
Mukoviszidose

Teil 2

Diagnose und Therapie

PD Dr. med. Olaf Sommerburg

Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie und Mukoviszidose-
Zentrum

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin; Klinik III

Im Neuenheimer Feld 430

D-69120 Heidelberg

Inhaltsverzeichnis

Teil 2 Diagnose und Therapie

Diagnostik

- Leitsymptome
- Neugeborenenenscreening auf CF
- Die CF-Diagnose
- Monitoring der CF-Erkrankung

Therapie

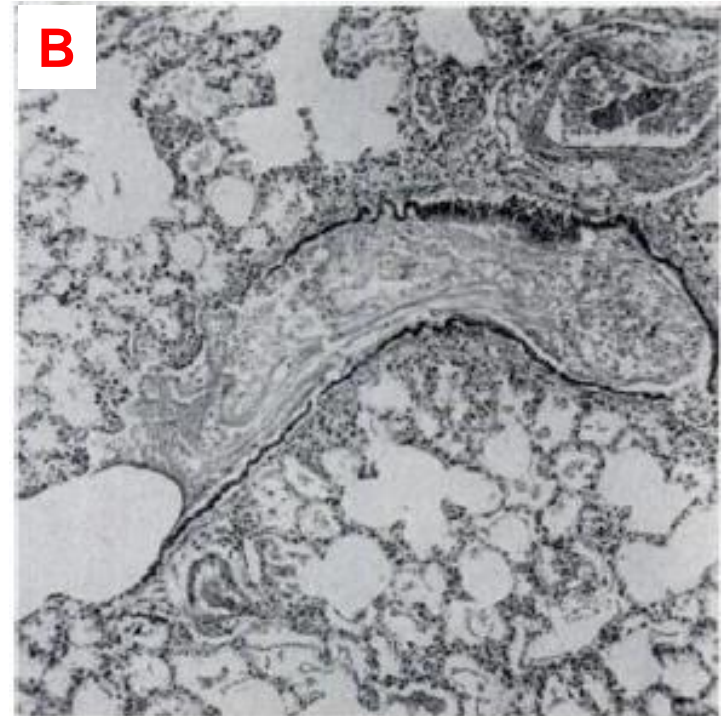
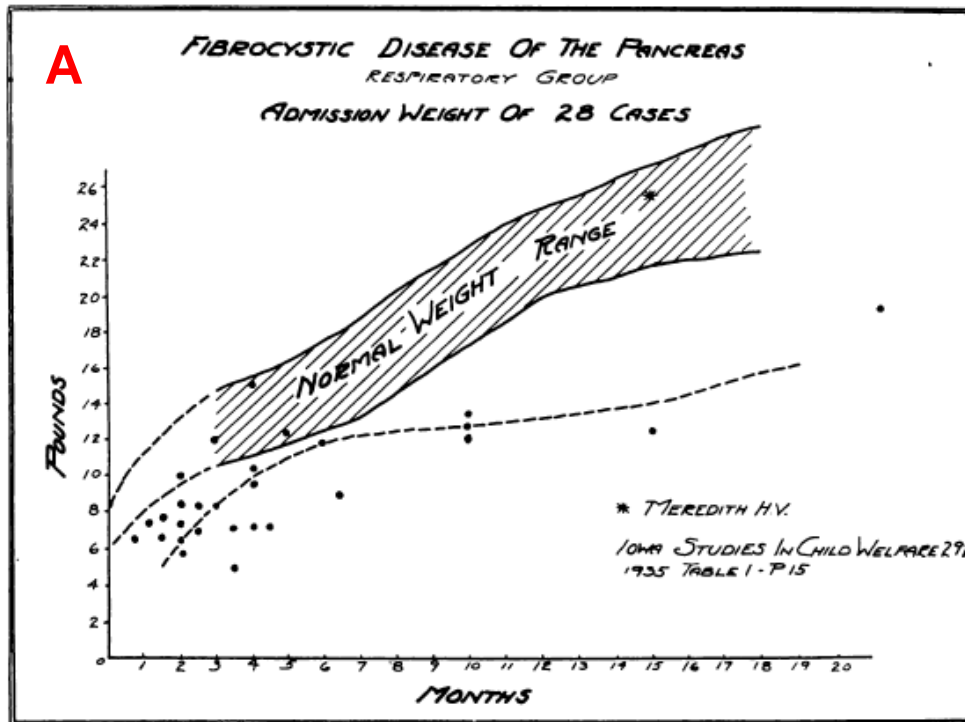
- Symptomatische Therapie
- Kausale Therapie

Fazit

Diagnose der CF

- Mit Einführung des Neugeborenen Screenings auf CF im Jahr 2016 wird die übergroße Mehrzahl der CF-Patienten durch diese Maßnahme in den ersten Lebenswochen diagnostiziert.
- Aufgrund von möglichen falsch-negativen Screeningbefunden und Lücken im Tracking-System wird es aber CF-Patienten geben, die weiterhin klinisch diagnostiziert werden müssen!
- Es ist deshalb erforderlich, die klinischen Leitsymptome der CF-Erkrankung zu kennen und zu erkennen!
- Die CF-Diagnose schließt die Bestimmung der krankheitsauslösenden *CFTR*-Mutationen mit ein, diese allein ersetzt aber nicht den pathophysiologischen Nachweis der *CFTR*-Dysfunktion!
- Bereits diagnostizierte Patienten bedürfen eines engen Monitorings der CF-Erkrankung in ausgewiesenen CF-Zentren damit frühzeitig auf Befundverschlechterungen adäquat reagiert werden kann.

Leitsymptome - Die CF-Erkrankung beginnt früh!



Bereits 1949 konnte gezeigt werden, dass die CF mit den ersten Lebenstagen beginnt. Abbildung **A** zeigt das Gewicht von 28 CF-Säuglingen bei Aufnahme in die Klinik in den damaligen Normalperzentilen der USA. Viele der Kinder überlebten damals nicht und erreichten kaum mehr als das Kleinkindalter. Abbildung **B** zeigt histologische Schnitte früh verstorbener Säuglinge mit CF. Deutlich zu sehen ist zu diesem Zeitpunkt bereits eine Mukusobstruktion in den terminalen Bronchien. Trotzdem fallen die meisten Kinder mit CF zunächst durch die *Gedeihstörung* auf.

Leitsymptome bei jungen CF-Patienten

Intestinale Symptomatik:

- Mekonium-Ileus bei 10-15% der Neugeborenen mit CF
- Schlechtes Gedeihen als Zeichen der Malnutrition bei allen CF-Patienten mit Pankreasinsuffizienz (80-85%)
- Fatigue
- Distendiertes Abdomen

Respiratorische Symptomatik

- Husten
- Rezidivierende Lungeninfektionen
- Bronchiektasen

Salzverlustsyndrom

- Lebensgefährliche Entgleisungen (Pseudo-Bartter-Syndrom) beim Säugling
- Exzessives Schwitzen bei allen Kindern mit CF

Weitere Leitsymptome:

- Verspätete Pubertät
- Uhrglasnägel, Trommelschlegelfinger
- Diabetes mellitus (CFRD)
- Lebererkrankung
- Infertilität später beim jungen Mann

Die Rationale für ein CF-Neugeborenenenscreening

- Die meisten CF-Kinder werden in Familien geboren, die vorher keine spezifische CF-Anamnese haben.
- Das Überleben von gescreenten CF-Patienten ist, verglichen mit klinisch diagnostizierten historischen Kontrollen, höher.
- Das Gedeihen der gescreenten CF-Patienten ist, verglichen mit klinisch diagnostizierten historischen Kontrollen, in Bezug auf Körperlänge und Gewicht besser.
- Bei gescreenten CF-Patienten ist der Grad der Malabsorption geringer.
- Bei gescreenten CF-Patienten werden Lungenschäden später auffällig als bei klinisch diagnostizierten historischen Kontrollen
- Der Therapieaufwand und die Therapiebelastung wird von gescreenten CF-Patienten geringer angegeben als von klinisch diagnostizierten Patienten.
- Die psychosoziale Belastung von gescreenten CF-Patienten und deren Eltern scheint geringer zu sein als bei klinisch diagnostizierten CF-Patienten.
- Ein CF-Screening macht auch aus der gesundheits-ökonomischen Perspektive Sinn.

CF-Neugeborenenenscreening (CF NBS)

- Seit vor fast 40 Jahren entdeckt wurde, dass das Immunoreaktive Trypsinogen (IRT) im Blut von Neugeborenen mit CF erhöht ist und IRT aus Trockenblut der Screeningkarte bestimmt werden kann, wurde das CF NBS mittlerweile in vielen Ländern etabliert.¹
- Die heute verwendeten Protokolle für das CF-Neugeborenenenscreening variieren, allerdings wird das IRT in allen Protokollen in der ersten Stufe verwendet.^{2,3,4}
- Da IRT allein für ein CF NBS zu unspezifisch ist, bedarf das Protokoll einer zweiten Stufe. Hierzu kann entweder eine zweite IRT-Bestimmung im zeitlichen Abstand, eine DNA-Analytik oder aber das Pankreatitis-assoziierten Protein (PAP)⁵ bestimmt werden.
- Die Variation der CF-NBS-Protokolle ergibt sich aus den populations-spezifischen ethnischen, ethischen und gesetzlichen Anforderungen in den verschiedenen Ländern.⁶

¹ Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979; 1:472–474.

² Wilcken B, Brown AR, Urwin R, et al. Cystic fibrosis screening by dried blood spot trypsin assay: results in 75,000 newborn infants. *J Pediatr* 1983; 102: 383–387.

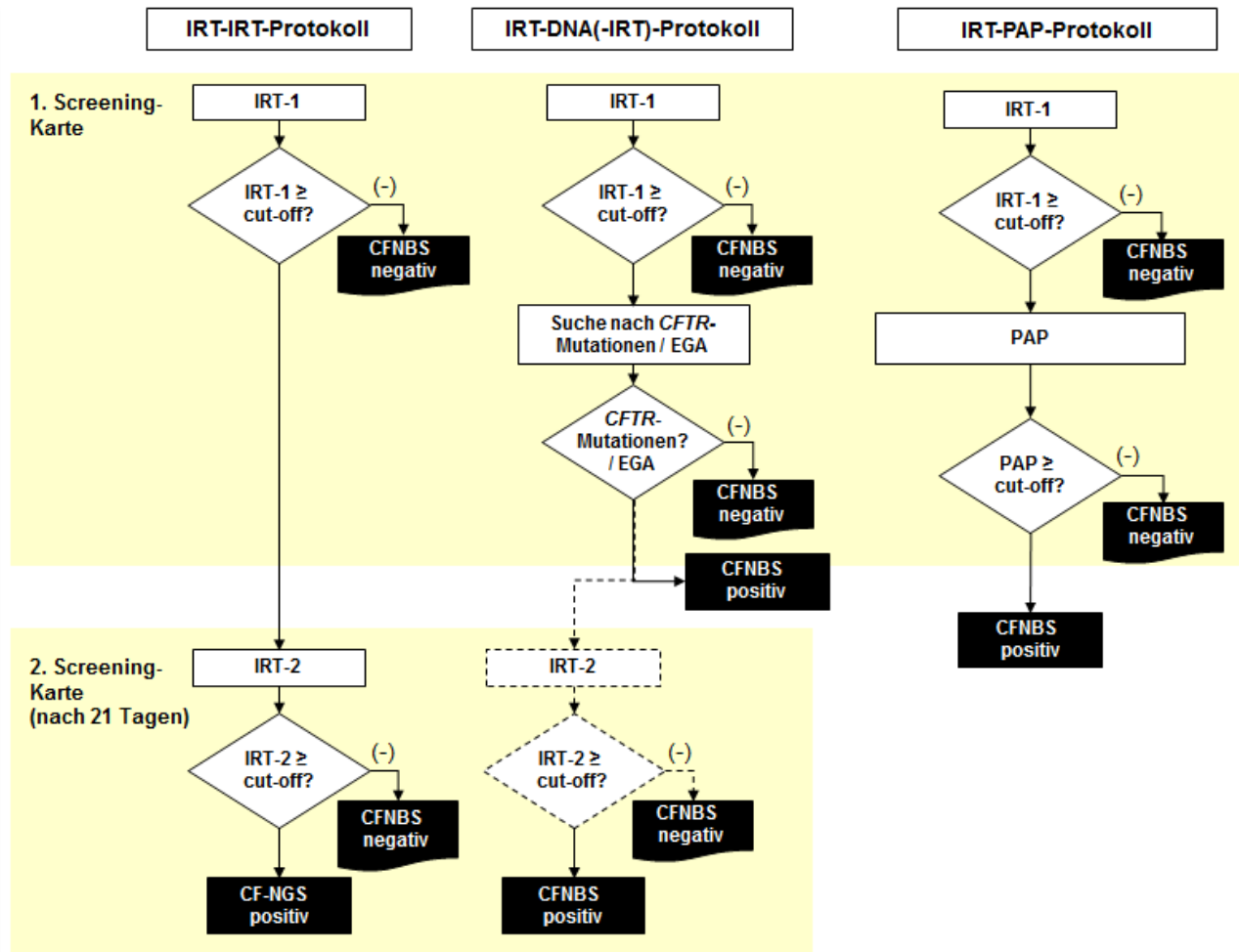
³ Travert G, Dumamel JF. Systemic neonatal screening for mucoviscidosis using an immunoreactive trypsin blood assay. Evaluation of 80,000 tests. *Arch Fr Pediatr* 1983; 295–298.

⁴ Heeley AF, Heeley ME, King DN, et al. Screening for cystic fibrosis by dried blood trypsin assay. *Arch Dis Child* 1982; 57: 18–21.

⁵ Sarles J. et al. Combining Immunoreactive Trypsinogen and pancreatitis associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. *J Cyst Fibros* 2005.

⁶ Mehta A. et al. Newborn Screening for cystic fibrosis: opportunities and remaining challenges. In: Mall M & Elborn S. *Cystic Fibrosis – ERS Monograph*. European Respiratory Society 2014.

Protokolle für das CF-Neugeborenenenscreening (CF NBS)



Drei Beispiele verschiedener CF-NBS-Protokolle.

Abkürzungen:

IRT - Immunreaktives Trypsinogen

DNA - Suche nach *CFTR*-Mutationen

PAP - Pankreatitis assoziiertes Protein.

EGA - Extended gene analysis / erweiterte genetische Analytik

Cut-off - Regional unterschiedliche Grenzwerte für CF-NBS-Protokolle.

Gestrichelte Linie - Optionales Vorgehen

Optionen verschiedener CF NBS Protokolle für länderspezifische Anforderungen

Protokoll	Sensitivität	Positiver Vorhersage-Wert (PPV)	Ausreichende Sensitivität bei genetisch heterogenen Populationen	Erwartbarkeit eines frühen Diagnoseergebnisses	Vermeidung der Detektion von Anlageträgern	Vermeidung der Detektion von Patienten mit unklarer CF-Diagnose oder mildem Verlauf
IRT/IRT	+	+++	++++	-/+	++++	++++
IRT/DNA (limitiertes Mutations-Panel)	++	++	+	+++	++	++
IRT/DNA (erweitertes Mutations-Panel)	+++	+++	++	+++	+	+
IRT/DNA-EGA	+++	++++	++	++	++	-/++
IRT/DNA/IRT	++	+++	+	++	++	+++
IRT/IRT/DNA	++	+++	+	+	+++	+++
IRT/PAP	+	-/+	++++	++	++++	++++
IRT/PAP/DNA	+	+++	+	+	+++	++
IRT/PAP/DNA-EGA	+	++++	+	-	+++	+

Abkürzungen: IRT: Immunreaktives Trypsinogen, DNA: Suche nach CFTR-Mutationen, PAP: Pankreatitis assoziierte Protein, EGA: Extended gene analysis.

Tabelle adaptiert aus: Mehta A. et al. Newborn Screening for cystic fibrosis: opportunities and remaining challenges. In: Mall M & Elborn S. Cystic Fibrosis – ERS Monograph. European Respiratory Society 2014.

Das CF-NBS-Protokoll in Deutschland

- Durch die Verwendung von PAP werden im Vergleich zu Protokollen mit DNA-Analytik weniger Anlageträger und weniger Patienten mit mildem klinischen Verlauf diagnostiziert. Diese Kinder sind nicht Ziel eines CF NBS!
- Kinder mit ultrahohem IRT (≥ 99.9 Perzentile) werden sofort als CF-NBS-positiv gewertet.
 - Dadurch wird das Recht auf Nichtwissen gewahrt, da ein positiver Befund in einem IRT/PAP/DNA-Protokoll sonst immer bedeuten würde, dass mindestens eine Mutation auf dem *CFTR*-Gen vorliegt.
 - Dadurch werden Patienten mit seltenen *CFTR*-Mutationen, die ggf. mit dem Mutationspanel nicht gefunden werden, nicht benachteiligt.
- Die Konfirmationsdiagnostik nach positivem CF NBS besteht in einer leitliniengerechten Chloridbestimmung im Schweiß und einer klinischen Evaluation in einem CF-Zentrum.

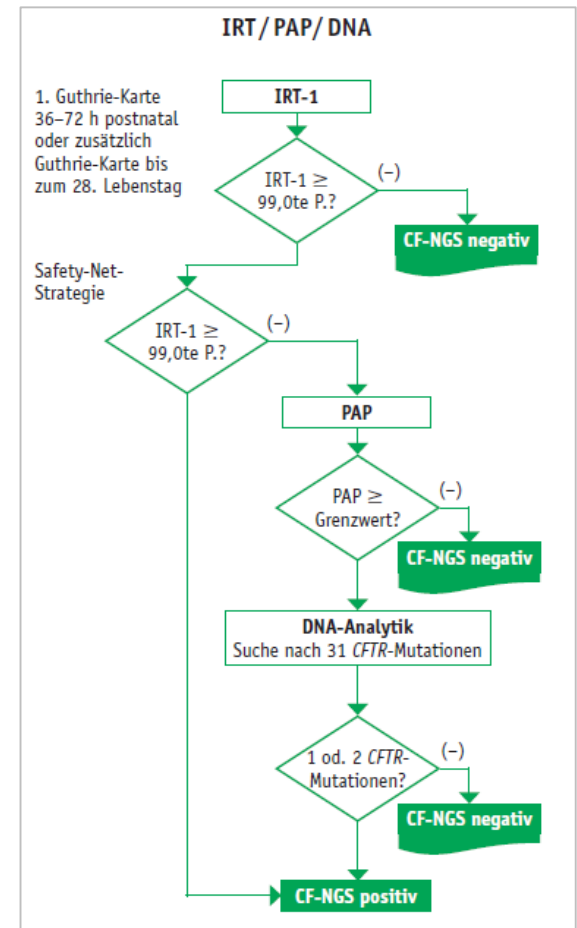


Abbildung ¹

¹ Sommerburg O. et al. Einführung des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose in Deutschland. Pädiatrische Praxis 2017.

Die CF-Diagnose

- Die CF-Diagnose wird durch die Bestimmung der krankheitsauslösenden *CFTR*-Mutationen und durch den funktionellen Nachweis des *CFTR*-Defekts, letzteres mindestens in Form der Chloridbestimmung im Schweiß, gestellt. ^{1, 2}
- Die Europäischen Leitlinien empfehlen derzeit, eine Auswahl an populationsspezifischen *CFTR*-Mutationen zu testen.³ In vielen Ländern wird aber im zweiten Schritt das *CFTR*-Gen für den Fall sequenziert, dass nicht beide auslösenden Mutationen gefunden werden. Dies ist heutzutage vor dem Hintergrund der Möglichkeit der mutationsspezifischen Therapie auch sinnvoll und notwendig.
- Bei schwierig zu stellender CF-Diagnose (CF-ähnliche klinische Symptomatik, aber normale oder grenzwertige Chloridkonzentration im Schweiß und/oder fehlender Nachweis von krankheitsauslösenden *CFTR*-Mutationen) sollten weitere Möglichkeiten des Nachweises des *CFTR*-Defekts wie die **Nasenpotenzialmessung** oder die **Kurzschlussstrommessung am Rektumschleimhautbiopsat** in entsprechenden Referenzzentren angestrebt werden. ^{1, 2}

¹ Farrell PM et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. J Pediatr 2017.

² Farrell PM et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Screened Populations. J Pediatr 2017.

³ Castellani C, Cuppens H, Macek Jr M, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. J Cyst Fibros 2008; 7: 179–196.

Die Messung des Chlorid im Schweiß (Schweißtest)

- Die leitliniengerechte Durchführung des Schweißtests ist ein anspruchsvolles Verfahren, welches eine erhebliche Expertise insbesondere bei jungen Säuglingen erfordert.
- Der Schweißtest ist als Chloridbestimmung mittels Pilokarpin-Iontophorese gemäß der Leitlinie des Clinical and Laboratory Standards Institute der USA (CLSI-Guideline 2009) durchzuführen.
- Die international gültigen Chlorid-Grenzwerte betragen:
 - $\text{Cl} > 60 \text{ mmol/l} \rightarrow \text{CF}$
 - $\text{Cl} 30 - 60 \text{ mmol/l} \rightarrow$ grenzwertiger Befund (z.B. CF mit mildem Verlauf)
 - $\text{Cl} < 30 \text{ mmol/l} \rightarrow$ Normalbefund
- Die alleinige Bestimmung der Leitfähigkeit im Schweiß reicht nicht aus. Sie kann aber anhaltgebend sein, wenn die Chlorid-Messung nicht gelingt.
- Die Schweißiontophorese-Messung ist eine Leitfähigkeitsmessung, die in Studien relativ zuverlässige Ergebnisse bei Neugeborenen und Säuglingen zeigen konnte. Unabhängig davon ist sie bisher aber noch nicht in den Leitlinien anerkannt und sollte nur ergänzend zur Chloridmessung durchgeführt werden.

Monitoring der CF-Erkrankung

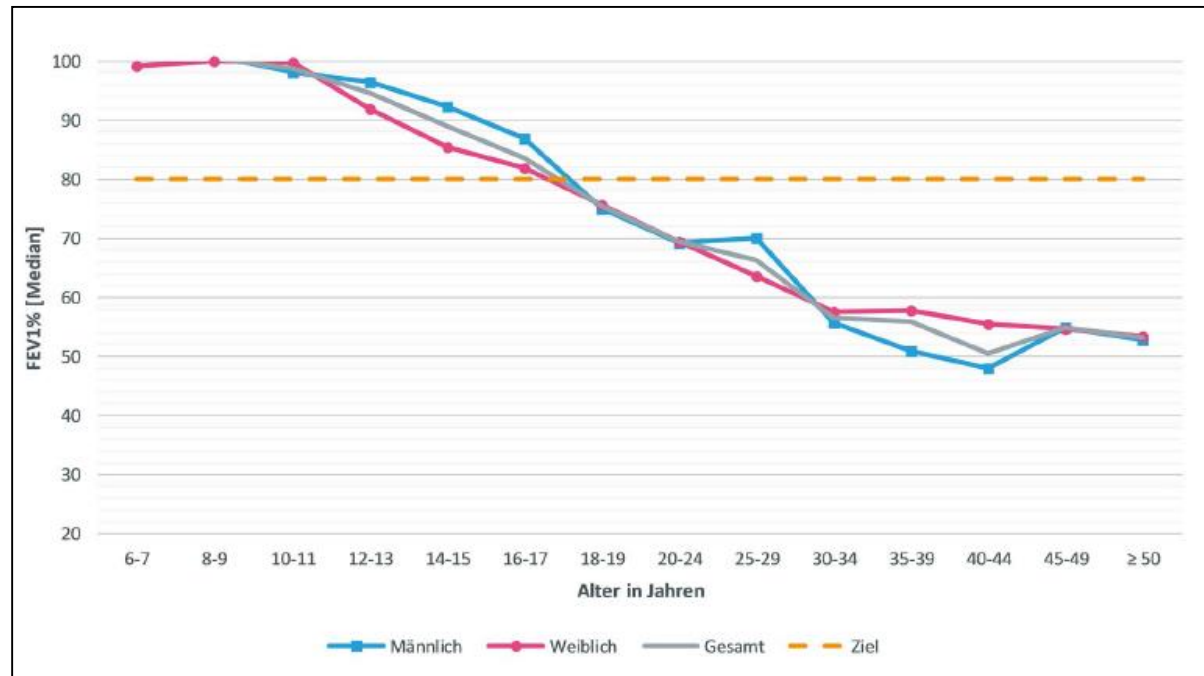
CF-Patienten sollten mindestens alle 3 Monate in einem CF-Zentrum vorgestellt werden. Die Mehrzahl der Untersuchungen erfolgt im Rahmen einer Jahresuntersuchung. Im Bedarfsfall und bei klinischer Verschlechterung wird die Frequenz der aufgeführten Untersuchungen angepasst.

• Ausführliche Anamnese zum Krankheitsverlauf	Mindestens 4 x / Jahr
• Anthropometrischen Daten wie Körperlänge, Gewicht, BMI	2 – 4 x / Jahr
• Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz	Mindestens 4 x / Jahr
• Blutbild, Blutgasanalyse, Retentionswerte, Leberwerte, Elektrolyte, lipidlösliche Vitamine, Gerinnungswerte, HbA1C, weitere nach Indikation	Mindestens 1 x / Jahr
• Orale Glukosetoleranztest	1 x / Jahr ab 10. Lebensjahr
• Mikrobiologie (Sputum oder Rachenabstrich)	Mindestens 4 x / Jahr
• Lungenfunktionsmessung	2 – 4 x / Jahr
• Bildgebung: Rö-Thorax, Schnittbildgebung mit MRT oder CT	Rö-Thorax wenn indiziert, MRT 1 x / 1-2 Jahre, CT wegen Strahlung nur wenn indiziert
• Sonographie des Abdomens (v.a. Leber)	1 x / Jahr
• Monitoring von Sekundärerkrankung und Komplikationen	Nach Indikation

Lungenfunktionsmessung bei CF

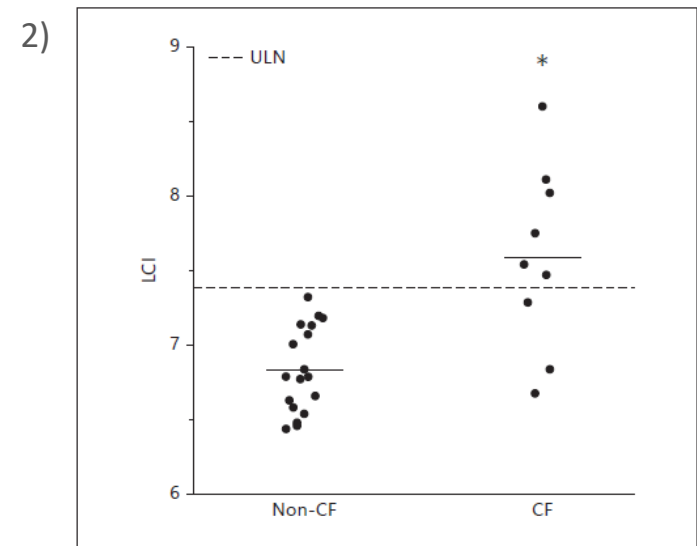
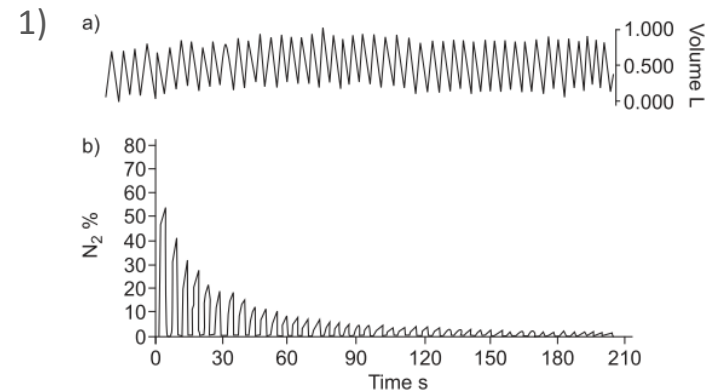
CF-Patienten zeigen im Rahmen der Grunderkrankung in Abhängigkeit der Therapieeffektivität einen permanenten Abfall der Lungenfunktion. In der Spirometrie / Bodyplethysmographie hat sich die FEV1 für das Monitoring etabliert, allerdings erscheint der Parameter gerade bei jungen CF-Patienten nicht immer sensitiv genug, um frühe Veränderungen zu erkennen. Hier könnte in Zukunft die Multiple Breath Washout-Technik (MBW) mit Bestimmung des Lung Clearance Index (LCI) helfen.

Lungenfunktion bei CF-Patienten in Deutschland (ohne Lungentransplantierte): FEV1-Verlauf nach Lebensalter.



Gasauswaschverfahren (Multiple Breath Washout Test, MBW)

- Mit dem Gasauswaschverfahren (MBW) lassen sich im Speziallabor Anomalien der Lungenfunktion nachweisen.
- Durch Ein- und Auswaschen eines inerten Gases während der Ruheatmung lassen sich Ventilationsinhomogenitäten in der Lunge quantitativ erfassen.
- Der dabei bestimmte Lung Clearance Index (LCI) ist ein sensitives Maß für pathologische Veränderungen der Atemwege und ist in dieser Hinsicht spirometrischen Parametern wie der FEV1 überlegen.
- Abb. 1 zeigt eine typische Kurve im Rahmen einer MBW-Messung mit N₂ [a) Volumen, b) N₂-Verlauf]. Bei Säuglingen wird derzeit SF₆ als Tracergas verwendet.
- Abb.2 zeigt erhöhte LCI-Werte im Rahmen der MBW-Messung bei Säuglingen und Kleinkindern mit CF im Vergleich mit Gesunden.



Therapie von CF-Patienten

- CF-Patienten bedürfen einer permanenten Therapie, die vor allem auf die respiratorische Symptomatik und die mögliche Pankreasinsuffizienz gerichtet sein sollte.
- Weitere Behandlungsnotwendigkeiten ergeben sich aus zusätzlichen extrapulmonalen Manifestationen sowie sekundären Komplikationen.
- Heute wird zwischen der “**Symptomatischen**” **Therapie** und der “**Kausalen**” **Therapie** unterschieden.
- Aufgrund der in den letzten drei Jahrzehnten kontinuierlich verbesserten symptomatischen Therapie hat sich die mittlere Lebenserwartung der CF-Patienten bereits erheblich verbessert.
- Mit der breiten Anwendung von kausalen Therapieoptionen werden CF-Patienten in naher Zukunft sogar ein normales Lebensalter erreichen können.

Konzept der Symptomatischen Therapie von CF-Patienten

Basistherapie der CF-Lungenerkrankung

- Verbesserung der mukoziliären Clearance durch Mukolytika-Inhalation und Physiotherapie, ggf. Bronchospasmolytika
- Infektionsprophylaxe durch Impfprävention (STIKO)
- Effektive Therapie banaler pulmonaler Infekte
- Sicherung eines ausreichenden Ernährungsstatus
- Sportliche Betätigung
- Ggf. Therapie von Begleiterkrankungen (z.B. Asthma)

Therapie bei Progress der CF-Lungenerkrankung

- Versuch der antibiotischen Eradikationstherapie bei frühen Infektionen mit Problemkeimen (oral, i.v.)
- Antibiotische Suppressionstherapie bei chronischer Infektion mit Problemkeimen (i.v., inhalativ)
- Therapie pulmonaler Komplikationen
- Antiinflammatorische Therapie
- Lungentransplantation bei respiratorischer Globalinsuffizienz

Basistherapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz

- Pankreasenzym-Ersatztherapie
- Hochkalorische Ernährung
- Supplementation lipidlöslicher Vitamine

Sicherung des Ernährungsstatus

- Optimierung der Pankreasenzym-Ersatztherapie (Dosisanpassung, ggf. PPI)
- Erhöhung der Kalorienzufuhr durch hochkalorische Zusatznahrung
- Wenn indiziert, Ernährung über Perkutane Enterale Gastrostomie (PEG)

Therapie weiterer extrapulmonaler CF-Manifestationen

- Therapie der CF-bedingten Sinusitis
- Insulintherapie des CF-Diabetes-mellitus
- Prophylaxe und Therapie der Osteoporose
- Weitere ...

Verbesserung der mukoziliären Clearance durch mukolytische Inhalationstherapie

Derzeit stehen folgende mukolytische Therapien zur Inhalation zur Verfügung:

- Dornase alpha: Reduziert die Viskosität des Mukus, wodurch dieser besser abtransportiert werden kann. Mehreren klinischen Studien, darunter Langzeitstudien zeigen eine Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1).¹
- Hypertone Natriumchlorid-Lösung (NaCl 6-7%): Führt zum Einstrom von Wasser in das Bronchiallumen und dadurch zur besseren Hydratation des Mukus. In mehreren klinischen Studien konnte eine Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1) durch hypertone NaCl-Lösung im Vergleich zu Placebo gezeigt werden.²
- Mannitol: Ähnliche Wirkweise wie hypertone NaCl-Lösung. Auch hier haben mehrere Studien eine Besserung der Lungenfunktion im Vergleich zu Placebo zeigen können.³

¹ Yang C et al. Dornase alfa for cystic fi brosis. Cochrane Database Syst Rev 2016

² Wark PA et al. Nebulised hypertonic saline for cystic fi brosis. Cochrane Database Syst Rev 2009.

³ Nolan SJ et al. Cochrane Database Syst Rev. 2016 .

Verbesserung der mukoziliären Clearance durch Physiotherapie

- Die Atemphysiotherapie bei CF beinhaltet das Erlernen spezieller Atemtechniken und der autogene Drainage zur Mobilisation und Elimination von Mukus aus den Atemwegen.
- Spezielle Drainagetechniken (z.B. Lagerungsdrainagen), Geräte, die die Atemwege durch hochfrequente Schwingungen in Bewegung bringen (z.B. Flutter) oder aber für einen positiven end-expiratorischen Druck in den Atemwegen sorgen, können dabei helfen, Lungenabschnitte von Mukus zu befreien und dadurch eine Ventilation dieser Abschnitte wieder zu ermöglichen.



Lagerungsdrainage

Sport als Element der Symptomatischen Therapie

- Sport ist sehr wichtig für CF-Patienten!
- Sport stärkt das Herz-Kreislaufsystem und verbessert die Lungenfunktion sowie die mukoziliäre Clearance.
- Studien konnten Verbesserungen der kardiorespiatorischer Leistungsfähigkeit zeigen.
- Sport ist wichtig, um Osteoporose vorzubeugen.
- Sport und das Sporttreiben in der Gruppe stärkt das Selbstvertrauen und das Selbstbewußtsein, was besonders für Kinder wichtig ist.
- CF-Patienten, die sportlich aktiv waren, haben bessere Überlebenschancen nach einer Lungentransplantation.

Antibiotika zur Therapie von CF-Patienten

Die Therapie wird im Allgemeinen höher dosiert und länger durchgeführt als bei anderen Patienten üblich. Nur so lassen sich pulmonale Infektion bei CF-Patienten beherrschen und langfristig der Progress der Lungenerkrankung verlangsamen!

Antibiotika zur intravenösen Therapie		Antibiotika zur inhalativen Therapie	
Bei der i.v.-Therapie sollten immer Antibiotika der Gruppe I und II kombiniert werden:			
Gruppe I	Gruppe II	Präparat	Verfügbarkeit
Ceftazidim	Tobramycin	Tobramycin	Lösung, Pulverinhalat
Piperacillin/Tazobactam	Amikacin	Colistin	Lösung, Pulverinhalat
Imipenem	Colistin	Aztreonam	Lösung
Meropenem		Levofloxacin	Lösung
Fosfomycin			
Weitere ...			

Antibiotika-Therapie von CF-Patienten

Einen umfassenden Überblick gibt die deutsche S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“.¹ Im Folgenden werden deshalb nur Beispiele für eine mögliche Vorgehensweise aufgeführt:

- **Unkomplizierter Luftwegsinfekt** ohne *Pseudomonas aeruginosa* und bei respiratorischer Symptomatik und Nachweis von *Staph. aureus* oder *Haemophilus influenzae*
 - Hochdosierte, Antibiogramm-gerechte orale Antibiotikatherapie über 14 - 21 Tage

¹S3 - Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ Stand 2013, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-022l_S3_Lungenerkrankung_bei_Mukoviszidose_Modul_1_2013-06_01.pdf, letzter Zugriff: 04.07.2017.

Antibiotika-Therapie von CF-Patienten

- **Eradikationstherapie** bei Erstnachweis von *Pseudomonas aeruginosa* oder intermittierendem Nachweis eines nicht-mukoiden *Pseudomonas-aeruginosa*-Stamms
 - Zweifache i.v. Antibiotika-Therapie (z.B. Ceftazidim + Tobramycin) [ggf. in Kombination mit inhalativen Colistin], danach inhalative Antibiotikatherapie (Colistin oder Tobramycin)
 - Alternativ: Cirpfloracin oral in erhöhter Dosierung über 21 Tage in Kombination mit inhalativer Antibiotika-Therapie (Colistin oder Tobramycin)
 - Beendigung der inhalativen Antibiotikatherapie, wenn 3 aufeinanderfolgende Sputum-Kontrollen negativ für *Pseudomonas aeruginosa* waren.
- **Suppressionstherapie** bei Dauerbesiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa*
 - Zweifache i.v. Antibiotika-Therapie (z.B. Ceftazidim + Tobramycin) [ggf. in Kombination mit inhalativen Colistin]
 - Zusätzlich langfristige inhalative Suppressions-Therapie (z.B. Colistin oder Tobramycin)

Management der exokrinen Pankreasinsuffizienz

- Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz
 - Enzympräparate:
 - Lipase aus Schweinepankreas → wirkt ab pH 5,5
 - Pflanzliche Lipase → wirkt ab pH 3,5
 - Dosierung / Einnahme:
 - 2000 – 3000 IE Lipase / g Nahrungsfett, Maximaldosierung: 10000 IE / g Nahrungsfett
 - Fraktionierte Einnahme über die Mahlzeit
 - Zwischenmahlzeiten sind nicht zu unterschätzen und benötigen häufig auch eine Enzymsubstitution
- Vorgehen bei unzureichender Wirkung:
 - Exakte Ernährungsanamnese und entsprechende Ernährungsberatung durch CF-erfahrene Diätassistentin
 - Protonenpumpeninhibitoren (PPI) zur Anhebung des pH im Duodenum

Ernährungsmanagement

- CF-Patienten benötigen durch die erhöhte Atemarbeit, den höheren Grundumsatz bei rezidivierenden Infektionen und die schlechtere Nahrungsverwertung im Vergleich zu Gesunden mehr Energie!
- Empfohlen sind zunächst 130 - 150% der Energiemenge gesunder Gleichaltriger durch hochkalorische, fettreiche Nahrung bei sonst ausgewogener Mischkost.
- Supplementation von Mikronährstoffen:
 - Obligat: Lipidlösliche Vitamine A, D, E, K
 - Nach Indikation: NaCl bei Säuglingen und Kleinkindern v.a. in den Sommermonaten, Kalzium bei Patienten mit Osteoporose, Eisen bei Eisenmangel-Anämie, Zink bei ausgeprägten Mangelerscheinungen

Ernährungsmanagement

- Der Diabetes mellitus erfordert eine effektive Insulintherapie, um den Ernährungsstatus aufrecht zu erhalten!
- Bei unzureichendem Ernährungsstatus, Eskalation der Ernährungstherapie:
 1. Stufe: Großzügige Verwendung pflanzlicher Fette in der Nahrungszubereitung
 2. Stufe: Zusätzlich Anwendung hochkalorischer Trinknahrung
 3. Stufe: Zusätzlich Teil- bis Vollernährung über eine perkutane enterogastrale Sonde (PEG)
 4. Stufe: Zusätzlich Teilparenterale Ernährung

Kausale Therapie

- Der Entdeckung des CFTR-Gens im Jahre 1989 und die Charakterisierung der CFTR-Funktion weckten Hoffnungen auf kausale Therapieoptionen.
- Die Zulassung der ersten CFTR-spezifischen Therapie im Jahr 2012 markiert den Beginn der Entwicklung hin zur individualisierten Mutations-spezifischen Therapie.
- Grundlage dieser Entwicklung waren das Verständnis der unterschiedlichen funktionellen Auswirkungen der *CFTR*-Mutationen.
- Die Möglichkeit, bei der Entwicklung der Wirkstoffe Massentestungen von Substanzen in Zellsystemen durchzuführen, gab den Entwicklungen enormen Auftrieb. Die klinische Prüfung erfolgte in internationalen Studiennetzwerken.
- Die derzeit zugelassenen Wirkstoffe erhöhen die CFTR-Aktivität in der Zelle durch Interaktion mit dem CFTR-Protein.
- Auf dem Gebiet der Gentherapie wird ebenfalls intensiv geforscht. Leider konnte aber bisher kein Projekt zur Zulassung für den Patienten bzw. in eine klinischen Studie der Phase III überführt werden.

CFTR-Aktivatoren

- CFTR-Aktivatoren funktionieren durch direktes Interagieren mit dem in die apikale Zellmembran eingebauten CFTR-Protein und potenzieren dadurch dessen Funktion.
- CFTR-Aktivatoren wirken auf die sogenannten Gating-Mutationen (z.B. G551D), welche ca. 3 % der CF-Patienten in Deutschland aufweisen.
- Bisher ist mit Ivacaftor[®] ein Aktivator-Präparat für CF-Patienten zugelassen.
- Für Ivacaftor[®] sind signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion, des Gewichts, der Lebensqualität, der Infektexazerbationen und eine Reduktion des Schweißchlorids bei Patienten im Alter über 6 Jahren mit mindestens einer Gating-Mutation nachgewiesen.
- Als unerwünschten Nebenwirkungen wurden in den Zulassungsstudien passagere Leberwerterhöhungen und im Rahmen von Tierversuchen Linsentrübungen gesehen.

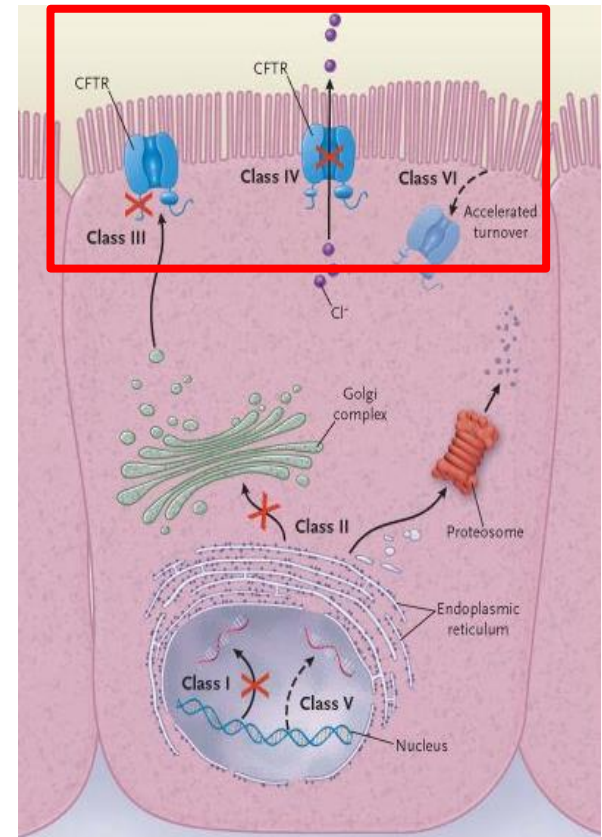


Abbildung adaptiert aus: Rowe S.M., Miller S., Sorscher, E.J. Cystic Fibrosis. N Engl J Med 352(19) 2005; 1992-2001.

CFTR-Korrektoren

- F508del ist mit 70% die häufigste *CFTR*- Mutation. Sie führt zur fehlerhaften Faltung des CFTR-Proteins, wodurch es vorzeitig durch das Proteasom in der Zelle abgebaut wird.
- Lumacaftor stabilisiert das F508del-CFTR-Protein, verhindert dadurch dessen Abbau und ermöglicht damit den Einbau in die apikale Zellmembran.
- Das korrigierte Protein weist jedoch keine ausreichende Funktion auf und zeigt erst in Kombination mit einem Aktivator nennenswerte Effekte.
- Für die Kombination aus Lumacaftor und Ivacaftor wurde eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion, des BMI und eine Reduktion der Infektexazerbationen allerdings bisher nur bei homozygoten F508del Patienten (≥ 12 Jahre) gezeigt.
- Die Effekte waren jedoch deutlich geringer als zuvor für Ivacaftor bei Patienten mit Gating-Mutationen gezeigt.
- Als unerwünschte Nebenwirkungen wurde ein passageres bronchiales Engegefühl und passagere Leberwerterhöhungen beschrieben. Lumacaftor ist zudem ein starker CYP3A-Induktor, woraus sich Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten ergeben.

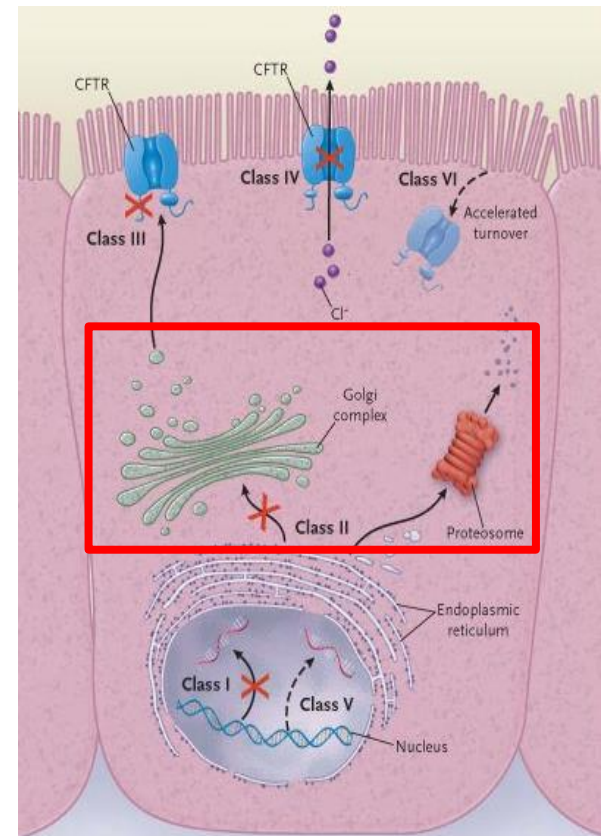


Abbildung adaptiert aus: Rowe S.M., Miller S., Sorscher, E.J. Cystic Fibrosis. N Engl J Med 352(19) 2005; 1992-2001.

Weitere Studien zu kausalen Therapien

PTC124:

- Die bisherigen Phase-3-Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von PTC124 (Ataluren) als orale Behandlungsform für Nonsense-Mutationen bei CF haben keine Ergebnisse erbringen können, die eine Zulassung des Medikaments für CF-Patienten rechtfertigen.

Gentherapie (pGM169/GL67A):

- Letzte Phase-2b-Studie von 2012 bis 2015 (NCT01621867)
- Monatliche Anwendung bei 140 CF-Patienten
- Outcome-Parameter u.a. FEV1, CFQ-R
- Ergebnis:
 - Nur moderate FEV1-Verbesserung
 - keine Änderung im CFQ-R
- Keine Fortführung der derzeitigen Strategie und Neuausrichtung der Studienplanung

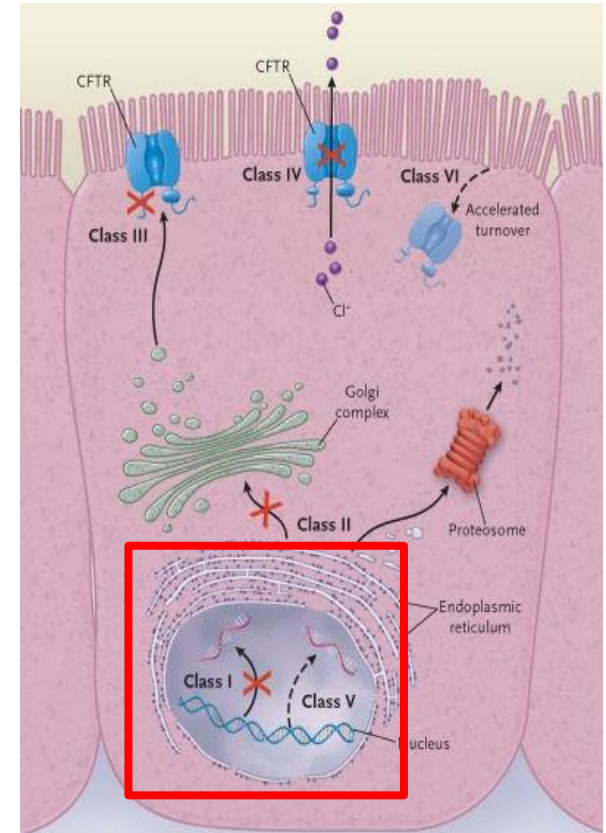


Abbildung adaptiert aus: Rowe S.M., Miller S., Sorscher, E.J. Cystic Fibrosis. N Engl J Med 352(19) 2005; 1992-2001.

Fazit

- Mukoviszidose (CF) ist unbehandelt eine tödlich verlaufende Erbkrankheit. Durch eine effektive symptomatische Therapie konnte jedoch in den letzten Jahren die mittlere Lebenserwartung der CF-Patienten deutlich gesteigert werden.
- Ein Neugeborenencreening-Programm ist essentiell für eine prä-symptomatische Therapie bei CF. Verschiedene Länder haben unterschiedliche Anforderungen an ein Screeningprogramm, was zur Entwicklung unterschiedlicher CF-Screening-Protokolle führte.
- Sensitive Outcome-Parameter sind entscheidend für das klinische Monitoring von CF-Patienten und für therapeutische Interventionen, um die Effektivität etablierter und neuer Therapien zu evaluieren.
- Die Zeit der *CFTR*-Mutations-spezifischen, kausalen Therapie hat begonnen. In Zukunft wird man deshalb CF-Patienten ein individualisiertes Therapiekonzept anbieten.
- Aufgrund der bei den meisten CF-Patienten bereits vorhandenen, irreversiblen Veränderungen ist es derzeit auch bei Patienten, die eine kausale Therapie durchführen, absolut notwendig, die symptomatische Therapie fortzuführen!