

# Pulmonale Manifestation bei Mukoviszidose/Zystische Fibrose

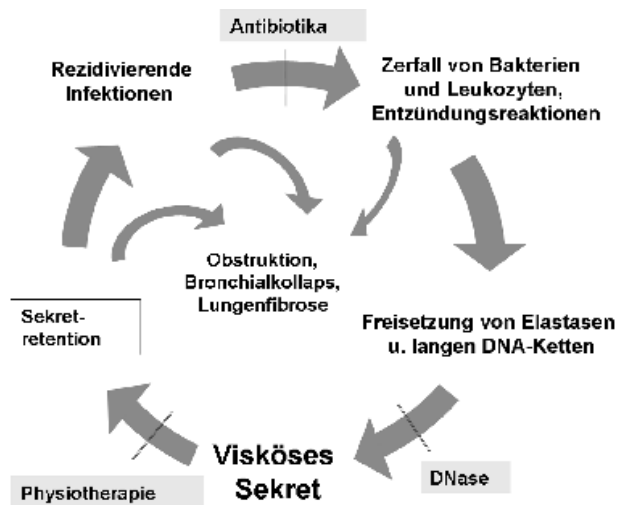
H. Lindemann und D. Schüler

## Einführung

Die Mukoviszidose/Zystische Fibrose (CF) ist die häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung mit ernstem Verlauf. Ein Gendefekt auf dem langen Arm des Chromosoms 7, von dem inzwischen über 1.400 Mutationen bekannt sind, steuert die Bildung eines fehlerhaften Proteinkomplexes, der unter anderen die Chlorionensekretion,

sekundär auch den Natriumionen- und Wassertransport an apikalen Zellmembranen beeinflusst. Entscheidender Pathomechanismus ist der Wasserverlust und die Produktion eines hochviskösen Sekrets in vielen Organen mit exokriner Funktion. Im unteren Respirationstrakt hat dies eine Sekretretention zur Folge, die für rezidivierende Infektionen und fortschreitende sekundäre Veränderungen verantwortlich ist (Abb. 1) [6].

Abb. 1. Circulus vitiosus zwischen viskösem Sekret, Sekretretention und rezidivierenden Infektionen mit Folgeschäden und wichtigen Therapieansätzen. Aus [Lindemann H.: Update Pädiatrische Pneumologie. Dustri, München 2005, 81].



Tab. 1. Labordiagnostik bei Verdacht auf Zystische Fibrose/Mukoviszidose.

**Schweißtest**

Bestimmung der Chloridkonzentration bzw. Leitfähigkeit im Schweiß nach Pilocarpinstimulation mittels Iontophorese

**Genanalyse**

20 – 36 häufigste Mutationen (von > 1.400) in der Routine (Sensitivität etwa 87%); in Ausnahmefällen Sequenzierung des gesamten CF-Genoms (in der Regel erst nach der Elektrophysiologie)

**Pankreasenzyme (vorrangig: Pankreaselastase 1)**

im Stuhl erniedrigt;  
erhöhter Fettanteil im Stuhl (über 5 – 7%, neuerdings auch mittels Nahinfrarot-Analyse aus einer 50 g-Stuhlprobe möglich)

**Elektrophysiologische Messung**

der transepithelialen Potentialdifferenz (bei unklarer diagnostischer Situation):  
Untersuchungen am respiratorischen Epithel der Nase oder (bei Säuglingen und Kleinkindern) an der Rektumschleimhaut;  
Messung des transepithelialen Kurzschluß-Stroms an Rektumschleimhautbiopsaten.

**Diagnostik**

Neben klinischen Verdachtsmomenten (Mekoniumileus, voluminöser, übelriechender Stuhl, Gedeihstörung, chronischer Husten, rezidivierende Pneumonien) kommt dem Screening (Bestimmung des immunreaktiven Trypsinogens im Trockenblut), das allerdings nicht in allen Bundesländern üblich ist, große Bedeutung zu. Richtungsweisend ist der Nachweis einer exokrinen Pankreasinsuffizienz anhand einer erniedrigten Konzentration von Pankreas-Elastase und einer erhöhten Fettausscheidung im Stuhl (Tab. 1).

Als diagnostischer Standard gilt immer noch der Schweißtest, wobei heutzutage die quantitativen Bestimmung des Chlorids gefordert wird. Liegt der Wert im Grenzbereich (30 – 60 mmol/l), so ist eine Kontrollunter-

suchung, danach eine Genanalyse bezüglich der 31 bis 36 häufigsten Mutationen sinnvoll. Damit werden etwa 87% der CF-Patienten erfaßt. Bei weiter bestehender Unsicherheit hat sich inzwischen die elektrophysiologische Diagnostik (Bestimmung der transepithelialen Potentialdifferenz) etabliert, mit deren Hilfe die für CF typische Störung der Chlorionensekretion in der apikalen Membran am nasalen oder rektalen Epithel bzw. in vitro am Rektumschleimhautbiopsat nachgewiesen werden kann [6, 9].

Eine komplette Genanalyse (Kosten: ca. 2.500 Euro) ist nur selten gerechtfertigt und bedarf der Genehmigung durch den Kostenträger. Die Präimplantationsdiagnostik wird in Deutschland kontrovers diskutiert. Von den Betroffenen wird sie überwiegend abgelehnt.

## Therapie

Aus den oben skizzierten Veränderungen leiten sich die Grundpfeiler der Therapie ab: Mukolyse, Physiotherapie, antibiotische Behandlung und angemessene Ernährung sowie Enzymsubstitution. Ihr Ziel ist es, die Progredienz des Krankheitsprozesses zu verlangsamen oder gar zu verhindern (Abb. 1).

### Mukolyse

Neben konventionellen nicht evidenzbasierten Therapieansätzen der Mukolyse (N-Acetylcystein systemisch und inhalativ; Inhalation von NaCl-Lösung), gibt es heute mit der rekombinanten humanen DNase (Pulmozyme<sup>®</sup>) eine gezielte pharmakologische Möglichkeit zur Spaltung der langkettigen DNA-Moleküle, die sich bei chronischen bakteriellen Infektionen etabliert hat [3, 6]. Ansätze zur Behebung der initialen Viskositätserhöhung des Sekrets durch Verbesserung des Chlorionentransports bzw. durch Natriumblockade befinden sich im klinisch experimentellen Stadium [6]. Die Genkorrektur von Körperzellen konnte die großen Hoffnungen, die in sie gesetzt wurden, bisher noch nicht erfüllen.

### Physiotherapie

Aufgaben der Physiotherapie sind die Sekretentfernung aus den Bronchien, die Erhaltung der Beweglichkeit des Brustkorbs sowie Entspannung und Kräftigung der Atmungsmuskulatur [2, 6]. Die Selbstverantwortung der Patienten wird durch neue Techniken wie

“Autogene Drainage” und Hilfsmittel (VRP<sub>1</sub>/Flutter<sup>®</sup>, RC Cornet<sup>®</sup> etc.) gefördert. Passive Techniken (Klopfen, Schütteln, Vibrationen etc.) finden nur noch Anwendung bei Patienten, die noch nicht (Säuglinge, Kleinkinder) oder nicht mehr (Schwerkranke) zu eigener Aktivität in der Lage sind.

In letzter Zeit wird speziell das Training der Einatmungsmuskulatur propagiert [4]. In zeitgemäßer Form kann dies mit speziellen Geräten (z.B. SpiroTiger<sup>®</sup>) oder in Fitness-Studios unter professioneller Anleitung geschehen. Damit bietet sich gleichzeitig die Möglichkeit, einer sozialen Isolierung der Patienten entgegenzusteuern. Daneben ist jede körperliche Aktivität, die den Patienten nicht überfordert, zu befürworten, da sie die mukoziliären Reinigungsmechanismen unterstützt.

### Antibiotische Therapie

Eine frühzeitig eingeleitete gezielte antibiotische Behandlung hat einen hohen Stellenwert, zumal damit der Freisetzung von DNA und Elastase aus neutrophilen Leukozyten durch eine bakterielle Infektion entgegengesteuert wird (Abb. 1). Von einer Staphylokokken-wirksamen Langzeittherapie, die früher üblich war, wird inzwischen abgeraten, da diese eine Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* (PSA) begünstigt [1, 6]. Präventive Maßnahmen, die der Vorstellung entspringen, daß feuchtes Milieu gemieden werden muß, da PSA darin ubiquitär vorkommt [9], werden kontrovers diskutiert. Evidenzbasiert ist die räumliche Trennung von Patienten mit und ohne PSA-

Besiedlung in Ambulanzen bzw. auf Stationen.

Ziel bei *reproduzierbarem Erstnachweis* von PSA (im tiefen Rachenabstrich, im – eventuell induzierten – Sputum, in Ausnahmefällen auch in der bronchoalveolären Flüssigkeit) ist die Eradikation, die zunächst zu etwa 50% gelingt. Vorzugsweise wird mit der oralen Gabe von Ciprofloxacin über 2 – 3 Wochen in Kombination mit einem inhalativen Antibiotikum (Tobramycin oder Colistin) behandelt [9]. Notfalls ist auch eine 2- bis 3-wöchige intravenöse Therapie mit einer Kombination zweier PSA-wirksamer Antibiotika möglich. Diese wird kalkuliert mit Ceftazidim und Tobramycin eingeleitet, später gegebenenfalls nach Antibiogramm modifiziert. Bei chronischer PSA-Kolonisation ist die inhalative Langzeittherapie mit Tobramycin oder Colistin zum festen Bestandteil des Therapie-regimes geworden [6].

Bei *akuter* bakterieller Exazerbation erfolgt eine 2 – 3 Wochen dauernde systemische antibiotische Therapie, z.B. mit Ceftazidim und Tobramycin. Bei schwerem Krankheitsverlauf, bei schwieriger Resistenzlage bzw. bei Komplikationen wie Pneumothorax läßt sich ein stationärer Aufenthalt nicht umgehen. In der Klinik besteht nicht nur die Möglichkeit zu umfassender Diagnostik, sondern auch zu einem – falls nötig – unverzüglichen Wechsel der Antibiotika.

Ansonsten wird die i.v.-Therapie inzwischen häufig auch zu Hause durchgeführt. Sie wird durch neue Reservoir-Systeme und Pflegedienste, die die Organisation und Durchführung übernehmen, erleichtert. Der damit verbundene Gewinn an Lebensqualität begünstigt häufig einen früheren Be-

ginn der i.v.-Therapie, der sonst vom Patienten gern hinausgezögert wird [7].

Eine gründliche Schulung von Patienten und Angehörigen sowie ein enger Kontakt zwischen Patient (bzw. Familie) und betreuendem Arzt ist unabdingbar. Zumindest die erste Applikation sollte unter ärztlicher Aufsicht bzw. unter stationären Bedingungen durchgeführt werden.

### Ernährung

Der Kalorienbedarf ist bei CF-Patienten u.a. infolge der durch die Ventilationsstörung vermehrten Atemarbeit sowie bei fieberhaften Erkrankungen erhöht. Daher muß zur Prävention einer Malnutrition, die sich auch auf die Funktion der Atemmuskulatur ungünstig auswirkt, den erhöhten Anforderungen Rechnung getragen werden. Spätestens bei Absinken des Längensollgewichts unter 90% ist eine (erneute) sorgfältige Ernährungsberatung der Patienten und Angehörigen zur Optimierung der Nährstoffzufuhr sowie der Enzym- und Vitaminsubstitution indiziert [5].

### Komplikationen

Häufige Probleme bzw. Komplikationen seitens des Respirationstrakts, die jeweils angemessene therapeutische Konsequenzen erfordern, sind die Polyposis nasi et sinuum, Bluthusten, ein Pneumothorax sowie die Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) [9].

Besonders die ABPA, deren Häufigkeit unterschätzt wird, wird oft zu spät

erkannt und behandelt [8]. Bei zunehmender respiratorischer Insuffizienz trotz aller Bemühungen ist die Lungentransplantation als zusätzliche Option rechtzeitig in Betracht zu ziehen. Etwa 75% der Patienten sterben immer noch wegen des mangelnden Organangebots.

## Prognose

Die Prognose der Zystischen Fibrose hängt davon ab, in welchem Ausmaß es gelingt, der Sekretretention und der chronischen Entzündung entgegenzuwirken. Die mittlere Lebenserwartung von CF-Patienten, die jetzt geboren werden, wird auf ca. 40 Jahre geschätzt [6].

## Literatur

- [1] *AG Mukoviszidose der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie: Aktuelle Aspekte der Prävention und Therapie bei CF-Patienten mit Pseudomonasinfektion.* Monatsschr. Kinderheilkd. 150, 1224-1232 (2002).
- [2] *Dautzenroth A., H. Saemann (Hrsg.): Cystische Fibrose. Altersgerechte Physiotherapie bei Mukoviszidose.* Thieme, Stuttgart 2003.
- [3] *Griese M.: Sekretolytika und Expektoranzen.* In: Reinhardt D., M. Götz, R. Kraemer, M.H. Schöni: Cystische Fibrose. Springer, Berlin 2001, 297-304.
- [4] *Jong W., W.M.C. van Aalderen, J. Kraan, G.H. Koëter, C. P. Von der Schans: Inspiratory muscle training in patients with cystic fibrosis.* Respir. Med. 95, 31-36 (2001).
- [5] *Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE): Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz.* Nr. 068/020, Stand 10/2005. <http://leitlinien.net>.
- [6] *Lindemann H., B. Tümmler, G. Dockter (Hrsg.): Mukoviszidose.* Thieme, Stuttgart 2004.
- [7] *Riethmüller J., A. Busch, R. Ziebnach, M. Stern: Intravenöse antibiotische Behandlung bei Cystischer Fibrose – stationär oder zu Hause.* Monatsschr. Kinderheilkd. 148, 850-854 (2000).
- [8] *Schüler D., P. Bittner-Dersch, C. Geidel, K. Weber, H. Lindemann: Diagnostik und Therapie der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose bei zystischer Fibrose.* In diesem Buch.
- [9] [www.uniklinikum-giessen.de/pneumologie/](http://www.uniklinikum-giessen.de/pneumologie/) – Informationen für Ärzte bzw. Betroffene – Mukoviszidose.