

# Terminale Lungeninsuffizienz bei milder Mukoviszidose?

## Fallbericht und Plädoyer für die Notwendigkeit einer Betreuung im spezialisierten CF-Zentrum

Terminal Pulmonary Insufficiency Due to Mild Cystic Fibrosis?  
Case Report and Plea for the Necessity to Care for CF-Patients in Specialised Centres

### Autoren

J. G. Mainz, C. Dopfer, S. Dornaus, J. F. Beck

### Institut

Mukoviszidosezentrum an der Friedrich-Schiller-Universität Jena (Direktor Prof. Dr. James F. Beck)

eingereicht 22. 10. 2008  
akzeptiert nach Revision  
15. 12. 2008

### Bibliografie

DOI 10.1055/s-0028-1119463  
Online-Publikation: 4. 2. 2009  
Pneumologie 2009; 63: 231–234  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York  
ISSN 0934-8387

### Korrespondenzadresse

**OA Dr. Jochen G. Mainz**  
Leiter des Arbeitsbereiches  
Pädiatrische Pneumologie und  
Allergologie/Mukoviszidose-  
zentrum am Klinikum der  
Friedrich-Schiller-Universität  
Jena  
CF-Ambulanz für  
Kinder und Erwachsene  
Kochstraße 2  
07740 Jena  
Jochen.Mainz@med.uni-jena.de

### Zusammenfassung

Wir berichten über eine pankreassuffiziente CF-Patientin mit initial milder Erkrankung. Sie wurde lange nicht in einem spezialisierten CF-Zentrum betreut. Im Alter von 16 Jahren sollte sie wegen ausgeprägter Schädigungen eine Lungentransplantation (LTX) erhalten und wurde hierzu in unsere Klinik eingewiesen. 2½ Jahre zuvor war die CF-Diagnosestellung extern erfolgt. Die Empfehlung zur Anbindung im CF-Zentrum wurde nie umgesetzt. Die Thoraxchirurgen hinterfragten die LTX-Indikation und stellten die Patientin in unserem Zentrum vor. Unter CF-spezifischer Behandlung stabilisierte sich die Lungenfunktion nach 12 Monaten von FEV1 = 1,2 l (38%) auf 3,6 l (122%). Parallel nahm die Patientin 13,1 kg zu. Analog zur Patientenvorstellung zeigen aktuelle Daten, dass der Ernährungszustand und die Lungenfunktion von CF-Patienten, die im CF-Zentrum betreut wurden, signifikant besser sind als bei Patienten ohne Zentrumsbetreuung. Besondere Aspekte der CF-Behandlung werden im Artikel diskutiert. Unser Bericht unterstreicht die Notwendigkeit der Anbindung von CF-Patienten an spezialisierte CF-Ambulanzen.

### Abstract

We present the case of a female CF-patient with primary mild disease and pancreatic sufficiency. She did not attend any CF centres for long periods of time. With progression of the disease, she was referred to our thoracic surgery centre for lung transplantation (LTX) at the age of 16 years. 2½ years previously, she had been diagnosed with CF in another CF centre. Follow-up in specialised centres was recommended, but was not followed. Nevertheless, the indication for LTX was questioned by the thoracic surgeons and she was referred to our CF centre. With CF-specific therapy according to the current standards, pulmonary function improved from initially FEV1 = 1.2 L (38%) to 3.6 L (122%). In parallel, the patient gained 13.1 kg in body weight. According to our case report and to recent data a significantly better pulmonary function and nutritional status is found in CF patients who had attended specialised centres. We discuss the special features of CF treatment. Our report underlines the necessity for CF patients to be treated in specialised centres.

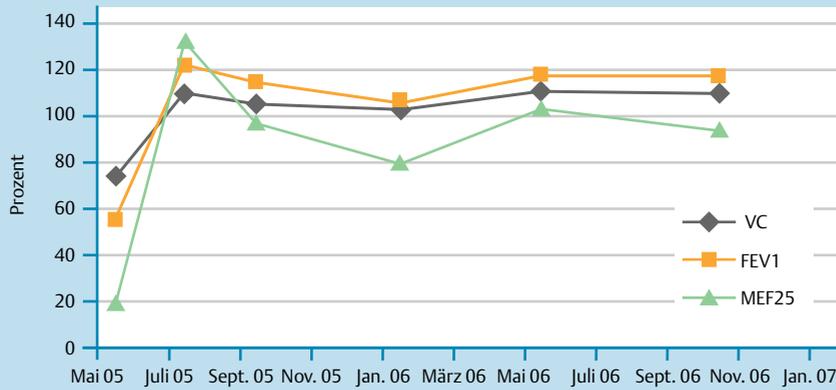
### Fallbericht

Nach unkomplizierter Gravidität wurde die Patientin im September 1988 termingerecht entbunden. Sie wies keine Anpassungsstörungen oder Verdauungsprobleme auf und entwickelte sich in den ersten 9 Lebensjahren regelrecht. Erst seit dem 10. Lebensjahr litt sie an rezidivierendem produktivem Husten, der Anlass zur Vorstellung bei einem Pneumologen gab. Die Atemprobleme nahmen unter antiasthmatischer Behandlung weiter zu. Da man mit den verfügbaren diagnostischen Mitteln keine Ursache der Symptomatik fand, wurde sie 2002 im Alter von 14 Jah-

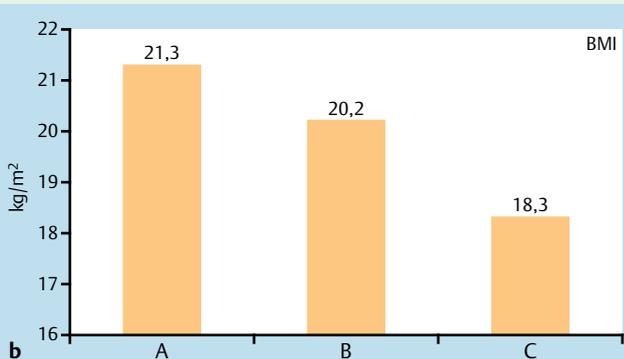
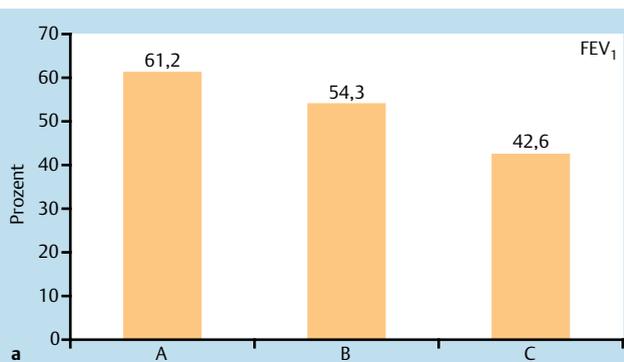
ren in ein pädiatrisch pneumologisches Zentrum eingewiesen.

Hier wurden im CT des Thorax Bronchiektasen erfasst. Schweißtests lagen im Grenzbereich. Eine genetische Untersuchung im CFTR-Gen wurde veranlasst. Erst nach Entlassung der Patientin wurde mit Nachweis der CF-Mutationen Delta F508 und 3849 + 10 kb C > T die CF-Diagnose gestellt. Sie wurde dem Hausarzt mit ausdrücklicher Empfehlung zur Anbindung der Patientin an ein CF-Zentrum brieflich übermittelt. Dies wurde jedoch nie veranlasst.

In den folgenden 2½ Jahren kam es zur progredienten Zunahme von Atemwegsbeschwerden



**Abb. 1** Lungenfunktion der Patientin im zeitlichen Verlauf. Erhebliche Lungenfunktionseinschränkungen mit Anstieg in den Normbereich unter CF-spezifischer Therapie.



**Abb. 2 a, b** Effekt der CF-Betreuung auf FEV1 und den BMI nach Mahadeva et al. [14]. Signifikant bessere Lungenfunktion und besserer Ernährungszustand bei Patienten, die kontinuierlich im CF-Zentrum (A) versorgt wurden, gegenüber Patienten mit intermittierender (B) oder fehlender (C) Zentrumsbetreuung.

A: CF-Patienten, die als Kinder und Erwachsene im CF-Zentrum betreut wurden.

B: CF-Patienten, die als Kinder, aber nicht als Erwachsene im CF-Zentrum betreut wurden.

C: CF-Patienten, die nicht im CF-Zentrum betreut wurden.

mit produktivem Husten und vermehrter Schleimproduktion. Die körperliche Belastbarkeit nahm ab; die Patientin litt an einer chronisch rezidivierenden Rhinosinusitis mit Schmerzzuständen, einer Oligoanomie und Appetitminderung. Fieberhafte Episoden und paraklinische Befunde einer akuten bakteriellen Infektion bestanden nur in Zusammenhang mit Infekt-Exacerbationen. Nur dann wurden kurzzeitige orale Antibiotika-Zyklen eingeleitet (etwa 3–4 pro Jahr). Inhalationen mit Formoterol wurden empfohlen.

Seit Mitte März 2005 verschlechterte sich der Zustand der Patientin drastisch. Morgendliche Hustenanfälle führten bis zum Schleimerbrechen. Die damals 16½-jährige Patientin lag über sechs Wochen zuhause fast nur noch im Bett. Ein Toilettenbesuch ohne Hilfe war nicht mehr möglich. Sie wies eine periphere Zyanose auf sowie einen weiteren Appetitverlust mit deutlicher Gewichtsabnahme.

Im April 2005 wurde die Patientin in die Transplantationsambulanz unserer Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie zur Evaluation für eine Lungentransplantation überwiesen. Trotz erheblicher Einschränkungen der Lungenfunktion (s. u.) und des Allgemeinbefindens wurde vermutet, dass die konservativen therapeutischen Möglichkeiten nicht ausgeschöpft waren. Der Kontakt zu unserem Zentrum wurde aufgenommen. Die initiale Lungenfunktion im Transplantationszentrum lag bei VC 1,7 l (47% des Altersollwertes), FEV1 1,2 l (38%), MEF 25 0,4 l (20%),  $RV_{\text{Body}}$  3,4 l (296%). Das Körpergewicht betrug initial 40,5 kg. Bei einer Körperlänge von 164 cm resultierte ein BMI von 15 kg/m<sup>2</sup>. Im Sputum wurde *Staphylokokkus aureus* und im Verlauf *Stenotrophomonas maltophilia* nachgewiesen.

Wir leiteten eine intensive CF-spezifische Behandlung mit einer i. v.-antibiotischen Therapie, Mukolytika, spezifischer CF-Physiotherapie u. a. ein.

Innerhalb eines Jahres kam es unter dieser von der Patientin konsequent geführten Therapie zur Normalisierung der Lungenfunktion auf FEV1 3,7 l (118%), MEF25 2,3 l (104%),  $RV_{\text{Body}}$  1,8 l (151%) (s. **Abb. 1**). Parallel stieg das Körpergewicht ohne Enzymsubstitution um 13,1 kg auf 53,6 kg. Noch im 18. Lebensjahr kam es zu einer Größenzunahme von 4 cm; der BMI stieg in diesem Zeitraum von 15 auf 19 kg/m<sup>2</sup>.

## Hintergrund

Mukoviszidose (Cystische Fibrose = CF) ist die häufigste lebensbegrenzende Stoffwechselerkrankung der Kaukasier. Ursächlich ist eine autosomal rezessiv auf dem Chromosom 7 vererbte Störung des CF-Transport-Regulator(CFTR)-Gens. Inzwischen sind über 1500 verschiedene Mutationen im CFTR-Genort bekannt. Im Zusammenspiel mit zusätzlichen modifizierenden Faktoren begründet dies einen stark variablen CF-Phänotyp. Die gestörte Chlorid-Exkretion und Natrium-Reabsorption exokriner Drüsen führen zur erhöhten Viskosität von Sekreten und typischerweise zur progredienten Schädigung der Atemwege und Verdauungsorgane. Lebensbegrenzend ist dabei eine fortschreitende pulmo-

nale Destruktion mit Besiedlung der Lunge durch Problemkeime wie *Staphylokokkus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*.

Etwa 85% der Patienten weisen von Geburt an eine exokrine Pankreasinsuffizienz mit einem mehr oder weniger typischen CF-Phänotyp auf. Es werden jedoch immer mehr Patienten mit atypischen Verläufen diagnostiziert [1,2]. In der Regel sind sie pankreassuffizient. In den ersten Lebensjahren können sie oligo- oder gar asymptomatisch sein. Als Leitsymptom weisen sie zum Teil lediglich eine chronische Rhinosinusitis und Polyposis nasi, eine Infertilität bei kongenitaler bilateraler Vas-deferens-Aplasie (CBAVD), eine biliäre Zirrhose mit portaler Hypertension, eine rekurrende Pankreatitis oder eine hypochlorämische Alkalose auf [2].

Schweißstests sind in dieser Patientengruppe häufiger grenzwertig und werden bei methodischen Unzulänglichkeiten nicht als kontrollbedürftig erfasst [3]. Außerdem weisen Patienten mit atypischer CF in der Regel seltenere Mutationen im CFTR-Gen auf, die im üblichen Screening nach den 20–36 häufigsten Genotypen nicht erfasst werden. Teils ist die Diagnosesicherung erst durch Genotypisierung oder elektrophysiologische Untersuchungen wie die nasale Potenzialmessung oder die Potenzialmessung aus einer Rektum-Schleimhautbiopsie möglich.

Trotz der geringeren Symptomatik in den ersten Lebensjahren führt die Erkrankung durch Besiedlung der Lunge mit Problemkeimen häufig zu lebensbegrenzenden Verläufen, vor allem, wenn die aktuellen Möglichkeiten der Sekundärprophylaxe und Therapie nicht genutzt werden.

## Betreuung von CF-Patienten

Für die Betreuung von CF-Patienten nach den aktuellen europäischen Konsensus-Empfehlungen [4] ist ein multidisziplinäres Team erforderlich. Neben dem Ambulanzleiter, der meist pädiatrischer oder internistischer Pneumologe oder auch Gastroenterologe ist, wird ein weiterer CF-Arzt gefordert; daneben spezialisierte CF-Schwester, Physiotherapeuten, Ernährungsberater, Psychologen und Sozialarbeiter. Eine enge Kooperation mit im Haus verfügbaren Gastroenterologen, Diabetologen, Radiologen, HNO-Ärzten und anderen Disziplinen ist erforderlich. Außerdem muss das Zentrum über 24 Stunden erreichbar sein und über alle intensivmedizinischen Möglichkeiten verfügen, um alle CF-begleitenden Komplikationen und Probleme behandeln zu können. Um eine ausreichende Erfahrung und Routine zu gewährleisten, sollten zumindest 50 CF-Patienten im Zentrum betreut werden. Vierteljährliche Verlaufskontrollen sind erforderlich mit Lungenfunktionsuntersuchungen, mikrobiologischen Untersuchungen des Sputums und weiteren umfangreichen paraklinischen Untersuchungen, die teils auch in 6 oder 12 monatlichen Abständen erfolgen.

## Therapie

Wesentliche Therapieprinzipien [4] sind die aggressive Antibiotikabehandlung der in den Atemwegen persistierenden Problemkeime, die CF-spezifische Ernährungstherapie, die inhalative Mukolyse und die spezialisierte CF-Physiotherapie [5,6]. Leit- oder Richtlinien befinden sich in Vorbereitung.

Problemkeime wie *Staphylokokkus aureus* und *Haemophilus influenzae* waren vor Einführung der konsequenten Antibiotikabehandlung ein wesentlicher Grund für das vorzeitige Versterben

mit CF. Etwa 70–80% der erwachsenen CF-Patienten weisen eine Dauerbesiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* auf, die unbehandelt zur erheblichen Krankheitsprogression führt. Eine neu festgestellte Besiedlung mit dem Bakterium gibt Anlass zu einer aggressiven Eradikationstherapie, bevor es zur Bildung von Biofilmen und zur Keim-Persistenz in mukoider Wuchsform kommt [7]. Bei Dauerbesiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* ist die zweimal tägliche Inhalation mit Colistin oder Tobramycin als Dauertherapie weitgehend üblich [8]. Schlecht belüftete Lungenareale werden durch 2-wöchige pseudomonaswirksame i. v.-Antibiotikazyklen erreicht. In vielen Zentren erfolgen sie auch bei klinisch unauffälligen, dauerbesiedelten Patienten vierteljährlich. Sie mindert die bronchopulmonale Inflammation und Destruktion signifikant. Nebeneffekte dieser Therapie, wie die Resistenzbildung der langjährigen Antibiotikabehandlung, treten gegenüber dem lungenprotektiven Effekt in den Hintergrund [9]. Bei anderen Bakterien, die häufiger die Atemwege von CF-Patienten besiedeln wie *Stenotrophomonas maltophilia* ist die Bedeutung für den Langzeitverlauf noch unklar. Sie werden weniger aggressiv behandelt.

Eine hochkalorische fett- und vitaminangereicherte Kost bei gleichzeitiger Enzymsubstitution ist zumindest für die ca. 85% pankreasinsuffizienten CF-Patienten erforderlich. Eine antidiabetische Therapie wird gerade im Erwachsenenalter häufig erforderlich. Zur Mukolyse können inhalative Medikamente wie Dornase alpha oder hypertone Saline eingesetzt werden. Spezielle Physiotherapietechniken wie die autogene Drainage wurden zur Schleimmobilisierung bei CF entwickelt.

Die weltweit besten Langzeitergebnisse erzielen die dänischen CF-Zentren in Kopenhagen und Århus [10]. Neben einer besonders konsequenten und aggressiven CF-Therapie erfolgt eine strikte Trennung der CF-Patienten nach Besiedlungsstatus der Atemwege [11].

Auch in Mitteleuropa und in den USA führte die Intensivierung der konservativen Therapie zur kontinuierlichen Verbesserung der mittleren Lebenserwartung. Während englische CF-Patienten, die Ende der 40er-Jahre geboren wurden, nur zu 20% das erste Lebensjahr überlebten, wurden in den 60er-Jahren Geborene zu etwa 25% zumindest 16 Jahre alt [12]. Für adäquat behandelte, im 21. Jahrhundert geborene CF-Patienten wird inzwischen von einer Lebenserwartung von über 50 Jahren ausgegangen [13].

Derartige Zukunftschancen werden CF-Patienten ohne Anbindung an spezialisierte Ambulanzen vorenthalten. Dies zeigen Mahadeva et al. [14] aus dem Erwachsenen-CF-Zentrum in Manchester (UK) auf. Die Autoren untersuchten den Effekt einer Zentrumsanbindung bei 97 CF-Patienten (s. **Abb. 2a u. b**). Durchgehend seit der Kindheit in CF-Zentren betreute Patienten (Gruppe A) zeigten signifikant bessere Lungenfunktionswerte, einen besseren Ernährungszustand und bessere radiologische Parameter als Patienten mit intermittierender (Gruppe B) oder fehlender Anbindung an ein Zentrum (Gruppe C).

## Schlussfolgerung

Der Fallbericht unterstreicht die Notwendigkeit der Betreuung aller CF-Patienten im spezialisierten Zentrum. Durch konsequente Diagnostik und Therapie kann der Langzeitverlauf erheblich verbessert werden. Dies schließt auch vermeintlich mild betroffene CF-Patienten ein. Eine späte Diagnosestellung und der fehlende Zugang zu den heutigen Möglichkeiten der CF-Behand-

lung führen zu kritischen Verläufen, wie sie aus den Jahrzehnten vor Eröffnung der heutigen therapeutischen Möglichkeiten bekannt sind.

### Interessenkonflikte



Keine angegeben.

### Literatur

- 1 Mainz J, Hammer U, Rokahr C et al. Cystic Fibrosis in 65- and 67-year-old siblings. Clinical feature and nasal potential difference measurement in patients with genotypes F508del and 2789 + 5G → A. *Respiration* 2006; 73: 698 – 704
- 2 Kerem E. Atypical CF and CF related diseases. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7 Suppl 1: 144 – 146
- 3 Nährlich L. Durchführung und Interpretation des Schweißtests in deutschen Mukoviszidoseambulanzen. *Klin Pädiatr* 2007; 217: 1 – 5
- 4 Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. for the Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis* 2005; 4: 7 – 26
- 5 Doring G, Hoiby N Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2004; 3: 67 – 91
- 6 Littlewood JM. European cystic fibrosis society consensus on standards – a roadmap to „best care“. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 1 – 5
- 7 Ho SA, Lee TW, Denton M et al. Regimens for eradicating early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children do not promote antibiotic resistance in this organism. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 43 – 46
- 8 Ballmann M, Smaczny C (Hrsg). *CF-Manual*. 2. Aufl. Bremen, London, Boston: UNI-MED, 2008
- 9 Doering G, Conway SP, Heijerman HGM, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, Touw DJ for the Consensus Committee. CONSENSUS STATEMENT: Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000; 16: 749 – 767
- 10 Frederiksen B, Lannig S, Koch C, Høiby N. Improved survival in the Danish center-treated cystic fibrosis patients: results of aggressive treatment. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 153 – 158
- 11 Schewe D, Kappler M, Griese M. Instructions for infection control in outpatient care of patients with cystic fibrosis. *Eur J Med Res* 2005; 10: 345 – 351
- 12 Lewis PA, Morison S, Dodge JA et al. Survival estimates for adults with cystic fibrosis born in the United Kingdom between 1947 and 1967. The UK Cystic Fibrosis Survey Management Committee. *Thorax* 1999; 54: 420 – 422
- 13 Dodge JA, Lewis PA, Stanton M et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947 – 2003. *Eur Respir J* 2007; 29: 522 – 526
- 14 Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ* 1998; 316: 1771 – 1775