

Aus der Klinik für Pneumologie und Infektiologie
der
Medizinischen Hochschule Hannover

**Die Bronchiektasen-Erkrankung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten
mit Primärer Ciliärer Dyskinesie - Daten aus dem Deutschen
Bronchiektasen-Register PROGNOSIS**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
in der Medizinischen Hochschule Hannover

Vorgelegt von
Raphael Ewen
aus St. Wendel

Hannover 2024

Angenommen vom Senat der Medizinischen Hochschule Hannover

am

19.11.2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Hochschule Hannover

Präsident:	Prof. Dr. med. Michael P. Manns
Betreuer/in der Arbeit:	Prof. Dr. med. Felix C. Ringshausen
1. Referent/in:	Prof. Dr. med. Sabine Dettmer
2. Referent/in:	PD Dr. med. Nicolaus Schwerk
Tag der mündlichen Prüfung:	19.11.2024
Prüfungsausschuss	
Vorsitz:	Prof. Dr. med. Kai Schmidt-Ott
1. Prüfer/in:	Prof. Dr. med. Mechthild Westhoff-Bleck
2. Prüfer/in:	Prof. Dr. med. Martin Sauer

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Einleitung	6
1.1 Bronchiektasen-Erkrankung	6
1.2 Primäre Ciliäre Dyskinesie	8
1.3 Das deutsche Bronchiektasen-Register PROGNOSIS.....	12
1.4 Ziel der Arbeit	15
2. Publikation	16
3. Diskussion.....	57
4. Zusammenfassung.....	64
5. Ausblick.....	65
6. Literaturverzeichnis	66
6. Anhang.....	82
6.1 Danksagung	82
6.2 Curriculum vitae.....	84
6.3 Publikationsliste.....	86
6.5 Erklärung nach § 2 Abs. 2 Nr. 7 und 8 der PromO.....	88

Abkürzungsverzeichnis

ABR	The Australian Bronchiectasis Registry
aOR	adjusted Odds Ratio (adjustiertes Chancenverhältnis)
BREATH	Biomedical Research in End stage And ObsTructive Lung Disease Hannover
BRR	US Bronchiectasis Research Registry
BSI	Bronchiectasis Severity Index
BTS	British Thoracic Society
CAPNETZ	Kompetenznetz für ambulant erworbene Pneumonie
CF	Cystische Fibrose (Mukoviszidose)
CI	Confidence intervall (Konfidenzintervall)
CT	Computertomographie
CTN	Clinical Trials Network (klinische Studiennetzwerke)
DZL	Deutsches Zentrum für Lungenforschung
eCRF	elektronisches Case Report Form
EMBARC	The European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration
ERN-LUNG	Europäisches Referenznetzwerk für seltene und komplexe Lungenerkrankungen
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (Einsekundenkapazität)
HNO	Hals, Nasen, Ohren
HVMA	Hochfrequenz-Videomikroskopie-Analyse
IF	Immunfluoreszenzmikroskopie
iPCD	retrospektiver Datensatz einer internationalen PCD-Kohorte
MHH	Medizinische Hochschule Hannover
NA-CDCF	North American Criteria Defined Clinical Features
nNO	nasales Stickstoffmonoxid
PCD	Primäre Ciliäre Dyskinesie
PICADAR	Primary Ciliary Dyskinesia Rule
PROGNOSIS	The PROspective German NON-CF BronchiectaSIS Patient Registry
QOL-B	Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis

RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RIBRON	The SEPAR (Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery) Spanish Bronchiectasis Registry
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
UK	United Kingdom
WGS	Whole Genome Sequencing (Gesamtgenomsequenzierung)

1. Einleitung

1.1 Bronchiektasen-Erkrankung

Bronchiektasen sind irreversible Dilatationen der Bronchien und Bronchiolen, denen eine vielfältige Ätiologie zu Grunde liegt. Bronchiektasen können im radiologischen Befund ohne klinische Relevanz auffällig werden oder als symptomatisches Krankheitsbild auftreten. Die Bronchiektasen-Erkrankung ist eine chronische Atemwegserkrankung, welche sich durch computertomographisch gesicherte Bronchiektasen und ein klinisches Syndrom aus Husten, vermehrter Sputumproduktion und rezidivierenden broncho-pulmonalen Infektionen bzw. Exazerbationen definiert^{1,2}. Daneben bestehen weitere Symptome wie Dyspnoe, Hämoptysen, thorakale Schmerzen, Fatigue und eine reduzierte Lebensqualität^{3,4}.

Pathophysiologisch führt eine vorwiegend neutrophile Entzündung zu Veränderungen der Lungenarchitektur. Durch die Schädigung von Muskulatur, elastischem Bindegewebe und Epithel kommt es zur Aufweitung der Bronchien und einer gestörten mukoziliären Clearance. Die konsekutive Retention von Mukus in den peripheren Atemwegen begünstigt chronische Infektionen und eine damit einhergehende weitere Inflammation, welche wiederum die Destruktion der Atemwege antreibt. Dieser sich selbst verstärkende Prozess führt zu progredienten Beschwerden, Verschlechterung der Lungenfunktion und Exazerbationen bis hin zum Lungenversagen⁵⁻⁷.

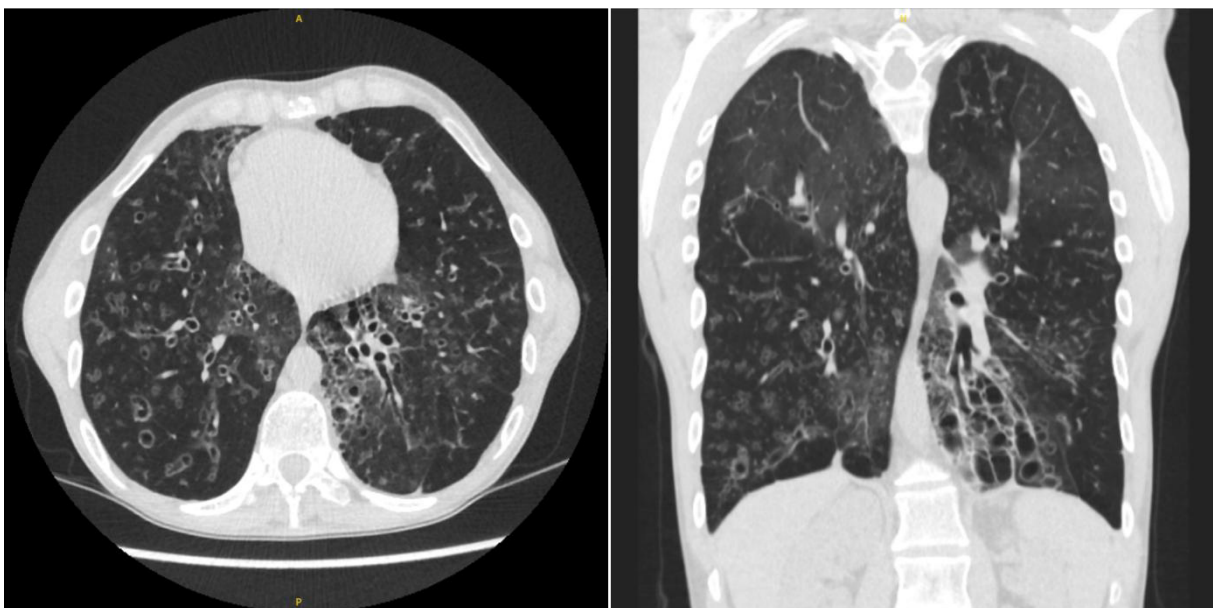


Abbildung 1: Die hochauflösende Computertomographie (CT) des Thorax ist der Goldstandard zur Diagnostik von Bronchiektasen. Hier dargestellt sind zystische und zylindrische Bronchiektasen der

beidseitigen Lungenunterlappen mit Bronchialwandverdickungen (axiale und coronare Reformation).
Quelle: Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pneumologie und Infektiologie.

Die erste Beschreibung von Bronchiektasen erfolgte durch den französischen Arzt René Laënnec im Jahre 1819⁸. In den letzten Jahren nimmt die Inzidenz der Bronchiektasen, also der nicht durch Cystische Fibrose (CF) verursachten Bronchiektasen (Non-CF-Bronchiektasen), vor allem unter den älteren Bevölkerungsgruppen weltweit zu⁹⁻¹¹. So verzeichnete die Prävalenz der Non-CF-Bronchiektasen in Deutschland einen Anstieg von 52,5/100.000 Einwohner im Jahr 2009 auf 94,8/100.000 Einwohner im Jahr 2017⁹. Dies ist am ehesten auf die gestiegene Anzahl an thorakalen Computertomographien zurückzuführen⁹. Die Prävalenz der Bronchiektasen steigt deutlich mit dem Alter und ist insgesamt etwas höher bei Frauen⁹⁻¹¹. Das durchschnittliche Erkrankungsalter in Deutschland lag im Jahr 2017 bei 67,7 Jahren. Die ökonomischen Belastungen für die Gesundheitssysteme weltweit sind hoch, zunehmend und vor allem durch Hospitalisierungen getrieben¹²⁻¹⁴. Die Mortalität von Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung und unabhängig von Alter und Geschlecht mehr als verdoppelt¹⁰.

Bronchiektasen können die gemeinsame Endstrecke verschiedenster infektiöser, (auto)immunologischer, inflammatorischer, obstruktiver, struktureller oder genetischer Erkrankungen sein. Die Heterogenität in der Ätiologie der Bronchiektasen-Erkrankung erfordert häufig eine breite diagnostische Abklärung, die oft nur an spezialisierten Zentren angeboten werden kann. In den meisten Fällen kann die zu Grunde liegende Erkrankung nicht geklärt werden, sodass bis zu 40% der Fälle als idiopathisch klassifiziert werden^{1,2,4,7,15-17}. Eine zugelassene Therapie zur Behandlung der Bronchiektasen-Erkrankung gibt es bislang nicht. Entsprechend wichtig ist die Identifikation der zu Grunde liegenden Erkrankung, um eine möglichst gezielte Therapie anbieten zu können. Die Basistherapie besteht aus der Verbesserung der mukoziliären Clearance um den Circulus vitiosus aus Sekretretention, chronischer Inflammation, Infektion und weiteren strukturellen Lungenschäden zu durchbrechen und somit Exazerbationen zu vermeiden und eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen¹⁸. Zum optimierten Sekretmanagement stehen verschiedene atemtherapeutische Techniken sowie mukoaktive und bronchodilatative Substanzen

zur inhalativen Anwendung zur Verfügung¹⁹. Bei chronischer Atemwegsinfektion und gehäuften Exazerbationen können inhalative Antibiotika und/oder orale Makrolide als Dauertherapie eingesetzt werden²⁰⁻²⁷.

1.2 Primäre Ciliäre Dyskinesie

Die Primäre Ciliäre Dyskinesie (PCD) ist eine seltene, hereditäre Multisystemerkrankung und eine spezifische Ätiologie der Bronchiektasen. Bislang wurden Mutationen in über 50 Genen beschrieben, die eine Dysfunktion der motilen Zilien und damit eine PCD verursachen können. In den meisten Fällen besteht ein autosomal-rezessiver Erbgang, wobei autosomal-dominante und X-chromosomale Formen ebenfalls beschrieben sind^{31,34}.

Auswertungen von internationalen Registern und genomischen Datenbanken haben die Prävalenzschätzungen in den letzten Jahren zwar verbessert, zeigen jedoch weiterhin breit gestreute Raten von 0,2 bis 6 pro 100.000 bei Erwachsenen^{30,32}. In einer Bestimmung von Allelfrequenzen pathogener und wahrscheinlich pathogener Varianten aus 29 mit PCD assoziierten Genen von über 180.000 Individuen in öffentlichen und kommerziellen genomischen Datenbanken wurde die globale PCD-Prävalenz mit ungefähr 13,2 pro 100.000 oder etwa 1 von 7.600 Menschen angegeben³¹. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Genomsequenzierungsstudie in Großbritannien, die pathogene oder wahrscheinlich pathogene Varianten bei 12% der untersuchten Patientinnen und Patienten aus dem „UK 100,000 Genomes Project“ detektierten⁴³. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die PCD häufiger sein könnte als bisher angenommen. Weiterhin hängen die berichteten Raten, bei denen die PCD als Ursache der Bronchiektasen festgestellt wurde, auch von regionalen und länderspezifischen Unterschieden, der Expertise der jeweiligen Zentren sowie der Verfügbarkeit geeigneter Diagnostik ab.

Das Leitsymptom der PCD, in Abgrenzung zu anderen sogenannten nicht-motilen Ziliopathien, ist ein Sekretstau in den oberen und unteren Atemwegen, welcher durch die gestörte mukoziliäre Clearance des respiratorischen Epithels bedingt wird³⁴. Im Kindesalter stehen oftmals die Symptome der chronischen (Rhino-)Sinusitis und Otitis media sowie rezidivierende Paukenergüsse im Vordergrund³³. Nicht selten besteht schon direkt nach der Geburt ein prolongiertes Atemnotsyndrom^{39,40}. Im juvenilen und späteren Erwachsenenalter dominieren typischerweise untere Atemwegsbeschwerden mit chronisch-produktivem Husten und fortschreitender

Lungenerkrankung^{57,58}. Die chronische Mukostase in den unteren Atemwegen eröffnet den oben beschriebenen Circulus vitiosus der Bronchiektasen, die bei bis zu 98% der Erwachsenen mit einer PCD bestehen^{28,29}.

Darüber hinaus kann sich die PCD in anderen Organen manifestieren, in denen die Zilienfunktion entscheidende Bedeutung hat. Etwa 50 % der Betroffenen weisen Defekte der motilen Zilien am embryonalen Primitivknoten auf, welche mit einem Situs inversus totalis oder, seltener, Situs ambiguus einhergehen³⁸. Die Trias aus Heterotaxie, Bronchiektasen und chronischer Sinusitis wird unter dem Begriff Kartagener-Syndrom zusammengefasst und wurde im Jahr 1933 erstmalig von dem österreichisch-schweizerischen Internisten Manes Kartagener beschrieben³⁷. Weitere Symptome können einen Hydrozephalus sowie die Infertilität oder Subfertilität beider Geschlechter umfassen³⁴⁻³⁶. So bestehen bei Männern je nach vorliegender Genvariante vor allem Schlagdefekte der Spermiengeißeln oder eine Oligo-/Azoospermie durch einen unzureichenden Weitertransport der Spermien in die Vasa deferentia^{54,55}. Bei Frauen kann die eingeschränkte Zilienfunktion in den Tubae uterinae zu einem gestörten Transport der befruchteten Eizelle in den Uterus führen⁵⁶.

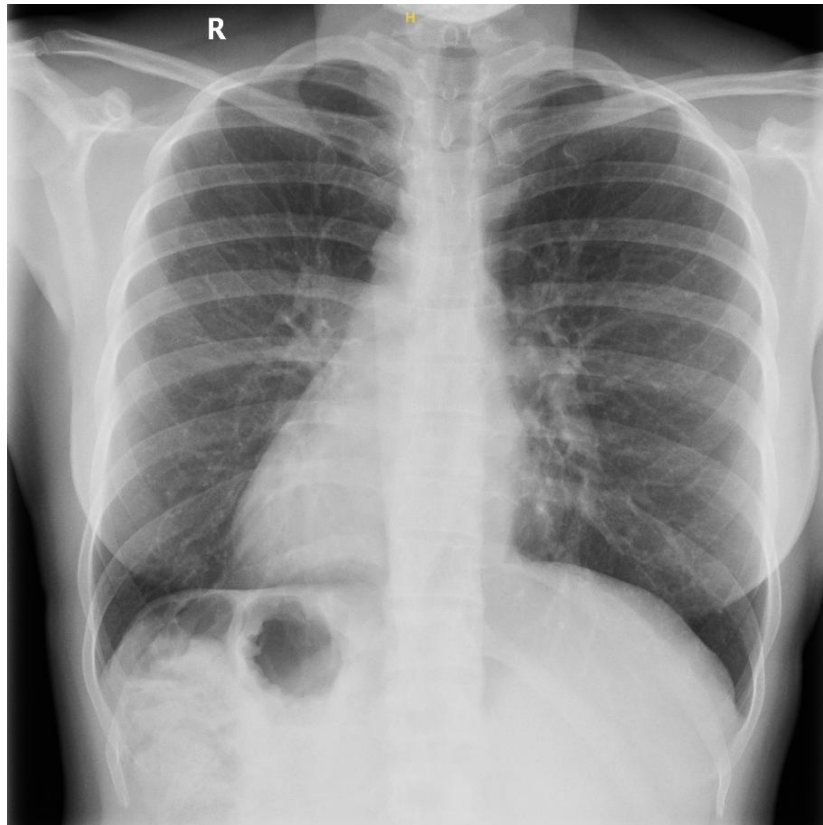


Abbildung 2: Thoraxröntgen mit Darstellung eines Situs inversus totalis. Quelle: Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pneumologie und Infektiologie.

Die Diagnose der PCD ist komplex und erfordert eine Kombination mehrerer Testverfahren, da viele PCD-Varianten nicht mit einer einzigen Methode nachweisbar sind³². Die europäischen und nordamerikanischen Leitlinien empfehlen grundsätzlich eine sequenzielle Diagnostik, die aufgrund der aufwendigen Methoden und notwendigen Erfahrung in deren Anwendung und Interpretation in spezialisierten Zentren durchgeführt werden sollte^{41,42}. Dazu gehören die Bestimmung der nasalen Stickstoffmonoxid (nNO) Produktionsrate, die häufig als Screening-Methode eingesetzt wird^{44,53}, die Hochfrequenz videomikroskopische Analyse (HVMA), mit der Zilienschlagmuster und -frequenz bestimmt werden können⁴⁵. Die weitere bestätigende Diagnostik besteht aus der Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) mit Analyse der ziliären Ultrastruktur^{46,47}, der Immunfluoreszenzmikroskopie (IF), bei der mit Hilfe spezifischer Antikörper strukturelle Merkmale fast aller PCD-Varianten sichtbar gemacht werden können³⁴, der genetischen Analyse, mit der eine hohe diagnostische Ausbeute erreicht und seltene pathogene Varianten identifiziert werden können^{48,49} sowie der In-vitro-Ziliogenese, die nach Kultivierung von Atemwegszellen primäre von sekundären Defekten differenziert und eine gestörte mukoziliäre Clearance mittels Partikeltransportanalyse besonders sensitiv darstellen kann^{32,50-52}. Derzeit gibt es keine kurative Therapie, welche die Zilienfunktionsstörung der PCD korrigieren könnte. Der Fokus liegt daher auf symptomatischen Maßnahmen zur Vermeidung von wesentlichen Folgeschäden. Generell ist die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit PCD aufgrund der limitierten Evidenz eine Herausforderung, da bislang nur wenige randomisierte kontrollierte Studien (RCT) durchgeführt wurden⁵⁹⁻⁶¹. Die nordamerikanischen und europäischen Empfehlungen basieren weitgehend auf Meinungen von Expertinnen und Experten und sind von der Behandlung der Cystischen Fibrose und der Bronchiektasen-Erkrankung abgeleitet^{62,63}. In jedem Fall sollten Betroffene routinemäßig in einem spezialisierten PCD-Zentrum angebunden werden, welches mindestens Zugang zu einer fachpneumologischen und HNO-ärztlichen Behandlung sowie zu spezieller Atemphysiotherapie bieten sollte. Darüber hinaus ist insbesondere bei zusätzlichen Organmanifestationen eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit mit anderen Fachdisziplinen erforderlich.

Das Fundament der Therapie von Patientinnen und Patienten mit PCD bilden regelmäßige Techniken zur Atemwegsreinigung. Das grundlegende Management der unteren Atemwege beinhaltet (atem-) physiotherapeutische Maßnahmen zur

Sekretmobilisation sowie inhalative Sekretolytika zur Verbesserung der mukoziliären Clearance. Darüber hinaus sind die regelmäßige mikrobiologische Surveillance und die gezielte (inhalative) antiinfektive Therapie relevanter Pathogene von entscheidender Bedeutung zur Reduktion und Prävention von Exazerbationen. Diesbezüglich ist die Dauertherapie mit Makroliden die bislang einzige evidenzbasierte Therapie der PCD, wobei eine signifikante Reduktion der Exazerbationsrate gezeigt werden konnte⁶⁰.

Die Beteiligung der oberen Atemwege ist ebenfalls häufig⁶⁶ und erfordert einen krankheitsspezifischen Ansatz, einschließlich HNO-ärztlicher und audiologischer Beratung, da sie insbesondere bei jüngeren Betroffenen eine erhebliche Symptomlast mit sich bringt. So können beispielsweise rezidivierende Paukenergüsse mit konsekutiver Schalleitungsschwerhörigkeit zu einer verzögerten Sprachentwicklung bei Kindern führen⁶⁷. Bezüglich der sinunasalen Manifestationen der PCD sind symptomatische Maßnahmen zur Verbesserung der Mukolyse sowie topische Steroide bei nasaler Obstruktion wichtige Bestandteile der Basistherapie^{64,65}.

Zusammenfassend ist die frühzeitige Diagnosestellung der PCD mit Einleitung einer lebenslangen, interdisziplinären und multimodalen Therapie entscheidend, um dauerhafte Schäden und schwere respiratorische Funktionseinschränkungen zu verhindern^{28,57,58,63,68,69}. Darüber hinaus ist die Diagnosestellung elementar, um den Betroffenen eine weitere genetische und reproduktionsmedizinische Beratung anbieten sowie einen Einschluss in Patient:innenprogramme und spezifische Studien ermöglichen zu können. Für die Einleitung einer spezifischen Diagnostik ist die Identifikation von potenziellen Patientinnen und Patienten mit einer PCD von zentraler Bedeutung. Diese ist aufgrund des geringen Bewusstseins für die PCD in den meisten nicht spezialisierten Versorgungseinrichtungen in Zusammenschau mit der breiten genetischen Variabilität und der damit einhergehenden heterogenen phänotypischen Ausprägung von Krankheitssymptomen und Organbeteiligungen jedoch deutlich erschwert^{33,34,88}. Die Auswertung einer europäischen Kohorte mit 1.009 Patientinnen und Patienten im Alter < 20 Jahren an 223 Zentren in 26 europäischen Ländern ergab ein medianes Diagnosealter von 5,8 Jahren bei Kindern ohne und 3,5 Jahren bei Kindern mit Situs inversus⁷⁰. Der Datensatz einer retrospektiven internationalen PCD-Kohorte (iPCD) beschreibt die Charakteristika von 3.013 Patientinnen und Patienten aus 18 Ländern. Dabei waren Kinder und junge Erwachsene zwischen 10 und 19

Jahren die größte Altersgruppe (38%), gefolgt von Kindern zwischen 0 und 9 Jahren (18%) und Erwachsenen zwischen 20 und 29 Jahren (17%). Diese Verhältnisse lassen auf eine relevante Unterdiagnostik der PCD bei Erwachsenen schließen^{71,72}. In den letzten Jahren wurden mehrere Vorhersagemodelle entwickelt, um die Identifizierung von Patientinnen und Patienten mit wahrscheinlicher PCD zu vereinfachen. Der im Kindesalter gebräuchliche PICADAR (Primary Ciliary Dyskinesia Rule) Score und andere Tools basieren dabei weitgehend auf der Anamnese von neonatalen und frühkindlichen Merkmalen und sind für Kinder und Jugendliche validiert^{40,73-76}. Die belastbare Anamnese zu frühen Lebensereignissen ist bei Erwachsenen deutlich eingeschränkt. Folglich kann die Anwendung dieser Modelle nicht zuverlässig erfolgen. Diesbezüglich wurden bereits Ergänzungen vorgeschlagen, wobei die grundlegende Problematik jedoch bestehen bleibt⁵³. Darüber hinaus dominieren im Erwachsenenalter häufig unspezifische Symptome der fortschreitenden Lungenerkrankung, sodass eine Diskriminierung von anderen Patientinnen und Patienten, insbesondere mit Bronchiektasen-Erkrankung, nur schwer möglich ist. Somit ist die Beschreibung der Prävalenz der PCD im Erwachsenenalter sowie typischer klinischer Phänotypen entscheidend, um zukünftig potentielle Patientinnen und Patienten mit einer PCD zu identifizieren und einer gezielten Diagnostik zuzuführen.

1.3 Das deutsche Bronchiektasen-Register PROGNOSIS

Das deutsche Bronchiektasen-Register PROGNOSIS (The PROspective German NON-CF Bronchiectasis Patient Registry; www.bronchiektasen-register.de [Zugriff am 31. Mai 2024]; registriert bei [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) unter der Kennung NCT02574143) ist eine longitudinale, prospektive, multizentrische Kohortenstudie⁷⁷.

Das Register wurde von der Medizinischen Hochschule Hannover in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Zentrum für Lungenforschung am Standort Hannover (DZL - BREATH) und dem Kompetenznetz für ambulant erworbene Pneumonie (CAPNETZ STIFTUNG; www.capnetz.de [Zugriff am 31. Mai 2024]) initiiert. Die primären Ziele waren die Untersuchung der Epidemiologie der Bronchiektasen-Erkrankung in Deutschland, die Abschätzung der Prävalenz der verschiedenen Ätiologien über alle Versorgungsstufen hinweg sowie die Bereitstellung von Real-Life-Daten zum aktuellen Management der Betroffenen. Die Rekrutierung der ersten Patientinnen und Patienten begann im Juni 2015 an den 17 Gründungszentren verteilt über ganz Deutschland.

Das anfängliche Ziel war es, über einen Zeitraum von drei aufeinanderfolgenden Jahren mindestens 750 Patientinnen und Patienten von mindestens 25 sektorübergreifenden Standorten aus ganz Deutschland einzuschließen. In das Register wurden Patientinnen und Patienten ab dem 18. Lebensjahr mit einer passenden klinischen Anamnese und computertomographisch bestätigten Bronchiektasen in einem oder mehreren Lungenlappen aufgenommen. Ausschlusskriterien waren Bronchiektasen, die in Zusammenhang mit einer Cystischen Fibrose, einer interstitiellen Lungenerkrankung oder nach vorheriger Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantation auftraten.

Alle teilnehmenden Patientinnen und Patienten wurden vom behandelnden Zentrum aufgeklärt und stimmten der zentralen Auswertung der erhobenen Daten schriftlich zu. Die Daten wurden vor Ort durch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte sowie das Studienpersonal unter Verwendung eines standardisierten elektronischen Case Report Forms (eCRF) erhoben und pseudonymisiert in einer Online Datenbank gespeichert, welche über die Homepage des Registers zugänglich ist. Die Überprüfung von Plausibilität und Vollständigkeit erfolgte zentral durch die Studienkoordinatorinnen und -koordinatoren der CAPNETZ STIFTUNG. Patientinnen und Patienten, welche sich an mehreren verschiedenen Zentren vorstellten, konnten anhand der Pseudonymisierung sicher identifiziert und doppelte Datensätze somit verhindert werden. Die Datenerhebung, -speicherung und -auswertung erfolgte gemäß den aktuell gültigen deutschen und europäischen Datenschutzbestimmungen. Darüber hinaus repräsentieren die PROGNOSES-Daten die deutschen Patientinnen und Patienten im europäischen Bronchiektasen-Register EMBARC (The European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration; www.bronchiectasis.eu [Zugriff am 31. Mai 2024]). Um den Datenaustausch zu vereinfachen und eine gemeinsame Datenanalyse zu ermöglichen, wurden PROGNOSES-Studienprotokoll und eCRF mit denen des EMBARC-Registers harmonisiert^{78,79}.

Seit 2015 konnten über 1700 Patientinnen und Patienten von insgesamt 38 Standorten aller Versorgungsstufen des deutschen Gesundheitssystems eingeschlossen werden. Darunter sind 10 Universitätskliniken, welche etwa die Hälfte aller Fälle eingeschlossen haben sowie 13 Lehrkrankenhäuser und 15 pneumologische Praxen, von denen jeweils ein Viertel der Fälle rekrutiert wurden. Somit wird eine breite geografische und epidemiologische Repräsentativität des Registers gewährleistet.

Die Datenerhebung erfolgte prospektiv, beginnend mit der Baseline-Visite und anschließenden jährlichen (\pm 3 Monate) Follow-Up-Visiten. Dabei wurden sowohl grundlegende Informationen zur Demographie und Krankheitsgeschichte der Patientinnen und Patienten, als auch umfassende klinische Daten wie Symptomlast, Lungenfunktion, Radiologie, Mikrobiologie, ätiologische Tests, Komorbiditäten, Behandlungen und Komplikationen erfasst. Die Auswirkungen der Krankheit und ihrer Behandlung auf das tägliche Leben wurden mithilfe der deutschen Übersetzung des Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis (QOL-B), Version 3.1, bewertet⁴. Zur Beurteilung der Krankheitsschwere wurde wann immer möglich der multidimensionale Bronchiectasen-Schwereindex (BSI) berechnet⁵. Die radiologische Ausprägung der Bronchiectasen wurde an den jeweiligen Standorten anhand der neuesten CT-Untersuchungen nach dem modifizierten Reiff-Score bewertet⁸⁰. Spirometrische Messungen wurden nach den Standards der American Thoracic Society/European Respiratory Society durchgeführt und die vorhergesagten Werte zentral mit den Gleichungen der Global Lung Function Initiative berechnet. Das Auftreten akuter respiratorischer Symptome mit einer signifikanten Anpassung des medizinischen Managements, üblicherweise die Einleitung einer Antibiotikatherapie, wurde als pulmonale Exazerbation definiert. Dazu wurden schriftliche Verordnungsdaten, sowie Daten aus Krankenakten und/oder Krankenhausberichten verwendet. Eine chronische Infektion wurde durch Isolation desselben Pathogens in zwei Proben definiert, die in einem Abstand von mindestens 3 Monaten, aber innerhalb eines Jahres in stabilem Erkrankungszustand abgenommen wurden. Die Ätiologie der Bronchiectasen wurde von den jeweiligen Prüferinnen und -ärzten dokumentiert und zentral durch die Testergebnisse der Patientinnen und Patienten verifiziert.

In der vorliegenden Arbeit analysierten wir die Baseline-Daten der ersten 1.000 Patientinnen und Patienten, die zwischen Juli 2015 und März 2018 eingeschlossen wurden. Darüber hinaus wurden Informationen zu spezifischen diagnostischen Tests (nasale NO-Produktionsrate, Hochfrequenz-Videomikroskopie-Analyse [HVMA], Transmissionselektronenmikroskopie [TEM], genetische Analyse, historischer Saccharin-Test oder Nachweis eines Kartagener-Syndroms bzw. einer Heterotaxie) aus den Follow-up-Daten von maximal fünf Follow-up-Visiten oder bis zum 30. Juni 2022 zur Validierung der PCD-Diagnose verwendet.

Das PROGNOSIS-Register wurde durch das Votum der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover (Nr. 6656/2015) sowie in Bezug darauf von allen beteiligten Zentren genehmigt.

1.4 Ziel der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die erstmalige Erhebung der Prävalenz der PCD unter erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung in Deutschland sowie die Untersuchung demographischer und klinischer Unterschiede zwischen Patientinnen und Patienten mit einer PCD und denen mit Bronchiektasen-Erkrankung anderer Ätiologie aus den Baseline-Daten des Bronchiektasen-Registers PROGNOSIS. Das übergeordnete Ziel war darüber hinaus die Identifikation von Variablen, welche unabhängig mit der Diagnose einer PCD assoziiert sind, mit Hilfe einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse.

2. Publikation

Die vorliegende Arbeit wurde am 01. Mai 2024 zur Publikation im medizinisch-wissenschaftlichen Fachjournal *CHEST* angenommen, welches vom American College of Chest Physicians herausgegeben wird. Die Veröffentlichung in gedruckter Form ist zum Zeitpunkt des Einreichens der Dissertationsschrift noch ausstehend. Eine online Veröffentlichung ist vorab am 14. Juni 2024 als Journal Pre-proof erschienen:

Ewen R, Pink I, Sutharsan S, Aries SP, Grünewaldt A, Shoemark A, Sommerwerck U, Staar BO, Wege S, Mertsch P, Rademacher J, Ringshausen FC; PROGNOSIS Study group. (2024). Primary Ciliary Dyskinesia in Adult Bronchiectasis - Data from the German Bronchiectasis Registry PROGNOSIS. *Chest*. Epub ahead of print. DOI: 10.1016/j.chest.2024.05.023.

Journal Pre-proof



Primary Ciliary Dyskinesia in Adult Bronchiectasis – Data from the German Bronchiectasis Registry PROGNOSIS

Raphael Ewen, MD, Isabell Pink, MD, Sivagurunathan Sutharsan, MD, Sven P. Aries, MD, Achim Grünewaldt, MD, Amelia Shoemark, PhD, Urte Sommerwerck, MD, Ben O. Staar, MD, Sabine Wege, MD, Pontus Mertsch, MD, Jessica Rademacher, MD, Felix C. Ringshausen, MD, and the PROGNOSIS Study group

PII: S0012-3692(24)00703-7

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.05.023>

Reference: CHEST 6245

To appear in: *CHEST*

Received Date: 12 October 2023

Revised Date: 7 April 2024

Accepted Date: 1 May 2024

Please cite this article as: Ewen R, Pink I, Sutharsan S, Aries SP, Grünewaldt A, Shoemark A, Sommerwerck U, Staar BO, Wege S, Mertsch P, Rademacher J, Ringshausen FC, and the PROGNOSIS Study group, Primary Ciliary Dyskinesia in Adult Bronchiectasis – Data from the German Bronchiectasis Registry PROGNOSIS, *CHEST* (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.05.023>.

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Copyright © 2024 Published by Elsevier Inc under license from the American College of Chest Physicians.

Primary Ciliary Dyskinesia in Adult Bronchiectasis – Data from the German Bronchiectasis Registry PROGNOSIS

Raphael Ewen, MD;^{1,2,3} Isabell Pink, MD;^{1,2,3} Sivagurunathan Sutharsan, MD;⁴ Sven P. Aries, MD;⁵ Achim Grünewaldt, MD;⁶ Amelia Shoemark, PhD;^{7,8} Urte Sommerwerck, MD;⁹ Ben O. Staar, MD;^{1,2,3} Sabine Wege, MD;^{10,11} Pontus Mertsch, MD;^{12*} Jessica Rademacher, MD;^{1,2*} Felix C. Ringshausen, MD^{1,2,3*}, and the PROGNOSIS Study group

Affiliations

¹Department of Respiratory Medicine and Infectious Diseases, Hannover Medical School (MHH), Hannover, Germany

²Biomedical Research in End-stage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH), German Center for Lung Research (DZL), Hannover, Germany

³European Reference Network for Rare and Complex Lung Diseases (ERN-LUNG), Frankfurt, Germany

⁴Department of Pulmonary Medicine, University Hospital Essen, Ruhrlandklinik, University Duisburg-Essen, Essen, Germany

⁵Elbpneumologie MVZ GmbH, Hamburg, Germany

⁶Department of Respiratory Medicine and Allergology, University Hospital, Goethe University Frankfurt, Frankfurt, Germany

⁷Respiratory Research Group, Division of Molecular and Clinical Medicine, University of Dundee, Dundee, UK

⁸PCD Diagnostic Service, Royal Brompton Hospital, London, UK

⁹Department of Pneumology, Krankenhaus der Augustinerinnen Cologne, Cologne, Germany

¹⁰Department of Pneumology and Critical Care Medicine, Thoraxklinik at the University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany

¹¹Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC), German Center for Lung Research (DZL), Heidelberg, Germany

¹²Department of Medicine V, University Hospital, LMU Munich, Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Munich, Germany

*Contributed equally

Correspondence

Felix C. Ringshausen, MD; Department of Respiratory Medicine and Infectious Diseases, Hannover Medical School (MHH), Carl-Neuberg-Strasse 1, 30625 Hannover, Germany; phone: +49-511-532 3594; email: Ringshausen.Felix@mh-hannover.de

Prior abstract publication/presentation

We presented a preliminary analysis of our study based on a provisional data set at the annual congress of the German Respiratory Society on 16 March 2019 in Munich, Germany.

Funding/Support

The German bronchiectasis registry PROGNOSIS is financially supported by: Bayer Vital; Grifols SA; Insmad Inc.; InfectoPharm; the German Ministry of Research and

Education (BMBF) via the German Center for Lung Research (DZL) and the German Center for Infection Research (DZIF); and the European bronchiectasis registry EMBARC via the Innovative Medicines Initiative (IMI) and EFPIA companies under the European Commission funded project, iABC (grant 115721). The funders had no role in the design of the study, in the collection, analyses, or interpretation of data, in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

Financial/Nonfinancial Disclosures

The authors have reported to CHEST the following: R. E., B. O. S. and U. S. declare no conflicts of interest. I. P. reports grants from COFONI-2FF4 and COFONI-6LZF23 by the Ministry of Science and Culture of Lower Saxony paid to her institution and personal lecture fees from AstraZeneca and Boehringer Ingelheim. S. S. reports fees for clinical trial participation from Celtaxsys, Corbus, Galapagos, Insmmed, Proteostasis and Vertex Pharmaceuticals paid to his institution; and personal fees for consulting and lectures from Boehringer Ingelheim, Insmmed and Vertex Pharmaceuticals. S. P. A. reports personal consulting fees from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo and GlaxoSmithKline. A. G. reports personal fees for consulting, advisory board participation and lectures from Boehringer Ingelheim and GlaxoSmithKline. A. S. reports personal fees for consulting and lectures from Ethris, Insmmed, Spirovant and Translate Bio; she is involved in the European Respiratory Society (ERS) Clinical Research Collaborations AMR-Lung, BEAT-PCD and EMBARC. S. W. reports fees for clinical trial participation from Insmmed paid to her institution and personal honoraria from Vertex Pharmaceuticals. P. M. reports fees for clinical trial participation from Boehringer Ingelheim and Insmmed paid to his institution; personal fees for lectures from AstraZeneca, MAÄF e.V., ResMed

and streamedup! GmbH; travel support from the German Society for Internal Medicine (DGIM), CSL Behring and Insmmed; he is honorary co-chair of the German Bronchiectasis Registry PROGNOSIS. J. R. reports grants from the German Center for Lung Research (DZL), the German Center for Infection Research (DZIF), the Federal Ministry of Education and Research (BMBF), the Federal Ministry of Health (BMG), Novartis and Insmmed paid to her institution; personal fees for consulting or advisory board participation and honoraria for lectures from AstraZeneca, Brahms GmbH, ERS, Grifols, Insmmed, MedUpdate, MSD, Pfizer, Shionogi and streamedup! GmbH; she is honorary co-chair of the German Bronchiectasis Registry PROGNOSIS and chair of the Respiratory Infections and Tuberculosis Assembly of the German Respiratory Society (DGP). F. C. R. reports grants from the German Center for Lung Research (DZL), the German Center for Infection Research (DZIF), IMI (EU / EFPIA) and the Innovative Medicines Initiative (IMI) and EFPIA companies under the European Commission funded project, iABC (grant 115721), Novartis, Insmmed Germany paid to his institution; personal fees for consulting or advisory board participation and honoraria for lectures from Parion, Grifols, Zambon, Insmmed, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, i!DE Werbeagentur GmbH, Interkongress GmbH, streamedup! GmbH, AstraZeneca, Insmmed, Shionogi and Grifols; travel support from the German Kartagener Syndrome and Primary Ciliary Dyskinesia patient advocacy group, which he serves as the unpaid co-speaker of its medical advisory board. He is honorary co-chair of the German Bronchiectasis Registry PROGNOSIS, member of the steering committee of the European Bronchiectasis Registry EMBARC and member of the Protocol Review Committee of the PCD-Clinical Trials Network.

Acknowledgements

Author contributions: F. C. R. is guarantor of the data included in the manuscript. R. E., I. P., P. M., J. R. and F. C. R. contributed to study design. S. S., P. A., A. G., U. S., S. W., P. M., and F. C. R. contributed to data acquisition. R. E. and F. C. R. contributed to data analysis. R. E. drafted the first version of manuscript. All authors contributed to data interpretation and finalization of the manuscript draft. All authors critically reviewed the manuscript and approved submission of the final version.

CAPNETZ STIFTUNG supported the PROGNOSIS registry concerning building up the successful study network, the multicenter database (and adjunct biobank), and data management to ensure consistently high quality of data.

Members of the PROGNOSIS study group: Borghild Grün, Bad Windsheim; Stefan Dargel and Katarina Ludwig, Baunatal; Andrés de Roux, Berlin; Ralf Otto-Knapp, Berlin; Hartmut Lode, Berlin; Christian Gogoll, Berlin; Meike Probst, Berlin; Frank Herrmann, Bielefeld; Axel Overlack and Stefan Pabst, Bonn; Urte Sommerwerck, Braunschweig, Wuppertal and Köln; Harald Vehar, Buchholz; Stefan Blaas, Donaustauf; Bernhard Schaaf, Dortmund; Martin Kolditz, Dresden; Sivagurunathan Sutharsan, Essen; Peter Kardos, Frankfurt/Main; Achim Grünewaldt, Frankfurt; Stephan Sorichter and Tobias Scholz, Freiburg; Marco Idzko and Moritz Mohadjer, Freiburg; Stephan Eisenmann, Halle; Sven P. Aries and Johannes Lauer-Hermfisse, Hamburg; Sabine Kampf, Hamburg; Felix C. Ringshausen, Hannover; Sabine Wege and Felix Herth, Heidelberg; Santiago Ewig, Herne; Christian Reinhardt and Stefan Andreas, Immenhausen; Christian Schumann, Immenstadt; Ingrid Bobis and Thomas Bahmer, Kiel; Rita Fey, Koblenz; Martin Jüch, Lostau; Axel T. Kempa, Löwenstein; Erika Piirsoo and Benjamin

Klapdor, Marburg; Pontus Mertsch, München; Bernhard Schmidt, Münster; Holger Hein, Reinbek; Peter Haidl, Schmallingenberg; and Jorge Fernando Gamarra, Straubing.

The authors participate in the BEAT-PCD Clinical Research Collaboration, supported by the ERS. The authors and investigators would like to thank the participating patients. R. E. conducted this work as part of his MD thesis. He is grateful to Jan Fuge, PhD, MPH, for serving as co-supervisor of his thesis.

Running head: PCD among Adults with Bronchiectasis

Word count abstract: 300

Word count text: 3,401

References: 41

Figure: 4

Tables: 3

1 Primary Ciliary Dyskinesia in Adult Bronchiectasis – Data from the German 2 Bronchiectasis Registry PROGNOSIS

3

4 ABSTRACT

5

6 **Background:** Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare genetic disorder caused by the
7 malfunction of motile cilia and a specific etiology of adult bronchiectasis of unknown
8 prevalence. A better understanding of the clinical phenotype of adults with PCD is
9 needed to identify individuals for referral to diagnostic testing.

10 **Clinical research questions:** What is the frequency of PCD among adults with
11 bronchiectasis; how do people with PCD differ from those with other etiologies; and
12 which clinical characteristics are independently associated with PCD?

13 **Study Design and Methods:** We investigated the proportion of PCD among the
14 participants of the German Bronchiectasis Registry PROGNOSIS, applied multiple
15 imputation to account for missing data in 64 (FEV₁), 58 (breathlessness), 26 (pulmonary
16 exacerbations), and 2 subjects (BMI), respectively, and identified predictive variables
17 from baseline data using multivariate logistic regression analysis.

18 **Results:** We consecutively recruited 1,000 patients from 38 centers across all levels of
19 the German healthcare system. Overall, PCD was the fifth most common etiology of
20 bronchiectasis in 87 subjects (9%) after idiopathic, post-infective, COPD, and asthma.
21 People with PCD showed a distinct clinical phenotype. In multivariate regression
22 analysis, the chance of PCD being the etiology of bronchiectasis increased with the
23 presence of upper airway disease (chronic rhinosinusitis and/or nasal polyps; aOR, 6.3;
24 95% CI 3.3-11.9; $P < .001$); age < 53 years (aOR, 5.3; 95% CI 2.7-10.4; $P < .001$);

25 radiological involvement of any middle and lower lobe (aOR, 3.7; 95% CI 1.3-10.8; $P =$
26 .016); duration of bronchiectasis > 15 years (aOR, 3.6; 95% CI 1.9–6.9; $P < .001$); and a
27 history of *Pseudomonas aeruginosa* isolation from respiratory specimen (aOR, 2.4; 95%
28 CI 1.3–4.5; $P = .007$).

29 **Interpretation:** Within our nationally representative cohort, PCD was a common etiology
30 of bronchiectasis. We identified few easy-to-assess phenotypic features, which may
31 promote awareness for PCD among adults with bronchiectasis.

32
33 **Registration at clinicaltrials.gov:** NCT02574143.

34
35 **Running head:** PCD among Adults with Bronchiectasis

36
37 **Keywords:** Bronchiectasis; Kartagener syndrome; phenotype; primary ciliary
38 dyskinesia; registries.

39
40 **Abbreviations:** HSVM = high-speed video microscopy; ICS = inhaled corticosteroid;
41 LABA = long-acting beta agonist; MRC = Medical Research Council; NO = nitric oxide;
42 OR = odds ratio; PCD = primary ciliary dyskinesia; ppFEV₁ = FEV₁ percent predicted;
43 pwPCD = people with PCD; QOL = quality of life; QOL-B = Quality of Life Questionnaire-
44 Bronchiectasis; TEM = transmission electron microscopy.

45
46 **Take-home Points**

47 **Study Question:** How common is PCD among adults with bronchiectasis, how do
48 people with PCD differ clinically from people with other etiologies, and which clinical
49 characteristics are independently associated with the diagnosis of PCD?

50 **Results:** Among the adult participants of our nationally representative bronchiectasis
51 registry, PCD was a common etiology of bronchiectasis with distinct phenotype in 9%.
52 The presence of upper airway disease, younger age, radiological predominance of
53 middle and lower lobe bronchiectasis, long-standing duration of bronchiectasis and a
54 history of *Pseudomonas aeruginosa* isolation from respiratory specimen were
55 independently associated with PCD.

56 **Interpretation:** Few easy-to-assess clinical variables may guide suspicion and justify
57 referral to specific PCD diagnostics.

58 Bronchiectasis is a heterogeneous clinical syndrome with multiple underlying causes
59 and associated conditions, and globally increasing prevalence.¹⁻³ It is supported by the
60 radiological evidence of permanent bronchial dilatation and characterized by the
61 presence of chronic cough, sputum production, and a history of pulmonary
62 exacerbations as well as reduced health-related quality of life (QOL).^{4,5} Despite
63 structured etiological work-up, even now its etiology remains undetermined in up to 38%
64 of cases,^{3,5} which is referred to as idiopathic bronchiectasis.^{4,6-8}

65 In contrast, primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare, genetic multi-system disorder
66 with autosomal recessive, X-linked or autosomal dominant inheritance caused by the
67 malfunction of motile cilia.⁹ So far, pathogenic variants in > 50 genes are known to
68 cause motile ciliopathies, resulting in remarkable genetic heterogeneity and
69 considerable variability in the clinical phenotype.^{9,10} Historically, PCD with laterality
70 defects (situs inversus) is referred to as Kartagener syndrome, which is defined as the
71 triad of situs inversus, bronchiectasis and chronic sinonasal disease.¹¹ PCD is
72 considered a specific etiology of bronchiectasis, with the vast majority of people with
73 PCD (pwPCD) presenting with bronchiectasis in adulthood.^{3,6,12} Reported rates in which
74 PCD was found to be the cause of bronchiectasis largely depend on variations between
75 regions and countries, the expertise of respective centers, and the availability of
76 appropriate diagnostics.^{10,13-15} Therefore, underdiagnosis of PCD is highly likely, as
77 recently suggested by a UK genome sequencing study.¹⁶

78 Establishing the diagnosis of PCD in an adult with bronchiectasis is challenging for
79 several reasons. First, the awareness for PCD is low in most non-specialized care
80 settings.¹⁷ Over the past years, several screening tools have been developed to facilitate
81 the identification of patients with probable PCD and the discrimination from other

82 etiologies of bronchiectasis.¹⁸⁻²⁴ However, these tools largely rely on characteristic
83 neonatal and early childhood history, limiting their use in adults, who often cannot recall
84 the medical history of early life. Moreover, the clinical presentation of PCD varies with
85 age. While upper airway disease may dominate childhood, it often stands behind the
86 symptoms of progressive lung disease with advancing age.^{25,26} Finally, there is no
87 perfect single diagnostic test for PCD with sufficient sensitivity and specificity.
88 Respective guidelines recommend sequential approaches with combinations of time-
89 consuming and/or expensive tests requiring considerable resources and expertise.
90 Therefore, only few specialized centers provide these laborious diagnostics, precluding
91 the screening of all adults with bronchiectasis.^{17,27,28}

92 However, the identification of PCD as the etiology of bronchiectasis in adults has
93 important implications with respect to the management of extrapulmonary disease
94 manifestations, genetic and fertility counseling and/or the participation in disease-
95 specific interventional trials.²⁹⁻³¹ In this regard, we need a better understanding of the
96 frequency of PCD among adult bronchiectasis and the clinical characteristics that help to
97 distinguish pwPCD from those with other etiologies, in order to inquire PCD-specific
98 clinical data and identify individuals for referral to diagnostic testing for PCD. Therefore,
99 we aimed to determine the proportion, the clinical phenotype, and variables
100 independently associated with PCD among adults with bronchiectasis, using data from
101 the German bronchiectasis registry PROGNOSIS.

102

103 **Study Design and Methods**

104 *Study Design*

105 PROGNOSIS is an ongoing, prospective, multicenter observational cohort study
106 consecutively enrolling adults with bronchiectasis from 38 sites across all levels of the
107 German healthcare system since June 2015. The methodology of the registry has been
108 described in detail elsewhere.⁵ Briefly, pseudonymized data are collected at baseline
109 and annual follow-up visits (± 3 months) for up to 5 years using standardized electronic
110 case report forms through an online database. In the present study, we used baseline
111 data to assess the proportion of PCD as the etiology of bronchiectasis as well as clinical
112 characteristics of pwPCD compared to those with other etiologies. In addition, we
113 identified clinical variables that were predictive of PCD using a multivariate logistic
114 regression model. Information on specific diagnostic tests were extracted from baseline
115 as well as follow-up data up to a maximum of five follow-up visits or 30 June 2022, as
116 applicable, in order to validate the diagnosis of PCD. For the purpose of our study, we
117 ignored situs inversus, i.e. we analyzed a patient with Kartagener syndrome as PCD,
118 and pooled respective patients in order to enrich our cohort for evaluable observations.
119 According to the non-interventional nature of our study, patients were managed locally
120 without intervention from the registry team. PROGNOSIS was approved by the ethic
121 committee of each participating center, with reference to the initial ethical approval of the
122 institutional review board of Hannover Medical School (No. 6656/2015).

123

124 *Patient Population*

125 Inclusion criteria were age ≥ 18 years, the presence of computed tomography-
126 confirmed bronchiectasis affecting one or more lobes, a clinical history consistent with
127 bronchiectasis as well as prior written and informed consent. We excluded patients with

128 bronchiectasis due to known cystic fibrosis and/or previous heart and lung
129 transplantation.

130

131 *Data Collection*

132 PROGNOSIS collects comprehensive clinical data beyond patient demographics
133 and disease history, like disease severity and symptom burden, etiological testing, lung
134 function, radiology, microbiology, comorbidities, and treatment. The impact of the
135 disease and its treatment on daily life is assessed by the German translation of the
136 Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis (QOL-B), version 3.1,^{5,32} while the
137 radiological manifestation of bronchiectasis is assessed by site investigators. Moreover,
138 we assessed disease severity by calculating the multidimensional Bronchiectasis
139 Severity Index (BSI), whenever possible.³³ The etiology of bronchiectasis was
140 determined locally and validated centrally based on the patients' history and etiological
141 testing data (nasal nitric oxide [NO]; high-speed video microscopy [HSVM]; transmission
142 electron microscopy [TEM]; genetic testing; presence of Kartagener syndrome (situs
143 inversus); or historical saccharin test), whenever possible. Notably, the German
144 Bronchiectasis Registry PROGNOSIS was developed to capture neither the details of
145 the characteristic history nor the specific disease manifestations of PCD.

146

147 *Statistical Analysis*

148 We presented continuous data as mean \pm SD or median (interquartile range)
149 depending on their distribution and categorical data as total numbers and percentages.
150 The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess the distribution of continuous data.
151 For the assessment of differences between groups, we used the Mann-Whitney U or the

152 Kruskal-Wallis test for continuous data as well as the χ^2 or Fisher's exact test for
153 categorical data, as appropriate. We applied the Bonferroni methods to correct for
154 multiple comparisons. Missing values were infrequently observed (FEV₁ in 64; MRC
155 dyspnea scale in 58; number of pulmonary exacerbations in 26; BMI in 2 subjects,
156 respectively).⁵ Missing values were computed by the multiple imputation method based
157 on the pattern of missingness and incorporating all clinically relevant and complete
158 variables in the imputation model, with 10 iterations for each imputation cycle. We
159 applied receiver operating characteristic (ROC) curve analysis and calculated the
160 Youden index to determine the optimal threshold for the continuous variable age for
161 subsequent analysis. Clinical variables independently associated with the diagnosis of
162 PCD were assessed by binary logistic regression analysis. Based on clinical relevance
163 and previous literature, we entered all potential predictor or confounder variables of
164 interest in the multivariate regression model simultaneously to estimate adjusted odds
165 ratios (OR) and 95% CI.^{3,10,18,19,33,34} However, we excluded treatments from multivariate
166 analysis in order to avoid confounding bias by indication. *P* values and 95% CI were
167 calculated from Wald statistics and bootstrapping, respectively, with statistical
168 significance set to *P* < .05. We used Hosmer-Lemeshow statistics to assess the
169 goodness-of-fit of our model. There was no evidence of collinearity between variables.
170 Analyses were conducted using SPSS, version 28.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). We
171 generated figures using Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; USA) and
172 the freeware draw.io (JGraph Ltd, Northampton, UK).

173

174 **Results**

175 *Patient Population*

176 Between July 2015 and March 2018, we enrolled 1,000 patients with bronchiectasis.
177 Overall, 496 patients were recruited at university hospitals (50%), 290 at teaching
178 hospitals (29%) and 214 at private respiratory practices (21%). In total, 275 patients
179 were assessed for PCD with at least one diagnostic test (28%). Twelve sites recruited at
180 least one patient with PCD, while only two sites contributed > 10 patients. The
181 proportion of patients with PCD as the etiology of bronchiectasis per center ranged from
182 0 to 46% and was generally higher at university hospitals compared to teaching
183 hospitals and private practices (15 vs 2%, each; $P < .001$; e-Figure 1). Likewise, the
184 proportion of patients tested for PCD showed large variation across centers (range, 0 to
185 63%) as well as levels of healthcare (46% at university hospitals vs 11% at teaching
186 hospitals and 9% at private practices, respectively; $P < .001$). This corresponded to a
187 testing/etiology ratio of 3:1, 6:1 and 5:1 at university hospitals, teaching hospitals, and
188 private practices, respectively (e-Figure 1). Idiopathic ($n = 358$; 36%), post-infective ($n =$
189 212 ; 21%), COPD ($n = 149$; 15%), and asthma ($n = 111$; 11%) were the most common
190 etiologies followed by PCD as the fifth most prevalent etiology in 87 subjects (9%),
191 including 18 (21%) with Kartagener syndrome. Figure 1 shows a breakdown of the
192 diagnostic work-up of pwPCD. Altogether, 69 of 87 pwPCD (79%) received at least one
193 recommended diagnostic test for PCD. Ten subjects with Kartagener syndrome had no
194 testing. Measurement of nasal NO was most frequently applied in 62 of 87 subjects
195 (71%), followed by HSVM in 51 (59%), genetic testing in 48 (55%) and TEM in 38 (41%)
196 subjects. The remaining 18 pwPCD had either Kartagener syndrome ($n = 10$) or
197 historical saccharin test, which is no longer advocated as a diagnostic for PCD ($n = 8$).
198 Notably, pwPCD without Kartagener syndrome were more often subject to

199 recommended diagnostic testing than those with Kartagener syndrome (88% vs 44%),
200 including confirmatory genetic testing and/or TEM (68% vs 39%) (Figure 1; e-Table 1).

201

202 *Clinical phenotype of adults with PCD*

203 Table 1 shows the patients' demographics. Patients with PCD were younger and
204 more often never-smokers. Moreover, they had a lower mean BMI, a longer duration of
205 bronchiectasis, more exacerbations, more often a history of any prior bronchiectasis-
206 associated hospitalization, more extensive sputum production, but less breathlessness.
207 Compared to patients without PCD, they had radiologically more extensive
208 bronchiectasis, which more frequently involved any middle and lower lobe. In contrast,
209 we found no differences between groups with regard to sex, airflow limitation,
210 hospitalizations in the past 12 months, hemoptysis, and severity of bronchiectasis, as
211 assessed by the BSI (Table 1).

212 As an integral part of their disease manifestation, upper airway disease (chronic
213 rhinosinusitis and/or nasal polyps) was much more common in pwPCD (78% vs 28%; P
214 $< .001$). In contrast, cardiovascular comorbidities, COPD, malignancy, renal
215 insufficiency, and diabetes were less frequent (Table 2). We observed no differences
216 between groups with regard to the frequency of asthma, osteoporosis, self-reported
217 gastro-esophageal reflux, liver cirrhosis, and mental disorders (Table 2).

218 Overall, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus*
219 *influenzae*, *Aspergillus fumigatus* and nontuberculous mycobacteria (NTM) were the
220 most common pathogens among subjects with evaluable respiratory cultures at baseline
221 and/or within the previous 12 months from baseline in 33%, 16%, 14%, 10% and 9% of
222 patients, respectively. While *P. aeruginosa*, *H. influenzae* and *A. fumigatus* were more

223 frequently cultured in pwPCD, we observed no differences between groups for *S. aureus*
224 and NTM (Table 3). Moreover, pwPCD more often had an all-time history of a positive
225 airway culture for *P. aeruginosa* compared to patients with other etiologies of
226 bronchiectasis (66% vs 32%; $P < .001$).

227

228 *Treatment of bronchiectasis and quality of life*

229 Patients with PCD more frequently attended specialized care facilities at tertiary care
230 centers than those without (87 vs 46%; $P < .001$), with regular treatment of
231 bronchiectasis applied in the vast majority of pwPCD (Figure 2; e-Table 2). Apparently,
232 pwPCD more frequently used non-pharmacological as well as pharmacological
233 therapies compared to patients with other etiologies, including regular chest
234 physiotherapy, prior rehabilitation, prior thoracic surgery, and various drug treatments.
235 However, we observed no difference with regard to prior vaccinations (Figure 2; e-Table
236 2). Accordingly, pwPCD had worse QOL-B scores for the Treatment Burden and Social
237 Functioning scale, while we found no further differences between groups for any other
238 QOL-B scale (Figure 3; e-Table 3).

239

240 *Predictive clinical variables of PCD among adults with bronchiectasis*

241 We dichotomized age according to ROC curve analysis and subsequent calculation
242 of the Youden index for application in our multivariate logistic regression model. Age <
243 53 years indicated the best discriminatory power for PCD as the etiology of
244 bronchiectasis (e-Figure 2; e-Table 4). Using a comprehensive regression model, we
245 observed that the presence of upper airway disease (chronic rhinosinusitis and/or nasal
246 polyps) increased the chance of PCD being the etiology of bronchiectasis about sixfold

247 (Figure 4). Likewise, age < 53 years, radiological involvement of any middle and lower
248 lobe, duration of bronchiectasis of > 15 years, and a history of at least one positive
249 airway culture of *P. aeruginosa* increased this likelihood about fivefold, fourfold, fourfold,
250 and twofold, respectively. No further independent associations were identified (Figure 4).

251

252 **Discussion**

253 Our study provides a first estimate of the proportion of PCD as the etiology of
254 bronchiectasis derived from a nationally representative cohort of adults with
255 bronchiectasis in Germany. Moreover, we demonstrated that pwPCD had a distinct
256 clinical phenotype compared to other etiologies of bronchiectasis, which we used to
257 identify easy-to-assess clinical features that may help to raise awareness of PCD.

258 Remarkably, PCD was the fifth most frequent underlying cause of bronchiectasis in
259 our cohort in 9% of subjects. This frequency is much higher than previously reported in
260 adults with bronchiectasis. Recently, both the US Bronchiectasis Research Registry and
261 the European Bronchiectasis Registry EMBARC found rates of 3% each,^{3,35} while the
262 respective Australian and the Spanish registries reported PCD as the etiology of adult
263 bronchiectasis in 4% each.^{36,37} A recent UK whole-genome sequencing substudy of the
264 100,000 Genomes Project may provide an explanation for our finding.¹⁶ This study found
265 pathogenic or likely pathogenic variants in motile ciliopathy genes in 12% of individuals
266 with bronchiectasis and so far unknown PCD, strongly supporting underdiagnosis of
267 PCD in bronchiectasis. In addition, data reported from a UK national audit showed that <
268 2% of 4,898 audited patients with bronchiectasis were tested for PCD compared to rates
269 of overall 28% and even 46% at university hospitals in our study. In this regard, the
270 observed frequency of PCD among adults with bronchiectasis of at least 9% in our study

271 could even be higher with more widespread diagnostic coverage. In the past few years,
272 we observed an increased uptake of genetic testing for orphan diseases in Germany
273 and a comparatively high rate of confirmative genetic testing in up to 61% of pwPCD
274 without Kartagener syndrome among our study cohort.

275 Furthermore, our findings provide a detailed clinical characterization of pwPCD and
276 bronchiectasis. Based on this particular phenotype, we identified five easy to assess
277 clinical features that characterized pwPCD among adults with bronchiectasis. We
278 observed that pwPCD had a higher chance of being younger as well as having upper
279 airway disease, a radiological involvement of any middle and lower lobe, a longer
280 duration of bronchiectasis, and a history of by *P. aeruginosa* isolation. These findings
281 are consistent with the previous literature. A descriptive analysis of the US
282 Bronchiectasis Research Registry included a comparable number of 79 pwPCD at the
283 same mean age of 42 years, with an earlier diagnosis of bronchiectasis and a similarly
284 high rate of *P. aeruginosa* (64% vs 66% in our study).³⁸ Compared to these results, our
285 study provides a more detailed picture on the clinical phenotype, including a
286 substantiated multivariate analysis of variables independently associated with the
287 diagnosis of PCD.

288 Due to the striking lack of awareness for PCD, several clinical and radiological
289 prediction tools have been published over the last years.^{18-22,24} The most commonly
290 used scores are the Primary Ciliary Dyskinesia Rule (PICADAR)¹⁸ and the North
291 American Criteria Defined Clinical Features (NA-CDCF),¹⁹ which were validated in
292 external cohorts without obvious differences in performance.^{21,22} Both the PICADAR and
293 the NA-CDCF were derived from predominantly pediatric cohorts with median ages of 9
294 and 8 years, respectively. Accordingly, both scores strongly rely on early life history and

295 PCD-specific clinical features, like chronic ear or hearing symptoms. In contrast, our
296 findings were based on readily available routine data from adult care and did not include
297 information about the early childhood period, thus avoiding the risk of recall bias. To our
298 knowledge, so far only one French study constructed a diagnostic prediction tool from a
299 cohort of adults with bronchiectasis.²⁴ In summary, Schlemmer et al made similar
300 observations, with age < 15 years at symptom onset, chronic ENT disorders, (digestive
301 symptoms and/or) dextrocardia and isolation of *P. aeruginosa* (and/or *Staphylococcus*
302 *aureus*) being predictive of PCD among adults with bronchiectasis. However, contrary to
303 our study, this single center study included only 12 pwPCD (out of 158 subjects with
304 bronchiectasis) and primarily aimed to identify patients at high risk of having either cystic
305 fibrosis or PCD.²⁴ Interestingly, we observed a comparatively low frequency of pwPCD
306 with situs inversus (Kartagener syndrome) of 21% among the present study cohort. The
307 reasons for this finding remains elusive, but may relate to the earlier diagnosis of
308 Kartagener syndrome with subsequent referral to dedicated and mostly pediatric PCD
309 centers that did not contribute our registry or the predominance of specific genotypes
310 associated with normal left–right body asymmetry.⁹

311 Notably, the lifelong and more extensive treatment of pwPCD appeared to translate into
312 reduced QOL with regard to treatment burden and social functioning, thus, highlighting
313 the need for more effective and easy to deliver treatments, in this particular patient
314 group.^{31,39-41}

315 Our study has strengths and limitations. The PROGNOSIS registry contributed in-
316 depth real life data from a large number of individuals with bronchiectasis across all
317 levels of the German healthcare system with a widespread geographic distribution. This
318 ensured national representativeness and allowed us to conduct a comprehensive

319 analysis with a rigorous statistical approach. In addition, a comparatively large
320 proportion of pwPCD included in our analysis had confirmative diagnostics for PCD, i.e.
321 genetics and/or TEM in up to 68% of pwPCD without Kartagener syndrome, allowing
322 validation of PCD in the majority of subjects, and only few subjects were diagnosed
323 based on a single diagnostic test result along with clinical features and history. However,
324 the key limitation of our study is that we did not design PROGNOSIS as a PCD registry.
325 Therefore, some specific clinical features of PCD are lacking, e.g. neonatal history,
326 chronic ear and hearing symptoms, congenital heart defects, infertility/subfertility or
327 family history/consanguinity, while the granularity on others is low. Unfortunately, we
328 were unable to validate the outcomes of diagnostic testing in detail, e.g. the detected
329 ultrastructural defects or genetic variants, therefore depending on the site investigators
330 judgement. Evidently, our study included only adult pwPCD and bronchiectasis. In this
331 regard, we acknowledge that the ultimate goal should be to diagnose PCD as early in
332 life as possible in order to prevent structural lung damage. However, given the large
333 number of undiagnosed adults with PCD and bronchiectasis our results have important
334 implications, and confirm and expand existing knowledge on the clinical phenotype and
335 features independently associated with PCD among adults with bronchiectasis.
336 Deliberately, we refrained from formally constructing a prediction tool, as we are unable
337 to exclude some extent of confirmation bias, even though three times more patients had
338 been tested for PCD than finally diagnosed (275 vs 87 patients). Definitely, we propose
339 to be rather inclusive regarding referral for PCD-specific diagnostics in subjects with
340 suggestive clinical features, in particular keeping the considerable genetic and clinical
341 heterogeneity of pwPCD in mind, which we unfortunately were unable to account for.
342 The generalizability of our findings could have been biased by hierarchical clustering by

343 site, i.e. the fact that the majority of pwPCD were recruited at few of the 38 participating
344 sites. However, these large-volume university hospitals have expertise in managing
345 adults with bronchiectasis and specifically PCD as well as nationwide referral structures
346 and recruited pwPCD, who resided in at least 14 of the 16 German federal states, thus
347 supporting national representativeness of our findings. Finally, it should be mentioned
348 that age is a major component of the BSI and, thus, may not be suitable for the
349 assessment of disease severity in pwPCD.

350

351 **Interpretation**

352 In summary, we showed that PCD is a common cause of bronchiectasis among
353 adults in Germany. PwPCD showed a distinct clinical phenotype and reduced QOL, in
354 particular relating to burdensome treatment and psychosocial aspects. Younger adults
355 with bronchiectasis, concomitant upper airway disease, predominant middle and lower
356 lobe involvement, a long-standing history of disease, or a history of *P. aeruginosa*
357 isolation should be questioned about the specific clinical features of PCD and
358 considered for referral to further diagnostic testing for PCD, in particular with specific
359 counseling for family planning as well as future, genotype-directed treatment options in
360 mind.

361 **References**

- 362 1. Quint JK, Millett ER, Joshi M, et al. Changes in the incidence, prevalence and
363 mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based
364 cohort study. *Eur Respir J.* 2016;47(1):186-193.
- 365 2. Ringshausen FC, Rademacher J, Pink I, et al. Increasing bronchiectasis
366 prevalence in Germany, 2009-2017: a population-based cohort study. *Eur Respir*
367 *J.* 2019;54(6).
- 368 3. Chalmers JD, Polverino E, Crichton ML, et al. Bronchiectasis in Europe: data on
369 disease characteristics from the European Bronchiectasis registry (EMBARC).
370 *Lancet Respir Med.* 2023;11(7):637-649.
- 371 4. Aliberti S, Goeminne PC, O'Donnell AE, et al. Criteria and definitions for the
372 radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical
373 trials: international consensus recommendations. *Lancet Respir Med.*
374 2022;10(3):298-306.
- 375 5. Quellhorst L, Barten-Neiner G, de Roux A, et al. Psychometric Validation of the
376 German Translation of the Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis (QOL-B)-
377 Data from the German Bronchiectasis Registry PROGNOSIS. *J Clin Med.*
378 2022;11(2).
- 379 6. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society
380 guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2017;50(3).
- 381 7. Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping,
382 genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet.* 2018;392(10150):880-
383 890.
- 384 8. Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, et al. European Respiratory Society
385 guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis.
386 *Eur Respir J.* 2021;58(2).
- 387 9. Wallmeier J, Nielsen KG, Kuehni CE, et al. Motile ciliopathies. *Nat Rev Dis*
388 *Primers.* 2020;6(1):77.
- 389 10. Goutaki M, Meier AB, Halbeisen FS, et al. Clinical manifestations in primary
390 ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.*
391 2016;48(4):1081-1095.
- 392 11. Kartagener M. Zur Pathogenese der Bronchiektasien. *Beiträge zur Klinik der*
393 *Tuberkulose und spezifischen Tuberkulose-Forschung.* 1933;83:489-501.
- 394 12. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and
395 phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(4):459-467.

- 396 13. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, et al. Factors influencing age at diagnosis of
397 primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J.* 2010;36(6):1248-
398 1258.
- 399 14. Contarini M, Shoemark A, Rademacher J, et al. Why, when and how to
400 investigate primary ciliary dyskinesia in adult patients with bronchiectasis.
401 *Multidiscip Respir Med.* 2018;13(Suppl 1):26.
- 402 15. Gómez-Olivas JD, Oscullo G, Martínez-García MA. Etiology of Bronchiectasis in
403 the World: Data from the Published National and International Registries. *J Clin*
404 *Med.* 2023;12:5782.
- 405 16. Shoemark A, Griffin H, Wheway G, et al. Genome sequencing reveals
406 underdiagnosis of primary ciliary dyskinesia in bronchiectasis. *Eur Respir J.*
407 2022;60(5).
- 408 17. Behan L, Dunn Galvin A, Rubbo B, et al. Diagnosing primary ciliary dyskinesia:
409 an international patient perspective. *Eur Respir J.* 2016;48(4):1096-1107.
- 410 18. Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for
411 primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2016;47(4):1103-1112.
- 412 19. Leigh MW, Ferkol TW, Davis SD, et al. Clinical Features and Associated
413 Likelihood of Primary Ciliary Dyskinesia in Children and Adolescents. *Ann Am*
414 *Thorac Soc.* 2016;13(8):1305-1313.
- 415 20. Rademacher J, Buck A, Schwerk N, et al. Nasal Nitric Oxide Measurement and a
416 Modified PICADAR Score for the Screening of Primary Ciliary Dyskinesia in
417 Adults with Bronchiectasis. *Pneumologie.* 2017;71(8):543-548.
- 418 21. Palmas K, Shanthikumar S, Robinson P. Assessment of primary ciliary dyskinesia
419 predictive tools. *Eur Respir J.* 2020;56(6).
- 420 22. Martinu V, Borek-Dohalska L, Varenjiova Z, et al. Evaluation of a Clinical Index
421 as a Predictive Tool for Primary Ciliary Dyskinesia. *Diagnostics (Basel).*
422 2021;11(6).
- 423 23. Rademacher J, Dettmer S, Fuge J, et al. The Primary Ciliary Dyskinesia
424 Computed Tomography Score in Adults with Bronchiectasis: A Derivation und
425 Validation Study. *Respiration.* 2021;100(6):499-509.
- 426 24. Schlemmer F, Hamzaoui A, Zebachi S, et al. Etiological Work-Up for Adults with
427 Bronchiectasis: A Predictive Diagnostic Score for Primary Ciliary Dyskinesia and
428 Cystic Fibrosis. *J Clin Med.* 2021;10(16).
- 429 25. Marthin JK, Petersen N, Skovgaard LT, Nielsen KG. Lung function in patients
430 with primary ciliary dyskinesia: a cross-sectional and 3-decade longitudinal study.
431 *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(11):1262-1268.

- 432 26. Davis SD, Rosenfeld M, Lee HS, et al. Primary Ciliary Dyskinesia: Longitudinal
433 Study of Lung Disease by Ultrastructure Defect and Genotype. *Am J Respir Crit*
434 *Care Med.* 2019;199(2):190-198.
- 435 27. Lucas JS, Barbato A, Collins SA, et al. European Respiratory Society guidelines
436 for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2017;49(1).
- 437 28. Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, et al. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia.
438 An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir*
439 *Crit Care Med.* 2018;197(12):e24-e39.
- 440 29. Kobbernagel HE, Buchvald FF, Haarman EG, et al. Efficacy and safety of
441 azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): a
442 multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*
443 *Respir Med.* 2020;8(5):493-505.
- 444 30. Raidt J, Maitre B, Pennekamp P, et al. The disease-specific clinical trial network
445 for primary ciliary dyskinesia: PCD-CTN. *ERJ Open Res.* 2022;8(3).
- 446 31. Ringshausen FC, Shapiro AJ, Nielsen KG, et al. Safety and efficacy of the
447 epithelial sodium channel blocker idrevloride in people with primary ciliary
448 dyskinesia (CLEAN-PCD): a multinational, phase 2, randomised, double-blind,
449 placebo-controlled crossover trial. *Lancet Respir Med.* 2024;12(1):21-33.
- 450 32. Quittner AL, O'Donnell AE, Salathe MA, et al. Quality of Life Questionnaire-
451 Bronchiectasis: final psychometric analyses and determination of minimal
452 important difference scores. *Thorax.* 2015;70(1):12-20.
- 453 33. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, et al. The bronchiectasis severity index. An
454 international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med.*
455 2014;189(5):576-585.
- 456 34. Shah A, Shoemark A, MacNeill SJ, et al. A longitudinal study characterising a
457 large adult primary ciliary dyskinesia population. *Eur Respir J.* 2016;48(2):441-
458 450.
- 459 35. Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A, et al. Adult Patients With Bronchiectasis: A
460 First Look at the US Bronchiectasis Research Registry. *Chest.* 2017;151(5):982-
461 992.
- 462 36. Visser SK, Bye PTP, Fox GJ, et al. Australian adults with bronchiectasis: The first
463 report from the Australian Bronchiectasis Registry. *Respir Med.* 2019;155:97-103.
- 464 37. Martinez-Garcia MA, Villa C, Dobarganes Y, et al. RIBRON: The spanish Online
465 Bronchiectasis Registry. Characterization of the First 1912 Patients. *Arch*
466 *Bronconeumol (Engl Ed).* 2021;57(1):28-35.
- 467 38. Eden E, Choate R, Barker A, et al. The Clinical Features of Bronchiectasis
468 Associated with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency, Common Variable

- 469 Immunodeficiency and Primary Ciliary Dyskinesia--Results from the U.S.
470 Bronchiectasis Research Registry. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2019;6(2):145-153.
- 471 39. Davison J, Robinson-Barella A, Davies G, et al. Patient attitudes to nebulised
472 antibiotics in the treatment of bronchiectasis: a mixed-methods study. *ERJ Open*
473 *Res.* 2023;9(3).
- 474 40. Chalmers JD, Haworth CS, Metersky ML, et al. Phase 2 Trial of the DPP-1
475 Inhibitor Brensocatib in Bronchiectasis. *N Engl J Med.* 2020;383(22):2127-2137.
- 476 41. Loebinger MR, Polverino E, Chalmers JD, et al. Efficacy and safety of TOBI
477 Podhaler in *Pseudomonas aeruginosa*-infected bronchiectasis patients: iBEST
478 study. *Eur Respir J.* 2021;57(1).
479
- 480

481 **Tables**482 **TABLE 1** – Baseline characteristics of adults with bronchiectasis, stratified by the
483 etiology of bronchiectasis (PCD vs No PCD)

Characteristic	PCD (n = 87)	No PCD (n = 913)	P Value^a
Age, y	42 (15)	60 (14)	<0.001
Age categorized, y			<0.001
18-29 y	19 (21.8)	47 (5.1)	
30-49 y	39 (44.8)	142 (15.6)	
50-69 y	22 (25.3)	420 (46.0)	
70-79 y	7 (8.0)	266 (29.1)	
≥80 y	0	38 (4.2)	
Female	57 (65.5)	536 (58.7)	0.25
FEV ₁ % predicted	66.5 (23.1)	69.6 (26.9)	0.24
FEV ₁ % predicted, categorized			0.076
≥80	25 (28.7)	350 (38.3)	
50-79	41 (47.1)	319 (34.9)	
30-49	18 (20.7)	184 (20.2)	
<30	3 (3.4)	60 (6.6)	
BMI (kg/m ²)	22.8 (3.7)	24.2 (4.6)	0.001
BMI (kg/m ²), categorized			0.50
<18.5	7 (8.1)	81 (8.9)	
18.5-30	75 (86.2)	747 (81.8)	
>30	5 (5.8)	85 (9.3)	
Duration of bronchiectasis >15 y	64 (73.6)	240 (26.3)	<0.001
Duration of bronchiectasis, y			<0.001
<5	9 (10.3)	352 (38.6)	
5-10	7 (8.0)	153 (16.8)	
11-15	4 (4.6)	60 (6.6)	
16-20	12 (13.8)	53 (5.8)	
>20	52 (59.8)	187 (20.5)	
Unknown	3 (3.4)	108 (11.8)	
Smoking status			<0.001
Active smoker	3 (3.4)	62 (6.8)	
Former smoker	13 (14.9)	358 (39.2)	
Never smoked	71 (81.6)	493 (54.0)	
MRC dyspnea scale, categorized			0.010
1-3	81 (93.6)	755 (82.7)	
4-5	6 (6.4)	158 (17.3)	
Regular sputum production, n (%)	82 (94.3)	698 (76.5)	<0.001
Average daily sputum volume (mL), median (IQR)	30 (10-50)	10 (0-25)	<0.001
Average sputum volume (mL/d), categorized			<0.001
0	7 (8.0)	304 (33.3)	
1-10	23 (26.4)	261 (28.6)	
11-20	12 (13.8)	116 (12.7)	
21-50	25 (28.7)	155 (17.0)	
51-100	14 (16.1)	53 (5.8)	
>100	6 (6.9)	24 (2.6)	
Exacerbations in the past 12 mos, median (IQR)	3 (1-4)	1 (0-3)	<0.001
Exacerbations in the past 12 mos, categorized			<0.001
0	17 (19.5)	287 (31.4)	
1-2	26 (29.9)	368 (40.3)	
≥3	44 (50.6)	258 (28.3)	

Hospitalizations in the past 12 mos, median (IQR)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.93
Any hospitalization in the past 12 mos	30 (34.5)	357 (39.1)	0.42
Any prior hospitalization due to bronchiectasis	65 (74.7)	542 (59.4)	0.006
Significant hemoptysis (ever)	13 (14.9)	95 (10.4)	0.20
BSI, median (IQR) ^b	8 (4-11)	8 (5-12)	0.064
BSI, categorized ^b			0.038
Mild (0-4)	24 (29.3)	147 (22.5)	
Moderate (5-8)	38 (46.3)	398 (60.9)	
Severe (≥9)	20 (24.4)	109 (16.7)	
Radiological extent			<0.001
<3 lobes affected	15 (17.2)	356 (39.0)	
≥3 lobes affected	52 (59.8)	411 (45.0)	
Cystic bronchiectasis	20 (23.0)	146 (16.0)	
Involvement of any middle and lower lobe	76 (87.4)	502 (55.0)	<0.001

484
485 Data are presented as *n* (%) or mean ± SD, unless otherwise indicated. BSI = Bronchiectasis Severity Index;
486 MRC = Medical Research Council; PCD = primary ciliary dyskinesia.
487 ^aDifferences between groups were assessed by the χ^2 and Fisher's exact test, as appropriate (categorical
488 data), as well as the Mann-Whitney U test, according to the distribution of data (continuous data).
489 ^bWe could not calculate the BSI in all patients due to missing data on repeat sputum microbiology defining
490 chronic infection (*n* = 736).

491
492 **TABLE 2** – Comorbidities of adults with bronchiectasis, stratified by the etiology of
493 bronchiectasis (PCD vs No PCD)

Condition	PCD (<i>n</i> = 87)	No PCD (<i>n</i> = 913)	<i>P</i> Value ^a
Chronic rhinosinusitis	66 (75.0)	227 (24.9)	<0.001
Nasal polyps	45 (51.1)	110 (12.1)	<0.001
Cardiovascular	14 (15.9)	369 (40.5)	<0.001
Chronic obstructive pulmonary disease	4 (4.5)	303 (33.3)	<0.001
Asthma	22 (25.0)	271 (29.7)	0.46
Malignancy	2 (2.3)	115 (12.6)	0.002
Renal insufficiency	0 (0.0)	73 (8.0)	0.002
Diabetes	2 (2.3)	86 (9.4)	0.027
Osteoporosis	5 (5.7)	99 (10.9)	0.20
Gastro-esophageal reflux (self-reported)	18 (20.5)	170 (18.6)	0.67
Liver cirrhosis	0	11 (1.2)	0.61
Anxiety disorder	1 (1.1)	38 (4.2)	0.25
Depression	9 (10.2)	90 (9.9)	0.85

494
495 Data are presented as *n* (%). PCD = primary ciliary dyskinesia.
496 ^aDifferences between groups were assessed by Chi-square and Fisher's exact test, as applicable.

497
498 **TABLE 3** – Microbiology of respiratory specimens among adults with bronchiectasis,
499 stratified by the etiology of bronchiectasis (PCD vs No PCD)

Pathogen	PCD (<i>n</i> = 83)	No PCD (<i>n</i> = 673)	<i>P</i> Value ^a
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> cultured (ever)	57 (68.5)	295 (32.3)	<0.001
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^b	44 (53.0)	205 (30.5)	<0.001
<i>Staphylococcus aureus</i> ^b	16 (19.3)	108 (16.0)	0.44
<i>Haemophilus influenzae</i> ^b	21 (25.3)	82 (12.2)	0.002

<i>Aspergillus fumigatus</i> ^b	14 (16.9)	65 (9.7)	0.006
<i>Nontuberculous mycobacteria</i> ^{b,c}	2 (2.9)	46 (9.5)	0.070

500
501
502
503
504
505

Data are presented as *n* (%). PCD = primary ciliary dyskinesia.

^aDifferences between groups were assessed by χ^2 and Fisher's exact test, as appropriate.

^bMicrobiology at baseline or in the previous 12 months (*n* = 756).

^cRefers to patients who were tested for mycobacteria at baseline or in the previous 12 months (*n* = 555).

506

Journal Pre-proof

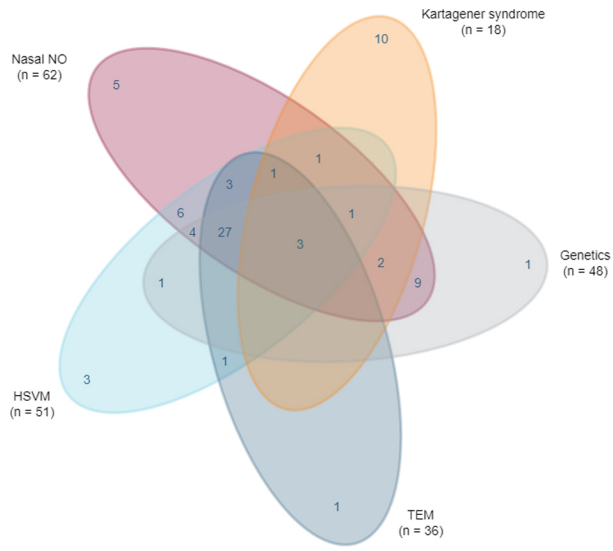
507 Figure legends

508 Figure 1 – Venn diagram showing the diagnostic breakdown among 79 subjects with
509 PCD, including 18 subjects with Kartagener syndrome. HSVM = high-speed video
510 microscopy; NO = nitric oxide; TEM = transmission electron microscopy.

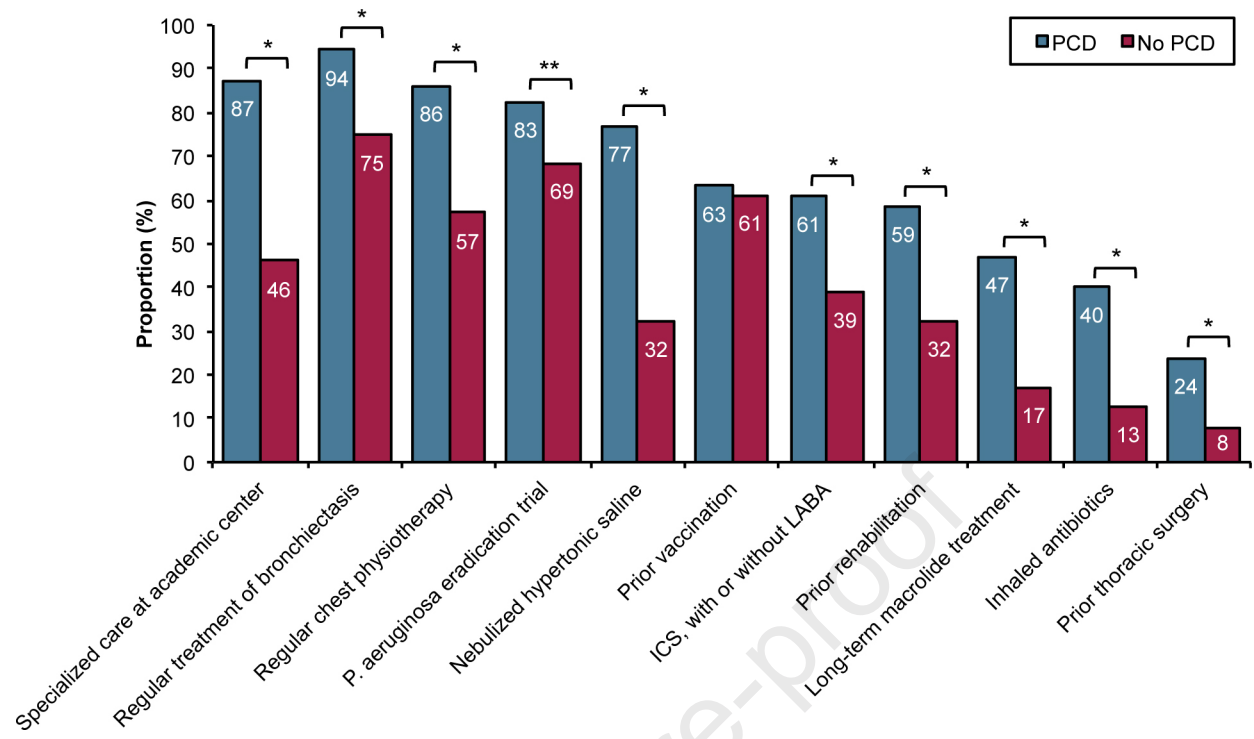
511
512 Figure 2 – Proportion of applied treatment modalities, stratified by the etiology of
513 bronchiectasis (PCD vs No PCD; N = 1,000). Differences between groups were
514 assessed by the χ^2 or Fisher's exact test for categorical data, as appropriate. PCD =
515 primary ciliary dyskinesia; ICS = inhaled corticosteroid; LABA = long-acting beta agonist;
516 * $P < .001$; ** $P < .05$.

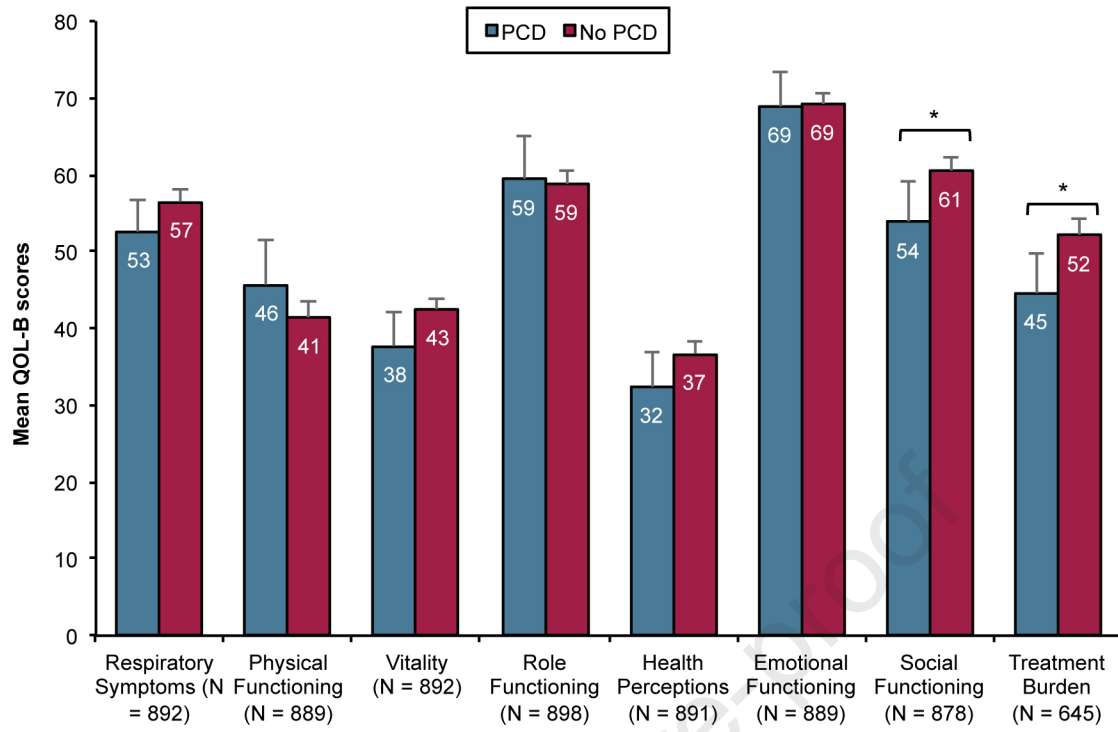
517
518 Figure 3 – Column chart showing mean QOL-B scores, stratified by the etiology of
519 bronchiectasis (PCD vs No PCD). Error bars represent 95% CI. Differences between
520 groups were assessed by the Mann-Whitney U test. PCD = primary ciliary dyskinesia;
521 QOL-B = Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis; * $P < .05$. Please note that the
522 number of subjects with evaluable QOL-B scores varies with each QoL-B score.

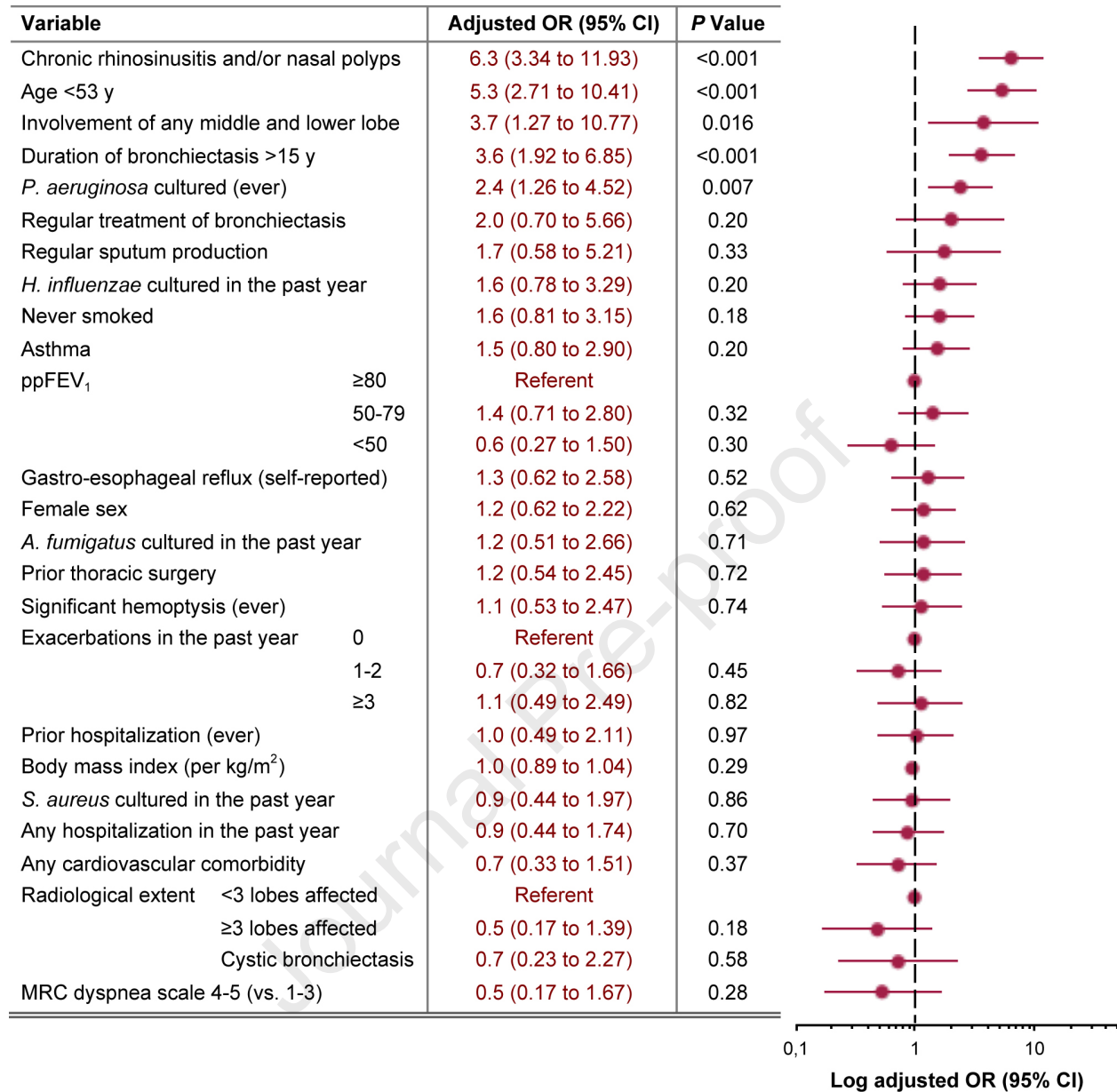
523
524 Figure 4 – Clinical variables independently associated with PCD as the etiology of
525 bronchiectasis in adults (N = 1,000): multivariate logistic regression analysis and
526 respective forest plots of adjusted odds ratios and 95% CI. ppFEV1 = FEV1 percent
527 predicted; MRC = Medical Research Council; OR = odds ratio; PCD = primary ciliary
528 dyskinesia.



Journal Pre-proof







Take-home Points

Study Question: How common is PCD among adults with bronchiectasis, how do people with PCD differ clinically from people with other etiologies, and which clinical characteristics are independently associated with the diagnosis of PCD?

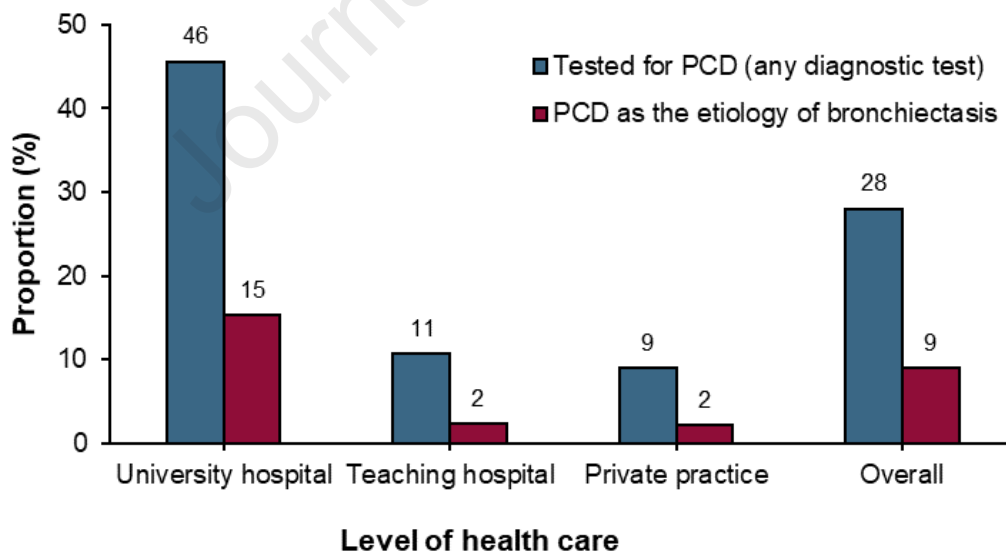
Results: Among the adult participants of our nationally representative bronchiectasis registry, PCD was a common etiology of bronchiectasis with distinct phenotype in 9%. The presence of upper airway disease, younger age, radiological predominance of middle and lower lobe bronchiectasis, long-standing duration of bronchiectasis and a history of *Pseudomonas aeruginosa* isolation from respiratory specimen were independently associated with PCD.

Interpretation: Few easy-to-assess clinical variables may guide suspicion and justify referral to specific PCD diagnostics.

1 **Primary Ciliary Dyskinesia in Adult Bronchiectasis – Data from the German**
 2 **Bronchiectasis Registry PROGNOSIS**

3
 4 Raphael Ewen, MD; Isabell Pink, MD; Sivagurunathan Sutharsan, MD; Sven P. Aries, MD;
 5 Achim Grünewaldt, MD; Amelia Shoemark, PhD; Urte Sommerwerck, MD; Ben O. Staar,
 6 MD; Sabine Wege, MD; Pontus Mertsch, MD;* Jessica Rademacher, MD;* Felix C.
 7 Ringshausen, MD*, and the PROGNOSIS Study group

8
 9 – Supplemental material –



13
 14 **e-Figure 1** – Testing for PCD and PCD as the etiology of bronchiectasis, overall and
 15 stratified by level of health care

16
 17

18 **e-Table 1.** Breakdown of PCD diagnostics

		PCD/KS	PCD	KS
N (%)		87 (100)	69 (79.3)	18 (20.7)
Genetic testing		48 (55.2)	42 (60.9)	6 (33.3)
Nasal NO		62 (71.3)	54 (78.3)	8 (44.4)
TEM		36 (41.4)	32 (46.4)	4 (22.2)
HSVM		51 (58.6)	45 (65.2)	6 (33.3)
Genetic testing and/or TEM		54 (62.1)	47 (68.1)	7 (38.9)
No. of diagnostic tests	≥ 1	69 (79.3)	61 (88.4)	8 (44.4)
	≥ 2	59 (67.8)	51 (73.9)	8 (44.4)
	≥ 3	39 (44.8)	34 (49.3)	5 (27.8)
	≥ 4	30 (34.5)	27 (39.1)	3 (16.7)

19 HSVM = high-speed video microscopy; KS = Kartagener syndrome; NO = nitric oxide; PCD = primary ciliary
 20 dyskinesia; TEM = transmission electron microscopy
 21

22

23 **e-Table 2.** Treatments

Treatment	PCD (n = 87)	No PCD (n = 913)	P Value ^a
Specialized care at academic center	76 (87.4)	420 (46.0)	<0.001
Regular treatment of bronchiectasis	82 (94.3)	684 (74.9)	<0.001
Regular chest physiotherapy	75 (86.2)	520 (57.0)	<0.001
Prior thoracic surgery	21 (23.9)	69 (7.6)	<0.001
Prior rehabilitation	51 (58.6)	296 (32.4)	<0.001
Prior vaccination	55 (63.2)	559 (61.2)	0.82
Inhaled antibiotics	35 (40.2)	117 (12.8)	<0.001
Long-term macrolide treatment	41 (47.1)	157 (17.2)	<0.001
ICS, with or without LABA	53 (60.9)	356 (39.0)	<0.001
Nebulized hypertonic saline	67 (77.0)	295 (32.3)	<0.001
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> eradication trial ^b	47 (82.5)	202 (68.5)	0.038

24 Data are presented as *n* (%). ICS = inhaled corticosteroids; LABA = long-acting β 2 adrenergic receptor
 25 agonists; PCD = primary ciliary dyskinesia.
 26

27 ^aDifferences between groups were assessed by Chi-square and Fisher's exact test, as applicable.

28 ^bReferring to the 352 subjects with *Pseudomonas aeruginosa* ever cultured.

29 **e-Table 3.** QOL-B scores stratified by the etiology of bronchiectasis (PCD vs No PCD)^a

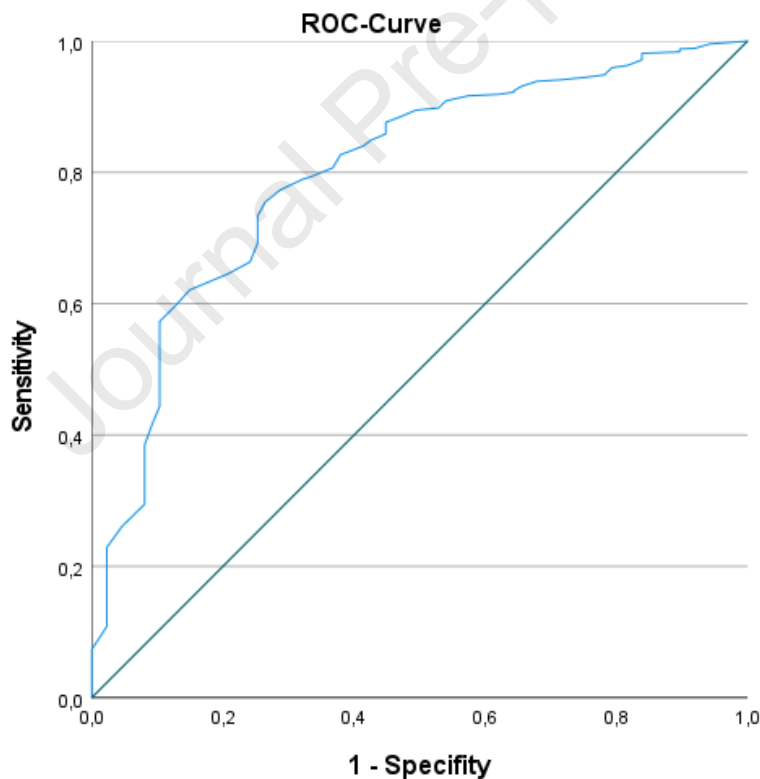
QOL-B scale	Mean (SD) QOL-B scores		P Value ^b
	PCD (n = 78)	No PCD (n = 826)	
Respiratory Symptoms (n = 892)	52.6 (18.2)	56.5 (21.3)	0.12
Physical Functioning (n = 889)	45.7 (25.7)	41.4 (30.2)	0.12
Vitality (n = 892)	37.7 (19.5)	42.5 (21.5)	0.062
Role Functioning (n = 898)	59.4 (24.4)	58.8 (27.7)	0.94
Health Perceptions (n = 891)	32.4 (19.3)	36.7 (22.9)	0.15
Emotional Functioning (n = 889)	68.9 (20.1)	69.2 (22.0)	0.77
Social Functioning (n = 878)	53.8 (23.7)	60.5 (27.1)	0.014
Treatment Burden (n = 645) ^c	44.6 (21.7)	52.1 (25.4)	0.020

30 PCD = primary ciliary dyskinesia; QOL-B = Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis; SD = standard
 31 deviation.
 32

33 ^aReferring to subjects in whom at least one baseline QOL-B scale was evaluable (n = 904).

34 ^bDifferences between groups were assessed by the Mann-Whitney U test.

35 ^cPatients not receiving bronchiectasis treatment were instructed to skip the Treatment Burden scale.
 36



37
 38 **e-Figure 2** – Receiver operating characteristics curve for age at baseline as a predictive
 39 variable of PCD (AUC 0.802, 95% CI 0.754 – 0.850; P < .001)
 40
 41
 42

43 **e-Table 4.** Youden index analysis for assessment of the best predictive threshold for
 44 age at baseline

Positive, if greater or equal to	Sensitivity	1 - Specificity	Specificity	Youden index
17	1	1	0	0
18.5	0.996	0.943	0.057	0.053
19.5	0.989	0.92	0.08	0.069
20.5	0.988	0.897	0.103	0.091
21.5	0.986	0.897	0.103	0.089
22.5	0.984	0.897	0.103	0.087
24	0.981	0.839	0.161	0.142
25.5	0.978	0.839	0.161	0.139
26.5	0.972	0.839	0.161	0.133
27.5	0.963	0.816	0.184	0.147
28.5	0.959	0.793	0.207	0.166
29.5	0.949	0.782	0.218	0.167
30.5	0.944	0.747	0.253	0.197
31.5	0.941	0.713	0.287	0.228
32.5	0.939	0.678	0.322	0.261
33.5	0.931	0.655	0.345	0.276
34.5	0.924	0.644	0.356	0.28
35.5	0.922	0.644	0.356	0.278
36.5	0.919	0.621	0.379	0.298
37.5	0.917	0.575	0.425	0.342
38.5	0.909	0.54	0.46	0.369
39.5	0.898	0.529	0.471	0.369
40.5	0.895	0.494	0.506	0.401
41.5	0.885	0.471	0.529	0.414
42.5	0.876	0.448	0.552	0.428
43.5	0.866	0.448	0.552	0.418
44.5	0.859	0.448	0.552	0.411
45.5	0.849	0.425	0.575	0.424
46.5	0.84	0.414	0.586	0.426
47.5	0.827	0.379	0.621	0.448
48.5	0.807	0.368	0.632	0.439
49.5	0.793	0.333	0.667	0.46
50.5	0.79	0.322	0.678	0.468
51.5	0.773	0.287	0.713	0.486
52.5	0.755	0.264	0.736	0.491
53.5	0.734	0.253	0.747	0.481
54.5	0.711	0.253	0.747	0.458
55.5	0.692	0.253	0.747	0.439
56.5	0.664	0.241	0.759	0.423
57.5	0.645	0.207	0.793	0.438
58.5	0.621	0.149	0.851	0.472
59.5	0.596	0.126	0.874	0.47
60.5	0.573	0.103	0.897	0.47
61.5	0.545	0.103	0.897	0.442
62.5	0.53	0.103	0.897	0.427
63.5	0.494	0.103	0.897	0.391
64.5	0.463	0.103	0.897	0.36
65.5	0.444	0.103	0.897	0.341
66.5	0.416	0.092	0.908	0.324
67.5	0.384	0.08	0.92	0.304

68.5	0.359	0.08	0.92	0.279
69.5	0.333	0.08	0.92	0.253
70.5	0.318	0.08	0.92	0.238
71.5	0.295	0.08	0.92	0.215
72.5	0.261	0.046	0.954	0.215
73.5	0.229	0.023	0.977	0.206
74.5	0.191	0.023	0.977	0.168
75.5	0.149	0.023	0.977	0.126
76.5	0.108	0.023	0.977	0.085
77.5	0.073	0	1	0.073
78.5	0.059	0	1	0.059
79.5	0.042	0	1	0.042
80.5	0.034	0	1	0.034
81.5	0.023	0	1	0.023
82.5	0.02	0	1	0.02
83.5	0.018	0	1	0.018
84.5	0.013	0	1	0.013
86	0.007	0	1	0.007
87.5	0.004	0	1	0.004
89	0.003	0	1	0.003
90.5	0.002	0	1	0.002
92	0.001	0	1	0.001
94	0	0	1	0

45

46

Youden Index J the best predictive threshold for age at baseline indicated in **bold**.

3. Diskussion

Mit der vorliegenden Arbeit werden erstmalig epidemiologische Daten von Patientinnen und Patienten mit Primärer Ciliärer Dyskinesie in einer national repräsentativen Kohorte von Erwachsenen mit Bronchiektasen-Erkrankung in Deutschland verfügbar. Darüber hinaus konnten charakteristische klinische Merkmale sowie unabhängige und einfach zu erhebende klinische Prädiktoren identifiziert werden, welche das Erkennen einer PCD als Ursache einer Bronchiektasen-Erkrankung und den Betroffenen den Zugang zu einer spezifischen Diagnostik zukünftig erleichtern können.

In der von uns untersuchten Kohorte beträgt die Prävalenz der PCD 8,7 % und war damit nach idiopathisch, post-infektiös, COPD und Asthma die fünfthäufigste Ätiologie einer Bronchiektasen-Erkrankung bei Erwachsenen. Dies ist die höchste Rate, die bislang in vergleichbaren internationalen Kohorten beschrieben wurde⁸⁷. Im europäischen Bronchiektasen-Register EMBARC, welches Daten aus 27 europäischen Ländern und Israel auswertete, zeige sich eine Gesamt-Prävalenz von 3,0 % (506 von 16.963 Fällen) mit einer Prädominanz in den nördlichen und westlichen Ländern mit 6,6% (228 von 4295 Fällen)¹⁶. Im spanischen Bronchiektasen-Register RIBRON mit 1912 Patientinnen und Patienten aus 43 Kliniken wurde der Anteil von genetischen Erkrankungen (ohne Cystische Fibrose) in 4,2 % der Fälle als ätiologisch angegeben⁸⁴. Ältere spanische Daten bis 2011 zeigten eine Prävalenz von 2,9 % für die PCD⁸⁵. Das US-amerikanische Bronchiektasen-Register (BRR) berichtete Raten von 3,0 % (52 von 1826 Fällen) bis Juli 2014⁸¹ bzw. von 3,6 % (79 von 2170 Fällen) bis Januar 2017⁸². In einer ebenfalls vergleichbaren national repräsentativen indischen Kohorte mit 2195 Individuen lag die Prävalenz der PCD bei < 1 %⁸⁶. In einer Auswertung des australischen Bronchiektasen-Registers (ABR) wurde die PCD in 3,9 % der Fälle als Ätiologie der Bronchiektasen angegeben⁸³.

Die in der vorliegenden Studie beobachtete höhere Rate von 8,7 % könnte durch mehrere Gründe bedingt sein: Daten internationaler Register zeigen deutliche geographische Unterschiede in der Detektion von PCD als Ätiologie für Bronchiektasen bei Erwachsenen^{16,30,81-88,90}. Als ursächlich können ein unterschiedliches Bewusstsein für die Erkrankung durch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte, die Verfügbarkeit von spezialisierter klinischer Infrastruktur und notwendiger aufwändiger Diagnostik sowie die regional unterschiedliche genotypische Ausprägung

mit der damit einhergehenden vielfältigen klinischen Präsentation diskutiert werden. Eine Auswertung des „BTS National Audit Report: Adult and Paediatric Bronchiectasis“ aus dem Jahr 2017 ergab, dass lediglich rund 2 % aller Erwachsenen mit Bronchiectasen auf das Vorliegen einer PCD getestet wurden^{43,89}. Dagegen erhielten insgesamt 28 % der Patientinnen und Patienten im deutschen Bronchiectasen-Register PROGNOSIS eine PCD-spezifische Diagnostik, an Universitätskliniken waren es sogar 46 %. Darüber hinaus zeigte eine Analyse von 142 Personen mit der klinischen Diagnose von Bronchiectasen, die im Rahmen des „UK 100,000 Genomes Project“ mittels Ganzgenomsequenzierung (WGS) untersucht wurden, dass 12 % der Teilnehmenden pathogene oder wahrscheinlich pathogene Varianten in einem Gen für motile Ziliopathie aufwiesen⁴³. Dies legt nahe, dass die PCD bei Erwachsenen mit Bronchiectasen-Erkrankung deutlich unterdiagnostiziert ist und eine Ausdehnung der spezifischen Diagnostik auf eine größere Anzahl an Patientinnen und Patienten mit der Detektion einer noch höheren Prävalenz einhergehen könnte als gegenwärtig berichtet.

In unserer Kohorte weisen lediglich 20,7 % aller Patientinnen und Patienten einen Situs inversus bzw. ein Kartagener-Syndrom auf. Dies ist eine vergleichsweise niedrige Rate, die sonst üblicherweise mit ca. 50 % angegeben wird. Im internationalen PCD-Register lag die Häufigkeit bei 42 %, mit einer großen Variabilität zwischen den teilnehmenden Ländern, die von 28 % bis 69 % reichte^{33,38,44,71,88,90,91,92}. Die Ursachen für diesen Befund sind derzeit nicht eindeutig zu klären. Es besteht die Möglichkeit, dass in Zusammenhang mit der früheren Diagnose der PCD bei Situs Anomalien eine Allokation der Patientinnen und Patienten an vorwiegend pädiatrische PCD-Zentren erfolgt, welche nicht an unserem Register teilnehmen. Eine weitere mögliche Erklärung könnte die Prädominanz bestimmter Genotypen sein, die nicht mit einer Heterotaxie in Verbindung gebracht werden.

Die vorliegende Arbeit beschreibt charakteristische, demographische und klinische Merkmale von Patientinnen und Patienten mit PCD und Bronchiectasen-Erkrankung. Diese sind konsistent zur bisherigen Literatur. So zeigte eine deskriptive Statistik aus dem US-amerikanischen BRR, einer vergleichbaren Kohorte mit insgesamt 79 Patientinnen und Patienten mit PCD, ein gleiches mittleres Erkrankungsalter von 42 Jahren, eine längere Dauer der Bronchiectasen, eine höhere Rate an Exazerbationen und Hospitalisierungen, eine vermehrte tägliche Sputumproduktion sowie eine

häufigere Detektion von *Pseudomonas aeruginosa* im Sputum (63,5 % vs 65,5 % in unserer Studie) im Vergleich zu anderen Ätiologien der Bronchiektasen⁸². *Haemophilus influenzae* war das zweithäufigste nachgewiesene Pathogen bei Patientinnen und Patienten mit PCD und ein signifikant häufigeres Pathogen in dieser Gruppe. *H. influenzae* und *P. aeruginosa* sind bedeutende Pathogene, deren Interaktion den Krankheitsverlauf beeinflussen kann. Eine Besiedlung mit *H. influenzae*, insbesondere als häufiger Keim bei Kindern, könnte dem Nachweis von *P. aeruginosa* vorausgehen. Dabei wird diskutiert, dass Veränderungen im Atemwegsmilieu aufgrund von Entzündungsreaktionen, die durch *H. influenzae* induziert werden, die Ausbreitung von *P. aeruginosa* begünstigen kann. Insgesamt ist der Nachweis von *P. aeruginosa* mit einer späteren Diagnose der PCD und schlechterer Lungenfunktion gemessen an der FEV1 assoziiert^{68,97}.

In einem weiteren Schritt konnten mit Hilfe eines multivariaten Regressionsmodells fünf Variablen identifiziert werden, die unabhängig mit der Diagnose einer PCD assoziiert sind. Dabei handelt es sich um (1) das Vorliegen einer oberen Atemwegsbeteiligung mit Rhinosinusitis und/oder nasalen Polypen, (2) die radiologische Beteiligung eines Mittel- und Unterlappen, (3) Dauer der Bronchiektasen von mehr als 15 Jahren, (4) ein kultureller Nachweis von *P. aeruginosa* in den Atemwegen sowie (5) ein Alter der Patientinnen und Patienten von unter 53 Jahren. Letzteres wurde nach Dichotomisierung mittels ROC-Kurvenanalyse und anschließender Berechnung des Youden-Index in unserem multivariaten logistischen Regressionsmodell angewendet und zeigte die beste Diskriminierung.

Die PCD ist eine seltene Erkrankung und ihre Symptome sind einzeln betrachtet unspezifisch. Zudem ist das allgemeine Bewusstsein für die PCD unter Ärztinnen und Ärzten niedrig, sodass die Diagnose in einem relevanten Teil der Patientinnen und Patienten erst im Erwachsenenalter gestellt werden kann^{33,34,71,72,88}. Die frühe Identifikation von potentiellen Patientinnen und Patienten, die einer weiteren Diagnostik zugeführt werden sollten, ohne dabei die spezialisierten Zentren zu überlasten, spielt im Krankheitsverlauf der PCD eine entscheidende Rolle. Die nasale Stickstoffmonoxid-Messung hat sich als effiziente apparative Screening-Maßnahmen erwiesen, erfordert jedoch teure Ausrüstung und geschultes Personal, um zuverlässige Messungen zu erhalten^{44,93-95}. In den letzten Jahren wurden darüber hinaus diverse klinische und radiologische Vorhersagemodelle entwickelt, um eine bessere Diskriminierung der Patientinnen und Patienten in der Primär- und

Sekundärversorgung zu erreichen^{40,53,73-76,96}. Die am häufigsten verwendeten unter ihnen sind die Primary Ciliary Dyskinesia Rule (PICADAR) und die North American Criteria Defined Clinical Features (NA-CDCF). Beide Modelle sind anhand (vorwiegend) pädiatrischer Kohorten mit einem mittleren Alter von 9 bzw. 8 Jahren konstruiert und enthalten die Anamnese neonataler Symptome^{40,73}. Die in der vorliegenden Arbeit identifizierten Merkmale sind im Gegensatz dazu einfach zu erhebende klinische und radiologische Routinebefunde, welche keine erweiterte Anamnese oder spezifische apparative Diagnostik erfordern und dadurch Verzerrungseffekte vermeiden. Dabei ist das Vorliegen jeden Merkmals für sich mit einem mehrfach erhöhten Risiko für das Vorliegen einer PCD assoziiert.

Unserer Kenntnis nach liegt nur eine Studie vor, die ein Vorhersagemodell anhand einer Kohorte von Erwachsenen mit Bronchiektasen-Erkrankung konstruiert hat. In einer monozentrischen französischen Studie analysierten Schlemmer et al. 158 Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung mit einem Durchschnittsalter von 57,5 Jahren, davon 12 mit der Diagnose einer PCD. Dabei zeigten sich ähnliche prädiktive Faktoren, wie eine obere Atemwegsbeteiligung, ein Symptombeginn vor dem 15. Lebensjahr oder der Nachweis von *P. aeruginosa*⁷⁴. Im Gegensatz zu unserer Studie wird bei einem positiven Befund jedoch nicht in der Vorhersage einer PCD oder CF unterschieden. Auf Grund der begrenzten monozentrischen Studienpopulation ist die generelle Übertragbarkeit möglicherweise eingeschränkt. Zudem beziehen sowohl Schlemmer et al., als auch PICADAR und NA-CDCF das Vorliegen eines Situs inversus oder einer Heterotaxie in die jeweiligen Vorhersagemodelle mit ein. Angesichts der starken Assoziation mit der PCD sind die genannten Modelle bei Patientinnen und Patienten mit nachgewiesenem Lateralisationsdefekt von untergeordneter Bedeutung bzw. weniger robust, wenn dieser nicht vorliegen sollte. Die vorliegende Arbeit liefert somit eine noch genauere Beschreibung des klinischen Phänotyps von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PCD und Bronchiektasen-Erkrankung und identifiziert nach unserem Wissenstand erstmalig unabhängige Variablen für das Vorliegen einer PCD aus einer großen, national repräsentativen Kohorte.

Weiterhin liefert unsere Studie Informationen über die Behandlungsmodalitäten der PCD und zeigt signifikante Unterschiede in der Anwendung verschiedener Therapien auf. So ist die die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit PCD deutlich

umfangreicher und enthält öfter medikamentöse Therapien wie die Verneblung hypertoner Kochsalzlösung, inhalative Kortikosteroide, die Langzeitanwendung von Makroliden, inhalative Antibiotika oder *P. aeruginosa* Eradikationsversuche. Entsprechend weist die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit PCD relevant schlechtere QOL-B-Werte in den Skalen "Behandlungsbelastung" und "Soziale Funktionsfähigkeit" auf, als bei Patientinnen und Patienten mit einer Bronchiektasen-Erkrankung anderer Ätiologie. Dies verdeutlicht sowohl die Notwendigkeit vereinfachter und effektiverer Therapien, als eine noch frühere Diagnosestellung, um beispielsweise chronische Infektionen mit *P. aeruginosa*⁶⁸ und damit einhergehende Therapien zu vermeiden. Auf Grund der möglichen Verzerrung durch Indikationskonflikte wurden Behandlungen aus unserer multivariaten Analyse gänzlich ausgeschlossen. Interessanterweise zeigen unsere Daten, dass sich die physische Leistungsfähigkeit und die Lungenfunktion gemessen an der FEV1 der Patientinnen und Patienten mit PCD nicht von denen anderer Ätiologien unterscheidet. Dies weist darauf hin, dass diese Patientinnen und Patienten nicht überdurchschnittlich in ihrer körperlichen Belastbarkeit eingeschränkt sind, während die erhöhte Sputumproduktion, häufigere Exazerbationen und eine entsprechend intensivere Therapie die Hauptbelastung der Erkrankung darstellen.

Unsere Studie weist Stärken und Einschränkungen auf. Die verwendeten Daten aus dem deutschen Bronchiektasen-Register PROGNOSIS beinhalten eine große Anzahl an Patientinnen und Patienten mit computertomographisch bestätigten Bronchiektasen aller Versorgungsstufen des deutschen Gesundheitssystems mit einer national breiten geographischen Verteilung. Somit stellt PROGNOSIS repräsentative Daten einer landesweiten Kohorte bereit, die sowohl die ländliche fachärztliche Versorgung, als auch urbane Sekundär- und Tertiärversorgungszentren miteinbezieht. Diese Struktur und die große Anzahl an eingeschlossenen Individuen ermöglichte die Durchführung präziser univariater und vor allem multivariater Analysen mit guter statistischer Aussagekraft und Generalisierbarkeit sowie die Vermeidung statistischer Fehler wie Kollinearität oder Verzerrung von Effektgrößen. So zeigte die durchgeführte Hosmer-Lemeshow-Statistik eine hohe Güte der durchgeführten Regressionsanalyse. In unserer Kohorte wurde eine verhältnismäßig hohe Rate an PCD-spezifischen diagnostischen Tests detektiert, sodass die Diagnose bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten nicht ausschließlich auf der klinischen Einschätzung des

jeweiligen Zentrums beruhte und zentral validiert werden konnte. So liegen bei 74 % der Patientinnen und Patienten ohne Kartagener-Syndrom mindestens zwei PCD-spezifische Testergebnisse vor, bei 64 % eine bestätigende Diagnostik mit TEM oder genetischer Analyse. Zum Vergleich wurde die Diagnose der PCD in der iPCD-Kohorte bei 30 % der Individuen rein klinisch gestellt, 33 % erhielten eine nasale NO Diagnostik, 62 % eine TEM und bei 9 % lagen genetische Analysen vor. Somit zeigt sich auch im internationalen Vergleich eine hohe Reliabilität der PCD-Diagnose in unserer Kohorte. Dennoch ist die Hauptlimitation der vorliegenden Arbeit die Tatsache, dass PROGNOSES nicht als PCD-spezifisches Register konzipiert wurde. Entsprechend werden wichtige PCD-spezifische Eigenschaften nicht im standardisierten elektronischen Case Report Form erfasst. Dazu gehören beispielsweise die Angaben von Symptomen in der neonatalen und frühkindlichen Phase, die Spezifizierung von Symptomen der oberen Atemwege und Gehörgänge sowie Hörminderungen, Infertilität und Subfertilität, weiteren Betroffenen in der Familienanamnese, Konsanguinität oder angeborene Herzfehler. Zudem werden die Details der Ergebnisse der durchgeführten diagnostischen Tests nicht in unserem Register erfasst, sodass keine Angabe zu den vorliegenden Genvarianten oder ultrastrukturellen Defekten möglich sind. Komplementäre Daten dazu liefert die erste Analyse von 1.236 genotypisierten Personen in 19 Ländern aus dem Internationalen PCD-Register, einschließlich 642 Personen aus Deutschland, die zur Veröffentlichung im *European Respiratory Journal* angenommen wurde⁹⁰. Raidt et al. identifizieren regionale Cluster von unterschiedlichen DNA-Varianten, welche mit einer variablen phänotypischen Ausprägung einhergehen. So sind die pathogenen Varianten in den Genen *CCNO*, *CCDC39* und *CCDC40* mit schwerer Erkrankung gemessen an der FEV1 assoziiert, während pathogene Varianten in *DNAH11* und *ODAD1* zu vergleichsweise milderer Erkrankungsverläufen im Vergleich zur Gesamtkohorte führen.

Trotz der insgesamt robusten statistischen Analysen können verschiedene Fehler diskutiert werden, welche die Verlässlichkeit unserer Ergebnisse beeinträchtigen könnten. Durch die Natur der Datenerhebung in unserem Register besteht die Möglichkeit eines Bestätigungsfehlers. Die Anwendung standardisierter Methoden zur Datenerhebung wie der eCRF sowie die unterschiedlichen Methoden der Datenanalyse tragen in unserer Studie dazu bei, subjektive Einflüsse zu minimieren. Darüber beträgt die Positivitätsrate, also das Verhältnis von positiv getesteten

Individuen zu allen getesteten Individuen bezüglich der PCD in unserer Studie 31,6 %. Dies bedeutet, dass dreimal mehr Patientinnen und Patienten eine PCD-spezifische Diagnostik erhielten, als letztlich diagnostiziert wurden. Somit erscheint das Ausmaß des Bestätigungsfehlers in unserer Studie gering. Dennoch wurde auf Grund dessen von der Konstruktion eines Prädiktionstools anhand unserer Daten abgesehen. Die Mehrheit der teilnehmenden Patientinnen und Patienten wurde an nur wenigen Standorten rekrutiert. Beispielsweise wurde die Hälfte der Patientinnen und Patienten von Universitätskliniken eingeschlossen. Die Generalisierbarkeit unserer Ergebnisse könnte somit durch hierarchische Clusterbildung nach Standorten verzerrt worden sein. Dieser Effekt wird dadurch abgemildert, dass die großen Universitätskliniken als spezialisierte Zentren überregionale Zuweisungen erhalten. Eines von zwei Zentren mit mehr als 10 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit PCD ist die Medizinische Hochschule Hannover (MHH). Die Herkunft der dort betreuten Patientinnen und Patienten verteilt sich auf insgesamt 14 Bundesländer, die durchschnittliche Entfernung zwischen Wohnort und Zentrum beträgt 135 km. Dies unterstreicht die Repräsentativität unserer Ergebnisse.

Abschließend muss erwähnt werden, dass unser Register ausschließlich Daten zu erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Bronchiektasen-Erkrankung erfasste. Dies bedeutet, dass sich in allen Fällen bereits relevante Bronchiektasen ausgebildet hatten. Zukünftig sollten sich weitere Bemühungen darauf konzentrieren, die PCD in noch früheren Lebensabschnitten zu diagnostizieren, um damit strukturelle Schäden möglichst vermeiden zu können. Angesichts der großen Anzahl nicht diagnostizierter Fälle von PCD bei Erwachsenen mit Bronchiektasen-Erkrankung sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit insofern von großer Bedeutung, da sie das aktuelle Wissen mit demographischen und klinischen Daten einer großen, national repräsentativen Kohorte bestätigen und erweitern. Darüber hinaus wurden spezifische phänotypische Merkmale identifiziert, die unabhängig mit der Diagnose einer PCD bei Erwachsenen mit Bronchiektasen-Erkrankung assoziiert waren. Somit kann unsere Arbeit dazu beitragen, dass Patientinnen und Patienten mit PCD zukünftig leichter erkannt und einer weiterführenden Abklärung zugeführt werden können, um eine frühere Diagnosestellung zu ermöglichen.

4. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir die ersten 1.000 Patientinnen und Patienten des deutschen Bronchiektasen-Registers PROGNOSIS zur Beschreibung der Prävalenz und grundlegender demografischer sowie klinischer Charakteristika der Primären Ciliären Dyskinesie (PCD) in einer national repräsentativen Kohorte von Erwachsenen mit Bronchiektasen-Erkrankung. Mit Hilfe einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse konnten dabei unabhängige prädiktive Variablen für das Vorliegen einer PCD identifiziert werden.

Zwischen Juli 2015 und März 2018 rekrutierten wir Patientinnen und Patienten aus 38 Zentren aller Versorgungsstufen des deutschen Gesundheitssystems. Insgesamt war PCD mit 87 Fällen (8,7%) die fünfthäufigste Ätiologie der Bronchiektasen-Erkrankung nach idiopathisch, postinfektiös, COPD und Asthma. Personen mit einer PCD zeigten einen charakteristischen klinischen Phänotyp. In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit der Diagnose einer PCD unter Erwachsenen mit Bronchiektasen-Erkrankung bei Vorliegen der folgenden Merkmale: obere Atemwegsbeschwerden wie chronische Rhinosinusitis und/oder nasale Polypen (aOR 6,3; 95% CI 3,3-11,9; $P < 0,001$), einem Alter von < 53 Jahren (aOR 5,3; 95% CI 2,7-10,4; $P < 0,001$), dem radiologischen Befall eines Mittel- und Unterlappens (aOR 3,7; 95% CI 1,3-10,8; $P = 0,016$), einer Dauer der Bronchiektasen von > 15 Jahren (aOR 3,6; 95% CI 1,9–6,9; $P < 0,001$) und einer Isolation von *Pseudomonas aeruginosa* aus respiratorischen Proben (aOR 2,4; 95% CI 1,3–4,5; $P = 0,007$).

Die vorliegende Arbeit bestätigt und erweitert das aktuelle Wissen mit der Beschreibung von Prävalenz und spezifischer phänotypischer Charakteristika der PCD unter Erwachsenen mit einer Bronchiektasen-Erkrankung. Durch die Identifikation von fünf leicht zu erhebenden klinischen Merkmalen, die mit einer zwei- bis sechsfach erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PCD assoziiert waren, könnte unsere Arbeit dazu beitragen, dass eine PCD zukünftig häufiger erkannt- und die betroffenen Patientinnen und Patienten früher einer weiterführenden Diagnostik und Therapie zugeführt werden.

5. Ausblick

Bislang gibt es keine kausale Therapie zur Behandlung der PCD. Die aktuellen Behandlungsmethoden sind vorwiegend symptomatisch und konzentrieren sich auf die Mukolyse, die Therapie chronischer Infektionen sowie Prävention von Exazerbationen und Hospitalisationen^{61,64,65}. Darüber hinaus kann die frühe Einleitung einer Therapie häufig nicht das Auftreten struktureller Lungenschäden verhindern. Zukünftig ist die weitere Differenzierung spezifischer Genotypen und der damit verbundenen vielfältigen Pathomechanismen von entscheidender Bedeutung, um langfristig zielgerichtete Therapien entwickeln zu können⁹⁸. Diesbezüglich wird die Korrelation von molekularem Genotyp und klinischem Phänotyp zukünftig einen noch größeren Stellenwert einnehmen. Die aktuell erste Auswertung aus dem internationalen PCD-Register ist ein weiterer Schritt in diese Richtung⁹⁰. Um die Entwicklung Genotyp-spezifischer Therapien zu ermöglichen, ist die Etablierung eines internationalen klinischen Studiennetzwerks (CTN) von grundlegender Bedeutung. Bereits im Jahr 2014 wurde das internationale PCD-Register als Teil des Europäischen Referenznetzwerks für seltene und komplexe Lungenerkrankungen (ERN-LUNG) gegründet⁷¹. Im Jahr 2022 folgte das klinische Studiennetzwerk für PCD (PCD-CTN), ebenfalls unter dem Schirm des ERN-LUNG, welches ursprünglich 18 klinische Prüfzentren in 12 Ländern Europas umfasste und mehr als 1100 Erwachsene und 1100 Kinder mit einer PCD einschloss⁹⁹. Seither wird es ständig erweitert. Die übergeordnete Aufgabe des PCD-CTN besteht in der Förderung und Unterstützung randomisierter kontrollierter Studien bei Patientinnen und Patienten mit PCD zur Etablierung neuer medikamentöser Therapieoptionen. Darüber hinaus könnte das PCD-CTN als Vorlage für weitere internationale Studiennetzwerke dienen, um die geno- und phänotypischen Merkmale anderer Kohorten weiter zu differenzieren und langfristig individualisierte Therapieprinzipien zu etablieren. Das definitive Ziel ist die Wiederherstellung einer natürlichen Zilienfunktion durch Anwendung von Gen- und Transkript-Therapien. Erste zellkulturelle Untersuchungen hierzu zeigten vielversprechende Ergebnisse⁹⁸, wobei bis zur klinischen Anwendung weitere intensive Forschung notwendig sein wird.

6. Literaturverzeichnis

1. Aliberti S, Goeminne PC, O'Donnell AE, Aksamit TR, Al-Jahdali H, Barker AF, Blasi F, Boersma WG, Crichton ML, De Soyza A, Dimakou KE, Elborn SJ, Feldman C, Tiddens H, Haworth CS, Hill AT, Loebinger MR, Martinez-Garcia MA, Meerburg JJ, Menendez R, Morgan LC, Murriss MS, Polverino E, Ringshausen FC, Shteinberg M, Sverzellati N, Tino G, Torres A, Vandendriessche T, Vendrell M, Welte T, Wilson R, Wong CA, Chalmers JD. (2022). Criteria and definitions for the radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical trials: international consensus recommendations. *Lancet Respir Med.* Mar;10(3):298-306. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00277-0.
2. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, Murriss M, Cantón R, Torres A, Dimakou K, De Soyza A, Hill AT, Haworth CS, Vendrell M, Ringshausen FC, Subotic D, Wilson R, Vilaró J, Stallberg B, Welte T, Rohde G, Blasi F, Elborn S, Almagro M, Timothy A, Ruddy T, Tonia T, Rigau D, Chalmers JD. (2017). European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J.* Sep 9;50(3):1700629. DOI: 10.1183/13993003.00629-2017.
3. Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. (2015). Management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J.* May;45(5):1446-62. DOI: 10.1183/09031936.00119114.
4. Quellhorst L, Barten-Neiner G, de Roux A, Diel R, Mertsch P, Pink I, Rademacher J, Sutharsan S, Welte T, Zurawski A, Ringshausen FC, On Behalf Of The Prognosis Study Group. (2022). Psychometric Validation of the German Translation of the Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis (QOL-B)-Data from the German Bronchiectasis Registry PROGNOSIS. *J Clin Med.* Jan 15;11(2):441. DOI: 10.3390/jcm11020441.
5. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, Poppelwell L, Salih W, Pesci A, Dupont LJ, Fardon TC, De Soyza A, Hill AT. (2014). The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med.* Mar 1;189(5):576-85. DOI: 10.1164/rccm.201309-1575OC.

6. Chalmers JD, Chang AB, Chotirmall SH, Dhar R, McShane PJ. Bronchiectasis. (2018). *Nat Rev Dis Primers*. Nov 15;4(1):45. DOI: 10.1038/s41572-018-0042-3.
7. Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. (2018). Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet*. Sep 8;392(10150):880-890. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31767-7.
8. Tomos I, Karakatsani A, Manali ED, Papiris SA. Celebrating Two Centuries since the Invention of the Stethoscope. (2016). René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826). *Ann Am Thorac Soc*. Oct;13(10):1667-1670. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201605-411PS.
9. Ringshausen FC, Rademacher J, Pink I, de Roux A, Hickstein L, Ploner T, Welte T, Diel R. (2019). Increasing bronchiectasis prevalence in Germany, 2009-2017: a population-based cohort study. *Eur Respir J*. Dec 4;54(6):1900499. DOI: 10.1183/13993003.00499-2019.
10. Quint JK, Millett ER, Joshi M, Navaratnam V, Thomas SL, Hurst JR, Smeeth L, Brown JS. (2016). Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur Respir J*. Jan;47(1):186-93. DOI: 10.1183/13993003.01033-2015.
11. Weycker D, Hansen GL, Seifer FD. (2017). Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chron Respir Dis*. Nov;14(4):377-384. DOI: 10.1177/1479972317709649.
12. Diel R, Chalmers JD, Rabe KF, Nienhaus A, Loddenkemper R, Ringshausen FC. (2019). Economic burden of bronchiectasis in Germany. *Eur Respir J*. Feb 28;53(2):1802033. DOI: 10.1183/13993003.02033-2018.
13. Roberts JM, Goyal V, Kularatna S, Chang AB, Kapur N, Chalmers JD, Goeminne PC, Hernandez F, Marchant JM, McPhail SM. (2023). The Economic Burden of Bronchiectasis: A Systematic Review. *Chest*. Dec;164(6):1396-1421. DOI: 10.1016/j.chest.2023.06.040.
14. Sánchez-Muñoz G, López de Andrés A, Jiménez-García R, Carrasco-Garrido P, Hernández-Barrera V, Pedraza-Serrano F, Puente-Maestu L, de Miguel-Díez J. (2016). Time Trends in Hospital Admissions for Bronchiectasis: Analysis of the Spanish National Hospital Discharge Data (2004 to 2013). *PLoS One*. Sep 13;11(9):e0162282. DOI: 10.1371/journal.pone.0162282.

15. Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, Alexopoulou E, Bell L, Boyd J, Bush A, Chalmers JD, Hill AT, Karadag B, Midulla F, McCallum GB, Powell Z, Snijders D, Song WJ, Tonia T, Wilson C, Zacharasiewicz A, Kantar A. (2021). European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *Eur Respir J*. Aug 26;58(2):2002990. DOI: 10.1183/13993003.02990-2020.
16. Chalmers JD, Polverino E, Crichton ML, Ringshausen FC, De Soyza A, Vendrell M, Burgel PR, Haworth CS, Loebinger MR, Dimakou K, Murriss M, Wilson R, Hill AT, Menendez R, Torres A, Welte T, Blasi F, Altenburg J, Shteinberg M, Boersma W, Elborn JS, Goeminne PC, Aliberti S; EMBARC Registry Investigators. (2023). Bronchiectasis in Europe: data on disease characteristics from the European Bronchiectasis registry (EMBARC). *Lancet Respir Med*. Jul;11(7):637-649. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00093-0.
17. Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, McDonnell MJ, Dimakou K, De Soyza A, Polverino E, Van de Kerkhove C, Rutherford R, Davison J, Rosales E, Pesci A, Restrepo MI, Torres A, Aliberti S. (2015). Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc*. Dec;12(12):1764-70. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-472OC.
18. Muñoz G, de Gracia J, Buxó M, Alvarez A, Vendrell M. (2018). Long-term benefits of airway clearance in bronchiectasis: a randomised placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. Jan 11;51(1):1701926. DOI: 10.1183/13993003.01926-2017.
19. Máiz Carro L, Martínez-García MA. (2019). Nebulized hypertonic saline in noncystic fibrosis bronchiectasis: a comprehensive review. *Ther Adv Respir Dis*. Jan-Dec;13:1753466619866102. DOI: 10.1177/1753466619866102.
20. Wilson R, Aksamit T, Aliberti S, De Soyza A, Elborn JS, Goeminne P, Hill AT, Menendez R, Polverino E. (2016). Challenges in managing *Pseudomonas aeruginosa* in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med*. Aug;117:179-89. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.007.
21. Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers JD, Greening AP, Haslett C, Hill AT. (2011). A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. Feb 15;183(4):491-9. DOI: 10.1164/rccm.201005-0756OC.

22. Terpstra LC, Altenburg J, Bronsveld I, de Kruif MD, Berk Y, Snijders D, Rozemeijer W, Heijerman HGM, Boersma WG. (2022). Effects of long-term tobramycin inhalation solution (TIS) once daily on exacerbation rate in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Res.* Dec 3;23(1):330. DOI: 10.1186/s12931-022-02243-y.
23. Haworth CS, Foweraker JE, Wilkinson P, Kenyon RF, Bilton D. (2014). Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med.* Apr 15;189(8):975-82. DOI: 10.1164/rccm.201312-2208OC.
24. Haworth CS, Bilton D, Chalmers JD, Davis AM, Froehlich J, Gonda I, Thompson B, Wanner A, O'Donnell AE. (2019). Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with *Pseudomonas aeruginosa* (ORBIT-3 and ORBIT-4): two phase 3, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* Mar;7(3):213-226. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30427-2.
25. Sibila O, Laserna E, Shoemark A, Keir HR, Finch S, Rodrigo-Troyano A, Perea L, Lonergan M, Goeminne PC, Chalmers JD. (2019). Airway Bacterial Load and Inhaled Antibiotic Response in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* Jul 1;200(1):33-41. DOI: 10.1164/rccm.201809-1651OC.
26. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, Milne D, Fergusson W, Tuffery C, Sexton P, Storey L, Ashton T. (2012). Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* Aug 18;380(9842):660-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60953-2.
27. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, van der Werf TS, Boersma WG. (2013). Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA.* Mar 27;309(12):1251-9. DOI: 10.1001/jama.2013.1937.
28. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, Minnix SL, Carson JL, Hazucha M, Zariwala MA, Knowles MR. (2004). Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med.* Feb 15;169(4):459-67. DOI: 10.1164/rccm.200303-365OC.

29. Dettmer S, Ringshausen F, Vogel-Claussen J, Fuge J, Faschkami A, Shin HO, Schwerk N, Welte T, Wacker F, Rademacher J. (2018). Computed tomography in adult patients with primary ciliary dyskinesia: Typical imaging findings. *PLoS One*. Feb 6;13(2):e0191457. DOI: 10.1371/journal.pone.0191457.
30. Ardura-Garcia C, Goutaki M, Carr SB, Crowley S, Halbeisen FS, Nielsen KG, Pennekamp P, Raidt J, Thouvenin G, Yiallourous PK, Omran H, Kuehni CE. (2020). Registries and collaborative studies for primary ciliary dyskinesia in Europe. *ERJ Open Res*. May 26;6(2):00005-2020. DOI: 10.1183/23120541.00005-2020.
31. Hannah WB, Seifert BA, Truty R, Zariwala MA, Ameel K, Zhao Y, Nykamp K, Gaston B. (2022). The global prevalence and ethnic heterogeneity of primary ciliary dyskinesia gene variants: a genetic database analysis. *Lancet Respir Med*. May;10(5):459-468. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00453-7.
32. Pennekamp P, Raidt J, Wohlgemuth K, et al. Primary ciliary dyskinesia. In: Wagner TOF, Humbert M, Wijsenbeek M, et al., eds. (2023). *Rare Diseases of the Respiratory System (ERS Monograph)*. European Respiratory Society. pp. 118–134. DOI: 10.1183/2312508X.10017922.
33. Goutaki M, Meier AB, Halbeisen FS, Lucas JS, Dell SD, Maurer E, Casaulta C, Jurca M, Spycher BD, Kuehni CE. (2016). Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. Oct;48(4):1081-1095. DOI: 10.1183/13993003.00736-2016.
34. Wallmeier J, Nielsen KG, Kuehni CE, Lucas JS, Leigh MW, Zariwala MA, Omran H. (2020). Motile ciliopathies. *Nat Rev Dis Primers*. Sep 17;6(1):77. DOI: 10.1038/s41572-020-0209-6.
35. Vanaken GJ, Bassinet L, Boon M, Mani R, Honoré I, Papon JF, Cuppens H, Jaspers M, Lorent N, Coste A, Escudier E, Amselem S, Maitre B, Legendre M, Christin-Maitre S. (2017). Infertility in an adult cohort with primary ciliary dyskinesia: phenotype-gene association. *Eur Respir J*. Nov 9;50(5):1700314. DOI: 10.1183/13993003.00314-2017.
36. Newman L, Chopra J, Dossett C, Shepherd E, Bercusson A, Carroll M, Walker W, Lucas JS, Cheong Y. (2023). The impact of primary ciliary dyskinesia on female and male fertility: a narrative review. *Hum Reprod Update*. May 2;29(3):347-367. DOI: 10.1093/humupd/dmad003.

37. Kartagener, M. (1933). Zur Pathogenese der Bronchiektasien. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. 83, 489–501. DOI: 10.1007/BF02141468.
38. Barber AT, Shapiro AJ, Davis SD, Ferkol TW, Atkinson JJ, Sagel SD, Dell SD, Olivier KN, Milla CE, Rosenfeld M, Li L, Lin FC, Sullivan KM, Capps NA, Zariwala MA, Knowles MR, Leigh MW. (2023). Laterality Defects in Primary Ciliary Dyskinesia: Relationship to Ultrastructural Defect or Genotype. *Ann Am Thorac Soc*. Mar;20(3):397-405. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202206-487OC.
39. Wee WB, Kinghorn B, Davis SD, Ferkol TW, Shapiro AJ. (2024). Primary Ciliary Dyskinesia. *Pediatrics*. May 2:e2023063064. DOI: 10.1542/peds.2023-063064.
40. Leigh MW, Ferkol TW, Davis SD, Lee HS, Rosenfeld M, Dell SD, Sagel SD, Milla C, Olivier KN, Sullivan KM, Zariwala MA, Pittman JE, Shapiro AJ, Carson JL, Krischer J, Hazucha MJ, Knowles MR. (2016). Clinical Features and Associated Likelihood of Primary Ciliary Dyskinesia in Children and Adolescents. *Ann Am Thorac Soc*. Aug;13(8):1305-13. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201511-748OC.
41. Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, Dell S, Eber E, Escudier E, Hirst RA, Hogg C, Jorissen M, Latzin P, Legendre M, Leigh MW, Midulla F, Nielsen KG, Omran H, Papon JF, Pohunek P, Redfern B, Rigau D, Rindlisbacher B, Santamaria F, Shoemark A, Snijders D, Tonia T, Titieni A, Walker WT, Werner C, Bush A, Kuehni CE. (2017). European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. Jan 4;49(1):1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.
42. Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, Manion M, Rosenfeld M, Dell SD, Chilvers MA, Ferkol TW, Zariwala MA, Sagel SD, Josephson M, Morgan L, Yilmaz O, Olivier KN, Milla C, Pittman JE, Daniels MLA, Jones MH, Janahi IA, Ware SM, Daniel SJ, Cooper ML, Nogee LM, Anton B, Eastvold T, Ehrne L, Guadagno E, Knowles MR, Leigh MW, Lavergne V; American Thoracic Society Assembly on Pediatrics. (2018). Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. Jun 15;197(12):e24-e39. DOI: 10.1164/rccm.201805-0819ST.
43. Shoemark A, Griffin H, Wheway G, Hogg C, Lucas JS; Genomics England Research Consortium; Camps C, Taylor J, Carroll M, Loebinger MR, Chalmers JD, Morris-Rosendahl D, Mitchison HM, De Soyza A; Genomics

- England Research Consortium;; Brown D, Ambrose JC, Arumugam P, Bevers R, Bleda M, Boardman-Pretty F, Boustred CR, Brittain H, Caulfield MJ, Chan GC, Fowler T, Giess A, Hamblin A, Henderson S, Hubbard TJP, Jackson R, Jones LJ, Kasperaviciute D, Kayikci M, Kousathanas A, Lahnstein L, Leigh SEA, Leong IUS, Lopez FJ, Maleady-Crowe F, McEntagart M, Minneci F, Moutsianas L, Mueller M, Murugaesu N, Need AC, O'Donovan P, Odhams CA, Patch C, Perez-Gil D, Pereira MB, Pullinger J, Rahim T, Rendon A, Rogers T, Savage K, Sawant K, Scott RH, Siddiq A, Sieghart A, Smith SC, Sosinsky A, Stuckey A, Tanguy M, Taylor Tavares AL, Thomas ERA, Thompson SR, Tucci A, Welland MJ, Williams E, Witkowska K, Wood SM. (2022). Genome sequencing reveals underdiagnosis of primary ciliary dyskinesia in bronchiectasis. *Eur Respir J*. Nov 17;60(5):2200176. DOI: 10.1183/13993003.00176-2022.
44. Shapiro AJ, Josephson M, Rosenfeld M, Yilmaz O, Davis SD, Polineni D, Guadagno E, Leigh MW, Lavergne V. (2017). Accuracy of Nasal Nitric Oxide Measurement as a Diagnostic Test for Primary Ciliary Dyskinesia. A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. Jul;14(7):1184-1196. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201701-062SR.
45. Raidt J, Wallmeier J, Hjej R, Onnebrink JG, Pennekamp P, Loges NT, Olbrich H, Häffner K, Dougherty GW, Omran H, Werner C. (2014). Ciliary beat pattern and frequency in genetic variants of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. Dec;44(6):1579-88. DOI: 10.1183/09031936.00052014.
46. Shoemark A, Boon M, Brochhausen C, Bukowy-Bieryllo Z, De Santi MM, Goggin P, Griffin P, Hegele RG, Hirst RA, Leigh MW, Lupton A, MacKenney K, Omran H, Pache JC, Pinto A, Reinholt FP, Schroeder J, Yiallourous P, Escudier E; representing the BEAT-PCD Network Guideline Development Group. (2020). International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (BEAT PCD TEM Criteria). *Eur Respir J*. Apr 16;55(4):1900725. DOI: 10.1183/13993003.00725-2019.
47. Staar BO, Hegermann J, Auber B, Ewen R, von Hardenberg S, Olmer R, Pink I, Rademacher J, Wetzke M, Ringshausen FC. (2023). Ciliary Ultrastructure Assessed by Transmission Electron Microscopy in Adults with Bronchiectasis

- and Suspected Primary Ciliary Dyskinesia but Inconclusive Genotype. *Cells*. Nov 18;12(22):2651. DOI: 10.3390/cells12222651.
48. Lucas JS, Davis SD, Omran H, Shoemark A. (2020). Primary ciliary dyskinesia in the genomics age. *Lancet Respir Med*. Feb;8(2):202-216. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30374-1.
 49. Wheway G, Thomas NS, Carroll M, Coles J, Doherty R; Genomics England Research Consortium; Goggin P, Green B, Harris A, Hunt D, Jackson CL, Lord J, Mennella V, Thompson J, Walker WT, Lucas JS. (2021). Whole genome sequencing in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *BMC Med Genomics*. Sep 23;14(1):234. DOI: 10.1186/s12920-021-01084-w.
 50. von Schledorn L, Puertollano Martín D, Cleve N, Zöllner J, Roth D, Staar BO, Hegemann J, Ringshausen FC, Nawroth J, Martin U, Olmer R. (2023). Primary Ciliary Dyskinesia Patient-Specific hiPSC-Derived Airway Epithelium in Air-Liquid Interface Culture Recapitulates Disease Specific Phenotypes In Vitro. *Cells*. May 24;12(11):1467. DOI: 10.3390/cells12111467.
 51. Coles JL, Thompson J, Horton KL, Hirst RA, Griffin P, Williams GM, Goggin P, Doherty R, Lackie PM, Harris A, Walker WT, O'Callaghan C, Hogg C, Lucas JS, Blume C, Jackson CL. (2020). A Revised Protocol for Culture of Airway Epithelial Cells as a Diagnostic Tool for Primary Ciliary Dyskinesia. *J Clin Med*. Nov 21;9(11):3753. DOI: 10.3390/jcm9113753.
 52. Biebach L, Cindrić S, Koenig J, Aprea I, Dougherty GW, Raidt J, Bracht D, Ruppel R, Schreiber J, Hjeij R, Olbrich H, Omran H. (2022). Recessive Mutations in CFAP74 Cause Primary Ciliary Dyskinesia with Normal Ciliary Ultrastructure. *Am J Respir Cell Mol Biol*. Sep;67(3):409-413. DOI: 10.1165/rcmb.2022-0032LE.
 53. Rademacher J, Buck A, Schwerk N, Price M, Fuge J, Welte T, Ringshausen FC. (2017). Nasal Nitric Oxide Measurement and a Modified PICADAR Score for the Screening of Primary Ciliary Dyskinesia in Adults with Bronchiectasis. *Pneumologie*. Aug;71(8):543-548. English. DOI: 10.1055/s-0043-111909.
 54. Aprea I, Nöthe-Menchen T, Dougherty GW, Raidt J, Loges NT, Kaiser T, Wallmeier J, Olbrich H, Strünker T, Kliesch S, Pennekamp P, Omran H. (2021). Motility of efferent duct cilia aids passage of sperm cells through the male reproductive system. *Mol Hum Reprod*. Feb 27;27(3):gaab009. DOI: 10.1093/molehr/gaab009.

55. Aprea I, Raidt J, Höben IM, Loges NT, Nöthe-Menchen T, Pennekamp P, Olbrich H, Kaiser T, Biebach L, Tüttelmann F, Horvath J, Schubert M, Krallmann C, Kliesch S, Omran H. (2021). Defects in the cytoplasmic assembly of axonemal dynein arms cause morphological abnormalities and dysmotility in sperm cells leading to male infertility. *PLoS Genet.* Feb 26;17(2):e1009306. DOI: 10.1371/journal.pgen.1009306.
56. Raidt J, Werner C, Menchen T, Dougherty GW, Olbrich H, Loges NT, Schmitz R, Pennekamp P, Omran H. (2015). Ciliary function and motor protein composition of human fallopian tubes. *Hum Reprod.* Dec;30(12):2871-80. DOI: 10.1093/humrep/dev227.
57. Davis SD, Rosenfeld M, Lee HS, Ferkol TW, Sagel SD, Dell SD, Milla C, Pittman JE, Shapiro AJ, Sullivan KM, Nykamp KR, Krischer JP, Zariwala MA, Knowles MR, Leigh MW. (2019). Primary Ciliary Dyskinesia: Longitudinal Study of Lung Disease by Ultrastructure Defect and Genotype. *Am J Respir Crit Care Med.* Jan 15;199(2):190-198. DOI: 10.1164/rccm.201803-0548OC.
58. Marthin JK, Petersen N, Skovgaard LT, Nielsen KG. (2010). Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia: a cross-sectional and 3-decade longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med.* Jun 1;181(11):1262-8. DOI: 10.1164/rccm.200811-1731OC.
59. Paff T, Daniels JM, Weersink EJ, Lutter R, Vonk Noordegraaf A, Haarman EG. (2017). A randomised controlled trial on the effect of inhaled hypertonic saline on quality of life in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* Feb 23;49(2):1601770. DOI: 10.1183/13993003.01770-2016.
60. Kobbernagel HE, Buchvald FF, Haarman EG, Casaulta C, Collins SA, Hogg C, Kuehni CE, Lucas JS, Moser CE, Quittner AL, Raidt J, Rosthøj S, Sørensen AL, Thomsen K, Werner C, Omran H, Nielsen KG. (2020). Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* May;8(5):493-505. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30058-8.
61. Ringshausen FC, Shapiro AJ, Nielsen KG, Mazurek H, Pifferi M, Donn KH, van der Eerden MM, Loebinger MR, Zariwala MA, Leigh MW, Knowles MR, Ferkol TW; CLEAN-PCD investigators and study team. (2024). Safety and efficacy of the epithelial sodium channel blocker idrevloride in people with

- primary ciliary dyskinesia (CLEAN-PCD): a multinational, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Lancet Respir Med*. Jan;12(1):21-33. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00226-6.
62. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, Bartoloni L, Eber E, Escribano A, Haarman E, Hesselmar B, Hogg C, Jorissen M, Lucas J, Nielsen KG, O'Callaghan C, Omran H, Pohunek P, Strippoli MP, Bush A. (2009). Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J*. Dec;34(6):1264-76. DOI: 10.1183/09031936.00176608.
 63. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, Milla C, Daniel SJ, Kimple AJ, Manion M, Knowles MR, Leigh MW; Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. (2016). Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol*. Feb;51(2):115-32. DOI: 10.1002/ppul.23304.
 64. Raidt J, Brillault J, Brinkmann F, Jung A, Koerner-Rettberg C, Koitschev A, Linz-Keul H, Nüßlein T, Ringshausen FC, Röhmel J, Rosewich M, Werner C, Omran H. (2020). Management der Primären Ciliären Dyskinesie [Management of Primary Ciliary Dyskinesia]. *Pneumologie*. Nov;74(11):750-765. German. DOI: 10.1055/a-1235-1520.
 65. Raidt J, Staar BO, Omran H, Ringshausen FC. (2024). Primäre Ciliäre Dyskinesie [Primary ciliary dyskinesia]. *Inn Med (Heidelb)*. Jun;65(6):545-559. German. DOI: 10.1007/s00108-024-01726-y.
 66. Bequignon E, Dupuy L, Zerah-Lancner F, Bassinet L, Honoré I, Legendre M, Devars du Mayne M, Escabasse V, Crestani B, Maître B, Escudier E, Coste A, Papon JF. (2019). Critical Evaluation of Sinonasal Disease in 64 Adults with Primary Ciliary Dyskinesia. *J Clin Med*. May 7;8(5):619. DOI: 10.3390/jcm8050619.
 67. Kreicher KL, Schopper HK, Naik AN, Hatch JL, Meyer TA. (2018). Hearing loss in children with primary ciliary dyskinesia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. Jan;104:161-165. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017.11.005.
 68. Shah A, Shoemark A, MacNeill SJ, Bhaludin B, Rogers A, Bilton D, Hansell DM, Wilson R, Loebinger MR. (2016). A longitudinal study characterising a

- large adult primary ciliary dyskinesia population. *Eur Respir J.* Aug;48(2):441-50. DOI: 10.1183/13993003.00209-2016.
69. Olm MAK, Marson FAL, Athanazio RA, Nakagawa NK, Macchione M, Loges NT, Omran H, Rached SZ, Bertuzzo CS, Stelmach R, Saldiva PHN, Ribeiro JD, Jones MH, Mauad T. (2019). Severe pulmonary disease in an adult primary ciliary dyskinesia population in Brazil. *Sci Rep.* Jun 18;9(1):8693. DOI: 10.1038/s41598-019-45017-1.
70. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, Maurer E, Bush A, Nielsen KG, Escribano A, Lucas JS, Yiallourous P, Omran H, Eber E, O'Callaghan C, Snijders D, Barbato A; ERS Task Force on Primary Ciliary Dyskinesia in Children. (2010). Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J.* Dec;36(6):1248-58. DOI: 10.1183/09031936.00001010.
71. Goutaki M, Maurer E, Halbeisen FS, Amirav I, Barbato A, Behan L, Boon M, Casaulta C, Clement A, Crowley S, Haarman E, Hogg C, Karadag B, Koerner-Rettberg C, Leigh MW, Loebinger MR, Mazurek H, Morgan L, Nielsen KG, Omran H, Schwerk N, Scigliano S, Werner C, Yiallourous P, Zivkovic Z, Lucas JS, Kuehni CE; PCD Italian Consortium; Swiss PCD Group; French Reference Centre for Rare Lung Diseases; Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. (2017). The international primary ciliary dyskinesia cohort (iPCD Cohort): methods and first results. *Eur Respir J.* Jan 4;49(1):1601181. DOI: 10.1183/13993003.01181-2016.
72. Halbeisen FS, Goutaki M, Spycher BD, Amirav I, Behan L, Boon M, Hogg C, Casaulta C, Crowley S, Haarman EG, Karadag B, Koerner-Rettberg C, Loebinger MR, Mazurek H, Morgan L, Nielsen KG, Omran H, Santamaria F, Schwerk N, Thouvenin G, Yiallourous P, Lucas JS, Latzin P, Kuehni CE. (2018). Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia: an iPCD Cohort study. *Eur Respir J.* Aug 23;52(2):1801040. DOI: 10.1183/13993003.01040-2018.
73. Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, Hogg C, Carroll M, Evans HJ, Goutaki M, Harris A, Packham S, Walker WT, Lucas JS. (2016). PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* Apr;47(4):1103-12. DOI: 10.1183/13993003.01551-2015.

74. Schlemmer F, Hamzaoui A, Zebachi S, Le Thuaut A, Mangiapan G, Monnet I, Boudjema A, Jabot L, Housset B, Bastuji-Garin S, Bassinet L, Maitre B. (2021). Etiological Work-Up for Adults with Bronchiectasis: A Predictive Diagnostic Score for Primary Ciliary Dyskinesia and Cystic Fibrosis. *J Clin Med*. Aug 6;10(16):3478. DOI: 10.3390/jcm10163478.
75. Martinů V, Bořek-Dohalská L, Varényiová Ž, Uhlík J, Čapek V, Pohunek P, Koucký V. (2021). Evaluation of a Clinical Index as a Predictive Tool for Primary Ciliary Dyskinesia. *Diagnostics (Basel)*. Jun 14;11(6):1088. DOI: 10.3390/diagnostics11061088.
76. Palmas K, Shanthikumar S, Robinson P. (2020). Assessment of primary ciliary dyskinesia predictive tools. *Eur Respir J*. Dec 10;56(6):2001169. DOI: 10.1183/13993003.01169-2020.
77. Rademacher J, de Roux A, Ringshausen FC. (2015). PROGNOSIS - das deutsche Bronchiektasen-Register [PROGNOSIS - The PROspective German NOn-CF BronchiectaSIS Patient Registry]. *Pneumologie*. Jul;69(7):391-3. German. DOI: 10.1055/s-0034-1392254.
78. Chalmers JD, Aliberti S, Polverino E, Vendrell M, Crichton M, Loebinger M, Dimakou K, Clifton I, van der Eerden M, Rohde G, Murriss-Espin M, Masefield S, Gerada E, Shteinberg M, Ringshausen F, Haworth C, Boersma W, Rademacher J, Hill AT, Aksamit T, O'Donnell A, Morgan L, Milenkovic B, Tramma L, Neves J, Menendez R, Paggiaro P, Botnaru V, Skrgat S, Wilson R, Goeminne P, De Soyza A, Welte T, Torres A, Elborn JS, Blasi F. (2016). The EMBARC European Bronchiectasis Registry: protocol for an international observational study. *ERJ Open Res*. Jan 20;2(1):00081-2015. DOI: 10.1183/23120541.00081-2015.
79. Chalmers JD, Crichton M, Goeminne PC, Loebinger MR, Haworth C, Almagro M, Vendrell M, De Soyza A, Dhar R, Morgan L, Blasi F, Aliberti S, Boyd J, Polverino E. (2017). The European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC): experiences from a successful ERS Clinical Research Collaboration. *Breathe (Sheff)*. Sep;13(3):180-192. DOI: 10.1183/20734735.005117.
80. Reiff DB, Wells AU, Carr DH, Cole PJ, Hansell DM. (1995) CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific

- types. *AJR Am J Roentgenol.* Aug;165(2):261-7. DOI: 10.2214/ajr.165.2.7618537.
81. Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A, Olivier KN, Winthrop KL, Daniels MLA, Johnson M, Eden E, Griffith D, Knowles M, Metersky M, Salathe M, Thomashow B, Tino G, Turino G, Carretta B, Daley CL; Bronchiectasis Research Registry Consortium. (2017). Adult Patients With Bronchiectasis: A First Look at the US Bronchiectasis Research Registry. *Chest.* May;151(5):982-992. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.055.
 82. Eden E, Choate R, Barker A, Addrizzo-Harris D, Aksamit TR, Daley CL, Daniels MLA, DiMango A, Fennelly K, Griffith DE, Johnson MM, Knowles MR, Metersky ML, Noone PG, O'Donnell AE, Olivier KN, Salathe MA, Schmid A, Thomashow B, Tino G, Turino GM, Winthrop KL. (2019). The Clinical Features of Bronchiectasis Associated with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency, Common Variable Immunodeficiency and Primary Ciliary Dyskinesia--Results from the U.S. Bronchiectasis Research Registry. *Chronic Obstr Pulm Dis.* Apr 9;6(2):145-153. DOI: 10.15326/jcopdf.6.2.2018.0156.
 83. Visser SK, Bye PTP, Fox GJ, Burr LD, Chang AB, Holmes-Liew CL, King P, Middleton PG, Maguire GP, Smith D, Thomson RM, Stroil-Salama E, Britton WJ, Morgan LC. (2019). Australian adults with bronchiectasis: The first report from the Australian Bronchiectasis Registry. *Respir Med.* Aug;155:97-103. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.07.016.
 84. Martínez-García MA, Villa C, Dobarganes Y, Girón R, Maíz L, García-Clemente M, Sibila O, Golpe R, Rodríguez J, Barreiro E, Rodríguez JL, Menéndez R, Prados C, de la Rosa D, Oliveira C; en representación del Grupo Español del Registro de Bronquiectasias (RIBRON). (2021). RIBRON: The spanish Online Bronchiectasis Registry. Characterization of the First 1912 Patients. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* Jan;57(1):28-35. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.arbres.2019.12.021.
 85. Oliveira C, Padilla A, Martínez-García MÁ, de la Rosa D, Girón RM, Vendrell M, Maíz L, Borderías L, Poverino E, Martínez-Moragón E, Rajas O, Casas F, Cordovilla R, de Gracia J. (2017). Etiology of Bronchiectasis in a Cohort of 2047 Patients. An Analysis of the Spanish Historical Bronchiectasis Registry. *Arch Bronconeumol.* Jul;53(7):366-374. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.arbres.2016.12.003.

86. Dhar R, Singh S, Talwar D, Mohan M, Tripathi SK, Swarnakar R, Trivedi S, Rajagopala S, D'Souza G, Padmanabhan A, Baburao A, Mahesh PA, Ghewade B, Nair G, Jindal A, Jayadevappa GDH, Sawhney H, Sarmah KR, Saha K, Anantharaj S, Khanna A, Gami S, Shah A, Shah A, Dutt N, Garg H, Vyas S, Venugopal K, Prasad R, Aleemuddin NM, Karmakar S, Singh V, Jindal SK, Sharma S, Prajapat D, Chandrashekaria S, McDonnell MJ, Mishra A, Rutherford R, Ramanathan RP, Goeminne PC, Vasudev P, Dimakou K, Crichton ML, Jayaraj BS, Kungwani R, Das A, Sawhney M, Polverino E, Torres A, Gulecha NS, Shteinberg M, De Soyza A, Mangala A, Shah P, Chauhan NK, Jajodia N, Singhal A, Batra S, Hasan A, Limaye S, Salvi S, Aliberti S, Chalmers JD. (2019). Bronchiectasis in India: results from the European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC) and Respiratory Research Network of India Registry. *Lancet Glob Health*. Sep;7(9):e1269-e1279. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30327-4.
87. Gómez-Olivas JD, Oscullo G, Martínez-García MÁ. (2023). Etiology of Bronchiectasis in the World: Data from the Published National and International Registries. *J Clin Med*. Sep 5;12(18):5782. DOI: 10.3390/jcm12185782.
88. Peng B, Gao YH, Xie JQ, He XW, Wang CC, Xu JF, Zhang GJ. (2022). Clinical and genetic spectrum of primary ciliary dyskinesia in Chinese patients: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. Jul 19;17(1):283. DOI: 10.1186/s13023-022-02427-1.
89. British Thoracic Society (BTS). (2018). BTS National Audit Report: Adult and Paediatric Bronchiectasis Audits 2017. Accessed: 2024, 31 May. <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/clinical-audit/bts-national-audit-reports/>
90. Raidt J, Riepenhausen S, Pennekamp P, Olbrich H, Amirav I, Athanazio RA, Aviram M, Balinotti JE, Bar-On O, Bode SFN, Boon M, Borrelli M, Carr SB, Crowley S, Dehlink E, Diepenhorst S, Durdik P, Dworniczak B, Emiralioglu N, Erdem E, Fonnesu R, Gracci S, Große-Onnebrink J, Gwozdziwicz K, Haarman EG, Hansen CR, Hogg C, Holgersen MG, Kerem E, Körner RW, Kötz K, Kouis P, Loebinger MR, Lorent N, Lucas JS, Maj D, Mall MA, Marthin JK, Martinu V, Mazurek H, Mitchison HM, Menchen TN, Özçelik U, Pifferi M, Pogorzelski A, Ringshausen FC, Roehmel JF, Rovira-Amigo S, Rumman N,

Schlegtendal A, Shoemark A, Kennelly SS, Staar BO, Sutharsan S, Thomas S, Ullmann N, Varghese J, von Hardenberg S, Walker WT, Wetzke M, Witt M, Yiallourous P, Zschocke A, Ziętkiewicz E, Nielsen KG, Omran H. (*in press*) Analyses of 1,236 genotyped primary ciliary dyskinesia individuals identify regional clusters of distinct DNA variants and significant genotype-phenotype correlations. *Eur Respir J*.

91. Shapiro AJ, Davis SD, Ferkol T, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, Sagel SD, Milla C, Zariwala MA, Wolf W, Carson JL, Hazucha MJ, Burns K, Robinson B, Knowles MR, Leigh MW. (2014). Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Laterality defects other than situs inversus totalis in primary ciliary dyskinesia: insights into situs ambiguus and heterotaxy. *Chest*. Nov;146(5):1176-1186. DOI: 10.1378/chest.13-1704.
92. Best S, Shoemark A, Rubbo B, Patel MP, Fassad MR, Dixon M, Rogers AV, Hirst RA, Rutman A, Ollosson S, Jackson CL, Goggin P, Thomas S, Pengelly R, Cullup T, Pissaridou E, Hayward J, Onoufriadis A, O'Callaghan C, Loebinger MR, Wilson R, Chung EM, Kenia P, Doughty VL, Carvalho JS, Lucas JS, Mitchison HM, Hogg C. (2019). Risk factors for situs defects and congenital heart disease in primary ciliary dyskinesia. *Thorax*. Feb;74(2):203-205. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212104.
93. Leigh MW, Hazucha MJ, Chawla KK, Baker BR, Shapiro AJ, Brown DE, Lavange LM, Horton BJ, Qaqish B, Carson JL, Davis SD, Dell SD, Ferkol TW, Atkinson JJ, Olivier KN, Sagel SD, Rosenfeld M, Milla C, Lee HS, Krischer J, Zariwala MA, Knowles MR. (2013). Standardizing nasal nitric oxide measurement as a test for primary ciliary dyskinesia. *Ann Am Thorac Soc*. Dec;10(6):574-81. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201305-110OC.
94. Marthin JK, Nielsen KG. (2013). Hand-held tidal breathing nasal nitric oxide measurement - a promising targeted case-finding tool for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *PLoS One*. 8(2):e57262. DOI: 10.1371/journal.pone.0057262.
95. Collins SA, Gove K, Walker W, Lucas JS. (2014). Nasal nitric oxide screening for primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. Dec;44(6):1589-99. DOI: 10.1183/09031936.00088614.
96. Rademacher J, Dettmer S, Fuge J, Vogel-Claussen J, Shin HO, Shah A, Pedro PI, Wilson R, Welte T, Wacker F, Loebinger MR, Ringshausen FC.

- (2021). The Primary Ciliary Dyskinesia Computed Tomography Score in Adults with Bronchiectasis: A Derivation und Validation Study. *Respiration*. 100(6):499-509. DOI: 10.1159/000514927.
97. Rogers GB, Carroll MP, Zain NM, Bruce KD, Lock K, Walker W, Jones G, Daniels TW, Lucas JS. (2013). Complexity, temporal stability, and clinical correlates of airway bacterial community composition in primary ciliary dyskinesia. *J Clin Microbiol*. Dec;51(12):4029-35. DOI: 10.1128/JCM.02164-13.
98. Paff T, Omran H, Nielsen KG, Haarman EG. (2021). Current and Future Treatments in Primary Ciliary Dyskinesia. *Int J Mol Sci*. Sep 11;22(18):9834. DOI: 10.3390/ijms22189834.
99. Raidt J, Maitre B, Pennekamp P, Altenburg J, Anagnostopoulou P, Armengot M, Bloemsma LD, Boon M, Borrelli M, Brinkmann F, Carr SB, Carroll MP, Castillo-Corullón S, Coste A, Cutrera R, Dehlink E, Destouches DMS, Di Cicco ME, Dixon L, Emiralioglu N, Erdem Eralp E, Haarman EG, Hogg C, Karadag B, Kobbernagel HE, Lorent N, Mall MA, Marthin JK, Martinu V, Narayanan M, Ozcelik U, Peckham D, Pifferi M, Pohunek P, Polverino E, Range S, Ringshausen FC, Robson E, Roehmel J, Rovira-Amigo S, Santamaria F, Schlegtendal A, Szépfalusi Z, Tempels P, Thouvenin G, Ullmann N, Walker WT, Wetzke M, Yiallourous P, Omran H, Nielsen KG. (2022). The disease-specific clinical trial network for primary ciliary dyskinesia: PCD-CTN. *ERJ Open Res*. Aug 15;8(3):00139-2022. DOI: 10.1183/23120541.00139-2022.

6. Anhang

6.1 Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt meinen Betreuer und Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Felix C. Ringshausen für seine großartige Unterstützung und das Einbringen seiner Expertise während des gesamten Prozesses meiner Arbeit. Die Anleitung und Ermutigung durch ihn haben maßgeblich zu deren Gelingen beigetragen. Darüber hinaus wurde ich durch seine menschliche Art, die Weitergabe seiner klinischen und wissenschaftlichen Erfahrungen sowie seine unschätzbare Förderung als Mensch, Arzt und in meiner bisherigen Karriere geprägt.

Ich danke dem deutschen Bronchiektasen-Register PROGNOSIS für die Bereitstellung und Freigabe der Daten sowie dem Deutschen Zentrum für Lungenforschung am Standort Hannover (DZL - BREATH) und dem Kompetenznetz für ambulant erworbene Pneumonie (CAPNETZ STIFTUNG) für die Förderung des Registers.

Ich danke allen Koautorinnen und Koautoren, die durch Ihren Beitrag zur Weiterentwicklung der Arbeit beigetragen haben.

Ich danke Frau Professor Guang-Shing Cheng (*CHEST* Associate Editor, University of Washington) und Herrn Professor James D Chalmers (*European Respiratory Journal* Chief Editor, University of Dundee) für die Gelegenheit diese Arbeit bei der 7th World Bronchiectasis Conference im Juli 2024 in Dundee, Schottland im Rahmen einer „International Respiratory Journals Session“ präsentieren zu dürfen.

Ich danke meinem Zweitbetreuer Herrn Dr. Jan Fuge, MPH für die Supervision und das Einbringen seiner Expertise.

Ein ganz besonderes Dankeschön gilt meiner Freundin Maria, die mir jederzeit mit ihrer liebevollen Unterstützung und ihrem wertvollen Rat zur Seite stand. Ihre positive, herzliche und ermutigende Art hat ebenfalls wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ich danke meiner Familie im Saarland, meinen Eltern Hortensia und Detlef, meinen Großeltern Marita und Willibald, Hortense und Heinz, meiner Patentante Isabell und ihrem Mann Reiner sowie meiner Tante Bernadette für die unermüdliche Förderung und Unterstützung seit meiner Kindheit.

6.3 Publikationsliste

1. **Ewen R**, Pink I, Sutharsan S, Aries SP, Grünewaldt A, Shoemark A, Sommerwerck U, Staar BO, Wege S, Mertsch P, Rademacher J, Ringshausen FC; PROGNOSIS Study group. (2024). Primary Ciliary Dyskinesia in Adult Bronchiectasis - Data from the German Bronchiectasis Registry PROGNOSIS. *Chest*. Epub ahead of print. DOI: 10.1016/j.chest.2024.05.023.
2. Staar BO, Hegermann J, Auber B, **Ewen R**, von Hardenberg S, Olmer R, Pink I, Rademacher J, Wetzke M, Ringshausen FC. (2023). Ciliary Ultrastructure Assessed by Transmission Electron Microscopy in Adults with Bronchiectasis and Suspected Primary Ciliary Dyskinesia but Inconclusive Genotype. *Cells*. Nov 18;12(22):2651. DOI: 10.3390/cells12222651.
3. **Ewen R**, Pink I, Rademacher J, Länger F, Zardo P, Welte T, Ringshausen FC. (2023). Ceftazidim/Avibactam und Tedizolid als adjuvante Salvage-Therapie nach bilateraler Lungenteilresektion bei refraktärer, Makrolid- und Amikacin-resistenter Lungenerkrankung durch Mycobacterium intracellulare: ein Fallbericht. *Pneumologie*. 77(S 01): S78. DOI: 10.1055/s-0043-1761053.
4. Joean O, Klooster MPV, Kayser MZ, Valtin C, **Ewen R**, Golpon H, Fühner T, Gottlieb J. (2022). Eine Querschnittsuntersuchung zur Qualität der Sauerstofftherapie in drei deutschen Krankenhäusern [A cross-sectional study in three German hospitals regarding oxygen therapy characteristics]. *Pneumologie*. Oct;76(10):697-704. German. DOI: 10.1055/a-1916-1505.
5. Kamp JC, Hinrichs JB, Fuge J, **Ewen R**, Gottlieb J. (2021). COVID-19 in lung transplant recipients-Risk prediction and outcomes. *PLoS One*. Oct 6;16(10):e0257807. DOI: 10.1371/journal.pone.0257807.
6. Joean O, Kayser MZ, Valtin C, **Ewen R**, Gottlieb J. (2021) Characteristics and clinical implications of pleural effusions after lung transplantation: A retrospective analysis of 195 thoracocenteses in 113 patients. *Clin Transplant*. May;35(5):e14267. DOI: 10.1111/ctr.14267.
7. Ringshausen FC, **Ewen R**, Multmeier J, Monga B, Obradovic M, van der Laan R, Diel R. (2021). Predictive modeling of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease epidemiology using German health claims data. *Int J Infect Dis*. Mar;104:398-406. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.01.003.

8. **Ewen R**, Loebinger M, Aliberti S, Chalmers JD, Haworth C, Polverino E, Welte T, Ringshausen FC. (2020). Erstnachweis von nichttuberkulösen Mykobakterien bei Patienten mit Bronchiektasen-Erkrankung - Daten aus dem europäischen Bronchiektasen-Register EMBARC. *Pneumologie*. 74(S 01): 8. DOI: 10.1055/s-0039-3403070.
9. **Ewen R**, Barten-Neiner G, De Roux A, Diel R, Mertsch P, Rademacher J, Welte T, Zurawski A, Ringshausen FC, and the PROGNOSIS Study group. (2019). Nontuberculous mycobacteria in patients with bronchiectasis: data from the German Bronchiectasis Registry PROGNOSIS. *ERJ*. 54: Suppl. 63, PA4584. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA4584.
10. Omlor A, **Ewen R**, Lepper PM, Bals R, Dinh QT. (2019). Die Behandlung mit Gold Nanopartikeln beeinflusst das M1 zu M2 Makrophagen Verhältnis im murinen OVA Asthma Modell nicht. *Pneumologie*. 73(S 01). DOI: 10.1055/s-0039-1678040.
11. Omlor AJ, Le DD, Schlicker J, Hannig M, **Ewen R**, Heck S, Herr C, Kraegeloh A, Hein C, Kautenburger R, Kickelbick G, Bals R, Nguyen J, Dinh QT. (2016). Local Effects on Airway Inflammation and Systemic Uptake of 5 nm PEGylated and Citrated Gold Nanoparticles in Asthmatic Mice. *Small*. Mar;13(10). DOI: 10.1002/smll.201603070.

6.5 Erklärung nach § 2 Abs. 2 Nr. 7 und 8 der PromO

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Hochschule eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Die Bronchiektasen-Erkrankung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Primärer Ciliärer Dyskinesie - Daten aus dem Deutschen Bronchiektasen-Register PROGNOSIS“

in der Klinik für Pneumologie und Infektiologie unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Felix C. Ringshausen in Zusammenarbeit mit dem deutschen Bronchiektasen-Register PROGNOSIS ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsverfahren ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe.

Ergebnisse der Dissertation wurden in folgendem Publikationsorgan *CHEST* am 14. Juni 2024 veröffentlicht.

Hannover, den 29.11.2024

Raphael Ewen