

# Mukoviszidose

Synonym: cystische Fibrose (CF)



# Mukoviszidose

- autosomal rezessiv erblich
- Chromosom 7
- Defekt des Chloridkanals (CFTR)
- sehr heterogene Gendefekte
- Mitteleuropa 1 : 2000 bis 2500



# CF/ Leitsymptome

- Mekoniumileus und verwandte Störungen (8%)
- Gedeihstörung und/ oder Fettstühle (90 %)
- Analprolaps (4 %)
- Ikterus, Gerinnungsstörung
- Salzverlust/ Hyponatriämie
- Rezidivierende obstruktive Bronchitiden
- Pneumonien
- Bronchiektasen
- Chronische Sinusitis/ atypische NNH-Polypen
- Männliche Infertilität (98 %)



# Diagnostik

- Screening
- Schweißtest
- Molekulargenetik
- Chloridkanal-Funktionsnachweis
- Organspezifische Diagnostik



# Therapieeinleitung

- Pankreasinsuffizienz/ Stabilisierung des körperlichen Zustandes
- Infektionsbehandlung
- Schulung
- Psychologische Betreuung
- Physiotherapie
- Ernährungsberatung
- Sozialberatung
- Eingliederung in Selbsthilfegruppen



# Therapie

## Pankreasinsuffizienz

- Pankreasenzyme
- Substitution der fettlöslichen Vitamine (A, D, E, K)
- Kalorienreiche, fettreiche, eiweißreiche (salzreiche) Nahrung, mindestens 120 % der DGE-Empfehlung

## Hepatopathie

- UDCA 25 (– 30) mg/kg/d



# Medikamente

## Pankreasenzyme

- Einheiten beziehen sich auf Lipase
- enthalten sind auch Amylase/Protease
- magensaftresistentes Granulat oder Mikrotabletten
- Dosierung nach Effekt
- Faustregel I: 2000 E/g Nahrungsfett
- Faustregel II: 10000 E/kg/d

# Vitamine

A, D, E, K sind fettlöslich

- A: Tropfen oder Tabl., dann nicht täglich
- D: lebenslang empfohlen
- E: empfohlen, aber nicht kassenfähig
- K: Tropfen, schlechter Geschmack
- jeweils Standarddosis, aber oft individuelle Dosierung notwendig

# Hepatopathie

zähflüssigere Gallenflüssigkeit ist toxisch für die Leberzellen

- ca. 1/3 der CF-Patienten hat erhöhte „Leberwerte“
- bei 5 % Übergang in Leberzirrhose
- zweithäufigste Ursache für Tod bei CF
- Lebertransplantation möglich

# Medikamente

- Ursodeoxycholsäure (UDCA)
- Saft, Kapseln (250 mg) oder Tabletten (400 mg, 500 mg)
- Dauertherapie, wenn sonografisch oder laborchemisch Hepatopathie vorliegt
- Standarddosis 25 mg/kg/d

# Therapie

## Lungenerkrankung

- Gezielte Therapie der Infektionen (Staph. aureus, Pseudomonas aeruginosa u.a.), oral, i.v., inhalativ
- Antiobstruktive inhalative Therapie (analog Asthma bronchiale)
- Antientzündliche inhalative Therapie (analog Asthma)
- DNAse
  
- **Physiotherapie**

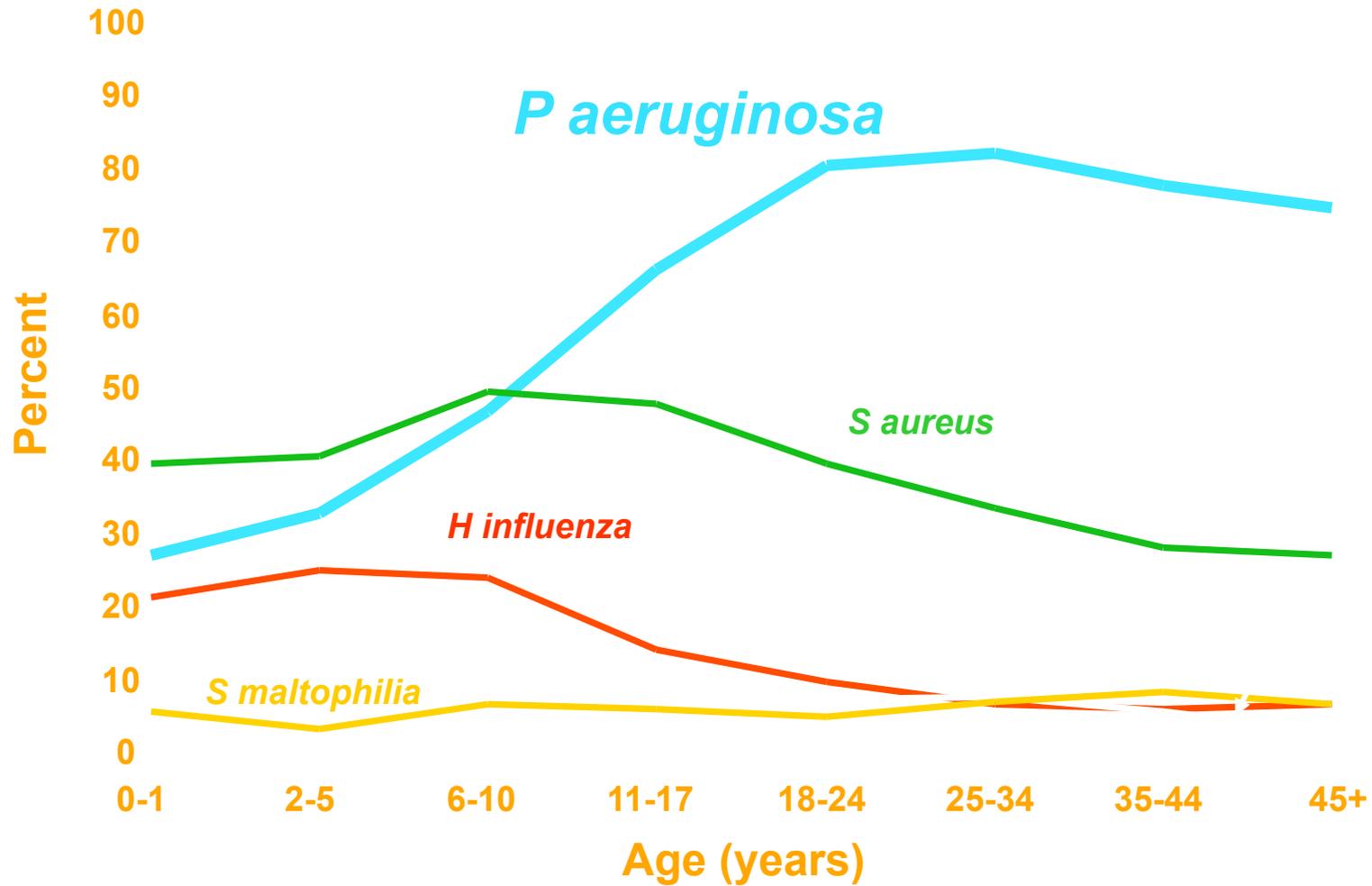


# Antibiose

bei allen Atemwegsinfekten

- Staphylokokken-wirksam
- letzten Abstrich/Sputum-Befund berücksichtigen
- über (10) bis 14 Tage
- in ausreichender Dosierung





# Medikamente

## Antibiotika oral I

- Cephalosporine (z.B. Cefuroxim)
- Co-Trimoxazol
- Amoxicillin + Clavulansäure

# Medikamente

## Antibiotika oral II

- Gyrasehemmer (Ciprofloxacin) auch schon bei kleineren Kindern (Saft)
- Makrolide eher nicht
- Azithromycin als Dauertherapie (Sonderindikation)

# Antibiose

bei Pseudomonas-Erstbesiedelung bis 2 J.

- i.v.-Antibiose i.d.R. mit Ceftazidim/Tobramycin über zwei Wochen

bei Pseudomonas-Erstbesiedelung ab 2 J.

- Ciprofloxacin 25 mg/kg/d q2 über 4 Wochen
- Colistin inhalativ 2 \* 1 Mio über drei Monate
- alternativ Tobramycin inhalativ 80 – 600 mg/d



# Antibiose

bei Pseudomonas-Dauerbesiedelung

- Strategie A: bei pulmonaler Verschlechterung (z.B. akuter Infekt) i.v.-Antibiose
- (Strategie B: alle 3 Monate i.v.-Antibiose z.B. mit Ceftazidim/Tobramycin über 2 (bis 3) Wochen)
- in beiden Fällen zusätzlich: inhalativ Colistin oder Tobramycin (Dauertherapie oder on/off)



# Heim-i.v.-Therapie

- Patient führt nach entsprechender Schulung i.v.-Therapie selbständig durch
- i.v.-Zugang meist von der Klinik
- Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung in der Apotheke
- verschiedene Systeme
- Herstellung unter Laminar-Flow- und Reinraum-Bedingungen
- Haltbarkeit der einzelnen Antibiotika sehr unterschiedlich (Logistik !)

# Sekretolyse

- Antiobstruktive inhalative Therapie (analog Asthma bronchiale)
- Antientzündliche inhalative Therapie (analog Asthma)
- DNase (Kühlkette !)
- hochkonzentriertes NaCl (6 %)
- (ACC und andere Sekretolytika sind unwirksam)



# Inhalation

Was inhaliert ein CF-Patient ?

- Kochsalz-Lösung 0,9 % / 3% / 6 %
- Betamimetika
- Steroide
- DNAse
- Antibiotika (Tobramycin, Colistin, Aztreonam, Levofloxacin)
- (Studienmedikamente ?)



# Hypertones Kochsalz

- Lösung mit 6% (5,85%, 7%)
- Inhalation 1 – 2\*/d
- Verflüssigung des Sekretes
- Bessere Sekret Drainage
- Wirkung fast gleichwertig mit DNAse

# Mannitol

- Mikrokugeln mit 3  $\mu$  Durchmesser
- Pulverinhalat mit Kapseln zu 40 mg
- 2 \* 10 Kapseln mit Spezial-Device
- Sekret wird flüssiger, Lungenfunktion um ca. 5 % verbessert
- Individueller Verträglichkeitsversuch nötig, da schwere Obstruktion möglich
- Erst ab 18 Jahren zugelassen

# Aztreonam

- Inhalation 3 \*/Tag in der Regel über vier Wochen (on/off)
- Alternative zu Colistin und Tobramycin
- Reduktion der Bakterienlast bei Pseudomonas-Besiedelung

# Colistin-Pulver

- Alternative zu Colistin-Lösung
- wesentlich schnellere Inhalation
- bei Pseudomonas-Besiedelung als Dauertherapie
- praktisch keine Resistenzen
- problematisch bei schweren Lungenfunktionsveränderungen

# Levofloxacin

- Ampulle mit 240 mg
- Inhalation 2\*/ d
- Eigener Vernebler wird mitgeliefert (für Pari eFlow)

# Mischbarkeit von Inhalaten

	NaCl 0,9%	NaCl 5,85%	Betami- metika	Anti- biotika	DNase	Steroid
NaCl 0,9%		ja	ja	ja	(nein)	Ja
NaCl 5,85%	ja		nein	nein	nein	nein
Betamimetika	ja	nein		nein	nein	nein
Antibiotika	ja	nein	nein		nein	(ja?)
DNase	(nein)	nein	nein	nein		nein
Steroid	ja	nein	nein	(ja?)	nein	



# Physiotherapie

- durch CF-erfahrene Therapeutin
- Alters- und Situations-angepasste Methodik
  
- Sekret Drainage
- Thoraxmobilisierung
- Muskelaufbau/-erhalt



# Komplikationen

- hyperreagibles Bronchialsystem (wie Asthma)
- Diabetes mellitus
- DIOS
- ABPA, Lungenblutungen, Atelektasen u.a. Lungenkomplikationen
- zusätzliche Erkrankungen

# hyperreagibles Bronchialsystem

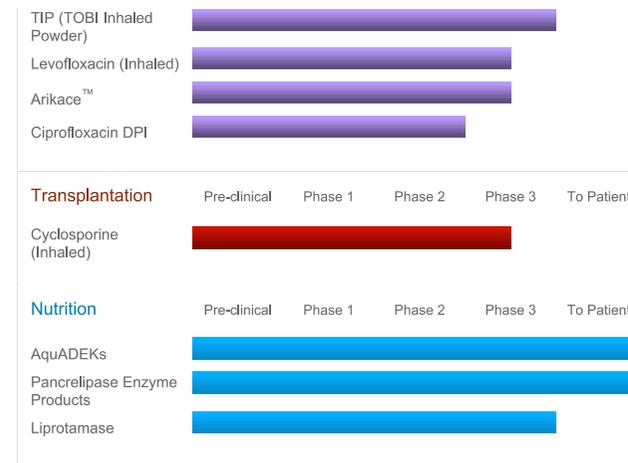
- **Betamimetika (Salbutamol)**, als Inhalationslösung, oder Dosieraerosol
- **inhalatives Steroid**
- **(Montelukast)**

# Diabetes (CFRD)

- ähnlich Typ-II-Diabetes
- orale Antidiabetika nicht sinnvoll
- Insulintherapie meist mit Basis-Bolus-Prinzip
- oft unkonventionelle Schemata
- Alternative Insulinpumpe
- Kontinuierliche BZ-Messung bei CF weniger sinnvoll



<http://www.cff.org/pipeline/index.cfm>



Seite 1 von 2 <http://www.cff.org/pipeline/index.cfm>

Seite 2 von 2

# Neue Therapien

- Verbesserung der Sekret Drainage (Mannitol, hypertones Kochsalz)
- Antibiose (inhaliertes Aztreonam, Colistin als Pulver)
- Korrektoren (Ivacaftor, Lumacaftor u.a.)
- (Lebendspender- Lungen TX)

# korrigierende Therapien

- (Überbrücken von Stopmutationen)
- Korrektur eines „verbogenen“ CFTR
- Förderung von Processing eines teilfunktionierenden CFTR
- Aktivierungen alternativer Chloridkanäle
- Reparatur des defekten Gens

# korrigierende Therapien

- Überbrücken von Stopmutationen
- **Korrektur eines „verbogenen“ CFTR**
- Förderung von Processing eines teilfunktionierenden CFTR
- Aktivierungen alternativer Chloridkanäle
- Reparatur des defekten Gens

# Ivacaftor

- Korrigiert den Chloridkanal
- Tablette mit 150 mg (2/Tag ab 6 J.)
- Lungenfunktion + 10 %
- Gewichtszunahme
- Schweißtest normalisiert sich
  
- Plötzliches Absetzen ist gefährlich

# korrigierende Therapien

- Überbrücken von Stopmutationen
- Korrektur eines „verbogenen“ CFTR
- Förderung von Processing eines teilfunktionierenden CFTR
- Aktivierungen alternativer Chloridkanäle
- Reparatur des defekten Gens

# Ivacaftor/ Lumacaftor

- Kombinationspräparat
- Regeldosis 2 \* 2 Tabletten
- Zugelassen für Patienten mit F508del/  
F508del
- Zugelassen ab 12 Jahren
- Wirkung sehr unterschiedlich (auch Verschlechterung!)

# Kosten (Monat)

- Hypertones Kochsalz 39.-
- Mannitol 998.-
- Aztreonam 3239.-
- Colistin-Pulver 978.-
- Ivacaftor 25500.-
- Ivacaftor/Lumacaftor 21500.-

# Gentherapie

- 1989 CFTR entdeckt (erst Gendefekt, dann Funktion des Genproduktes)
- Gentherapie bis 2000 vorausgesagt
- Trotz viele Versuche bisher kein Durchbruch erzielt
- Genprodukt lässt sich bei den bisherigen Versuchen nur kurz oder gar nicht nachweisen

# Lungentransplantation

- weniger als 100/Jahr, davon ca. 30% CF
- Überlebenszeit ca. 5-7 J. (60% nach 5 J./E)
- Überlebenszeit ca. 3-5 J. (<50% nach 5 J./K)
- Wartezeit ca. 2 – 3 Jahre
- 50 % stirbt auf der Warteliste
- Lebend-TX experimentell



# CF-Patient und Apotheke

- Interaktionen zwischen den vielen Medikamenten
- Substitution /Galenik
- Off-Label-Use (Verunsicherung)
- Aufbewahrung (Kühlkette)
- i.v.-Therapie, Sondennahrung etc

# Galenik

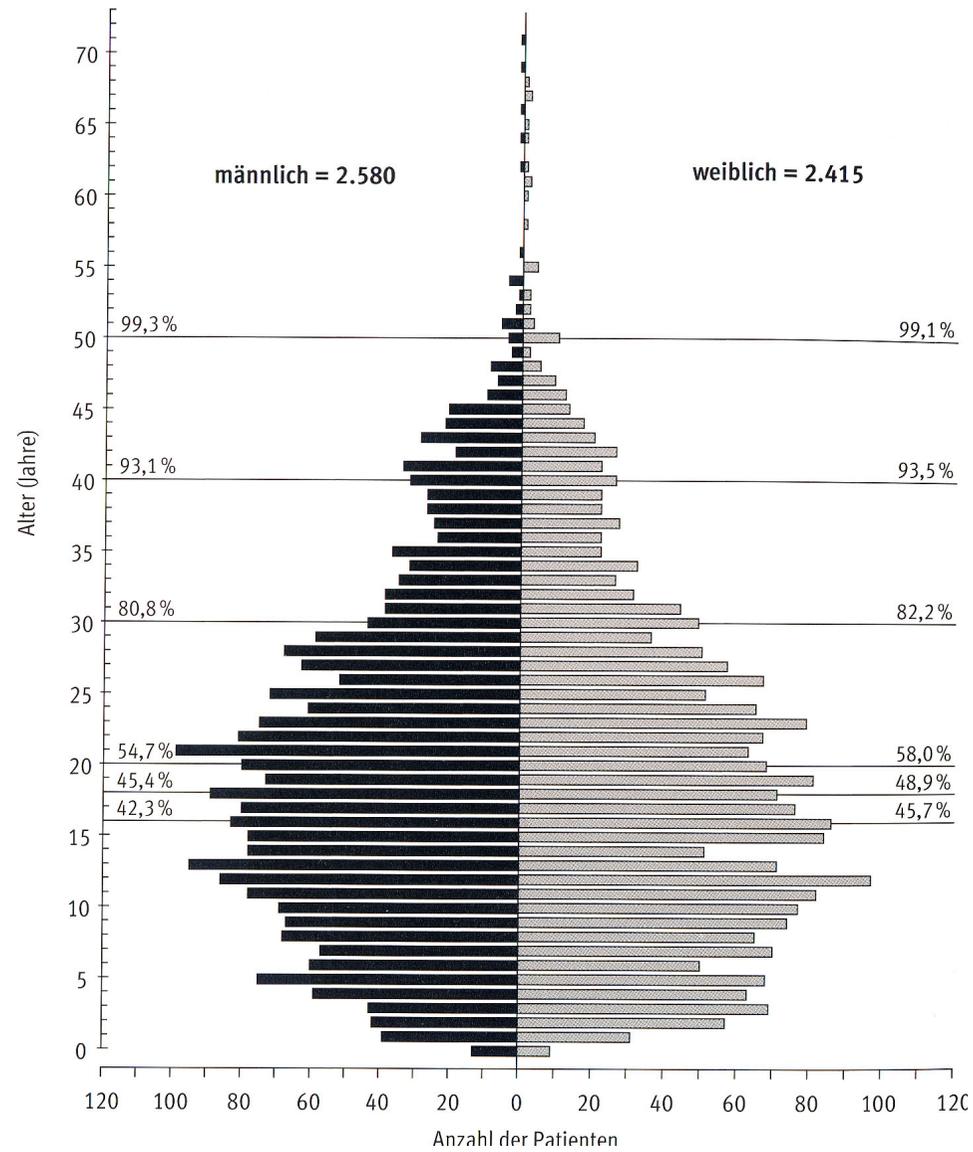
- Säfte schmecken unterschiedlich (z.B. Cefuroxim-Zubereitungen)
- Manche Tabletten lösen sich zu schnell (z.B. Antibiotika), Filmtabletten nicht immer verfügbar oder nur mit Zuzahlung
- Pankreasenzyme: Granulat vs. Mikrotabletten
- Kochsalz-Ampullen mit unterschiedlicher Menge, Glas- und Plastikampullen, verschiedene Konzentration

# off Label

- viele Substanzen sind für Kinder nicht zugelassen
- viele Substanzen sind für seltene Erkrankungen nicht zugelassen
- keine „Beratung“ ohne Rücksprache mit Arzt

# Kooperation

- Patienten sind Experten in eigener Sache und wissen oft mehr als die Profis
- Antibiotika auch mal ohne Rezept herausgeben
- bei Privatpatienten auch mal auf Rechnung liefern



# Prognose

- vor 40 Jahren: 5 Jahre
- heute: mehr als 50 % der Patienten sind über 18
- Lebenserwartung über 40 J. realistisch
- kontinuierliche Verbesserung des durchschnittlichen Zustandes

