

Häufige CF-Komplikationen

- Pseudomonasbesiedlung der Lunge
- ABPA
- Invasive Pilzinfektion
- Polyposis nasi
- CF-Arthropathie
- Mekoniumileus / DIOS
- Diabetes mellitus

Historisches zur CF-Mutation

- **Erstmaliges Auftreten von deltaF508 vor über 50.000 Jahren**
- **Häufigkeit bedingt durch Heterozygoten-Vorteil?**
 - Erhöhte Fertilität bei heterozygoten XY?
 - Erniedrigte Chloridsekretion Heterozygoter bei infektiösen Gastroenteritiden?

Cystische Fibrose



"Das Kind stirbt bald, dessen Stirn beim Küssen salzig schmeckt"

Mittelalterliches Lied

Häufigkeit

- **Kaukasier 1:1600 bis 1:2000**
 - Etwa jeder 20. Kaukasier ist Genträger
 - Hohe regionale Varianz
- **Schwarze 1:17.000 (USA)**
- **Asiaten 1:100.000**
- **In allen Rassen deltaF508 überwiegend**

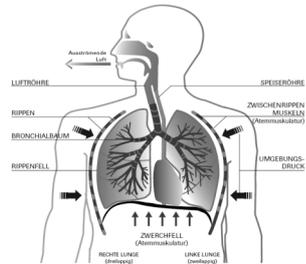
Meilensteine in der „CF-Therapie“

- **30er Jahre: Beschreibung/Definition des Krankheitsbildes**
- **40er Jahre erste Antibiotika**
- **50er Jahre: „Erfindung“ Schweißtest**
- **70er/80er Jahre: Pseudomonaswirksame AB, Panreasenzympräparate, Autogene Drainage**
- **1989 Lokalisation Gendefekt auf 7q31**
- **1991 Gen kodiert Chloridkanal**

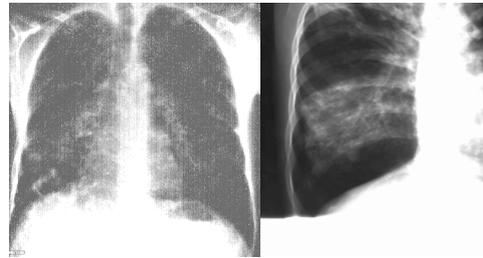
Molekulare Konsequenzen der CFTR Mutationen

Normal	I	II	III	IV	V
No Synthesis	Block in processing	Block in regulation	Altered conductance	Reduced synthesis	
Nonsense G542X	Missense	Missense G551D	Missense R117H	Missense A455E	Missense A455E
Frameshift 394delTT	AA deletion ΔF508			Alternative Splicing	Alternative Splicing
Splice junction 1717-1G->A					3849+10kbC->T

Atemmechanik

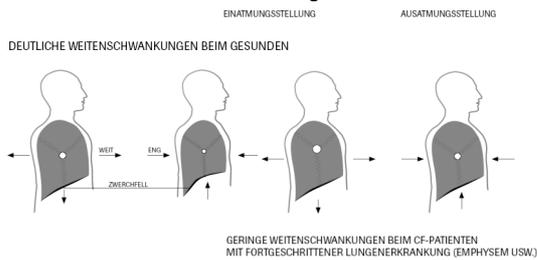


Radiologische Befunde bei CF



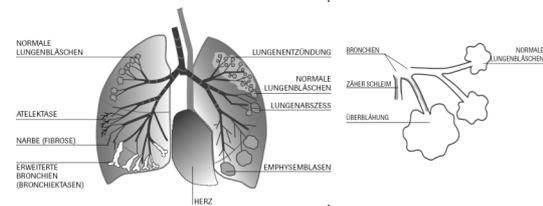
Atmung und Lunge

Weitenschwankungen der Bronchien

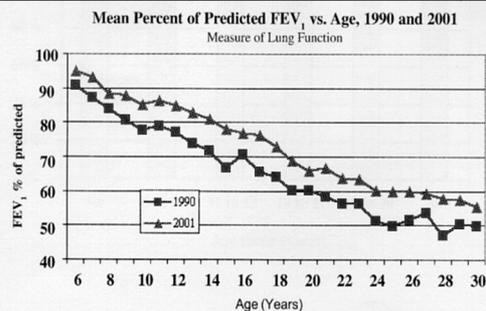


Atmung und Lunge

Lungenveränderungen bei Mukoviszidose



Mittelwert der Lungenfunktion von 15 000 CF - Patienten im Alter zwischen 6 und 30 J: Vergleich zwischen 1990 und 2001

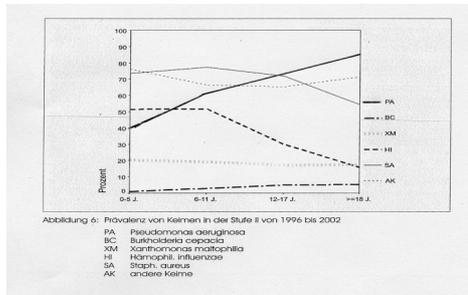


Mean FEV₁ has improved five to 10 percentage points at all ages from six to 30 years since 1990.

Relevante Keime bei CF

- **Staphylococcus aureus**
 - MRSA
- Streptococcus
- Haemophilus influenzae
- **Pseudomonas (insbes. aeruginosa)**
- **Stenotrophomonas maltophilia**
- **Burkholderia cepacia**
 - Subtypen
- Alcaligenes xylosoxidans
- Atypische Mykobakterien
- Viren, Pilze

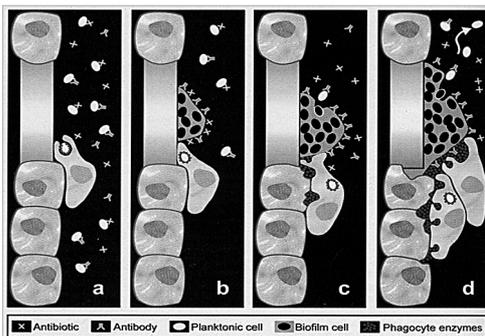
Pseudomonas u.a. Keime Altersabhängige Besiedlung bei CF



Pseudomonasbesiedlung der Lunge:

- Im Alter 2-5 Jahre: Ca. 30%
- Im Alter 26-30 Jahre: Über 80%
- Übertragung häufig über Aerosol (Dusche, Toilettenspülung, Aufwirbelung aus Geruchsverschluß, Vernebler etc.)
- Übertragung bei engem Kontakt zu bereits P.a.-Besiedelten über Schmierinfektion (Hände geben, Gegenstände)

Infektion/Inflammation



Vorgehen bei P.a.-Erstnachweis Deutsches Modell

- Bei unauffälliger Klinik: 3 Weitere Kulturen in 4 Wochen und Bestimmung p.a.-AK i.S.
- P.a. und AK neg.: Kontrolle 1x/Monat P.a., nach 3 Monaten AK
- P.a. pos. oder P.a. neg. u. AK pos.: „Frühtherapie“
 - Tobramycin / Colistin Inhal. für 12 Monate, bei Sgl./KK iv-AB-Therapie

Vorgehen bei P.a.-Erstnachweis Dänisches Modell

- Ciprofloxacin oral (25-50mg/kg/d) plus Colistin inhal. 2x1 Mega für 3 Wochen
- Bei erneutem Nachweis Ciprofloxacin oral (25-50mg/kg/d) plus Colistin inhal. 3x1 Mega für 3 Wochen
- Bei wiederholtem Nachweis Ciprofloxacin oral (25-50mg/kg/d) plus Colistin inhal. 3x1 Mega für 3 Monate

Eigenes Vorgehen bei P.a.-Erstnachweis

- Bei unauffälliger Klinik: Tobramcin-Inhal. Plus Ciprofloxacin für zunächst 4 Wochen und engmaschig weitere Kulturen, Bestimmung P.a.-AK i.S.
- P.a. und AK neg.: Kontrolle 1x/Monat P.a., nach 6 Monaten AK
- P.a. pos. oder P.a. neg. u. AK pos.:
 - Tobramycin / Colistin Inhal. für 52 Wochen plus Ciprofloxacin oral für 3 Wochen, bei Sgl./KK evtl. iv-AB-Therapie, engmaschig Kontrollen

Vorgehen bei chron. P.a.-Besiedlung

- Inhal. Antibiotikum (Tobramycin / Colistin) über 4 Wochen im on-off-Schema
- Iv.-AB-Therapie bei jeder Exacerbation
- Je nach pulmonaler Gesamtsituation regelmäßig bis 4x jährlich iv.-AB-Therapie

Nicht-antibiotische Therapie der pulmonalen Erkrankung bei CF

- **Medikamentöse Mukolyse (z.B. Pulmozyme)**
- **Antientzündliche und atemwegserweiternde Therapie (inhalativ u. systemisch)**
- **Physiotherapie (Autogene Drainage, Hilfstechniken)**
- **Sport**
 - Körperliche Schonung leider noch weit verbreitet

ABPA

(Allergische BronchoPulmonale Aspergillose)

- Besiedlung mit A.f. kann führen zu allerg. Sensibilisierung (kombinierte Typ I und Typ III-Allergie)
- Wichtig: Unterscheidung zwischen
 - nur besiedelten Pat.,
 - besiedelten und sensibilisierten Pat.
 - und zwischen ABPA-Erkrankten

ABPA-Symptomatik

- Verschlechterung des AZ
- Belastungs- / Ruhedyspnoe
- vermehrt Husten
- vermehrte Müdigkeit
- subfebr. Temp. oder Fieberschübe
- Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust
- vermehrte Sputumproduktion, bräunl. Sputum
- Intensivierte Inhal. od. AB-Therapie erfolglos

Kriterien für ABPA-Erkrankung

- Bronchoobstruktion, klin. Symptomatik
- Infiltrate in der Röntgen-Aufn. des Thorax
- Nachweis von A.f. im Sputum
- Positiver Prick-Test
- Erhöhtes Gesamt-IgE
- Erhöhtes spezif. IgE
- Erhöhtes spezif. IgG
 - 4 (-6) dieser Kriterien sollen zur Diagnosestellung erfüllt sein

Therapie der ABPA

- Prednisolon 0,5-2mg/kg/d, anschließend langsame Reduktion über Wochen/Monate
- Itraconazol 5mg/kg/d, Resorption unsicher (saurer pH benötigt, evtl. Spiegelkontrollen)
- Umgebungssanierung!!!
- Alleiniges inhal. Steroid unzureichend
 - ob inhal. Steroid eine ABPA verhindern kann oder sogar begünstigt, ist derzeit völlig unklar.

Invasive Pilzinfektionen

- Pulmonale Aspergillome
- Invasive Aspergillose
- Häufig bei Immundefekten
- Bei CF gute Immunlage, daher selten invasive Pilzinfektionen trotz häufiger „Pilzbesiedlung“
- Pilzbesiedlung ist keine Pilzerkrankung!!!

Gelenkbeschwerden, „CF-Arthropathie“

- Bis 12% der Jugendlichen und Erwachsenen CF-Pat. haben episodische Gelenkbeschw.
- Ursache unklar, immunologische Mechanismen???
- Therapie analgetisch/antientzündlich
- An Osteoporose denken

Polyposis nasi bei CF

- 5-50% der Patienten
- Meist zwischen 5. und 20. Lebensjahr
- Nach Polypektomie hohe Rezidivrate

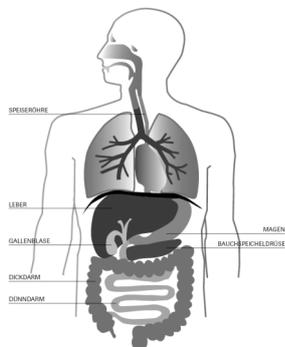
POLYPEN IM MITTLEREN NASENGANG BEIDERSEITS



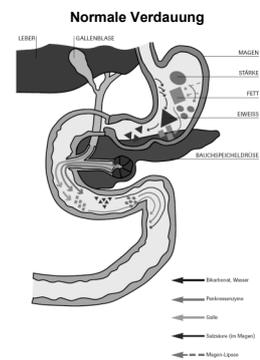
Bauchspeicheldrüse (Pankreas)

- Funktion:
 - Bildung von Verdauungsenzymen (exokrin)
 - Bildung von Bicarbonat (exokrin)
 - Bildung von Glukagon (endokrin)
 - Bildung von Insulin (endokrin)
- Bei Mukoviszidose narbiger Umbau und zunehmender Funktionsverlust

Verdauungs - und Stoffwechsellorgane



Verdauungs - und Stoffwechsellorgane

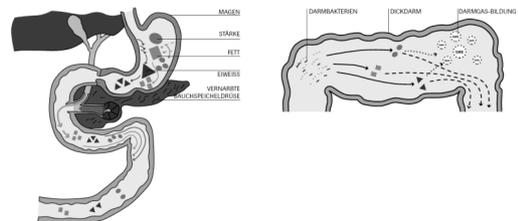


Verlust der Verdauungsfunktion

- Mekoniumileus?
- Fetthaltige Durchfälle
- Gedeihstörung
- Mangel an fettlöslichen Vitaminen
- Mangel an Spurenelementen

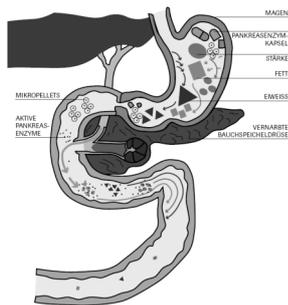
Verdauungs- und Stoffwechselorgane

Gestörte Verdauung



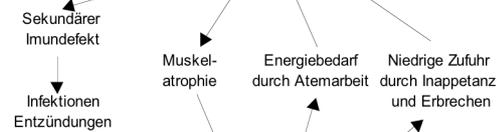
Verdauungs- und Stoffwechselorgane

Behandlung der Verdauungsstörung



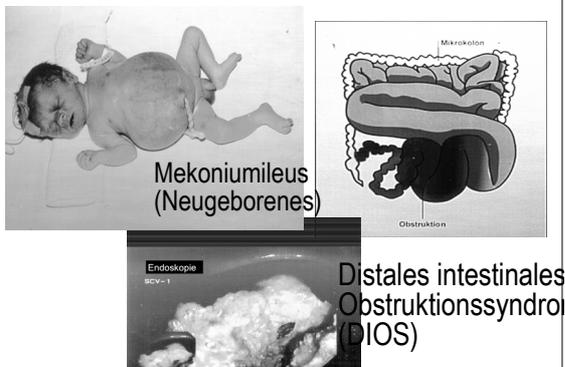
Ernährung und Lungenfunktion bei Mukoviszidose

Untergewicht



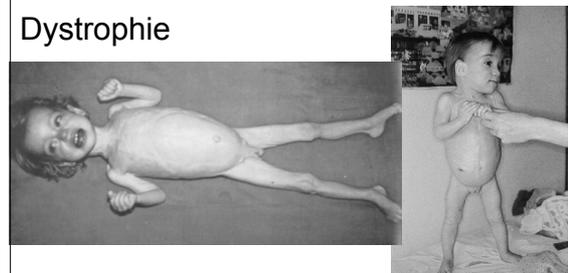
Abbau der Lungenfunktion

Intestinale Obstruktion bei CF



Exokrine Pankreasinsuffizienz bei CF

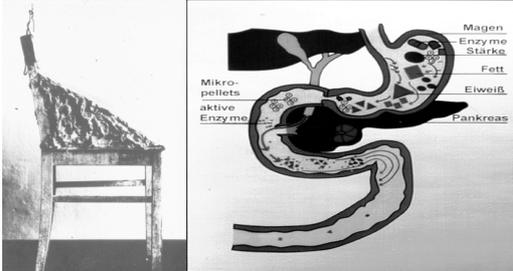
Dystrophie



Malabsorption bei CF

Fettstuhl

Pankreasenzyme



Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz

- Ersatz der Verdauungsenzyme (Kreon, Panzytrat etc.)
 - 1000-4000 iE pro Gramm Fett
 - Max. 10.000 iE pro Kilogramm KG und Tag
 - Hauptmahlzeit 500-2500 iE pro kgKG
 - Nebenmahlzeit 250-1250 iE pro kgKG

Ursachen unzureichender Enzymwirkung:

- Saurer pH im Duodenum
 - Hemmung der Magensäure (Antra, Ranitidin)
 - Saure Getränke (z.B. Apfelsaft)
- Mangel an Gallensäuren
- Abgelaufenes Enzympräparat
- Einnahmefehler

Verlust der endokrinen Pankreasfunktion:

- Häufig im 2.-3. Lebensjahrzehnt
 - Deshalb ab dem 2. Lebensjahrzehnt oGTT jedes Jahr, regelmäßig Urinuntersuchung auf Glukose
- Glukagonmangel: Neigung zu Hypoglykämien (Unterzuckerung)
- Insulinmangel führt zu Diabetes

Diabetes mellitus

- Erhöhte BZ-Werte
- Erhöhte Zuckerausscheidung über Urin (und damit Kalorienverlust)
- Erhöhte Urinausscheidung mit Wasserverlust
- Erhöhte Infektanfälligkeit
- Verminderte Leistungsfähigkeit

Therapie des Diabetes

- Anfangs ggf. Versuch, die Restfunktion der Bauchspeicheldrüse zu optimieren (Sulfonylharnstoffe)
- Insulin (Basis-Bolus-Prinzip 40%/60%), ca. 1,5 IE Insulin pro BE
- Regelmäßig BZ-Kontrollen

DIOS

Distales Intestinales ObstruktionsSyndrom

- Häufigkeit 30% aller erwachsenen CF-Pat.
- Pathomechanismus nicht sicher geklärt (hohe Enzymdosen, Motilitätsstörungen, Dehydratation)
- Bauchschmerzen, Ileus-Symptomatik
 - Wichtig: Daran denken, chirurg. Intervention vermeiden

Therapie des DIOS

- Prävention: Ausreichend Aktivität, ballaststoffreiche Ernährung, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, opt. Enzymsubst. Ggf. Erythromycin oder Lactulose
- ACC oral, Erythromycin als Prokinetikum, Einläufe mit spez. Spüllösung (im Hause: Delcoprep), spez. Spüllösung im Hause Delcoprep) oral (mehrere Liter in wenigen Stunden).