Sabine Renner

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Klinische Abteilung für Pädiatrische Pulmologie, Allergologie und Endokrinologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Update zystische Fibrose

Die zystische Fibrose (CF) ist die häufigste der „rare diseases“: Mit einer Inzidenz vom 1:3500 werden in Österreich etwa 25 Kinder pro Jahr mit CF geboren.

Erfreulicherweise hat sich der Trend der letzten Jahre mit einer deutlich gesteigerten Lebenserwartung [1, 2] (bei den nach 2000 geborenen Kindern wird die prognostizierte mediane Lebenserwartung mit etwa 55 Jahren berechnet) fortgesetzt, sodass die Hälfte der in Österreich betroffenen Patienten (800 Patienten im Register) bereits im Erwachsenenalter ist und die CF-Ambulanzen der pneumologischen Abteilungen seit Jahren die Betreuung der erwachsenen Patienten von den Kinderkliniken übernommen haben [3].

Dennoch ist die Erkrankung nach wie vor unheilbar und ein hoher Therapieaufwand ist erforderlich, um das Ziel einer normalen Gewichtsentwicklung und einer altersentsprechenden Lungenfunktion zu erreichen und dies so lange wie möglich zu halten; zusätzlich wird eine abgeschlossenen Schul- und Berufsausbildung für alle Patienten angestrebt.

Die große Herausforderung in der Betreuung der Erkrankung ist die Multiorganproblematik, die Progredienz der Veränderungen und die mit zunehmendem Alter auftretenden Komorbiditäten. Für alle betroffenen Organe, wie Lunge, Nasennebenhöhlen, Darm, Bauchspeicheldrüse, Leber, Schweißdrüsen, ist das vorgegebene Therapieschema täglich und konsequent umzusetzen, was für die betroffenen Familien und Patienten eine erhebliche Limitation für ein normales Alltagsleben bedeutet.

Zusätzlich belastend ist die Sorge vor einer Besiedelung der Lunge mit Bakterien oder Pilzen; der zähe Schleim ist ein idealer Nährboden für diese. So ist eine Lebensweise zur Verhütung einer Infekti-

on mit *Aspergillus fumigatus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* und anderen Feucht- und Erdkeimen von der Diagnosestellung an ein beherrschendes Thema im Alltag der Familien.

Diagnosestellung

Screening – Schweißtest – Genetik – Stuhlelastase

In Österreich wird seit 1997 die Diagnose im Säuglingsalter über das Neugeborenen-Screening gestellt. Im allgemeinen Stoffwechsel-Neugeborenen-Screening werden alle der etwa 80.000 in Österreich pro Jahr geborenen Babys auf etwa 30 verschiedene Stoffwechselerkrankungen getestet. Besteht der Verdacht auf CF bei Nachweis erhöhter Proteine der Bauchspeicheldrüse (immunreaktives Trypsinogen [IRT], Pankreas-assoziiertes Protein [PAP]) werden die Babys daraufhin in das regionale CF-Zentrum zum Schweißtest bestellt. Dieser wird bei erhöhten Chloridkonzentrationen >60 mmol/l als pathologisch, bei Werten zwischen 30 und 60 mmol/l als grenzwertig befundet (Richtlinien der Europäischen CF-Society [ECFS]). Der Schweißtest kann ab 3 kg und dem Alter von 2 Wochen in jedem Lebensalter durchgeführt werden und ist schmerzlos.

Nach der Diagnosestellung der CF durch den pathologischen Schweißtest erfolgt ein Erstgespräch mit der Familie; die genetische Untersuchung wird nach erfolgter Aufklärung und Einverständniserklärung zur Bestimmung der Mutationsart durchgeführt.

Bei Kindern mit einem grenzwertigen Schweißtest erfolgt die genetische Untersuchung zur Diagnosestellung der CF; diese ist dann meist mit einer Mutation

mit milderer Ausprägung und mit Pankreassuffizienz verbunden [4–6].

Ausnahmen vom beschriebenen Diagnosealgorithmus bilden Kinder, die mit einem Mekoniumileus geboren werden. Bei diesen können die Entzündungsenzyme des Pankreas zur Zeit der Geburt bereits wieder normalisiert sein, sodass das CF-Screening falsch negativ sein kann. Daher gilt für alle mit Mekoniumileus geborenen Kinder, dass man sobald wie möglich einen Schweißtest oder eine genetische Untersuchung zur Diagnostik durchführt, je nach klinischem Zustand des Babys.

Um eine Pankreasinsuffizienz zu testen, wird von 3 Stühlen eine Untersuchung der Pankreaselastase durchgeführt; dies kann bei klinischer Notwendigkeit auch parallel zur beginnenden Enzymsubstitution erfolgen, da die Werte durch eine Enzymgabe nicht beeinflusst werden.

Wir kennen derzeit über 2000 verschiedene Mutationen, ein Teil dieser kann in Klassen eingeteilt werden, die den Mechanismus der Störung des CFTR-

Tab. 1 CFTR-Mutationen und ihre Auswirkungen auf die Bildung oder Funktion des CFTR-Proteins

Klasse I: keine CFTR-Protein-Synthese, z. B. G542X
Klasse II: Synthese eines falschen Proteins mit Transportstörung, z. B. dF 508 (häufigste Mutation)
Klasse III: kein Ionenfluss (Gatingmutationen), z. B. G551D
Klasse IV: verminderter Ionenfluss, z. B. R117H
Klasse V: zu geringe Bildung des CFTR-Proteins, z. B. 3849 + 10kbC-T
Klasse VI: zu rascher Abbau des CFTR-Proteins, z. B. 4326 del TC

Abb. 1 ▲ Lungenfunktionsverlauf, Mädchen, 18 Jahre, mit zystischer Fibrose, Ambulanz Kinderklinik AKH, Gatingmutation, Ivacaftor (Kalydeco) ab dem 14. Lebensjahr

Proteins (Cystic Fibrosis Transmembrane Protein) und den damit verminderten Chlorid- und Bikarbonattransport darstellen (■ Tab. 1).

Die Klassen I–III sind mit einer Pankreasinsuffizienz verbunden, Klassen IV–VI meist mit Pankreassuffizienz und eher mildem Verlauf. Bei compound-heterozygoten Patienten bestimmt die mildere Mutation den klinischen Verlauf.

Symptome

Die Symptome sind sehr unterschiedlich. Je jünger das Kind ist, umso stärker imponieren die gastrointestinalen Probleme, vor allem die Gedeihstörung mit Durchfällen, fettigen Stühlen und Bauchkoliken, weiterhin bestehen die Symptome einer chronischen Bronchitis, oftmalige Lungenentzündungen, Nebenhöhlenentzündungen, Nasennebenhöhlenpolypen, Elektrolytentgleisung, aber auch eine Leberbeteiligung und ab dem Jugendalter zusätzliches Auftreten eines Diabetes mellitus.

Die Lunge mit zunehmender respiratorischer Insuffizienz ist bei fast allen Patienten das limitierende Organ; bei 2 % der Patienten ist eine Lebertransplantation erforderlich.

Therapie: Symptomatisch – Kausal

Das Problem der Erkrankung ist sicherlich die extrem aufwendige etagenbezogene symptomatische Therapie. Alle betroffenen Organsysteme müssen konsequent und täglich behandelt werden, und dies ab der Diagnosestellung im Alter von einigen Wochen. In den letzten Jahren kam es jedoch erfreulicherweise zur Zulassung von kausal wirkenden Substanzen.

Im Folgenden werden die Therapiekonzepte aufgelistet.

Respirationstrakt

Inhalation. Inhalationen werden 2-mal täglich als Feuchtinhalation durchgeführt, mit Beta-2-Mimetika, hypertoner Natriumchloridlösung (3 %, 6 %, 7,5 %)

oder mit Dornase-alpha, einem speziell für CF entwickelten Mukolytikum.

Physiotherapie. Diese erfolgt nach der Inhalation und muss dem Alter angepasst werden. Im Säuglingsalter erfolgen passive, später aktive Techniken, wie Hüpfen, Flutter, PEP-System, Cornet oder autogene Drainage. Die Physiotherapeuten suchen sich die beste Möglichkeit, je nach Alter und Zustand des Patienten.

Antibiotika. Die Verordnung erfolgt einerseits bei pulmonaler Exazerbation, andererseits bei Keimnachweis im Respirationstrakt (durch Rachenabstrich, „coughing swab“, Sputum, induziertes Sputum, oder bronchoalveoläre Lavage).

Die Dosierung der Antibiotika ist meist doppelt so hoch wie bei gesunden Kindern und sollte 2 Wochen nicht unterschreiten. Insgesamt versucht man konsequent nach den Befunden der Mikrobiologie zu behandeln und keine Breitbandantibiotika zu verwenden.

Hier steht eine Anzeige.

Je nach Gesundheitszustand oder nach Keimbefund ist auch immer wieder eine i.v. Antibiose erforderlich.

Inhalation mit Antibiotika. Inhalative Antibiotika stellen seit Jahren einen Eckpfeiler der Therapie bei Erstnachsweis eines *Pseudomonas aeruginosa* oder bei einer chronischen Besiedelung als Suppressionstherapie dar. Nach den Richtlinien der Europäischen Cystic Fibrosis Society (ECFS) wird das On-Off-Schema der inhalativen Therapie mit Tobramycin, Aztreonam, Levofloxacin oder Colistin bei chronischer *Pseudomonas*-Besiedelung empfohlen. Dies kann auch sequenziell jeweils 4 Wochen oder alternierend im 2-er oder 3-er Schema angewandt werden. Die antibiotischen Lösungen werden generell gut vertragen und sind meist speziell für CF entwickelt worden.

Impfungen. In der ersten Wintersaison der Neugeborenen wird eine Respiratory-Syncytial-Virus(RSV)-Prophylaxe mit Palivizumab empfohlen. Ab dem 6. Lebensmonat ist eine jährliche Grippeimpfung im Therapieschema verankert, da es neben der zum Teil schweren Akutsymptomatik nach einer Infektion mit dem Influenzavirus vermehrt zur Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* kommen kann.

Gastrointestinales System

Substitution der Pankreasenzyme. Diese wird bei nachgewiesener Pankreasinsuffizienz ab Diagnosestellung durchgeführt und begleitet die Patienten nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft immer, auch nachdem eine Transplantation erfolgt ist.

Die Enzyme werden als Mikropellets, in Kapseln befindlich, angeboten. Die Eltern bzw. Patienten werden genau bezüglich der Dosierung geschult. Diese hängt vor allem vom Fettgehalt der Ernährung ab. Die Gabe ist bei jeder Mahlzeit erforderlich, somit auch bei der Jause in Kindergarten bzw. Schule oder in der Arbeit; diese Möglichkeit muss man mit den betreuenden Personen genau besprechen.

Zusätzlich werden fettlösliche Vitamine (ADEK), Ursodesoxycholsäure zur Verflüssigung der Gallenflüssigkeit und

Paediatr. Paedolog. 2020 · 55:197–203 <https://doi.org/10.1007/s00608-020-00814-0>
© Der/die Autor(en) 2020

S. Renner

Update zystische Fibrose

Zusammenfassung

Die Erkrankung zystische Fibrose (CF) ist leider immer noch unheilbar. Trotzdem können aufgrund der rein symptomatischen Therapiekonzepte der letzten 2 Jahrzehnte durchschlagende Erfolge der Lebenserwartung und der Lebensqualität erreicht werden. Über die Hälfte der 18-jährigen Patienten, die in eine Erwachsenenbetreuung eintreten, haben eine normale Lungenfunktion, ein normales Gewicht und eine abgeschlossene Schul- oder Lehrausbildung. Ein Großteil der Erwachsenen ist lange Zeit im Beruf tätig. Sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter ist der Therapieaufwand enorm und oft die Hauptlast der Erkrankung, die Betroffenen sollten in der Umsetzung optimal unterstützt werden. In einer Zeit der knapper werdenden Ressourcen ist eine starke Selbsthilfegruppe unumgänglich und eine enge Zusammenarbeit mit den Zentren ist sehr wünschenswert.

Die multiprofessionelle Zusammenarbeit von Pflegern, Diätologen, Physiotherapeuten, Medizinisch-Technischen Assistenten, Psychologen und Ärzten ist unabdingbar und in jedem CF-Zentrum die Basis für die Vermittlung der neuesten Erkenntnisse an die Familien und für deren Umsetzung. Große Hoffnung für die kommenden Jahre bietet die Weiterentwicklung der kausalen Therapie. Die Modulatorentherapie ist nun schon für die Hälfte der Mutationen verfügbar; die zu erwartende Zulassung der Triple-Therapie würde diese Möglichkeit in Österreich auf bis zu 85 % erweitern.

Schlüsselwörter

Neugeborenencreening · Therapiebelastung · Multidisziplinäre Betreuung · Antibiotikaregime · Zystische-Fibrose-Transmembranprotein-Modulatoren

Cystic Fibrosis Update

Abstract

Unfortunately, cystic fibrosis (CF) is still an incurable disease. Despite this, the purely symptomatic treatment concepts applied in the past two decades are able to achieve considerable success in terms of life expectancy and quality of life. Over half of the 18-year-old patients entering adult care have normal lung function, normal body weight, and have completed school or an apprenticeship. A large proportion of adult patients have a long working life. The demands of treatment are enormous in both children and adults, often representing the main burden of disease. Patients should thus receive optimal support in the implementation of their therapeutic management. In a time of increasingly limited resources, a strong self-help group is essential and close collaboration with the CF centers is desirable.

Multiprofessional cooperation between nurses, dietologists, physiotherapists, medical technical assistants, and physicians is vital and forms the basis for communicating new understanding to families as well as for implementation of this knowledge in all CF centers. Further development of causal treatments holds high promise for the coming years. Modulator therapies are already available for half of the mutations and the expected approval of triple-combination therapy would extend this possibility to up to 85% of mutations in Austria.

Keywords

Newborn screening · Burden of treatment · Multidisciplinary care · Antibiotic treatment · Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators

orale Mukolytika (Acetylcysteinsäure, PEG 400) verordnet.

Ernährung

Das Thema Ernährungszustand begleitet die Eltern bzw. Patienten bereits ab der Diagnosestellung. In vielen Studien wur-

de gezeigt, dass Kinder mit einem guten Ernährungszustand eine deutlich bessere Lungenfunktion im Erwachsenenalter und somit ein besseres Überleben haben.

Jede Mahlzeit soll hochkalorisch angereichert werden; insgesamt ist der Kalorienbedarf 120–150 % von gesunden Per-

sonen. Bei zusätzlicher Notwendigkeit, d. h. Abfall der Body-Mass-Index(BMI)-Perzentile, werden proteinreiche Zusatzshakes rezeptiert. Falls trotz aller oralen Maßnahmen eine Dystrophie auftritt, kann über eine bestimmte Zeit eine Versorgung mit einer Perkutane-endoskopische-Gastrostomie(PEG)-Sonde erfolgen und so eine nächtliche Kaloriengabe möglich gemacht werden.

Diese Diktion der hochkalorischen Ernährung muss bei Beginn einer kausalen Therapie neu überdacht werden, da zunehmend Adipositas im Rahmen der Modulatorentherapie zu sehen ist.

Salzsubstitution. Die zusätzliche Salzgabe ist ebenfalls immer erforderlich. Je nach Lebensalter, Gewicht und Jahreszeit dosiert man 2- bis 3-mal täglich 3 mmol NaCl/kg Körpergewicht. Das Monitoring erfolgt über die Bestimmung der Elektrolytausscheidung im Harn, der Quotient Na/K sollte über 1 sein.

Sporttherapie. Regelmäßige Sportausübung ist ein wichtiger Bestandteil des therapeutischen Konzepts. Bereits die Kleinkinder sollen in ein Eltern-Kind-Turnen eingeschrieben werden, um von Beginn an Freude an der sportlichen Betätigung zu entwickeln; ab dem Schulalter ist eine regelmäßige Sportausübung im Verein ideal. Falls eine Sportausübung im Verein oder in der Freizeit nicht gewünscht wird oder nicht möglich ist, wird je nach Werten bei der Spiroergometrie ein Ausdauertrainingsprogramm für zu Hause am Standfahrrad oder Rudergerät verordnet. Krafttraining wird ab der Pubertät empfohlen.

Kein Patient mit CF sollte vom Turnunterricht befreit werden, eventuelle Einschränkungen sind nach Rücksprache mit der Ambulanz zu besprechen.

Therapie der Komorbiditäten

Beim Diabetes mellitus Typ III ist immer eine Insulintherapie erforderlich; die Pumpentherapie ist derzeit sicherlich die

Therapie der Wahl. Die Ernährung bleibt hochkalorisch, das Insulin muss danach angepasst werden.

Sauerstofftherapie, nichtinvasive Beatmung, Transplantation

Bei zunehmender respiratorischer Insuffizienz wird eine Sauerstofftherapie verordnet, vorerst nachts und bei Belastung, bei globaler Insuffizienz 24 h täglich. Auch die nichtinvasive Beatmung zu Hause kann als „bridging“ die letzten Monate vor einer geplanten Lungentransplantation erleichtern. Diese ist zum Glück in Österreich im Kindesalter kaum mehr notwendig. Bei etwa 1 % der CF-Patienten, meist Knaben, kann schon im Kindesalter eine Lebertransplantation aufgrund einer schweren Leberzirrhose erforderlich sein.

Kausale Therapie: Modulatoren

In den letzten Jahren haben sich erstmals kausale Therapieansätze auf zellulärer Ebene entwickelt. Diese beeinflussen

Hier steht eine Anzeige.

Abb. 2 ◀ Gewichts-Längen-Entwicklung, Mädchen, 18 Jahre, mit zystischer Fibrose, Ambulanz Kinderklinik AKH, Gating-mutation, Ivacaftor (Kalydeco) ab dem 14. Lebensjahr

den Aufbau und die Funktion des CFTR-Proteins in der Epithelzelle (CFTR-Modulatoren). Erfreulicherweise ist diese orale Therapie systemisch wirksam und bringt somit eine Verbesserung aller betroffenen Organsysteme. Regelmäßig müssen Elektrokardiogramm, Leberenzyme, Kreatinkinase, Schweißtest und eine Augenuntersuchung als Monitoring durchgeführt werden.

Korrektoren. Das fehlgebildete CFTR-Molekül wird trotz des falschen Aufbaus an die Zelloberfläche transportiert, z. B. kann dies bei $\Delta F508$ durch die Substanzen Lumacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor bewirkt werden.

Potenziatoren. Das funktionsuntüchtige CFTR-Protein an der Zelloberfläche

wird durch diese Substanzen aktiviert, z. B. durch Ivacaftor.

1. Für die Gating-Mutation G551D (Klasse-III-Mutation) ist Ivacaftor seit 2012 zugelassen und kann ab dem 6. Lebensmonat verordnet werden. In den Zulassungsstudien wurden deutliche Verbesserung des Schweißtests, der Lungenfunktion, der Häufigkeit pulmonaler

Exazerbation und der Gewichtsentwicklung gezeigt (■ Abb. 1 und 2; [7]). Leider sind Patienten mit diesen Mutationen die Minderheit der CF-Patienten: nach den Daten des ECFS-Registers 2018 in Österreich 3 %.

2. Für die Patienten mit der Mutation dF508 homozygot ist die Kombination eines Korrektors (Lumacaftor oder Tezacaftor) mit dem Potenziator (Ivacaftor) zugelassen [8]; Lumacaftor/Ivacaftor ab dem 2. Lebensjahr, Tezacaftor/Ivacaftor ab dem 12. Lebensjahr, dieses auch für die Mutationen dF508/Klassen V–VI.

3. Neue Hoffnung für Patienten mit dF508 und einer weiteren Mutation, was gemeinsam mit den bisherigen Modulatoren bis 85 % aller Mutationen abdecken würde, ist die Triple-Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor [9]. Diese führt bei den betroffenen Patienten zu einer deutlichen Besserung aller Parameter, wird in der Presse bereits als Meilenstein oder Durchbruch bezeichnet, ist in den US bereits zugelassen und derzeit im Zulassungsverfahren der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA).

Fazit für die Praxis

- Wenn Neugeborenen-Screening auffällig: Abklärung in einem CF-Zentrum
- Therapiebeginn ab Säuglingsalter
- Antibiotikatherapie mit doppelt so hoher Dosierung und zumindest 14-tägig, letzten Mikrobiologiebefund erfragen
- Sport als Therapiekonzept, keine Sportbefreiung
- Modulatorentherapie als Hoffnung, engmaschiges Monitoring

Korrespondenzadresse

© Foto Schuster, Wien

OÄ Dr. Sabine Renner
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde,
Klinische Abteilung für
Pädiatrische Pulmologie,
Allergologie und
Endokrinologie, Medizinische
Universität Wien
Währingergürtel 18–20,
1090 Wien, Österreich
sabine.renner@
meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Renner gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Hubert D, Simmonds N (2015) Living longer with cystic fibrosis. ECFS, Karup
2. ECFS Patient Registry (2018) Annual Report. European Cystic Fibrosis Society, Karup
3. Frischer T, Eber E, Ellemunter H, Zacharasiewicz A, Kaluza I, Riedler J, Renner S (2017) Cystic fibrosis in Austria. Wien Klin Wochenschr 129(15/16):527–532
4. De Boeck K (2006) Cystic Fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax 61:627–635
5. Castellani C et al (2018) ECFS best practical guidelines, the 2018 revision. J Cyst Fibros

17(2):153–178. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>

6. AWMF (2019) Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie. S3 Leitlinie Nummer 026-024
7. Ramsey BW (2011) A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and G554D mutation. N Engl J Med. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105185>
8. Wainwright CE, TRAFFIC Study Group, TRANSPORT Study Group (2015) Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409547>
9. Middleton et al (2019) Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe 508 del allele. N Engl J Med. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908639>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.