie des Universitätsklinikums Hannover und Herrn Priv.-Doz. Dr. Mark Born, Kinderradiologie des Universitätsklinikums Bonn. Die Ergebnisse stellen einen wesentlichen Baustein für die Aussagekraft meiner Arbeit dar.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Meinen Eltern danke ich für ihr unerschütterliches Vertrauen in mich und ihre jahrelange Unterstützung, auch während des Studiums der Humanmedizin. Sie haben immer an mich geglaubt und waren stets an meiner Seite. Meinem Bruder danke ich für seine Gelassenheit und seinen Witz, selbst in den stressigsten Situationen. Meinen Großeltern danke ich, dass sie immer ein offenes Ohr und gute Ratschläge für mich hatten.

10 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die bei dem Referat Publikationsmanagement des Bibliotheks- und Informationssystems (BIS) der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg abgegebenen gedruckten Exemplare meiner Dissertation sowie die abgegebenen Dateien inhaltlich und formal vollständig mit dem bei der Fakultät eingereichten und von dieser genehmigten Prüfungsexemplar übereinstimmen.

Ich verpflichte mich, die auf dem Publikationsserver OOPS zu veröffentlichende elektronische Version meiner Dissertation auf Vollständigkeit und Übereinstimmung mit dem genehmigten Prüfungsexemplar zu prüfen und dem BIS etwaige Fehler mitzuteilen. Die "Urheberrechtserklärung der Autor*innen/Herausgeber*innen" für die Publikation auf OOPS habe ich gelesen und stimme dieser zu.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass das BIS und die Deutsche Nationalbibliothek die elektronische Version meiner Dissertation auf ihren Dokumentenservern zur freien Nutzung bereitstellen.

Oldenburg, 24.12.2025

Doktorand*in

Name: Alina Carrie Große Erdmann

Titel der Dissertation: Effekt der CFTR-Modulatorkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor auf pathologische Veränderungen in der konventionellen Röntgen-Thorax-Diagnostik bei Menschen mit zystischer Fibrose

Fakultät: Fak. VI, Department für Humanmedizin