

- **Zystische Fibrose** ist eine **Multisystemerkrankung** mit früh progredientem Verlauf.
- Die **Mortalität** wird bestimmt durch die **Beteiligung des Respirationstraktes**.
- Die **Therapie** zielt auf die für die Krankheitsprogression wesentlichen Faktoren **Lungenfunktion, pulmonale Exazerbationen** und **Ernährungszustand** ab.
- Neben **symptomatischen Therapien** gibt es mittlerweile auch **kausal wirkende Substanzen** (CTFR-Modulatoren); eine klinisch einsetzbare Gentherapie fehlt bis dato jedoch.

Zystische Fibrose

Steigende Lebenserwartung durch verbesserte Therapien

Text: Dr. Melanie Spitzwieser

In Österreich leiden laut WHO über 800 Menschen an zystischer Fibrose (CF), einer genetisch bedingten Stoffwechselerkrankung, die das Respirations-, Verdauungs- und Fortpflanzungssystem betrifft. [1] Mit einer Inzidenz von ca. 1 : 3.500 stellt sie die häufigste autosomal rezessive Erkrankung in der kaukasischen Bevölkerung dar. [2] Dass CF längst keine Krankheit des Kindesalters mehr ist, so wie noch vor 20 Jahren, lässt sich daran erkennen, dass in den meisten Industrieländern mehr als 50% der CF-Patienten Erwachsene sind. [3]

Ätiologie und Pathophysiologie

CF ist bedingt durch Mutationen im *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)-Gen2, welches für den gleichnamigen Chloridionen-Kanal, der für einen ausgeglichenen Salz-Wasser-Haushalt im Körper verantwortlich ist, kodiert. Jenes Gleichgewicht gewährleistet, dass zum Beispiel die Oberfläche der Atemwege und des Verdauungstraktes feucht gehalten wird und der schützende Schleim flüssig bleibt. Der Gendefekt bedingt eine Funktionsstörung des Kanals und somit in den betroffenen Organen ein Ungleichgewicht im Salz-Wasser-Haushalt. Folglich kommt es zur Verdickung des Schleims und zur Beeinträchtigung der betroffenen Organe. [4] Morbidität und Mortalität stehen meist im Zusammen-

hang mit Bronchiektasen, der Obstruktion kleiner Atemwege und progressiver respiratorischer Beeinträchtigung. Im Verlauf der

CF treten, neben der dominierenden pulmonalen Beteiligung, in der Bauchspeicheldrüse (Malabsorption), der Leber (biliäre Zirrhose),

KOMMENTAR

Besonderheiten bei Kindern

In Österreich wird die Diagnose CF zumeist bald nach der Geburt – nach einem auffälligen NG-Screening – durch einen Schweißtest gestellt. Manchmal zeigen sich auch gleich nach der Geburt fehlendes Gedeihen, fettige Stühle und unzureichende Gewichtszunahme, Elektrolytstörungen oder ein Mekoniumileus.

Oft sind die Kinder jedoch zum sehr frühen Zeitpunkt der Diagnosestellung klinisch noch nicht sehr auffällig. Wegen der komplexen Erkrankung ist eine multiprofessionelle Betreuung in einem CF-Zentrum unbedingt erforderlich. Die Therapie umfasst unter anderem eine hochkalorische Ernährung zumeist mit zusätzlicher Pankreasenzymsubstitution, Elektrolyten und fettlöslichen Vitaminen, tägliche Inhalations- und eine Atemtherapie. Hygieneschulungen sind ebenso wichtig. Die CF-Therapie ist zeitaufwendig und wirkt initial vorwiegend prophylaktisch. Erfreulicherweise geht es vielen – nicht allen – Kindern heute bei konsequenter Therapie über die Kindergarten und Schulzeit hinweg relativ gut, abgesehen von respiratorischen Infekten und Exazerbationen, die manchmal auch mehrwöchige Spitalsaufenthalte notwendig machen. Je nach Genotyp und Phänotyp kann die Erkrankung sehr unterschiedlich verlaufen, bei manchen Betroffenen stehen weniger die respiratorischen als die gastrointestinalen Symptome mit Leberbeteiligung im Vordergrund.



Priv.-Doz.
Dr. Angela Zacharasiewicz, MBA
 Pädiatrische Pneumologie,
 Leiterin CF-Ambulanz, Abteilung
 für Kinder und Jugendheilkunde,
 Wilhelminenspital Wien,
 Lehrkrankenhaus der Universität
 Wien

den Schweißdrüsen (Hitzeschock) und im Samenleiter (Infertilität) wesentliche, durch Epithelzell-Dysfunktion verursachte, Komorbiditäten auf. [5]

Symptomatik und Diagnostik

Symptome, wie schwere chronische Erkrankung der Atemwege von Geburt an, häufig quälender Husten, Lungenentzündungen, Verdauungsstörungen, häufige und voluminöse Durchfälle, Untergewicht bzw. schlechte Gewichtszunahme, Darmverschluss bei Neugeborenen, Diabetes, chronische Erkrankung der Leber und Nasenpolypen können auf eine CF hinweisen. [6] Um unverzüglich eine Therapie in die Wege leiten zu können, ist eine frühe Diagnosestellung besonders wichtig. In Österreich wird seit 1997 im Rahmen des Neugeborenen-Screenings jedes Neugeborene am dritten Lebenstag mittels enzymatischem (IRT/PAP; immunreaktives Trypsinogen und pankreasassoziiertes Protein in Kombination) Bluttest auf CF gescreent. [7] Bei 18 von 88.060 gescreenten Neugeborenen konnte 2016 damit eine CF festgestellt werden. [8] Bei zweimalig positivem Enzymtest erfolgt die Diagnosesicherung mittels Schweißtest – bei pathologischem Befund hat eine genetische Abklärung in einem spezialisierten CF-Zentrum stattzufinden. [7]

Therapie

In den letzten Jahren haben sich die Therapiemöglichkeiten deutlich verbessert. Die wichtigsten Therapieziele sind der Erhalt und die

Verbesserung der Lungenfunktion, die Reduktion pulmonaler Exazerbationen oder die Verbesserung des Ernährungszustandes. [9, 10]

Die symptomatische Therapie

CF ist eine Multisystemerkrankung, bei der jede Störung der einzelnen Organsysteme gesondert therapiert werden muss. Differenzierte Atem- und Physiotherapie, der Einsatz von Vitaminen und Verdauungsenzymen, hochkalorische Ernährung, Inhalationstherapie (Antibiotika, hypertone Kochsalzlösung, Mannitol, Mukolytika) sowie die Lungentransplantation als Ultima Ratio verbessern die Prognose zwar erheblich, erzielen aber nur eine symptomatische Wirkung und keine kausale Heilung. [11]

Die kausale Therapie

Mutationsspezifischer Ansatz mittels CFTR-Modulatoren: Bis dato sind über 2.000 Mutationen des *CFTR*-Gens identifiziert, wobei F508del weltweit die am häufigsten detektierte Mutation darstellt. Jene Mutation bewirkt, dass die CFTR-Menge an der Zelloberfläche vermindert und/oder die Öffnungswahrscheinlichkeit des Kanals eingeschränkt ist. [12] Der CFTR-Korrektor Lumacaftor erhöht die Menge an verfügbaren CFTR-Proteinen an der Zelloberfläche, indem er die zelluläre Prozessierung sowie den Transport der F508del-CFTR-Proteine verbessert. Der CFTR-Potenziator Ivacaftor sorgt für eine Verbesserung der Proteinfunktion und eine Erhöhung der Zeit, in der die CFTR-Kanäle offen sind. Für CF-Patienten mit homozygoter

F508del-Mutation ab 6 Jahren ist die Kombinationsbehandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor indiziert und führt nachweislich zu einem Anstieg der Lungenfunktion sowie zur Reduktion pulmonaler Exazerbationen. [13]

Die Gentherapie als mutationsunabhängiger Ansatz konnte bis dato nicht in die klinische Praxis umgesetzt werden. Da Versuche, das *CTFR*-Gen mittels Viren in die respiratorischen Epithelzellen einzuschleusen, gescheitert sind [14], liegt der Fokus rezent auf nichtviralen Vektoren. [15]

¹ WHO. Information zu CF, [Online]. Verfügbar unter: www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html#CF [Zugriff: 8. 2. 2017]

² Frischer T et al., Wien Klin Wochenschr 2017; DOI: 10.1007/s00508-017-1179-x; [Epub ahead of print]

³ Elborn JS et al., Eur Respir J 2016; 47:420–8

⁴ Frischer T, Jahrestagung 2016: Zystische Fibrose. Auf dem Weg zur individualisierten Therapie, [Online]. Verfügbar unter: www.ogp.at/jahrestagung-2016-zystische-fibrose-auf-dem-weg-zur-individualisierten-therapie. [Zugriff: 13. 2. 2018]

⁵ Elborn JS, Lancet 2016; 388(10059):2519–31

⁶ Cystische Fibrose Hilfe Österreich, Symptome, [Online]. Verfügbar unter: www.cf-austria.at/symptome.html. [Zugriff: 14. 2. 2018]

⁷ Cystische Fibrose, Neugeborenencreening, [Online]. Verfügbar unter: www.cystischefibrose.at/index.php/leben-mit-cf/neugeborenencreening. [Zugriff: 19. 2. 2018]

⁸ MedUni Wien, Zahlen und Daten Neugeborenen-Screening, [Online]. Verfügbar unter: www.meduniwien.ac.at/hp/fileadmin/neugeborenencreening/pdf/Zahlen_Daten_Neugeborenencreening_0717.pdf. [Zugriff: 19. 2. 2018]

⁹ Mogayzel PJ Jr et al., Am J Respir Crit Care Med 2013; 187(7):680–89

¹⁰ Stallings VA et al., J Am Diet Assoc 2008; 108:832–39

¹¹ Rietschel E, Thieme Drug Report 2016; 10(14):1-16

¹² Van Goor F et al., Proc Natl Acad Sci USA 2011; 108:18843–48

¹³ Orkambi®-Fachinformation, Stand: Januar 2018

¹⁴ Gill DR und Hyde SC, Thorax 2014; 69:962–64

¹⁵ Alton EFWF et al., Lancet Respir Med 2015; 3:684–91