

# Mukoviszidose

## Diagnose und Therapie

### LANCET

Die Mukoviszidose (zystische Fibrose) ist die häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung. Durch konsequente symptomatische Therapie können die Patienten heute oft das 40. Lebensjahr erreichen.

Etwa eines von 2500 Neugeborenen kommt mit der autosomal-rezessiv vererbten zystischen Fibrose zur Welt. Noch vor wenigen Jahrzehnten hatten die Kinder kaum eine Chance, das Erwachsenenalter zu erreichen, viele verstarben im Säuglings- und Kindesalter. Noch in den Sechzigerjahren erlebten 90 Prozent ihren 15. Geburtstag nicht. Inzwischen ist die Lebenserwartung deutlich gestiegen. Die allermeisten Patienten überleben das 30. Lebensjahr, die mittlere Lebenserwartung soll bereits bei über 40 Jahren liegen.

### Der Gendefekt

Der für die Erkrankung verantwortliche Gendefekt ist auf dem Chromosom 7 lokalisiert. Das geschädigte Gen kodiert für ein Protein mit dem Namen CFTR (Cystic Fibrosis Transmembran-Conductance Regulator). Mittlerweile sind über 1000 Einzelmutationen am CFTR-Gen aufgedeckt worden. Das Protein wird intrazellulär ge-

bildet und gelangt an die Apikalseite der Epithelzelle, wo es wie ein Chloridkanal wirkt. Je nach Mutation wird das Protein nicht vollständig gebildet, wird fehlerhaft in die Zellmembran eingebaut oder nur in geringen Mengen exprimiert. Der nach aussen gerichtete Chloridstrom ist folglich gestört oder blockiert, stattdessen kommt es zu einem vermehrten Einstrom von Natriumionen. Den Sekreten wird auf diese Weise Wasser entzogen, mit dem Ergebnis, dass sie eine deutlich erhöhte Viskosität aufweisen.

Überall, wo das Gen exprimiert wird, können im Lauf der Jahre Organschäden auftreten: im gesamten Respirationstrakt, im Pankreas, in den Darmepithelien, den Gallengängen und den Epithelzellen der Vasa deferentia.

### Die Krankheitssymptome

Bei der Mehrzahl der Neugeborenen fallen zunächst Gedeihstörungen und rezidivierende Lungeninfekte auf, die zur Verdachtsdiagnose führen. Im weiteren Verlauf stehen oft die Atemwegsprobleme im Zentrum der Beschwerden: Hierzu zählen chronischer, meist produktiver Husten, Bronchopneumonien und Pansinusitis.

Bei etwa jedem zehnten Mukoviszidose-Patienten gibt sich die Erkrankung zunächst als Mekoniumileus zu erkennen.

### Pulmonalinfekte

Die gravierendsten und letztlich lebensbegrenzenden Veränderungen betreffen die Lunge, wo chronische Entzündungen den Patienten zusetzen. Dabei geht man nach einer Hypothese davon aus, dass es in den ersten Lebensmonaten zunächst zu einer Entzündung kommt und erst dann zu einer Keimbesiedlung; andere wieder-

## Merk-sätze

- Etwa eines von 2500 Neugeborenen erkrankt an Mukoviszidose.
- Erste klinische Zeichen sind oft Gedeihstörungen und chronischer, meist produktiver Husten sowie Bronchopneumonien. Ausser der Lunge können weitere Organsysteme, wie Pankreas und Leber, betroffen sein.
- Zur Diagnose dienen der Schweisstest, Genanalysen und Potenzialdifferenzmessungen an der Nasenschleimhaut.
- Physiotherapie, Inhalation und Ausdauersport sind wichtige (tägliche) Massnahmen, um die Lungenfunktion lange aufrechtzuerhalten.
- Eine konsequente Behandlung von Lungeninfekten, vor allem die frühzeitige Eradikation von *P. aeruginosa*, ist von entscheidender Bedeutung für den langfristigen Krankheitsverlauf.
- Eine exokrine Pankreasinsuffizienz kann mit Enzympräparaten gut behandelt werden.

rum sehen die Entzündung als Folge der Keimbesiedlung. Allgemein akzeptiert wird die Erkenntnis, dass die Entzündungsreaktion auf Bakterien und Viren ungewöhnlich stark und lang anhaltend ist. Die Entzündung besteht selbst, wenn die Patienten klinisch stabil sind.

# Mukoviszidose

Tabelle:

## **Klinische Symptome der Mukoviszidose**

### **Chronische Atemwegserkrankung**

- Chronisch produktiver Husten
- Keimbesiedlung
- Atemwegsobstruktion
- Trommelschlägelfinger
- Pansinusitis
- Nasalpolypen

### **Gastrointestinale Erkrankungen**

- Mekoniumileus
- Pankreasinsuffizienz
- Biliäre Zirrhose
- Gedeihstörungen
- Ödeme mit Hyponatriämie
- Defizit an fettlöslichen Vitaminen

### **Infertilität**

### **Pseudo-Bartter-Syndrom**

Initial finden sich als Erreger zumeist *S. aureus* und *H. influenzae*, später *Pseudomonas aeruginosa*. Die chronische bakterielle Infektion führt zu einer zunehmenden Zerstörung der Atemwege beziehungsweise des Lungenparenchyms. Chronischer, zumeist produktiver Husten, rezidivierende Bronchopneumonien, bronchiale Hyperreaktivität mit asthmatischen Beschwerden stehen im Vordergrund, auch Sinusitis und Nasenpolypen kommen vor. Andere Komplikationen sind allergische pulmonale Aspergillosen, die bei jedem Zehnten auftreten; Pneumothorax und rezidivierende Hämoptysen kommen eher bei Erwachsenen vor.

Viele Patienten leiden unter Ruhetachypnoe, manchmal auch Dyspnoe. Die Lungenfunktionsstörungen setzen nach Jahren durch Trommelschlägelfinger und Uhrglasnägel ein sichtbares Zeichen. Respiratorische Globalinsuffizienz geht mit der Gefahr einer pulmonalen Hypertonie einher.

### **Pankreasinsuffizienz und Diabetes**

Eine exokrine Pankreasfunktion ist bei 90 Prozent gestört. Die Insuffizienz zeigt sich in einer reduzierten Pankreassekre-

## Mukoviszidose

tion, wobei das Sekret einen geringen Hydrogenkarbonatgehalt aufweist. Durch den zähen Schleim bleiben die Verdauungsproenzyme im den Kanälen stecken, werden vorzeitig aktiviert und zerstören so das Gewebe, bis ein fibrotischer Umbau einsetzt. Typische Symptome der sich einstellenden Malabsorption sind Steatorrhö, Blähungen, Bauchschmerzen und aufgetriebenes Abdomen.

Die endokrine Funktion der Bauchspeicheldrüse ist bei jedem zweiten Mukoviszidosepatienten gestört. Etwa 10 bis 15 Prozent weisen einen manifesten Insulinmangeldiabetes auf; da aber auch eine Insulinresistenz bestehen kann, trägt der Diabetes bei Mukoviszidosekranken Züge des Typ-1- und Typ-2-Diabetes.

Bei älteren Patienten entwickeln sich subileusartige Zustände, die als distales intestinales Obstruktions-Syndrom bezeichnet werden und dem Mekoniumileus vergleichbar sind.

Weil Lungeninfekte den Appetit einschränken, können sich die Verdauungsprobleme verschärfen, und diese wiederum erhöhen die Gefahr von Lungeninfektionen.

### Leber- und Gallengangs- erkrankungen

Bei Mukoviszidosepatienten können auch die Gallengänge verstopfen. Die Gallengangepithelien proliferieren, es kommt zu periduktaler Entzündung und Fibrose, später auch zu Zirrhose mit portaler Hypertension. Zudem wird eine transiente Hepa-

tomegalie mit Fettleber, Mikrogallenblase, Cholezysto- und Cholangiolithiasis bei etwa 10 Prozent der Patienten diagnostiziert.

### Weitere Manifestationen

Zudem können manche Patienten an weiteren Organen Schäden davontragen. Hierzu gehören die Arthritis und Nephrolithiasis sowie die Infertilität, die fast alle Männer, aber kaum Frauen betrifft. Während Potenz und Spermatogenese normal sind, ist die Aspermie Folge der atretischen V. deferentia.

### Diagnose und Screening

Die klinischen Zeichen einer zystischen Fibrose sind in der *Tabelle* zusammengefasst. Auch kann eine Familienanamnese wertvolle Hinweise auf das Vorliegen einer Mukoviszidose liefern. Dem Nachweis einer zystischen Fibrose dient der Schweisstest nach Stimulation mit Pilocarpinintophorese. Chloridwerte über 60 mmol/l sprechen stark für eine Mukoviszidose. Der Test muss dreimal an verschiedenen Tagen positiv sein, ehe die Diagnose gestellt werden darf; dennoch sind etwa 5 Prozent falsch-negativ. Sind die Ergebnisse nicht eindeutig, hilft die Genanalyse auf die häufigsten GFTR-Mutationen weiter. Ausserdem können Potenzialdifferenzmessungen an der Nasenschleimhaut den Krankheitsnachweis erbringen. Trotzdem bleibt die Diagnose bei einigen wenigen zunächst unsicher. Nach Sicherung der Diagnose sind weitere Abklärungen erforderlich. Hierzu zählen unter anderem:

- Stuhlfett- und Chymotrypsinbestimmung, auch bei notwendiger Enzymneueinstellung
- Röntgen-Thorax initial und bei akuten Problemen
- Lungenfunktionsprüfung: Spirometrie und Fluss-Volumen-Kurve initial und alle drei Monate, Bodyplethysmografie initial und einmal jährlich bei klinisch stabilen Patienten
- Bakterielle Sputumdiagnostik mit Resistenzbestimmung initial und alle drei Monate, um eine Pseudomonasbesiedlung rechtzeitig zu erkennen

## DAS ARZNEIMITTEL-BREVIER 2004

- Mit aktuellen Packungs- und Preisangaben
- Umfasst die stark gekürzten Produktinformationen sämtlicher im Arzneimittel-Kompendium der Schweiz® aufgeführten Medikamente (Zusammensetzung, Indikationen, Kontraindikationen, Dosierung)
- Unterstützt Sie mit wichtigen Arzneimittelinformationen, sei es auf Arztvisiten, auf Kongressen oder bei der täglichen Arbeit



Documed

kompetenter  
Überblick



### BESTELLTALON

Bitte per Fax senden an: **061 270 11 15**, Documed AG, Postfach, 4010 Basel

Ich bestelle

\_\_\_\_\_ Ex. **Arzneimittel-Brevier 2004** (ISBN 3-85640-293-4)

\_\_\_\_\_ Ex. **Bréviaire des Médicaments 2004** (ISBN 3-85640-294-2)

zu CHF 48.– (inkl. MwSt., exkl. Versandkosten)

Name	Vorname
Strasse	PLZ/Ort
Beruf	Datum/Unterschrift

## Mukoviszidose

- Blutbild, CRP und Gesamt-IgG als Entzündungsmarker initial und alle sechs Monate und bei akuter Exazerbation
- Blutglukose vor dem achten Lebensjahr alle zwölf Monate, bei älteren Kindern und Erwachsenen häufiger
- Blutgasanalysen jährlich, bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung auch häufiger, in schweren Fällen auch Pulsoximetrie zur rechtzeitigen Indikation einer Sauerstoffheimtherapie
- Sonografische Kontrollen von Leber, Milz, Darm initial und später jährlich oder bei Komplikationen.

Etwa die Hälfte der Mukoviszidosefälle werden innerhalb der ersten fünf Monate diagnostiziert, bis zum achten Lebensjahr sind es 90 Prozent. In einigen Ländern gibt es Screeningprogramme, doch der Nutzen ist bislang nicht zweifelsfrei bewiesen.

### Therapie

Die angestrebte kausale Therapie besteht in der Korrektur des Gendefekts. Bis heute befindet sich die Gentherapie jedoch noch in einem experimentellen Stadium, und mit einem Erfolg scheint in näherer Zukunft nicht zu rechnen. Deshalb beschränkt sich die Behandlung auf die Eindämmung der Symptome. Die gestiegene Lebenserwartung der Patienten zeigt, dass die Behandlungsstrategien durchaus von Erfolg gekrönt sind.

### Physiotherapie, Inhalation, Sport

Das entscheidende therapeutische Anliegen ist die Verhinderung oder Verzögerung der Lungenkrankheit. Für jeden Patienten gehört dazu die tägliche Physiotherapie in Form der Abklopfdrainage (im 1.–3. Lebensjahr) und später die autonome Drainage morgens und abends. Unzweifelhaft ist, dass nicht körperliche

Schonung, sondern konsequente sportliche Betätigung in Form von Ausdauersport angezeigt ist. Damit erübrigt sich für viele die tägliche Drainage.

Zur Basistherapie gehört auch die Inhalationstherapie mit 0,9 Prozent NaCl vor der Physiotherapie. Bei sehr zähem Schleim kann auch über mehrere Wochen rhDNAse 1- bis 2-mal täglich inhaliert werden. Ob die orale Einnahme von Mukolytika den Mukoviszidosepatienten hilft, ist umstritten.

### Antibiotikatherapie

Ein wichtiges Ziel ist die Prävention und Behandlung von Lungeninfekten. Dabei spielt die Antibiotikatherapie die entscheidende Rolle. Der Respirationstrakt der meisten Patienten ist von *S. aureus* und *H. influenzae* besiedelt. Mit einer zwei- bis vierwöchigen Antibiotikatherapie lässt sich *S. aureus* bei drei Viertel der Patienten eradizieren. Einige Zentren führen alle drei Monate regelmässige Antibiotikakuren durch; ob dieses Verfahren aber den Verlauf günstiger beeinflusst als die Therapie bei Bedarf, weiss heute niemand. Es fehlen kontrollierte Studien.

Im Lauf der Jahre verliert die *S. aureus*-Infektion an Bedeutung, dafür tritt verstärkt *P. aeruginosa* auf den Plan. Von der Ausschaltung dieses Bakteriums hängt der weitere Krankheitsverlauf ganz entscheidend ab. Hier hat sich die frühzeitige Behandlung als segensreich erwiesen. Man versucht, den Keim zu Beginn der Kolonisierung vollständig zu eliminieren. Dazu kommt beispielsweise inhalierbares Colistin® und oral verabreichtes Ciprofloxacin (z.B. Ciloxan®) in Kombination oder aber inhalierbares Tobramycin (TOBI®) oder Colistin in Frage. Wird die Antibiotikainhalation über ein Jahr fortgesetzt, kann bei den meisten Patienten eine Eradikation erzielt werden.

Liegt jedoch eine chronische Besiedlung mit *P. aeruginosa* vor, ist es das Ziel, die Antigenlast passager zu verringern. Hierzu werden alle drei bis vier Monate für 14 Tage intravenös applizierte, gegen *Pseudomonas* wirksame Antibiotika verabreicht, unter Umständen mit inhalativem Tobramycin oder Colistin kombiniert. In einigen Zentren wird die kombinierte intravenöse Therapie nur bei Verschlechterung des Krankheitszustands durchgeführt.

### Behandlung von Pankreasinsuffizienz und Lebererkrankung

Patienten mit Mukoviszidose und schlechtem Ernährungszustand haben ein höheres Infektionsrisiko und auch insgesamt eine schlechtere Prognose. Bei bestehender exokriner Pankreasinsuffizienz müssen täglich Enzyme substituiert werden (Creon®, Panzytrat®). Zudem werden eine hochkalorische Ernährung und die tägliche Vitaminsubstitution mit den fettlöslichen Vitaminen A, D und E empfohlen. Die Vitamin-K-Gabe muss vom Gerinnungsstatus abhängig gemacht werden.

Die Behandlung mit Ursodeoxycholsäure (z.B. Ursolfalk®) kann die Leberenzyme auf Normalwerte zurückführen; ob sich damit auf lange Sicht eine Lebererkrankung ausschliessen lässt, ist aber bislang weitgehend unklar. Eine Leberzirrhose ist bei nur wenigen Patienten die Todesursache. In einigen Fällen war eine Lebertransplantation erfolgreich. Sie kann aber nur durchgeführt werden, wenn gleichzeitig die Lungenerkrankung noch nicht weit fortgeschritten ist. ●

*Felix Ratjen, Gerd Döring: Cystic fibrosis. Lancet 2003; 361: 681–689.*

*Uwe Beise*

Interessenkonflikte: keine