

Diplomarbeit

**Cystische Fibrose:
Diagnose bei Kindern und Leben mit cystischer Fibrose**

eingereicht von

Berina Makić

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz
Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie**

unter der Anleitung von:

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl

Graz, am 18.08.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 18.08.2022

Berina Makić eh.

Danksagungen

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Betreuer Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl für die unkomplizierte und professionelle Unterstützung und Betreuung meiner Diplomarbeit bedanken.

Besonderer Dank gilt meinem Vater und Bruder, die mir das Medizinstudium finanziell ermöglicht haben und in allen Entscheidungen emotional unterstützten.

Außerdem möchte ich mich noch bei meinem Freund Inas für seine Geduld, Unterstützung und Motivation in allen Momenten bedanken. Vielen Dank auch an meine Freundinnen Lejla, Dalila und Farah für die seelische Unterstützung und Motivation über die Dauer meines gesamten Studiums.

Inhaltsverzeichnis

<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	<i>ii</i>
<i>Danksagungen</i>	<i>iii</i>
<i>Inhaltsverzeichnis</i>	<i>iv</i>
<i>Abkürzungen und deren Erklärung</i>	<i>vi</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>vii</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>viii</i>
<i>Zusammenfassung</i>	<i>ix</i>
<i>Abstract</i>	<i>xi</i>
1 Einleitung	1
1.1 Definition	1
1.2 Epidemiologie	1
2 Pathogenese	2
2.1 Vererbung	2
2.2 Pathophysiologie	3
2.3 Genetik	4
3 Diagnostik der cystischen Fibrose	6
3.1 Klinisches Bild	6
3.2 Pränataldiagnostik	9
3.3 Neugeborenenenscreening	10
3.4 Schweißtest	14
3.5 Genetischer Mutationsnachweis	18
3.6 Elektrophysiologie	19
3.7 Diagnosestellung	20

4	<i>Klinische Organmanifestationen der CF</i>	20
4.1	Respirationstrakt	21
4.1.1	Pathophysiologie	21
4.1.2	Klinische Manifestation	22
4.1.3	Diagnostik der pulmonalen Beteiligung und pulmonalen Exazerbation	29
4.2	Pankreas	31
4.2.1	Pathophysiologie	31
4.2.2	Klinische Manifestation	32
4.2.3	Diagnose der exokriner Pankreasinsuffizienz und CFRD	33
4.3	Gastro-Intestinal-Trakt (GIT)	35
4.3.1	Pathophysiologie	36
4.3.2	Klinische Manifestation	36
4.3.3	Diagnose der gastrointestinalen Komplikationen bei CF	39
4.4	Leber und Gallenwege	40
4.4.1	Pathophysiologie	40
4.4.2	Klinische Manifestation	41
4.4.3	Diagnose der Leber- und Gallenwegeteilung bei CF	42
4.5	Andere Organsysteme	43
5	<i>Therapie</i>	44
5.1	Behandlung von Lungenerkrankungen und HNO-Beteiligung	45
5.2	Behandlung von Pankreasmanifestationen	47
5.3	Behandlung von GIT-Manifestationen	48
5.4	Behandlung von Leber- und Gallenwegemanifestation	49
6	<i>Leben mit CF</i>	49
7	<i>Literaturverzeichnis</i>	51

Abkürzungen und deren Erklärung

CF	Cystische Fibrose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator
i.d.R.	in der Regel
ATP	Adenosintriphosphat
DNA	Desoxyribonukleinsäure
SSW	Schwangerschaftswoche
IRT	Immunreaktives Trypsinogen
PAP	Pankreatitis assoziiertes Protein
MRSA	Multiresistenter Staphylococcus aureus
ABPA	Allergische bronchopulmonale Aspergillose
HNO	Hals-Nasen-Ohren
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
FEV1	Forcierte expiratorische Einsekundenkapazität
a.p.	anterior-posterior
CFRD	Cystische Fibrose related Diabetes
OGTT	Oraler Glukosetoleranz-Test
GIT	Gastrointestinaltrakt
DD	Differentialdiagnose
DIOS	Distales intestinales Obstruktionssyndrom
GERD	Gastroösophageale Reflux Krankheit
CBAVD	Kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens
KG	Körpergewicht
UDCA	Ursodeoxycholsäure

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vererbungsmöglichkeiten der cystischen Fibrose (3)	2
Abbildung 2: CFTR schematische Darstellung (12)	4
Abbildung 3: geographische Verteilung der DeltaF508-Mutation (19)	6
Abbildung 4: Abdomen-Röntgen Ileus (46) Abbildung 5: Rektumprolaps (47)	7
Abbildung 6: Thorax-Röntgen – Lungenüberblähung (48).....	8
Abbildung 7: Verbreitung des CF-Neugeborenen Screenings; Stand 2020 (58).....	11
Abbildung 8: verschiedene Protokolle zum Neugeborenen Screening auf CF (58)	14
Abbildung 9: klinische Organmanifestation der CF (20)	20
Abbildung 10: Trommelschlägerfinger und Uhrglasnägel bei CF (1)	24
Abbildung 11: Lokalisation der Bauchschmerzen bei Patient*innen mit CF (111).....	36
Abbildung 12: Altersverteilung der GIT-Komplikationen bei CF (105)	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweißtest – Beurteilung des Chlorid-Wertes (75)	16
Tabelle 2: Differentialdiagnosen von erhöhten Schweiß-Elektrolyten-Konzentrationen (73)	18
Tabelle 3: Klinische respiratorische Manifestation der CF (24)	22
Tabelle 4: Auswertung von OGTT bei CF (104)	35
Tabelle 5: GIT-Manifestationen der cystischen Fibrose (23).....	37
Tabelle 6: Komplikationen der Leber und Gallenwege bei CF (23)	41

Zusammenfassung

Cystische Fibrose, auch Mukoviszidose genannt, ist eine selten vorkommende erbliche Stoffwechselerkrankung, die autosomal-rezessiv vererbt wird. Sie ist die häufigste unheilbare Stoffwechselerkrankung in Europa mit einer Inzidenz von 1:3500 in Österreich. Obwohl die Krankheit letal verläuft und lebenslimitierend ist, konnte der Anstieg der Lebenserwartung durch neue Erkenntnisse und Therapieansätze erreicht werden. Aktuell liegt die mittlere Lebenserwartung bei 55 Jahren. Die Krankheit wird durch Mutationen im CFTR-Gen verursacht, welche die Störung der Chlorid-Sekretion in den Epithelzellen mit dem daraus resultierenden zähen, hochviskösen Schleim bewirken. Aktuell sind mehr als 2000 CFTR-Mutationen bekannt. Ca. 20% der Bevölkerung sind die gesunden CF-Heterozygoten-Träger*innen. Die CFTR-Störung betrifft u.a. Schweißdrüsen, Lungen, Nasenschleimhaut, Pankreas, Darm, Leber, Gallengänge und Genitaltrakt, wobei Lungen und Pankreas am häufigsten betroffen sind. Das Neugeborenencreening auf CF besteht in Österreich seit 1997. Durch die Einführung des Neugeborenencreenings kann die CF vor dem Auftreten der klinischen Symptome früh entdeckt werden. Die Diagnosesicherung erfolgt mit dem Schweißtest und anschließender DNA-Mutationsanalyse. Aufgrund der Frühdiagnose kann der Krankheitsverlauf besser beobachtet und kontrolliert werden und die notwendigen Therapieansätze erfolgen. Da die Lungenmanifestation der CF mit hoher Morbidität und Mortalität assoziiert ist, stehen die Therapieansätze für die Vorbeugung bzw. Verlangsamung der Lungenverschlechterung im Vordergrund, sowie die Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz, um die altersentsprechende regelrechte Entwicklung zu gewährleisten. Mit der Zunahme der Lebenserwartung nehmen auch die Erkrankungen der anderen Organsysteme zu.

Fragestellung:

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist ein Überblick zu dem Thema zu bekommen, mit dem Schwerpunkt auf die Diagnosestellung und Auftreten möglicher Komplikationen bei Kindern und Jugendlichen. Zusätzlich wurde auf Pathophysiologie, Therapieansätze und Herausforderungen durch Leben mit CF eingegangen.

Methoden:

Hierbei handelt es sich um eine Literaturlarbeit. Die Literaturrecherche umfasst die Kenntnisse aus Lehrbüchern, Publikationen, Studien, Fachzeitschriften und aktuell geltenden Leitlinien und erfolgte mittels elektronischer Datenbanken wie PubMed, UpToDate, Google Scholar, Thieme-e-Ref.

Schlussfolgerung:

Vor der Einführung des Neugeborenencreenings auf CF wurde die Erkrankung anhand von klinischen Beschwerden diagnostiziert. Die Kenntnisse über klinische Symptome, mögliche Komplikationen und deren Diagnostik helfen, den Krankheitsverlauf zu beobachten und kontrollieren, womit die Lebensqualität und Lebenserwartung signifikant erhöht werden können.

Abstract

Cystic fibrosis or the mucoviscidosis is a rare hereditary autosomal recessive metabolic disease. It is the most common incurable metabolic disease in Europe, with an incidence of 1:3500 in Austria only. Although the disease itself is lethal and life-limiting, the increase in life expectancy has been achieved through new medical findings und therapeutic approaches. The average life expectancy in the last couple of years grew to the age of 55. The disease is caused by mutations in the CFTR gene, which disrupt chloride secretion in epithelial cells, resulting in thick and highly viscous mucus. More than 2000 CFTR mutations have momentarily been described. About 20% of the population are healthy CF heterozygous carriers. CFTR disorders affect the sweat glands, lungs, nasal mucosa, pancreas, intestines, liver, bile ducts and genital tract among others, with the lungs and pancreas being most affected. Newborn screening for CF is being conducted in Austria since 1997. With the implementation of newborn screening, CF can be detected early, even before clinical symptoms seem to appear. The diagnosis is confirmed by the sweat test and subsequent DNA mutation analysis. Due to the early diagnosis, the course of the disease can be better observed and controlled, so that the necessary therapeutic approaches can be taken. Since the pulmonary manifestation of CF is being associated with high morbidity and mortality, the focus is set on the therapeutic approaches to prevent and slow down the deterioration of the lungs, together with the therapy for exocrine pancreatic insufficiency in order to ensure proper and age-appropriate development. With the increase in life expectancy, medical conditions of other organ systems also happen to increase.

Problem:

The aim of this thesis is to present an overview of the topic, with a focus on the diagnosis and occurrence of possible complications in children and adolescents. In addition, the pathophysiology, therapeutic approaches, and challenges of living with CF were discussed.

Methods:

This is a literature work. The literature research includes the knowledge from textbooks, publications, studies, journals, and currently applicable guidelines. It was carried out using electronic databases such as PubMed, UpToDate, Google Scholar, Thieme-e-Ref.

Conclusion:

Before the implementation of newborn screening for CF, the disease was diagnosed based on the clinical symptoms. Knowledge of clinical symptoms, possible complications and their diagnostics help to observe and control the course of the disease, which can significantly increase quality of life and life expectancy.

1 Einleitung

1.1 Definition

Cystische Fibrose oder Mukoviszidose ist eine genetische Erkrankung aus der Gruppe der Stoffwechselstörungen. Die Störung betrifft die exokrinen Drüsen mit Produktion eines zähen Sekrets, wobei vorwiegend Atemwege und Verdauungstrakt beteiligt sind. (1) Der Name Mukoviszidose leitet sich von Mucus (Schleim) und viscidus (zäh, klebrig) her. (21) Cystische Fibrose ist eine multisystemische Krankheit, die durch Mutation des CFTR-Gens verursacht wird. Das Gen kodiert CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) für den Anionen-Kanal der Zellmembran. (2)

Typische Manifestationen sind Mekoniumileus unmittelbar nach der Geburt, häufige Infektionen der Lunge, eine Gedeihstörung bei exokriner Pankreasinsuffizienz. Als sekundäre Erkrankungen entstehen im Verlauf Diabetes mellitus und Osteoporose. Die anderen Organe, wie Leber und Gallenwege, männliche Geschlechtsorgane und die oberen Atemwege sind auch oft mitbetroffen. (3)

1.2 Epidemiologie

Cystische Fibrose ist die häufigste unheilbare Stoffwechselerkrankung in Mitteleuropa. Sie zählt aber mit einer Prävalenz von 1 zu 3500 pro Lebendgeborenen zu den seltenen Erkrankungen. In der österreichischen Bevölkerung ist CF die häufigste Erbkrankheit. Jede 20. Person im Land ist Merkmalsträger*in. Pro Jahr kommen in Österreich etwa 22-25 Kinder mit CF zur Welt, das entspricht einer Inzidenz von 1:3500. (4) In Europa hat Irland die höchste Inzidenz mit 1:1400. (12)

In Abhängigkeit vom ethnischen Ursprung der Bevölkerung ist auch die Häufigkeit der Erkrankung unterschiedlich: in der asiatischen Population beträgt die Erkrankungshäufigkeit 1:100.000 und in der afrikanisch-amerikanischen Bevölkerung 1:17.000. (6)

Alter bei der Diagnosestellung ist in der Regel postnatal im Rahmen des Neugeborenen Screenings im ersten Lebensmonat oder im Kleinkindalter. Seltener (ca. 5%) erfolgt die Diagnosestellung im Jugendalter: >18. Lebensjahr. In dem Fall liegt i.d.R. eine Mutation mit CFTR-Restaktivität vor, welche mit einer leichteren Ausprägung und einer besseren Prognose einhergeht. Die Krankheit betrifft etwa gleich Mädchen und Buben. (6) Die mittlere Lebenserwartung eines Neugeborenen mit CF ist heute bei 55 Jahren. Aktuell sind >50% der Patient*innen mit CF älter als 18 Jahre. In den 90er Jahren waren max. 30%

der Patient*innen mit CF älter als 18 Jahre, was zeigt, dass die Lebenserwartung im stetigen Anstieg ist. Dies ist vor allem der Forschung im Bereich der CF zu verdanken, wodurch neuartige Erkenntnisse und neuartige Therapieansätze ermöglicht werden. (6)

2 Pathogenese

2.1 Vererbung

Cystische Fibrose wird autosomal-rezessiv vererbt: das Kind erbt das veränderte Gen von beiden Eltern, die beide Merkmalsträger*innen sind, meist ohne es zu wissen. Das CFTR-Gen wurde im Jahr 1989 auf dem langen Arm des Chromosoms 7 lokalisiert. Durch die Mutation des CFTR-Gens wird die cystische Fibrose ausgelöst. Aktuell sind mehr als 2000 Veränderungen dieses Gens bekannt. Jede 20. Person in Mitteleuropa dürfte Träger*in eines defekten CFTR-Gens sein, ohne selbst an CF zu erkranken. Die Wahrscheinlichkeit für zwei CF-Heterozygote, ein Kind mit homozygoter CFTR-Mutation zu bekommen, liegt bei 25%. (3)

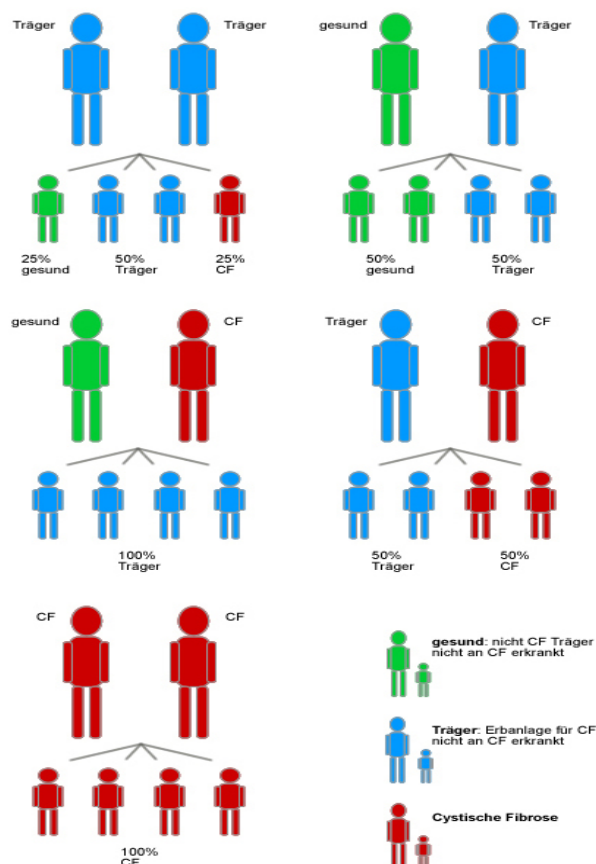


Abbildung 1: Vererbungsmöglichkeiten der cystischen Fibrose (3)

2.2 Pathophysiologie

Im Jahr 1985 zeigten Analysen bei CF-Familien, dass das CF-Gen auf dem langen Arm von Chromosom 7 in der Region 7q31 liegt. Diese ungefähre Lokalisierung des Genorts führte später im Jahr 1989 zur Entdeckung der Isolation des für die Manifestation von CF verantwortlichen Gens von drei großen Forschergruppen F. Collins, L.C. Tsui und J. Riordan. (6)

Das CFTR-Gen kodiert für den gleichnamigen Anionen-Kanal CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator). Der CFTR des Gesunden besteht aus 1480 Aminosäuren, die zwölf Transmembrandomänen, zwei Nukleotidbindungsdomänen (NBD1, NBD2) und eine Regulatordomäne bilden. CFTR wird an Regulatordomäne durch cAMP-abhängige Proteinkinase A reguliert. CFTR ist ein Chloridkanal, der sich bei erhöhter cAMP-Konzentration öffnet und somit den passiven Durchtritt von Chlorid und Bikarbonat durch die Zellmembran ermöglicht. Die Freisetzung von Chlorid und Bikarbonat ist von passivem Einstrom vom Wasser gefolgt. Zusätzlich wird ATP und NBD1 gebunden. CFTR hemmt auch bestimmte Na⁺-Kanäle (Typ ENaC). CFTR befindet sich in den apikalen Membranschnitten von Epithelzellen und reguliert die Menge und Zusammensetzung der Sekretion u.a. in Lunge, Pankreas, Leber, Gallengänge, Darm, Genitaltrakt, Nasenschleimhaut und Schweißdrüsen.

Bei Patient*innen mit CF ist durch Gendefekt der CFTR-Kanal gestört. Dadurch folgt eine unzureichende Chlorid-Sekretion. Der Chlorid-Kanal ist nicht mehr fähig, Chlorid- und Bikarbonat-Ionen aus der Zelle zu transportieren. Als Folge kommt es zu einer erhöhten Resorption von Natrium und Wasser in die Zelle, zum Ausgleich der Salzkonzentration. Der Flüssigkeitsfilm außerhalb der Zelle wird dadurch trockener, sodass in den Ausführungsgängen der Drüsen ein zähflüssiges, hochvisköses Sekret entsteht. Im Verlauf kommt es zu Verstopfungen der Ausführungsgänge, rezidivierenden Entzündungen der Drüsengänge und des umliegenden Gewebes und anschließend zur Organzerstörung und zum Funktionsverlust (1, 7, 8, 9, 10).

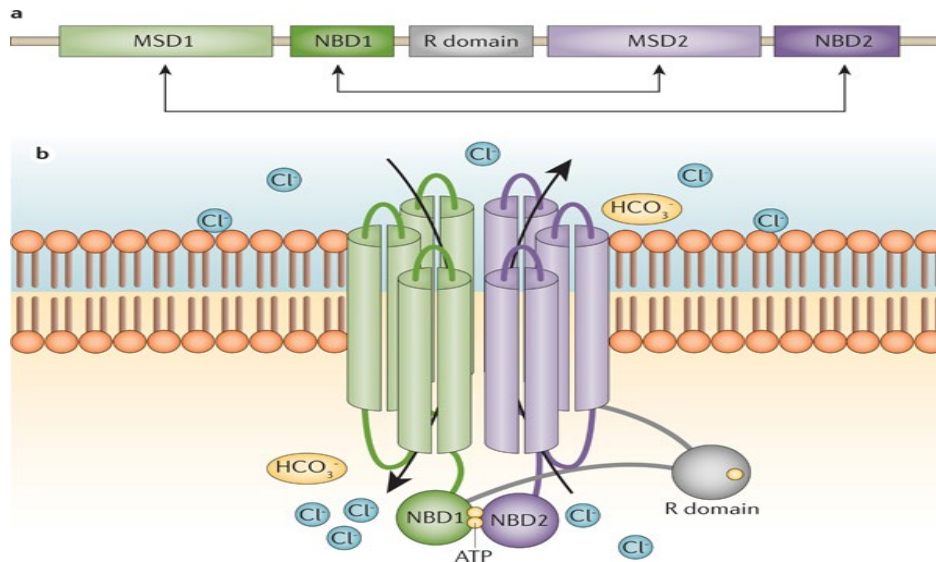


Abbildung 2: CFTR schematische Darstellung (12)

2.3 Genetik

Heute gibt es mehr als 2000 Mutationen des CFTR-Gens, die für die Auslösung der cystischen Fibrose eine Rolle spielen (11). Im CFTR-Gen kommen sämtliche Formen von Punktmutationen, Minideletionen und -Insertionen, sowie wenige größere Deletionen vor, wobei Missense-Mutationen am häufigsten sind. (7, 17)

Die krankheitsauslösenden CFTR-Defekte werden in 6 Mutationsklassen eingeteilt, worauf auch die gezielten CFTR-Therapieansätze zurückzuführen sind (14, 15, 16, 20):

1. Mutationsklasse I (22% der Patient*innen mit CF):

Molekularer Defekt: defekte mRNA führt zur fehlenden Proteinsynthese des CFTR-Proteins

Klinischer Effekt: kein CFTR-Protein erreicht die Zelloberfläche, was als Folge hat, dass Chlorid-Transport nicht möglich ist

Beispiele: GlyS42X, Trp1282X, G542X, W1282X

2. Mutationsklasse II (88% der Patient*innen mit CF):

Molekularer Defekt: gestörte Reifung und vorzeitiger enzymatischer Proteinabbau

Klinischer Effekt: kein/wenig CFTR-Protein erreicht die Zelloberfläche, was anschließend zum gestörten Chlorid-Transport führt

Beispiele: Phe508del, N1303K, Asn1303Lys, Ala561Glu

Mutation DeltaF508 ist die häufigste Mutation weltweit – es handelt sich um eine Deletion von 3 Basenpaaren im CFTR-Gen mit Auslassung der Aminosäure Phenylalanin an Position 508 (im Exon 10) des CFTR-Proteins. Es kommt zur

Fehlhaftung des CFTR-Proteins und daraus entsteht verminderte Anzahl an Chlorid-Kanälen, deren Funktion beeinträchtigt ist

3. Mutationsklasse III (6% der Patient*innen mit CF):

Molekularer Defekt: Regulations- und Aktivierbarkeitsstörung des CFTR-Ionenkanals

Klinischer Effekt: dies führt zur Öffnungsstörung des Chlorid-Kanals, was als Folge hat, dass Chlorid nicht korrekt transportiert werden kann

Beispiele: z.B. Gly551Asp, Ser549Arg, Gly1349Asp

Eine der häufigen Mutationen ist Mutation G551D – es handelt sich um den Austausch der Aminosäure Glycin durch Aspartat in Position 551 des CFTR-Proteins. Dabei kommt es zur verminderten ATP-Bindung des CFTR-Proteins, was zur Öffnungsstörung des Chlorid-Kanals führt.

4. Mutationsklasse IV (6% der Patient*innen mit CF):

Molekularer Defekt: verminderte Leitfähigkeit des CFTR-Ionenkanals

Klinischer Effekt: es kommt zum reduzierten Chlorid-Ionen-Fluss, der Chlorid-Transport ist beeinträchtigt

Beispiele: Arg117His, Arg332Trp, Ala455Glu

5. Mutationsklasse V (5% der Patient*innen mit CF):

Molekularer Defekt: reduzierte Proteinsynthese des CFTR-Proteins

Klinischer Effekt: dies führt zur reduzierten Anzahl der funktionierenden Chlorid-Kanäle, sodass ein geringer Chlorid-Transport möglich ist

Beispiele: 3272-26A->G, 3849+10kg C->T

6. Mutationsklasse VI (5% der Patient*innen mit CF):

Molekularer Defekt: verringerte Stabilität des CFTR-Proteins

Klinischer Effekt: vermehrter Abbau in der Plasmamembran

Beispiele: c.120del123, rPhe580del

Die Mutationsklassen I und II können auch als Minimalfunktionsmutationen bezeichnet werden, da bei ihnen eine sehr minimale Funktion des CFTR nachweisbar ist. Die Mutationsklassen IV, V und VI können auch als Restfunktionsmutationen bezeichnet werden, da bei ihnen noch eine gewisse CFTR-Funktion vorliegt. (15)

Eine andere Aufteilung der Mutationsklassen kann anhand Veränderung der Menge der CFTR-Kanäle oder Veränderung der Funktion der CFTR-Kanäle erfolgen: Mutationsklassen I, II, V und VI berühren auf Veränderungen der Menge der CFTR-Kanäle auf der

Zelloberfläche, während die Mutationsklassen III und IV durch die Veränderung der Funktion der CFTR-Kanäle auf der Zelloberfläche entstehen. (20)

Die häufigste Mutation des CF-verursachenden CFTR-Gens ist DeltaF508 Mutation, mit Häufigkeit von 100% in Dänemark und 20% in der Türkei, in den Rest des Europas ca. 70%. Andere häufige Mutationen des CFTR-Gens in Europa sind: G542X, N1303K und G551D. Mutationen G542X und N1303K sind am häufigsten in mediterranischen Ländern. (18)

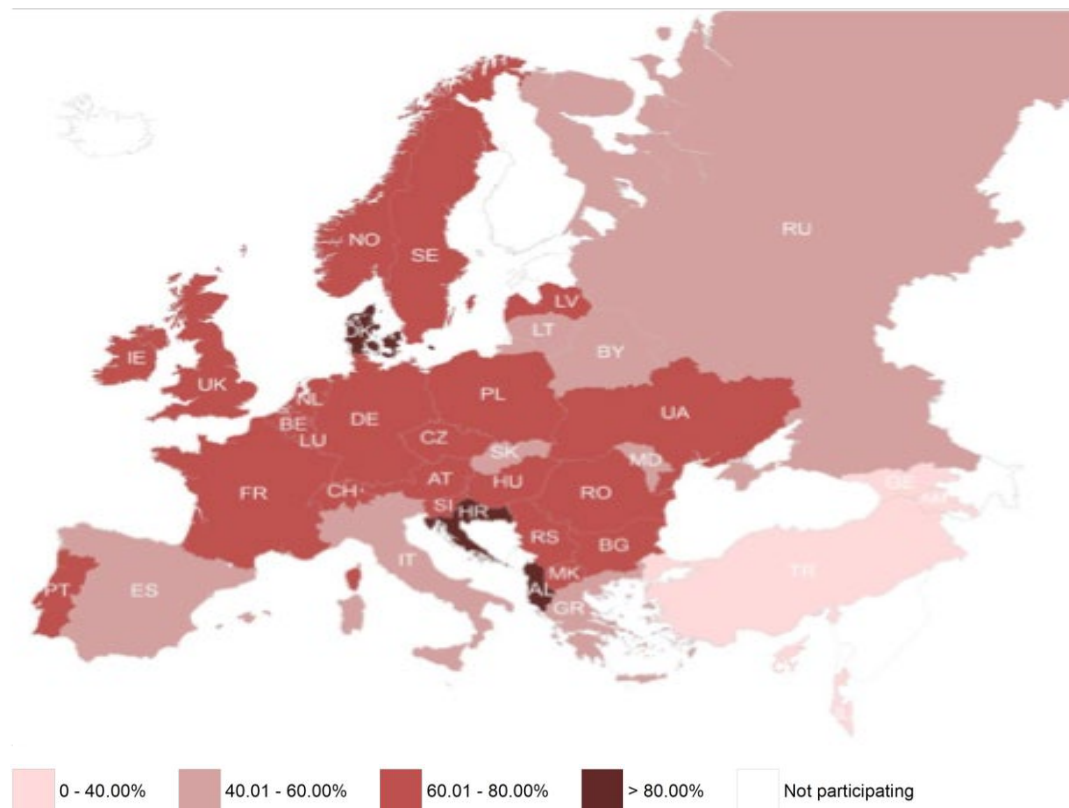


Abbildung 3: geographische Verteilung der DeltaF508-Mutation (19)

3 Diagnostik der cystischen Fibrose

3.1 Klinisches Bild

Vor der Einführung des Neugeborenencreenings auf cystische Fibrose waren die klinischen Zeichen hinführend zur weiteren Diagnostik. In Abhängigkeit vom Alter der Patient*innen unterscheiden sich auch die klinischen Zeichen der CF. (45)

In Neugeborenen-Periode kommen Mekoniumileus und Atemwegserkrankungen als häufige Symptome der CF vor. Etwas seltener kommen Ikterus prolongatus, Rektumprolaps und Elektrolytstörungen vor. Bei Jungen treten selten skrotale Kalzifikationen auf, die gelbgrünlich sind und paratestikulär zu tasten sind. Mekoniumileus ist pathognomonisches

Zeichen für die CF, der direkt postpartal oder in den ersten Lebenstagen auftritt. (1, 45) Die häufigste Ursache für Mekoniumileus in mehr als 90% aller Fälle ist CF mit Pankreasfibrose. (47) In der pränatalen Ultraschall Diagnostik lassen sich echoreiche Massen mit Eindickung des Stuhls nachweisen, was auf Mekoniumileus hinweist. (46) Postnatal erfolgt die radiologische Diagnostik mittels Abdomenleerröntgen. (Abbildung 4) Durch zähe Stuhlmassen kommt Rektumprolaps im Kindesalter fast nur bei der Mukoviszidose vor. (1)

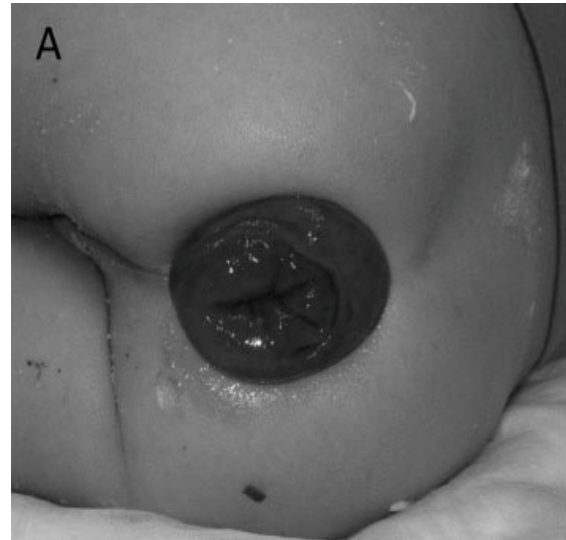
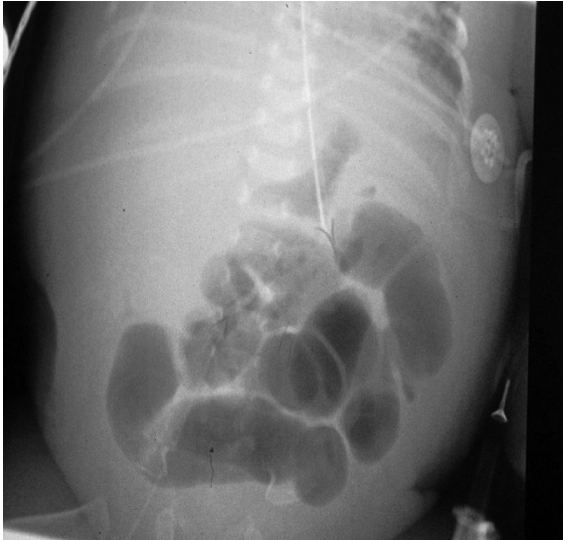


Abbildung 4: Abdomen-Röntgen Ileus (46) Abbildung 5: Rektumprolaps (47)

In der Säuglings-Periode kommen als Hinweise für CF Gedeihstörung, Steatorrhö und rezidivierende respiratorische Erkrankungen vor. Unter Gedeihstörung versteht man die Entwicklungsstörung, mit mangelndem Wachstum und zurückbleibender Gewichtsentwicklung. Die Gedeihstörung ist das häufigste Frühsymptom der CF, wenn kein Mekoniumileus vorliegt. Aufgrund von Pankreasinsuffizienz haben die betroffenen Kinder oft voluminöse, schlecht riechende, fettig glänzende Stühle. Normales Stuhlvolumen von Säuglingen beträgt 5-10g Stuhl pro kg Körpergewicht -> Stuhlvolumina >10g/kgKG werden als Durchfall bezeichnet. Unter Steatorrhö versteht man die vermehrte Ausscheidung von Lipiden im Stuhl, besonders von Triglyceriden. Bei einer Steatorrhö kommt es zu Vitaminmangel: Vitamine A, D, E und K. Bei Vitamin-A-Mangel kommt es zum erhöhten Hirndruck mit vorgewölbten Fontanellen. Vitamin-E-Mangel kann zu einer hämolytischen Anämie führen. Bei Vitamin-K-Mangel treten Blutungen auf, wie Petechien, aber auch schwere zerebrale Blutungen. Rezidivierende respiratorische Erkrankungen mit chronischem Husten: trocken oder mit Sputum, rezidivierende Bronchitiden, persistierende gering ausgeprägte subkostale Einziehungen sind Hinweiszeichen für die CF.

Lungenphysiologisch besteht bei vielen Säuglingen eine pulmonale Überblähung, welche klinisch oft lange verborgen sein kann. (15, 45)



Abbildung 6: Thorax-Röntgen – Lungenüberblähung (48)

Im Kleinkind- und Schulalter treten pulmonale und gastrointestinale Symptome der CF auf. Beim Vorhandensein von Nasenpolypen oder rezidivierenden Sinusitiden in diesem Alter ist eine weitere Abklärung notwendig, um CF auszuschließen. (45)

Im jugendlichen- und erwachsenen Alter, bei Männern und Fehlen des Vas deferens liegt in 70% der Fälle eine CFTR-Mutation vor. (45) Bei milden CFTR-Mutationen können Betroffene lange keine oder wenig ausgeprägte Beschwerden haben. (1)

Folgende klinische Beschwerden können für eine CF sprechen und daher ist eine Diagnostik auf CF immer durchzuführen (75):

Pulmonale Beschwerden:

- Chronischer Husten mit Dauer länger als 3 Monate und/oder Sputumproduktion und/oder pfeifendes Atemgeräusch und/oder Trommelschlägelfinger
- Persistierende pathologische Bildgebungsbefunde (z.B. Bronchiektasien / Atelektasen / Infiltrate / Überblähung)
- Persistierender Nachweis von Staphylokokkus aureus / Haemophilus influenzae / Pseudomonas aeruginosa / Burkholderia cepacia – Komplex in Atemwegssekreten
- Beidseitige, chronische Rhinosinusitis mit/ohne Nasenpolypen mit häufigen Exazerbationen im Kindes- und Jugendalter.

Gastrointestinale Beschwerden:

- Exokrine Pankreasinsuffizienz bei Kindern, akut rezidivierende und/oder chronische Pankreatitis
- Pränatal echogener Darm im Ultraschall, Mekoniumileus, Mekoniumpropfsyndrom, Rektumprolaps, Distal intestinales Obstruktionssyndrom
- Chronische Lebererkrankung, insbesondere bei klinischem oder histologischem Nachweis einer fokal biliären oder multilobulären Zirrhose und/oder portaler Hypertension, Cholelithiasis ohne hämatologische Erkrankung, verlängerter Neugeborenenikterus
- Ernährungsstatus: Dystrophie, Hypoproteinämie und Ödeme, Komplikationen aufgrund eines Mangels an fettlöslichen Vitaminen und/oder Zink

Salzverlustsyndrom: hypochlorämische Alkalose ohne Erbrechen bei Kindern

Genitale Erkrankungen: obstruktive Azoospermie

3.2 Pränataldiagnostik

Durchführung der pränatalen Diagnostik zur Sicherung der CF ist in Familien mit erhöhtem Risiko für CF-Vorkommen indiziert. Dazu zählen CF-Betroffene, Geschwister von Patient*innen mit CF und Familien, bei denen schon ein Kind mit CF zur Welt gekommen ist. Bei Patient*innen mit CF und zufälliger Partnerauswahl liegt das Risiko für ein Kind mit CF bei 2-2,5%. Bei Geschwistern von Patient*innen mit CF, die CF-Gen Träger*innen sind und mit zufälliger Partnerauswahl liegt das Risiko für ein Kind mit CF bei ca. 1%. In beiden diesen Fällen ist zuerst ein Heterozygoten-Test auf CF von Partner*in empfohlen und erst wenn eine Mutation des CF-auslösenden Gens vorliegt, ist die pränatale Diagnostik indiziert. Im Falle von negativem Partnerbefund findet sich kein erhöhtes Risiko für ein Kind mit CF im Vergleich zu Allgemeinbevölkerung und somit keine Indikation für die Durchführung der pränatalen Diagnostik. (45)

Weitere Indikation für die Pränataldiagnostik ist auffälliger Ultraschallbefund mit echoreichem Darm in der Schwangerschaftsuntersuchung. Echoreicher Darm entsteht durch zähes Sekret und Eindickung des Stuhls, wodurch sonographisch Zeichen der CF nachgewiesen werden können. (51) Auch in diesem Fall ist zuerst eine Testung der Eltern auf CF-Heterozygotie empfohlen und erst bei der nachgewiesenen CF-Gen-Heterozygotie eine pränatale Diagnostik indiziert. (45)

Pränatale Diagnostik der CF umfasst ein invasives Verfahren, welches auch kleines Risiko von 0,5-1% für den Abortus hat. (49, 50) Dazu zählen Amniozentese und

Chorionzottenbiopsie. Bei der Amniozentese handelt es sich um eine transabdominale Punktion der Fruchtblase zur Gewinnung des Fruchtwassers. Fötale Zellen werden für 2-3 Wochen kultiviert und aus denen kann man DNA isolieren und gezielte Analyse auf CF-Gen durchführen. Diese Untersuchung kann ab der 15. Schwangerschaftswoche stattfinden. Die Chorionzottenbiopsie erfolgt entweder transzervikal oder transabdominal und dient zur Gewinnung des kindlichen Erbmaterials, aus dem DNA isoliert und auf CF-Gen-Mutationen untersucht werden kann. Diese Untersuchung kann in der 10-11. Schwangerschaftswoche erfolgen. Risiko für Abortus ist bei beiden Methoden ungefähr gleich. Der Vorteil der Chorionzottenbiopsie ist, dass die Untersuchung früher erfolgen kann und das Ergebnis schon nach 2-5 Tagen vorliegt, während bei der Amniozentese das Ergebnis erst 2-3 Wochen nach der Durchführung vorliegt (rund 20. SSW). Deshalb ist die Chorionzottenbiopsie im Rahmen der pränatalen CF Diagnostik zu bevorzugen. (45, 52)

Diagnostik auf CF in der Schwangerschaft kann einerseits als Vorbereitung auf Geburt eines betroffenen Kindes beitragen oder zum Schwangerschaftsabbruch führen. Deshalb ist eine Beratung der Eltern durch erfahrene Ärzte wichtig. (50)

3.3 Neugeborenencreening

Neugeborene werden nach der Geburt in der ersten Lebenswoche auf angeborene Stoffwechselstörungen incl. cystische Fibrose untersucht. Beim auffälligen Ergebnis gibt es Indikation für die weitere Diagnostik (Schweißtest) zur Sicherung der Diagnose. Beim frühen Nachweis der Diagnose kann frühzeitig die notwendige Therapie begonnen werden und damit zur Verbesserung des Krankheitsverlaufs und körperlicher Entwicklung führen. (53, 57)

Seit 1997 erfolgt bei allen neugeborenen Kindern in Österreich Neugeborenencreening auf cystische Fibrose, welches freiwillig erfolgt. Neugeborenencreenings laufen in Österreich zentral im Labor an Medizinischer Universität Wien an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Wien mit ca. 85000 Neugeborenen im Jahr. (54, 55, 59) Außerdem besteht Neugeborenencreening auf CF auch in der Schweiz, Deutschland, England, Schottland, Irland, Polen und Frankreich. (55,56) Abbildung 7 zeigt die Verbreitung des CF-Neugeborenencreenings. (58)

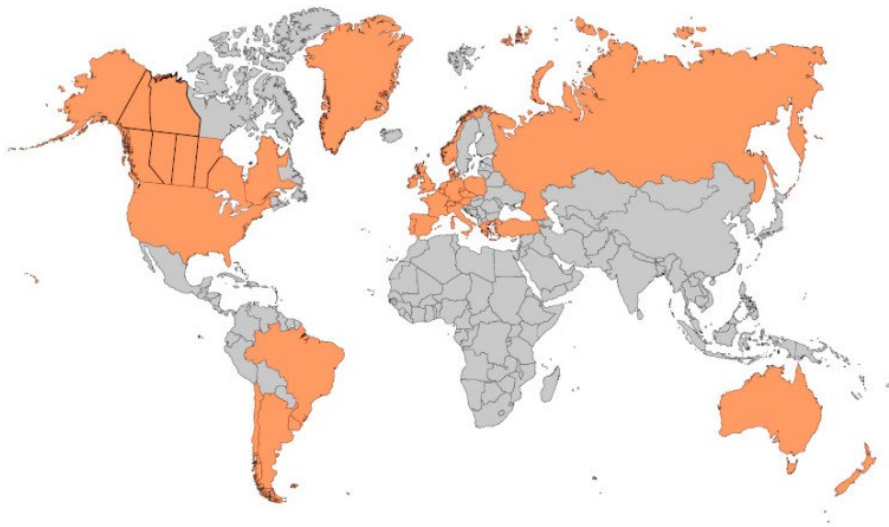


Abbildung 7: Verbreitung des CF-Neugeborenen Screenings; Stand 2020 (58)

Die Kriterien, die Einführung des Neugeborenen Screenings auf CF rechtfertigen sind: häufigste autosomal-rezessiv vererbte angeborene Stoffwechselerkrankung, Häufigkeit der gesunden CF-Gen-Träger*innen beträgt 1:25, sehr unterschiedliche klinische Ausprägung, schwere Belastung für Betroffene und Familie, viele therapeutische Behandlungen mit positiven Auswirkungen auf Krankheitsverlauf, ohne entsprechende Therapie würden viele Patient*innen im Kindesalter versterben. Jedoch gibt es in einigen Ländern noch kein Neugeborenen Screening auf CF und einige Argumente, die dagegen sprechen sind: das Fehlen umfassender Daten, ob Früherkennung und -therapie die Prognose verbessert, negative v.a. psychosoziale Auswirkungen für die Betroffene und Angehörige, niedrige Sensitivität mit späterer Wiederholung der Blutuntersuchung, keine kausale Therapie der Erkrankungsheilung. (54, 58)

Aktuelle Methoden des Neugeborenen Screenings auf CF sind IRT-(Immunreaktives Trypsinogen)-Test, Kombination mit PAP (Pankreatitis-assoziiertes Protein)-Test und Kombination mit molekulargenetischen Untersuchungen des CF-Gens – DNA-Analyse. (54, 59)

IRT-(Immunreaktives Trypsinogen) Test wurde im Jahr 1979 von Crossley beschrieben. Daraufhin im Jahr 1981 erfolgte in Neuseeland und Teilen Australiens erstmals ein Neugeborenen Screening auf cystische Fibrose. (64) Der Test beruht auf den Nachweis erhöhter Trypsinogen-Werte im Serum der Neugeborenen mit CF. Trypsinogen ist eine inaktive von Pankreas sezernierte Vorstufe des proteolytischen Enzyms Trypsin. Bei Obstruktion der Pankreasausführungsgänge kommt es zur Stauung von Trypsinogen und von Pankreas gelangt Trypsinogen in das Blut, wenn Pankreasgewebe noch (teilweise)

funktioniert. Bei fortgeschrittener Erkrankung, progredienter Pankreasdysfunktion und mit Zunahme des Alters nimmt der initial erhöhte Trypsinogen-Wert kontinuierlich ab. Deshalb ist der IRT-Test nur innerhalb der ersten zwei Lebensmonaten aussagekräftig und sinnvoll. Bei benignen transitorischen Hypertrypsinogenämie des Neugeborenen normalisieren sich die Trypsinogen-Werte innerhalb der ersten Lebenswochen. Bei Patient*innen mit CF bleiben sie für zumindest 2 Monate deutlich erhöht. Um die falsch-positiven Ergebnisse zu vermeiden, erfolgt deshalb der IRT-Test in zwei Stufen. Die erste Blutabnahme erfolgt zwischen dem 3. und 6. Lebenstag. Bei erhöhtem Nachweis von Trypsinogen erfolgt die zweite Blutabnahme (2. IRT) in der 4-6. Lebenswoche, bzw. nach 21 Tagen. Bei neuerlich erhöhtem Trypsinogen im Serum wird die weiterführende Diagnostik – Schweißtest veranlasst. (54, 61) Die Ausnahme besteht bei Kindern mit einem Mekoniumileus als Neugeborene. Bei denen können die Trypsinogen-Werte der Bauchspeicheldrüse zum Zeitpunkt der Geburt bereits wieder normalisiert sein, sodass Neugeborenencreening auf CF falsch-negativ sein kann. Der Grund dafür ist, dass bei fehlender oraler Nahrungszufuhr die Pankreasstimulation fehlt und damit keine Erhöhung der Trypsinogen-Werte entsteht. Daher sollte bei allen mit Mekoniumileus geborenen Kindern weitere Diagnostik durchgeführt werden, entweder Schweißtest oder genetische Untersuchung. (62) Die Bestimmung von immunreaktiven Trypsinogen kann bis zum 28. Lebenstag erfolgen. Beurteilung des IRT-Tests: IRT <99,0 Perzentile bedeutet negatives Screening, bei klinisch unauffälligem Kind ist keine weitere Diagnostik notwendig. Bei IRT >99,0 Perzentile ist ein erneuter IRT-Test nach 21 Tagen erforderlich. Wenn der neue IRT-Test wieder IRT von >99,0 Perzentile zeigt, ist das Neugeborenencreening auf CF positiv. (63) Die diagnostische Sensitivität des zweistufigen IRT-Tests liegt zwischen 89 und 95%. (60) Einige Nachteile von zweistufigem IRT-Test sind: eine ausreichend hohe Sensitivität kann zum Preis einer geringen Spezifität erreicht werden (hohe Zahl falsch-positiver Ergebnisse), aufwendige Methode aufgrund von zwei Blutabnahmen, die endgültigen Ergebnisse liegen nach 4-6 Wochen vor. (54) Jedoch ist IRT-Test mit erhöhten Trypsinogen-Werten nicht CF-spezifisch. Mögliche Ursachen für falsch-negative Testergebnisse sind: Neugeborene mit Mekoniumileus, später Abnahmezeitpunkt des Tests, pankreasinsuffiziente Patienten (IRT normwertig), fehlende enterale Ernährung zum Zeitpunkt der Testung (exokrine Pankreasfunktion wird dadurch nicht ausreichend stimuliert, IRT normwertig), intrauterine Zerstörung des Pankreasgewebes. Positiver IRT-Test kommt vor, auch ohne CF. Es handelt sich dann um falsch-positive Testergebnisse. Die Ursachen dafür können sein: perinataler Stress, niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit. (64, 65) Es bestehen viele

unterschiedlichen Protokolle für Durchführung des Neugeborenen Screenings auf CF in verschiedenen Ländern. In Österreich verwendet man ein IRT-IRT Protokoll, in der Schweiz und Tschechien ein IRT-DNA Protokoll, in Großbritannien ein IRT-DNA-IRT Protokoll, in Deutschland ein IRT-PAP-DNA Protokoll. (66) In Österreich sind DNA-Untersuchungen nur mit schriftlichem Einverständnis der Patient*innen bzw. Eltern erlaubt und die Ergebnisse dürfen nicht schriftlich, sondern müssen in einem ärztlichen Gespräch mitgeteilt werden. Da in Österreich für das Neugeborenen Screening generell noch kein schriftliches Einverständnis verlangt wird, kann das Neugeborenen Screening auf CF mit einem kombinierten IRT-DNA-Protokoll nicht durchgeführt werden. (54) Abbildung 8 zeigt die verschiedenen angewandten Protokolle zum Neugeborenen Screening auf CF.

Messung des Pankreatitis-assoziierten Proteins (PAP) ist eine weitere Methode als Zweituntersuchung bei auffälligem IRT beim Neugeborenen Screening auf CF. PAP ist ein Stressprotein, welches vom erkrankten Pankreas gebildet wird und im Blut von Neugeborenen mit CF erhöht ist. Bei Neugeborenen, bei denen $IRT > 50 \text{ ng/mL}$ und $PAP > 1,8 \text{ ng/mL}$ bzw. $IRT > 100 \text{ ng/mL}$ und $PAP > 1,0 \text{ ng/mL}$ nachgewiesen werden, besteht die Indikation für die Sicherung der Diagnose mittels Schweißtest, d.h. es besteht ein positives Neugeborenen Screening auf CF. (67, 68) Vorteil dieses Protokolls gegenüber IRT-DNA-Protokollen ist die Vermeidung einer unerwünschten Detektion von heterozygoten gesunden Genträger*innen. Nachteil ist ein schlechter positiver Vorhersagewert. (63)

Eine weitere Methode zum Neugeborenen Screening auf CF ist eine Kombination von IRT-Test mit direkter CFTR-Gen-Analyse (IRT-DNA Protokoll). Vorteil gegenüber IRT-IRT-Protokollen ist, dass beim betroffenen Kind bzw. auffälligem IRT-Test aus dem gleichen Guthrie-Kärtchen (welches zum IRT-Test verwendet wurde) aus getrockneten Blutropfen direkte DNA-Analyse auf häufigste Mutationen des CFTR-Gens durchgeführt werden kann. Dadurch kann die Zeit bis zum endgültigen Ergebnis verkürzt werden. Beim Mutationsnachweis ist Neugeborenen Screening auf CF positiv. Vorteil ist eine hohe diagnostische Sensitivität (98-100%). Als Nachteil kommt die Erkennung auch von gesunden CF-Gen-Träger*innen vor. (54)

Positive Auswirkungen des Neugeborenen Screenings auf CF liegen in einer verbesserten Prognose. Die Lungen von Neugeborenen mit CF sind zum Zeitpunkt der Geburt noch gesund, jedoch lassen sich bei Patient*innen mit CF durch Screening mittels Bronchoskopien und bronchoalveolärer Lavagen Zeichen der Infektionen und Entzündungen der Atemwege nachweisen, auch bei klinisch unauffälligen Kindern. (69) Studien zeigten geringere Lungenfunktionsverschlechterung, bessere klinische Scores und

eine höhere Überlebensrate bei gescreenten Patient*innen mit CF mit Frühdiagnose im Vergleich zu nicht-gescreenten und späterer Diagnose. (70) Zudem zeigten die gescreenten Kinder ein besseres Wachstum in den ersten Lebensjahren. (71)

Risiken und Nachteile des Neugeborenen Screenings auf CF: angewandte Methoden (IRT, PAP, DNA) erfordern aufwendige Qualitätssicherungsverfahren zur Vermeidung falsch negativer Ergebnisse, Belastung der Betroffene und Angehörige mit falsch-positiven Ergebnissen, mit IRT-DNA-Methode werden auch gesunde heterozygote Säuglinge identifiziert. (72)

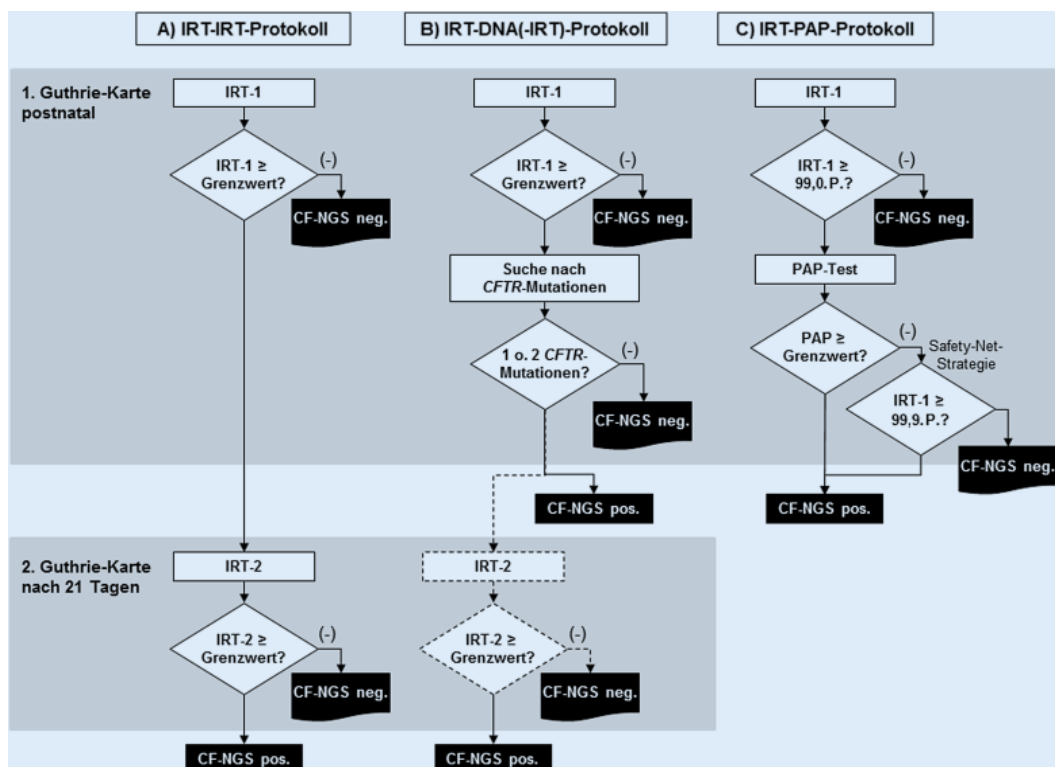


Abbildung 8: verschiedene Protokolle zum Neugeborenen Screening auf CF (58)

3.4 Schweißtest

Das wichtigste Organ für die endgültige Diagnose der cystischen Fibrose ist die Schweißdrüse, da an der Schweißdrüse Pathomechanismen der CF am umfassendsten aufgeklärt und verstanden sind. Im Vergleich zu anderen betroffenen Organen bei CF entstehen in Schweißdrüsen keine Sekundärveränderungen im Verlauf und damit kann der Basisdefekt des CFTR-Gens mit verminderter Chloridpermeabilität unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung nachgewiesen werden. Die sekretorische Funktion der Schweißdrüsen setzt sich aus 2 Typen der sekretorischen Zellen zusammen. Ein Zelltyp sezerniert plasmaitonen Primärschweiß nach cholinergem Stimulation, der andere Zelltyp

nach β -adrenerger Stimulation. Nach cholinerger Stimulation ist bei CF die Schweißproduktion normal, bei β -adrenerger Stimulation wird kein Schweiß sezerniert. Die heterozygoten CF-Gen-Träger*innen sezernieren bei β -adrenerger Stimulation vermindert Schweiß (halb so viel wie Patient*innen ohne CF). In den Ausführungsgängen der Schweißdrüsen wird NaCl rückresorbiert. Jedoch liegt bei CF ein Defekt des CFTR-Kanals vor, was als Folge hat, dass die Chlorid-Ionen wenig oder nicht transportiert werden können und somit werden auch Natrium-Ionen nicht resorbiert. NaCl-Konzentration im Endschweiß ist damit erhöht, was zur Diagnose der CF herangezogen wird. (73)

Der quantitative Schweißtest (pilocarpininduzierte Schweiß-Iontophorese) ist Goldstandard zur Sicherung oder zum Ausschluss der Diagnose CF. Der Test wird nach positivem Neugeborenencreening oder beim Vorliegen von verdächtigen CF-Symptomen durchgeführt. (21) Der Schweißtest mit Messung des Schweißchlorids hat eine Sensitivität von 96,5% und Spezifität von 99%. Aufgrund der Verfügbarkeit, der altersunabhängigen Durchführbarkeit, der Kosteneffizienz bei hoher Sensitivität und Spezifität ist dieser Test das Verfahren der ersten Wahl zur Abklärung der CF. Die Aussagekraft des Schweißtests hängt von seiner qualitätskontrollierten Durchführung, Messung des Chlorid-Wertes und Beurteilung ab, wie sie in zertifizierten CF-Einrichtungen (mit >50 Untersuchungen im Zentrum pro Jahr, >10 Untersuchungen pro Untersucher im Jahr) vorgehalten wird. (74, 75) Pilocarpin ist eine parasymphikomimetische Substanz, die die Schweißproduktion- und sezernierung anregt. Mit einem Tupfer wird diese Substanz auf kleinem Hautareal aufgetragen (Arm oder Bein) und anschließend über Iontophorese (Stromfluss) in die Haut eingebracht. Dabei ist es wichtig, die Haut mit Pilocarpin über 5 Minuten zu stimulieren (Einwirkzeit). Endschweiß wird über 30 Minuten gesammelt und die Chloridionen-Konzentration darin gemessen. Schweißmindestmenge beträgt $\geq 1\text{g/qm}$ Sammelfläche/min Sammelzeit. Analyse des Chlorid-Wertes erfolgt mittels manueller oder coulometrischer Titration. Die Beurteilung des Chlorid-Wertes (Tabelle 1) gibt an, wie wahrscheinlich eine cystische Fibrose ist. (21, 73, 75)

Für die Bestätigung der Diagnose CF beim positiven Schweißtest-Ergebnis (Chlorid-Ionen $\geq 60\text{ mmol/L}$) ist eine Wiederholung des Schweiß-Tests erforderlich. Bei Nachweis von insgesamt 2 pathologischen unabhängigen Befunden $\geq 60\text{ mmol/L}$ kann die Diagnose der cystischen Fibrose bestätigt werden. Danach folgt die DNA-Mutationsanalyse zur Therapieauswahl. (21, 73)

Chlorid-Wert:	Beurteilung:
$\leq 29\text{mmol/L}$	Unauffällig, Cystische Fibrose ist ausgeschlossen
30-59 mmol/L	Eine eindeutige Aussage ist nicht möglich, Kontrollbereich -> weitere Diagnostik auf CF erforderlich: Wiederholung des Schweißtests, ggf. DNA-Mutationsanalyse
$\geq 60\text{ mmol/L}$	Vereinbar mit der Diagnose Cystische Fibrose – Wiederholung des Schweißtests

Tabelle 1: Schweißtest – Beurteilung des Chlorid-Wertes (75)

Der Schweißtest kann ab dem 3. Lebenstag, optimal ab dem 14. Lebenstag durchgeführt werden. Voraussetzungen für die Durchführung sind zusätzlich das Körpergewicht des Kindes $>3000\text{g}$ und ein postmenstruales Alter ≥ 36 . SSW. Die Patient*innen sollten gut hydriert sein, keine Ödeme oder Ekzeme an den untersuchten Hautstellen aufweisen. Eine bilaterale Durchführung erhöht die Rate auswertbarer Untersuchungen. Am gleichen Tag durchgeführte Tests gelten nicht als unabhängige Tests im Sinne der Diagnosekriterien für die Beurteilung. (75)

Jedoch kann es beim Schweißtest unter bestimmten Umständen zu falsch positiven bzw. falsch negativen Ergebnissen kommen. Ursachen für die falsch-positiven Ergebnissen und die Chlorid-Konzentration Erhöhung können sein: Dehydratation, Mangelernährung, endokrine Störungen (Hypothyreose, Diabetes insipidus, Morbus Addison), Speicherkrankheiten, ektodermale Dysplasie. Als Ursachen für die falsch-negativen Ergebnisse und die erniedrigte Chlorid-Konzentration können vorkommen: Ödeme, Therapie mit Glukokortikoiden, bestimmte CF-Mutationen bei pankreasinsuffizienten Patient*innen (wo Chlorid-Konzentration normwertig bzw. im Grenzbereich liegt, z.B. Aminosäuremutationen R1117H, A455E, G551S). (73, 76) Zudem nimmt im Alter die Chlorid-Konzentration auch bei gesunden Erwachsenen zu. (73)

Die Erhöhung der Chlorid-Werte kann neben der CF auch bei anderen Erkrankungen vorkommen. Anhand von klinischem Bild und ggf. Laboruntersuchungen ist es aber meistens möglich CF von diesen Erkrankungen zu differenzieren und die sind von CF gut abgrenzbar. Um die differentialdiagnostischen Erkrankungen von CF abzugrenzen ist die Bestimmung sowohl von Natrium- als auch von Chlorid-Gehalt im Schweiß von großer Bedeutung. Bei CF ist die Chlorid-Konzentration normalerweise höher als die Natrium-Konzentration, während bei den differentialdiagnostischen-Erkrankungen Natrium-

Konzentration höher ist. (73, 75) Zur Diagnosesicherung der CF ist nur die Messung von Chlorid-Konzentration zulässig. (75)

Erkrankung	Klinische Manifestationen
Anorexia nervosa	Meist Mädchen betroffen, sekundäre Amenorrhö, Obstipation, psychologische Auffälligkeiten
Atopische Dermatitis	Ekzematöse Hautveränderungen, Juckreiz, Familienanamnese
Hypoparathyroidismus	Myalgien, Tetanie, trockene Haut, fleckige Alopezie, Krampfanfälle, gelegentlich erhöhter Hirndruck, später Zahndurchbruch, rezidivierende Candida-Infektionen
Hypothyreose	Makroglossie, trockene Haut, Ikterus prolongatus, Verstopfung, grobe Gesichtszüge
Mangelernährung	Dünne Extremitäten mit aufgetriebenem Abdomen
Diabetes insipidus - nephrogen	Meist Jungen betroffen, Ausscheidung von Urin mit dem niedrigen spezifischen Gewicht, Polyurie, Anorexie, Gedeihstörung, Fieber mit Dehydratationszuständen
Nephrotisches Syndrom	Ödeme, Proteinurie, Hypalbuminämie, Hypercholesterinämie
Pseudohypoaldosteronismus	Säuglinge, Kleinkinder, Salzverlustkrisen mit Dehydratation, rezidivierende Pseudomonas-Infektionen der Lunge, seborrhoische Dermatitis, Follikulitis, Miliaria rubra
Starke körperliche Aktivität, insbesondere bei Hitze	--
Familiäre autonome Dysfunktion (Riley-Day-Syndrom)	Autosomal-rezessiv, v.a. jüdische Abstammung, Temperaturdysregulation, verminderte oder fehlende Tränensekretion, relative Schmerzunempfindlichkeit, orthostatische Dysregulation, Koordinationsstörungen
Ektodermale Dysplasie	Hypoplasie der Haare, schmerzhaft verdickte Nägel, dünne Haut, abnormal geformte Zähne, Juckreiz
Familiäre Cholestase (Byler)	Fettstühle in den ersten Lebensmonaten, später Ikterus, Hepatosplenomegalie, Zirrhose

Fucosidose	Zunehmende Verlangsamung der Entwicklung und Muskelhypotonie bald nach der Geburt, mäßige Hepatosplenomegalie, Demenz, Spastik, Kardiomyopathie, Hypohidrosis
Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel	Hämolyse, erhöhtes Bilirubin
Glycogenose Typ I	Hepatomegalie
Hypogammaglobulinämie	Rezidivierende Infektionen, Diarrhö, Arthritis
KID-Syndrom (Keratitis, Ichthyosis, Deafness)	Ichthyosis seit Geburt, Taubheit mit Geburt bzw. innerhalb von ersten 2 Lebensjahren, Keratitis mit Photophobie und eingeschränktem Visus
Klinefelter-Syndrom	Hochwuchs, Hypogonadismus, Gynäkomasie in der Adoleszenz
Mukopolysaccharidose Typ I	Grobe Gesichtszüge, Dysostosis multiplex, Hepatosplenomegalie, Hornhauttrübung, Kleinwuchs
Zöliakie	Steatorrhö, aufgetriebener Bauch, Untergewicht, Blähungen, Blässe

Tabelle 2: Differentialdiagnosen von erhöhten Schweiß-Elektrolyten-Konzentrationen (73)

3.5 Genetischer Mutationsnachweis

Die Mutationsanalyse des CFTR-Gens erfolgt aus der DNA. Verschiedene Methoden stehen für die Analyse zur Verfügung. Die häufigsten verwendeten Methoden zu Mutationsdetektionen sind die Restriktions-Enzym-Analyse (REA) und die Heteroduplex-Analyse (HA). (77) Bei positivem Neugeborenen Screening auf CF, klinischen Symptomen der CF, positiver Familienanamnese spricht Nachweis von 2 CFTR-Mutationen für die Diagnose CF. Beim fehlenden Nachweis von 2 CFTR-Mutationen wird die Diagnose der CF nicht ausgeschlossen. (78)

Die Diagnostik mit DNA-Mutationsanalyse wird erst nach dem positiven Schweißtest (≥ 60 mmol/L) oder grenzwertigem Schweißtestergebnis (30-59 mmol/L) als Diagnosesicherung durchgeführt. Vor der molekulargenetischen Untersuchung erfolgt die Aufklärung der Patient*innen bzw. Eltern mit genetischer Beratung. Mittels DNA-Mutationsanalyse können auch die klinisch gesunden CF-Gen-Träger*innen entdeckt werden. Heterozygotentestung auf CF ist bei Eltern von Patient*innen mit CF, bei Familienmitgliedern der Betroffene, bei Partnern von Patient*innen mit CF bzw. Partner von CF-Heterozygoten indiziert. Die DNA-

Mutationsanalyse muss auch die ethnische Herkunft der Testperson berücksichtigen. Die häufigsten Mutationen in Österreich sind: F508del, G542X, R553X, R1162X, G551D, CFTRdele2,3 (21kb), 457 TAT>G. Bei Untersuchung in Österreich muss zudem auch das Gentechnikgesetz (§64-79 des Gentechnikgesetzes von 1994) berücksichtigt werden. (75)

3.6 Elektrophysiologie

Unter elektrophysiologischer Messung der CFTR-Chlorid-Kanalfunktionen versteht man die Messung der transepithelialen Potenzialdifferenzen von Nasenschleimhaut (NPD) und Rektumschleimhaut (ICM – intestinale Kurzschlussstrommessung). (75)

Die elektrophysiologische Methode (NPD, ICM) ist bei fehlender eindeutiger Zuordnung der Patient*innen zu CF-Diagnose bzw. CF-Unwahrscheinlichkeit als weitere diagnostische Untersuchung in CF-Zentren indiziert. (75)

Die Bestimmung der transepithelialen Potenzialdifferenz von Nasenschleimhaut unterhalb der Concha inferior hat die Spezifität von über 95% und Sensitivität von 90% für die Diagnose CF (80) Diese Methode wurde vor ca. 40 Jahren entdeckt. (79) Die Methode kann nicht bei jungen Kindern, Vorhandensein von Rhinitis und Nasenpolypen durchgeführt werden, bzw. führt zur falschen Interpretation. (81) Die Messung erfolgt mittels in vivo Potenzialdifferenz-Messung zwischen dem Katheter im unteren Nasengang und der kutanen Referenzelektrode in Ruhe und nach Superfusion der Substanzen, die Natrium- und Chlorid-Kanäle (z.B. Natriumkanalblocker Amilorid) beeinflussen. Die Bewertung gibt die sichere Unterscheidung zwischen CF ohne CFTR-Restfunktion und Nicht-CF. Cystische Fibrose mit CFTR-Restfunktion kann mit dieser Methode nicht sicher ausgeschlossen werden. (75)

Die Messung der rektalen Potenzialdifferenz erfolgt ex vivo an Rektumbiopsaten in einer modifizierten Ussing-Kammer nach pharmakologischer Stimulation der CFTR-Chlorid-Kanäle (mit Carbachol oder Histamin). Die Rektumschleimhaut-Probenentnahme ist in allen Altersgruppen schmerzfrei möglich. Diese Methode hat bei Kombination verschiedener Parameter eine Sensitivität und Spezifität von 100%. Mit dieser Methode kann eindeutige Unterscheidung zwischen CF ohne CFTR-Restfunktion und Nicht-CF erfolgen. (73, 75)

3.7 Diagnosestellung

Für die Stellung der Diagnose cystische Fibrose muss mindestens ein diagnostischer Hinweis vorliegen und eine CFTR-Funktionsstörung nachgewiesen werden (75):

Diagnostische Hinweise für CF:

- Positives Neugeborenencreening oder
- Geschwister mit Diagnose der CF oder
- Mindestens ein klinischer Hinweis auf CF

CFTR-Funktionsstörung Nachweis:

- Erhöhte Schweiß-Chlorid-Werte (≥ 60 mmol/l) bei mindestens zwei unabhängigen Messungen oder
- Nachweis von zwei CF-verursachenden CFTR-Mutationen oder
- Nachweis einer charakteristischen Abnormalität der CFTR-Funktion mittels nasaler Potentialdifferenzmessung (NPD) oder intestinaler Kurzschlussstrommessung (ICM).

4 Klinische Organmanifestationen der CF

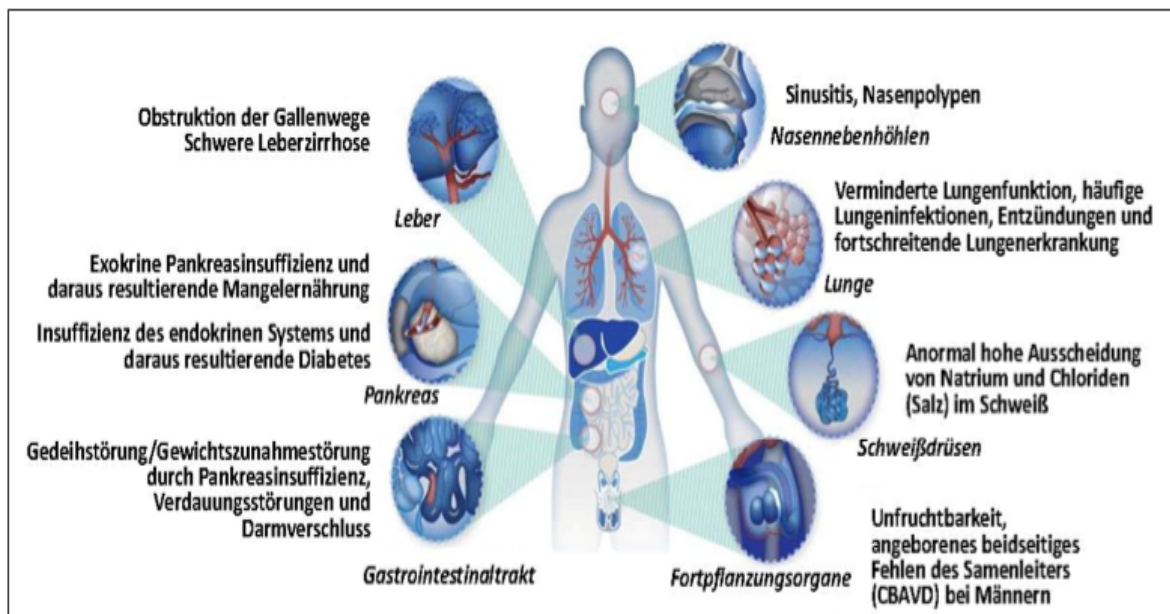


Abbildung 9: klinische Organmanifestation der CF (20)

Cystische Fibrose ist eine Multiorganerkrankung. Im Neugeborenen- und jungen Säuglingsalter sind Mekoniumileus, Ikterus prolongatus, Gedeihstörung und Rektumprolaps erste klinische Zeichen der CF. Im weiteren Verlauf können rezidivierende Entzündungen der Atemwege entstehen, welche anschließend zu Lungenveränderungen und respiratorischer Insuffizienz führen können. Zudem entwickeln sich zunehmend gastrointestinale Störungen mit chronischen, faulig stinkenden, voluminösen Durchfällen. In der Leber und den Gallenwegen entwickelt sich eine fokale biliäre Fibrose durch die Ansammlung des zähen Sekrets, welche in eine multinoduläre Zirrhose übergehen kann. Der hohe Chlorid-Gehalt des Schweißes manifestiert sich dadurch, dass bereits beim Baby die Haut salzig ist. Im HNO-Bereich treten chronische Pansinusitis, chronische Polyposis nasi, Hörstörung und Heiserkeit auf. Durch Beteiligung der Keimdrüsen des Mannes kommt es zur Infertilität. (1, 21)

Pathognomonisch für CF sind: Mekoniumileus des Neugeborenen, der hohe Chlorid-Gehalt des Schweißes, Zusammentreffen von Symptomen der chronischen Maldigestion und rezidivierender bronchopulmonaler Infekte. (1) Mit zunehmendem Alter können weitere Komplikationen auftreten, wie Diabetes mellitus Typ 3, Osteoporose und Arthropathien. (1)

4.1 Respirationstrakt

Pulmonale Manifestation der CF stellt die große Herausforderung für Ärzt*innen, Forscher*innen und Betroffene dar, da durch pulmonale Manifestation die höchste Mortalität der Erkrankung (>85%) entsteht. (22) Die Verlaufsform mit vorwiegend pulmonalem Befall ist häufiger als die Verlaufsform mit vorwiegend gastrointestinalem Befall, jedoch kommt eine Kombination von beiden Formen oft vor. (7)

4.1.1 Pathophysiologie

Eine der lebensbedrohlichen Auswirkungen der CF entsteht in den Atemwegen mit höchster Mortalität und Morbidität. In den Atemwegen wird normalerweise der oberflächliche Schleim des Bronchialepithels durch Flüssigkeitssekretion verdünnt. Durch CFTR-Defekt kommt es zur Reduktion der mukoziliären Clearance. Als Folge entstehen Flüssigkeitsresorption und vermehrte Schleimsekretion. CFTR hemmt auch bestimmte Natrium-Kanäle (Typ ENaCl): CFTR-Defekt resultiert mit vermehrter Öffnung der Natriumkanäle am Bronchialepithel und anschließend zu vermehrter Resorption von Natrium und Wasser aus dem sezernierten Schleim, sodass der Schleim eindickt. Dadurch entsteht ein hochvisköser Schleim, der die Atmung behindert. Der verminderte Abtransport

inhalierter Erreger führt außerdem zu bakteriellen und viralen Infektionen. Als häufigste bakterielle Erreger kommen *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* und *Pseudomonas aeruginosa* vor. Daraus resultiert eine persistierende neutrophile Entzündung, die durch verstärkte Produktion von Proteasen zur Bildung von Bronchiektasen und somit zur irreversiblen Schädigung der Atemwege und des Lungengewebes führt. Rezidivierende und chronische Entzündungen haben vermehrte Sekretproduktion als Folge, was wiederum die Infektion begünstigt und es entsteht ein Teufelskreis, wobei zähflüssiges Sekret die Bronchial-Lumina verlegt und zu Belüftungsstörungen als obstruktive Lungenerkrankungen führt. Als Folge entstehen chronische Bronchitiden, Pneumonien, Bronchiektasen und kardiovaskuläre Sekundärstörungen. Schließlich kommt es zur respiratorischen Insuffizienz mit chronischer Hypoxie und Hyperkapnie. (1, 9, 12)

4.1.2 Klinische Manifestation

Klinische Manifestationen der CF - Respirationstrakt:
Chronische Atemwegsinfektionen -> Bronchiektasen
Respiratorische Insuffizienz
Komplikationen:
Pneumothorax
Hämoptyse
Emphysem
Atelektasen
Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)
HNO-Beteiligung: Chronische Rhinosinusitis und Polyposis nasi

Tabelle 3: Klinische respiratorische Manifestation der CF (24)

Chronische Atemwegsinfektionen:

Die Kinder mit CF kommen mit unbeeinträchtigten Lungen zur Welt. In den ersten Monaten entwickeln sich die pulmonalen Veränderungen, welche sich auch bei klinisch gesund wirkenden Kindern in den ersten Lebensmonaten mit Zeichen der Entzündung und Infektion mithilfe der Computertomographie (CT) nachweisen lassen, was für Beginn des pulmonalen Befalls bei CF spricht. (15, 23)

Das Leitsymptom für pulmonale Manifestation der CF ist chronischer Husten. Im Säuglingsalter handelt es sich um einen trockenen Husten, häufig nächtlicher Reizhusten, welcher sich mit der Alterszunahme in einen produktiven Husten entwickelt. Bei Kindern

mit CF treten häufig Infekte der Atemwege auf. Anfänglich virale, später bakterielle bronchialen Infekte stören die mukoziliäre Clearance zusätzlich. Als Folge entstehen Bronchiolitis und obstruktive Bronchitis, welche in Bronchiektasen übergehen können. (25) Auskultatorisch lässt sich obstruktive Symptomatik: Giemen und Brummen abhören.

Verdächtig auf eine pulmonale Manifestation der CF sind rezidivierende Pneumonien, die durch erhöhte Viskosität des Schleims für die Keimbesiedelung begünstigt sind. (23) Pneumonie ist definiert als Entzündung des Lungengewebes. Auskultatorisch lassen sich feinblasige Rasselgeräusche abhören. Als bakterielle Erreger in den ersten Lebensjahren stehen *Haemophilus influenzae* und *Staphylococcus aureus* im Vordergrund. Im späteren Verlauf findet sich bei mehr als 30% der Betroffenen *Pseudomonas aeruginosa*. (23)

Affinität von *Pseudomonas aeruginosa* zu Patient*innen mit CF wird durch Mangel an ASL (airway surface liquid – luminale Oberfläche von Atemwegsepithel) mit der Folge einer gestörten mukoziliären Clearance erklärt. (30) Ein Mangel an intaktem Muzin im CF-Schleim scheint auch eine Rolle zu spielen. Der Sauerstoffmangel im Sputum der Patient*innen mit CF triggert den Wechsel von nichtmukoiden zum mukoiden Phänotyp, was als Problem die Bildung von Resistenz gegen Abwehrmechanismen des Organismus hat. (23)

Pseudomonas aeruginosa ist ein überall vorkommendes gramnegatives Bakterium, welches leicht in Erdboden und Wasserumgebung zu finden ist. (27) Manche Studien zeigten, dass die Patient*innen mit CF *Pseudomonas aeruginosa* von ihrer Umgebung bekommen, wie z.B. die Patient*innen, die in der Nähe der Gewässer leben, haben größeres Risiko für die chronische *Pseudomonas aeruginosa* Infektion. (28, 29)

Weitere Bakterien, die bei pulmonaler Manifestation bei Patient*innen mit CF vorkommen, sind: *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, methicilin-resistente Staphylokokken (MRSA) und atypische Mykobakterien. (23) Auch Viren und Pilze, insb. ABPA (allergische bronchopulmonale Aspergillose) sind Erreger, die bei Betroffenen zu finden sind. (31)

Aufgrund von persistierenden Infektionen werden vermehrt chemotaktische Zytokine (Interleukin-8) sezerniert, wodurch die neutrophilen Granulozyten rekrutiert werden. Die Freisetzung von Toxinen und Elastasen bewirkt die Zerstörung der Interleukin-8-Rezeptoren. Als Folge werden noch mehr ungebundene Interleukin-8 in der Lunge sezerniert. Bakterielle Exotoxine und neutrophile Zerfallsprodukte bewirken den weiteren Zustrom von Neutrophilen in die Lunge. Durch die Freisetzung von DNA von gestorbenen Neutrophilen wird die Viskosität des Sputums gesteigert. (23)

Rezidivierende akute und chronische Infektionen der Atemwege und daraus entstehende Entzündungen führen zu Atemwegeschädigungen, welche sich als Bronchiektasen manifestieren. (26) Bronchiektasen sind irreversible Ausweitungen der Bronchien, die bei Patient*innen mit CF in Ober- und Unterlappen ausgeprägter sind. (25) Auskultatorisch lassen sich grobblasige Rasselgeräusche abhören.

Respiratorische Insuffizienz:

Die zunehmende respiratorische Insuffizienz ist die häufigste Todesursache der Patient*innen mit CF. (32)

Durch die fortschreitende obstruktive Ventilationsbehinderung gefolgt von pulmonalem Gewebsuntergang kommt es zur progredienten Störung des Gasaustausches mit anschließender Hypoxämie und Hyperkapnie. Alveoläre Hypoventilation, Verlust an pulmonalen Kapillaren mit verminderter Diffusionskapazität und Sauerstofftransferstörung sowie Ventilations-Perfusionsstörungen sind die Hauptursachen für die Entwicklung der respiratorischen Insuffizienz. Respiratorische Insuffizienz führt zur pulmonalen Herzerkrankung bei CF – Cor pulmonale. Durch die alveoläre Hypoventilation (aufgrund von bronchopulmonalen Veränderungen, Insuffizienz der Atemmuskulatur oder Obstruktion im HNO-Bereich) kommt es zur Hypoxämie, welche pulmonalarterielle Vasokonstriktion bewirkt und letztendlich zu Cor pulmonale mit Rechtsherzhypertrophie führt. (33)

Respiratorische Insuffizienz kommt häufig erst im fortgeschrittenen Erwachsenenalter vor, da die Lungen hohe Kompensations- und Reservekapazität haben. Klassische Zeichen der respiratorischen Insuffizienz sind: Dyspnoe, Einsetzen von Atemhilfsmuskulatur, periphere Zyanose, Fassthorax, Trommelschlägerfinger und Uhrglasnägel. Außerdem kann respiratorische Insuffizienz durch vermehrte Kachexie bis ins Erwachsenenalter persistierendes Untergewicht, morgendliche Kopfschmerzen, Abnahme der Schlafqualität, Abnahme der intellektuellen Fähigkeiten gekennzeichnet werden. (33, 34)



Abbildung 10: Trommelschlägerfinger und Uhrglasnägel bei CF (1)

Pneumothorax:

Pneumothorax ist definiert als Lufteintritt in den Pleuraspalt. Bei Patient*innen mit CF kann er als Komplikation durch Platzen einer subpleuralen Luftblase auftreten oder gelegentlich traumatisch beim Legen eines zentralvenösen Katheters oder im Zuge der maschinellen Beatmung. Eine lebensbedrohliche Komplikation des Pneumothorax ist der Spannungspneumothorax mit Verschiebung des Mediastinums. (35)

Inzidenz liegt bei 0,64% und ca. 3,4% der Betroffene entwickeln im Laufe ihres Lebens einen Pneumothorax. (23)

Klinisch zeigen sich die Patient*innen mit plötzlichen, stechenden, evtl. atemabhängigen Thoraxschmerzen auf der betroffenen Seite, manchmal auch in der Schulter. Häufig tritt auch Dyspnoe auf. Aufgrund der verminderten Elastizität des Lungengewebes und Auftreten von pleuralen Adhäsionen wird ein Kollaps der Lungen verhindert und somit ist bei Patient*innen mit CF selten. Auskultatorisch lässt sich ein abgeschwächtes Atemgeräusch abhören. Zur Diagnosesicherung ist Thorax-Röntgen notwendig. (23)

Hämoptyse:

Hämoptyse ist definiert als Abhusten von bluthaltigem Sekret aus dem Respirationstrakt. Beim Ausspucken größerer Blutmengen handelt es sich um Hämoptoe. Patient*innen mit CF spucken häufig geringe Blutmenge mit Sputum aus, was durch Exazerbation der Atemwegeinfektion ausgelöst wird. Gefährliche Hämoptyse mit größerer Blutmenge (>400ml in 24 Stunden) entsteht durch Zerstörung der arteriellen Gefäße: meistens sind größere und geschlängelt verlaufende Bronchialarterien betroffen, seltener auch nichtbronchiale Kollateralgefäße. (36)

Inzidenz liegt bei 0,87%, bzw. 1:115 Patient*innen im Jahr. Ca. 9,1% der Patient*innen mit CF leiden an Hämoptysen im Zeitraum von 5 Jahren, massive Hämoptyse entwickeln ca. 4,1% der Patient*innen mit CF im Laufe ihres Lebens. (23)

Klinisch zeigt sich das Abhusten des Blutes, welches in der Regel hellrot ist und einen leicht alkalischen pH-Wert hat. Das hilft, um Hämatemesis differentialdiagnostisch zu unterscheiden: dunkelrotes Hämatin, saurer pH-Wert. Manche Patient*innen spüren Wärme oder Druckgefühl im betroffenen Lungenlappen. (36, 37)

Lokalisation der Blutung kann mithilfe von Thorax-Röntgen erfolgen. Bei Patient*innen, die nicht an CF erkrankt sind, wird Bronchoskopie verwendet, um die Blutungsquelle herauszufinden. Jedoch ist bei Patient*innen mit CF Bronchoskopie nur dann indiziert, wenn die Blutung nicht sistiert, eine andere Ursache möglich ist, eine lokale Atemwegstherapie

oder eine chirurgische Intervention durchgeführt werden soll. In diesen Fällen soll die starre Bronchoskopie erfolgen. (37)

Emphysem:

Emphysem ist definiert als unphysiologisches oder pathologisch erhöhtes Vorkommen von Luft oder Gas im Gewebe (Überblähung). Es ist eine der häufigen Komplikationen bei Kindern mit CF.

Bei CF bestehen verschiedene Arten von Emphysem. Obstruktives oder destruktives Lungenemphysem entsteht durch Überblähung und Destruktion der Alveolenwände. Mediastinalemphysem entsteht durch Lufteintritt aus rupturierten Alveolen in das Lungeninterstitium und Bindegewebe des Mediastinums und weiter unter die Haut des oberen Thorax und des Halses. Aufgrund von vermehrter Schleimretention bestehen bei Patient*innen mit CF häufig obstruktive Emphyseme, wobei vorwiegend einzelne Lungenabschnitten in Oberlappen betroffen sind.

Bronchiektatische Emphysemzysten entstehen durch kleine Abszesse in der Bronchialwand. Es kommt zur Vergrößerung der Luftblase. Wenn es zur Ruptur dieser Zyste kommt, entsteht ein Pneumothorax als Folge.

Interstitielle Emphysemzysten entstehen durch Alveolenruptur und Luftansammlung im Interstitium, wobei im späteren Verlauf durch reparative Prozesse Zyste entsteht. Bei Ausbreitung dieser Zyste entwickelt sich ein Mediastinalemphysem und ein subkutanes Emphysem. Die Emphysementstehung ist durch chronische Infektionen mit Freisetzung von Neutrophilen und Besiedelung von *Pseudomonas aeruginosa* begünstigt. Die Freisetzung von proteolytischen Enzymen führt zur gestörten Proteinase-Antiproteinasebalance, was zur Destruktion und Ruptur der Alveolen führt.

Lungenemphysem entwickelt sich langsam und führt nur bei Komplikationen (wie Pneumothorax) zu Beschwerden. (38)

Atelektasen:

Atelektase ist definiert als fehlende Belüftung der Lunge oder von Teilabschnitten der Lunge.

Segment- oder Lappenatelektasen treten bei 5% der Kinder und Jugendlichen mit CF und bei bis zu 50% der Erwachsenen mit CF auf. Bei fast allen Patient*innen, die an cystischer Fibrose verstorben sind, wurden kleinere Atelektasen in Lungen gefunden.

Durch chronische Entzündung und zähes Sekret bei Patient*innen mit CF kommt es zur Störung der mukociliären Clearance und das vermehrte Schleim kann nicht abtransportiert werden. Somit kommt es zur Verlegung kleiner Atemwege durch Schleim und zur Resorption der Luft in den dahinterliegenden Alveolen. Alveolenwände berühren sich und bewirken eine Atelektasenbildung. Wenn die Atelektase über Monate besteht, kann eine irreversible Schädigung der Lunge entstehen.

Als Risikofaktor für die Bildung der Atelektasen ist chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*.

Klinisch verlaufen kleine Atelektasen meist asymptomatisch. Segment- oder Lappenatelektasen sind gelegentlich durch dumpfen, plötzlich auftretenden Thoraxschmerz gekennzeichnet.

Die Diagnostik der Atelektasen erfolgt mittels Thorax-Röntgen. Oft werden sie zufällig im Rahmen der Routineuntersuchung entdeckt. (39)

Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA):

Allergische bronchopulmonale Aspergillose ist eine durch den Pilz: *Aspergillus fumigatus* ausgelöste Hypersensitivitätsreaktion der Lunge. *Aspergillus fumigatus* ist ein Schimmelpilz, der in 80% der Fälle für die aspergillusassoziierten Erkrankungen verantwortlich ist. (40)

Klinisch manifestieren sich die Betroffene mit Dyspnoe und Hustenanfällen mit zähem, braunem Sputum. Mögliche Nebensymptome können Fieber, Thoraxschmerzen und Gewichtsverlust sein.

ABPA stellt eine Kombination von Ig-E vermittelter Sofortreaktion und Ig-G vermittelter Spätreaktion dar. Die Patient*innen mit CF haben aufgrund von zähem, glykoproteinreichem Schleim ideales Milieu zur Pilzproliferation. (40)

Klassische Kriterien für die Diagnose sind (23):

- akute oder subakute Verschlechterung mit Husten, Giemen, Belastungsintoleranz, anstrengungsinduzierte Bronchialobstruktion, Verschlechterung der Lungenfunktion, gesteigerte Sputum-Menge; wenn andere erklärbare Ursache nicht vorhanden ist.
- Gesamt-IgE > 1000 IU/ml
- positiver Pricktest auf *Aspergillus fumigatus* oder In-Vitro-Nachweis von Serum-IgE-Antikörpern gegen *Aspergillus fumigatus*
- präzipitierende Antikörper gegen *Aspergillus fumigatus* oder Ig-G-Antikörper gegen *A. fumigatus*

- neue oder kürzlich zurückliegende Auffälligkeiten im Thorax-Röntgen oder CT-Thorax, welche keine Besserung mit Antibiotika zeigen

Ein Nachweis von *Aspergillus fumigatus* im Sputum ist nicht obligat.

HNO-Beteiligung: Polyposis nasi und chronische Rhinosinusitis

Für die Betroffene von CF ist die Beteiligung vom HNO-Bereich mit Polyposis nasi und Rhinosinusitis typisch. Ohrenbeteiligung ist selten, bei ca. 2,5% Patient*innen mit CF besteht chronische Otitis media. Im Vergleich zu Normalbevölkerung zeigt sich keine erhöhte Inzidenz. Der Grund dafür ist, dass die Kinder sehr häufig und lange mit Antibiotika behandelt werden. (42)

Nasenpolypen sind ödematöses Quellgewebe, benigne Schleimhautwucherung der Nasennebenhöhlen. Nasenpolypen und chronische Entzündungen der Nasen- und Nasennebenhöhlenschleimhaut entstehen als Folge der für die CF typischen Sekretionsstörung aufgrund der CFTR-Dysfunktion. (9)

Ca. 10-30% der Patient*innen mit CF erleiden an einer Polyposis nasi, die ein- oder beidseitig vorkommen kann. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 5. und 19. Lebensjahr, der dann wieder abnimmt. Der Entstehungsort von Polypen ist meistens im Bereich vom mittleren Nasengang und vom Ethmoidbereich. (40,42)

Klinischer Verlauf ist meist asymptomatisch. Symptomatische Patient*innen berichten über behinderte Nasenatmung mit chronischer Rhinorrhoe und nasaler Sprache. Histologisch lassen sich chronisch entzündliche Veränderungen nachweisen und bei bis zu 30% der CF-Betroffene auch Hinweise auf allergische Reaktionen. (40)

In allen Altersgruppen zeigt sich radiologisch zu fast 100% Pansinusitis der Nasennebenhöhlen. Unter Pansinusitis versteht man eine gleichzeitige Entzündung aller Nasennebenhöhlen. Kiefer- und Ethmoidalhöhlen sind am häufigsten betroffen. (40)

Akute Sinusitis ist bei Patient*innen mit CF selten. Inzidenz für die chronische Rhinosinusitis mit und ohne Polypenbildung beträgt 6-48%. (43)

Pathogenese: durch visköses Sekret kommt es zur Obstruktion der Ausführungsgänge und damit zum gestörten Sekretabfluss. (9, 40)

Als Erreger für die auftretende Entzündung kommen *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* und Streptokokken vor, seltener auch Pilzen. In den ersten Lebensjahren kann bei Kindern mit CF die Besiedelung der respiratorischen Schleimhaut mit *Staphylococcus aureus* nachgewiesen werden, während in der zweiten Lebensdekade die Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* auftritt. (44)

Durch die pathogenen Keime in den Nasennebenhöhlen können auch Infektionen der Lunge hervorgerufen und aufrechterhalten werden. (41)

Weniger als 10% der Kinder mit CF zeigen die klinische Ausprägung. Klinische Zeichen für die chronische Rhinosinusitis sind: frontale Kopfschmerzen, behinderte Nasenatmung, Gesichtsschwellung, Mundgeruch, Fieber, Geruchsstörung. Bei Vorhandensein von Symptomen soll diagnostisch Rhinoskopie, evtl. endoskopische Sinusinspektion durchgeführt werden, sowie CT der Nasennebenhöhlen. Bei Betroffenen von CF sind typischerweise Stirnhöhle und Keilbeinhöhle hypoplastisch ausgebildet oder ganz fehlend. Rhinosinusitis der Betroffene von CF unterscheidet sich von den chronischen Sinusitiden bei Patient*innen ohne CF. Bei Patient*innen mit CF überwiegt der epitheliale Einstrom von neutrophilen Granulozyten, bei Patient*innen ohne CF sind eosinophile Granulozyten in der Mukosa nachweisbar. Zudem findet sich bei Patient*innen mit CF charakteristische Vermehrung und Verdickung der Schleimhaut. (40, 43)

4.1.3 Diagnostik der pulmonalen Beteiligung und pulmonalen

Exazerbation

Die Anamnese (oben geschriebene klinische Beschwerden) und klinische Untersuchung geben Hinweise auf pulmonale Beteiligung bei der cystischen Fibrose. Leitsymptome für die pulmonale Beteiligung bei CF sind: chronischer Husten ggf. mit Sputum und rezidivierende respiratorische Infekte. (1, 23, 25) Säuglinge und Kleinkinder husten in der Regel kein Sputum ab. Erst ab dem Alter von 5 Jahren tritt der produktive Husten auf. (82) Akute pulmonale Exazerbation bei CF ist durch klinische Symptome, laborchemische Ergebnisse und radiologische Veränderungen gekennzeichnet. Klinische Zeichen der pulmonalen Exazerbation sind vermehrter Husten, Veränderungen in Sputum (in der Menge, Konsistenz oder Farbe), Appetitverlust, Gewichtsverlust, zunehmende Abgeschlagenheit und Krankheitsgefühl, zunehmende Atemnot. (23, 83) Die Inzidenz der pulmonalen Exazerbation ist ziemlich konstant im Verlauf des Lebens der Patient*innen mit CF, jedoch mit Veränderung der notwendigen antibiotischen Therapie im Verlauf (aufgrund von zunehmenden Veränderungen der Atemwege). (84) Die Herausforderung bei Kindern mit CF und Kleinkindern mit Exazerbationen ist, dass die Häufigkeit der pulmonalen Exazerbationen bei Kindern mit CF sehr ähnlich der Häufigkeit der oberen Atemwegsinfektionen der gesunden Kinder ohne CF ist. (85) Kinder mit CF leiden allerdings wahrscheinlicher unter prolongierten viralen Infektionen mit schwererem Verlauf.

(86) Rezidivierende pulmonale Exazerbationen in den ersten zwei Lebensjahren gehen mit verminderter Spirometrie (FEV1) im Alter von 5 Jahren einher. Die antibiotische Behandlung der Exazerbationen bei kleinen Kindern ist assoziiert mit Vorkommen von Bronchiektasen im Thorax-CT und niedrigem Körpergewicht im Alter von 5 Jahren. (83) Jedoch können die Bronchiektasen im Thorax-CT auch bei sehr kleinen Kindern und sehr früh nachgewiesen werden. (87)

Chronische Infektionen der Atemwege kommen bei Patient*innen mit CF oft vor. (83) Mikrobiologische Diagnostik mittels Rachenabstrich stellt eine einfach durchzuführende Untersuchungsmethode dar, um die potenziellen Erreger in den Atemwegen zu entdecken. Bei Kindern in den ersten zwei Lebensjahren können *Staphylococcus aureus* (36%) und *Pseudomonas aeruginosa* (18%) isoliert nachgewiesen werden. Weitere mögliche bakterielle Erreger sind *Haemophilus influenzae* und *Burkholderia cepacia*. Tiefe Rachenabstriche sollen mindestens alle 8 Wochen und bei jedem Hinweis auf eine pulmonale Exazerbation erfolgen. Bei chronischer bakterieller Besiedelung sollte Rachenabstrich oder Sputum mindestens alle 3 Monate erfolgen. Rachenabstrich für Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* hat die Sensitivität von 44% und Spezifität von 95%. Mittels Rachenabstrich können die Erreger in den unteren Atemwegen schlecht erfasst werden. Bronchoalveoläre Lavage stellt die gute Möglichkeit dar, die Erreger in den unteren Atemwegen nachzuweisen, jedoch sollte sie aufgrund der Invasivität nur bei unklaren Ursachen bei pulmonaler Exazerbation durchgeführt werden. Auch mit Sputuminduktion können Erreger in den unteren Atemwegen entdeckt werden und sofern die Induktion mit Hilfe von Physiotherapeuten möglich ist, kann diese Untersuchung durchgeführt werden. Um den Langzeitverlauf zu beobachten, sollten die Entzündungsparameter (CRP, Blutbild, IgG), sowie *Pseudomonas*-Antikörper regelmäßig mindestens einmal jährlich bestimmt werden. (23, 88, 89, 90)

Lungenfunktionsuntersuchung kann routinemäßig nach Verfügbarkeit durchgeführt werden und ist ab dem fünften Lebensjahr mittels Bodyplethysmografie und Spirometrie empfohlen. (88) Es besteht positiver Zusammenhang der Lungenfunktionsparameter mit dem Überleben und der Lebensqualität bei CF, v.a. FEV1 (forcierte Einsekundenausatemungskapazität). FEV1 ist der wichtigste Parameter zur Diagnose der pulmonalen Exazerbation und für den klinischen Verlauf und die Prognose. (23, 91) Im Verlauf kommt es in der Regel zum Verlust von 2-3% der Lungenfunktion pro Jahr. (23)

Die Sauerstoffsättigung ist bei Kindern mit CF oft lang unauffällig, abgesehen von Sauerstoffsättigungsabfall bei pulmonalen Exazerbationen. Die ersten Auffälligkeiten treten

bei körperlicher Anstrengung oder im Schlaf auf. Beim Vorliegen von Beschwerden in den Atemwegen soll die Sauerstoffsättigung mitbestimmt werden. Als Folge von chronischer Hypoxie kann es zum Cor pulmonale kommen. (23, 88)

Als bildgebende Verfahren für den Nachweis der pulmonalen Veränderungen bei CF kommen Thorax-Röntgen, CT und MRT zum Einsatz. Mittels Thorax-Röntgen können Frühzeichen wie Überblähung, rezidivierende bronchopulmonale Infekte und verdickte Bronchialwände nachgewiesen werden. In späterer Phase dient Thorax-Röntgen zur Entdeckung der Komplikationen wie Pneumothorax, Atelektasen, pneumonische Infiltrate, Abszesse und pulmonaler arterielle Drucksteigerung. Die Thorax-Röntgen-Aufnahmen in a.p.-Projektion sollen jährlich, beginnend mit der Diagnosestellung erfolgen. Eine Röntgen-Aufnahme in seitlicher Projektion ist nicht empfohlen. Sensitiveres Verfahren für die Erfassung morphologischer Veränderungen stellt CT dar, selbst wenn keine klinischen Symptome vorliegen. Die CT der Lunge wird für die Diagnose und Verlaufsbeobachtung von chronischen Lungenerkrankungen empfohlen. Rasch rotierende CT-Scanner mit Anwendung alters-, größen- und gewichtsadaptierter Untersuchungsprotokolle gewährleisten eine Reduktion der CT-Dosisbelastung. In Inspiration sind Bronchiektasen besser erkennbar, in Expiration sind Atelektasen besser erkennbar. Mittels MRT können entzündliche Veränderungen, peribronchiale Bronchuswandverdickungen und Schleimpfropfen, sowie genaue Darstellung von hilären Veränderungen genauer erfolgen als mittels konventioneller Thorax-Röntgenaufnahme. Auch die Sonographie kann hilfreiche Informationen über veränderte Morphologie liefern. (23, 88, 92)

4.2 Pankreas

Die cystische Fibrose ist die häufigste Ursache für das Auftreten einer exokrinen Pankreasinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter. (93) Die exokrinen Pankreaserkrankungen im Rahmen der CF beginnen meistens vor der Geburt in Uterus. Bei ca. 50% der Kinder mit CF kann Pankreasinsuffizienz bei Geburt nachgewiesen werden. Die exokrine Pankreasinsuffizienz mit Häufigkeit von 87% manifestiert sich bis zum ersten Lebensjahr. (93, 94) Im Verlauf kommt es auch zur Störung der endokrinen Pankreasfunktion, was als Folge mit CF-related Diabetes resultiert. (1)

4.2.1 Pathophysiologie

Pankreas hat exokrine und endokrine Funktionen. Der exokrine Drüsenanteil produziert Verdauungsenzyme, Bikarbonat und Wasser. Bei exokriner Pankreasinsuffizienz kommt es

zur verminderten bzw. fehlenden Enzymsekretion. (95) CFTR als Bestandteil der apikalen Zellmembran in den Ausführungsgängen von Pankreas dient der Sekretion der bikarbonatreichen Flüssigkeit (NaHCO_3). Es kommt zum Austausch von HCO_3 -Ionen gegen Cl -Ionen über einen Antiportcarrier. Durch Einfluss von Sekretin (einem Peptidhormon aus Duodenum und Jejunum) wird Pankreas angeregt und die intrazelluläre c-AMP-Konzentration erhöht, was die Öffnung von CFTR ermöglicht. Die Öffnung von CFTR-Kanal erlaubt den Wiederausstrom der Cl -Ionen aus der Zelle, womit die Sekretion von HCO_3 -, Na^+ und Wasser angeregt wird. Bei Senkung von cAMP-Konzentration schließt sich der CFTR-Kanal und die Sekretion hört auf. Pathophysiologisch öffnet sich der CFTR-Kanal auch bei hoher cAMP-Konzentrationen bei Betroffenen von CF nicht. Als Folge entsteht ein proteinreiches, visköses Sekret, welches die Pankreasausführungsgänge verstopft. Anschließend kommt es somit zu einer chronischen Pankreatitis mit Folgen: wegen Mangel von Pankreasenzymen und Bikarbonat im Dünndarm - Maldigestion (Fehlverdauung) mit aufgetriebenem Abdomen, Gedeihstörung und übelriechenden Fettstühlen. Aufgrund von Ausführungsgangobstruktionen kommt es zu Entzündungen, womit das Drüsengewebe zerstört wird. Die hormonproduzierenden Zellen bleiben meist für lange Zeit intakt. Bei Abnahme von insulin- und glukagon-produzierenden Zellen entwickeln sich Glukosetoleranzstörung und CF-related Diabetes. (1, 9)

4.2.2 Klinische Manifestation

Exokrine Pankreasinsuffizienz:

Betroffene mit CF mit Pankreasinsuffizienz haben normalerweise CFTR-Mutationen, bei welchen CFTR fehlt oder nicht funktioniert (Mutationsklassen I-III). Patient*innen, bei denen Pankreas suffizient ist, weisen mildere CFTR-Mutationen und milderen Verlauf auf. Bei ihnen befindet sich der CFTR-Kanal an der Zelloberfläche und weist eine teilweise Funktion auf (Mutationsklassen IV und V). (96) Ca. 15% der Betroffene haben suffiziente exokrine Pankreasfunktion mit normaler Verdauungsfunktion. (98) Rezidivierende akute oder chronische Pankreatitis tritt bei weniger als 2% der Patient*innen mit CF auf, und fast ausschließlich bei pankreassuffizienten Patient*innen. (99)

Zwei Viertel der Patient*innen mit CF weisen exokrine Pankreasinsuffizienz schon bei Geburt auf. Ca. 20-25% entwickeln die exokrine Pankreasinsuffizienz in den ersten Lebensjahren. (97)

Häufige klinische Zeichen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz sind Steatorrhö mit häufigen, voluminösen, übelriechenden Stühlen, manchmal auch Fettstühlen. Unter

Steatorrhö versteht man die vermehrte Ausscheidung von Lipiden im Stuhl, besonders von Triglyceriden. Gedeihstörung und niedriges Körpergewicht treten aufgrund von Malabsorption von Fetten und Proteine auf. Kleinkinder mit unbehandelter Pankreasinsuffizienz zeigen sich oft mit Ödemen, Hypoproteinämie, Elektrolytenverlust und Anämie aufgrund von Malabsorption von Makro- und Mikronährstoffe. Bei einigen Patienten tritt Mangel an fettlöslichen Vitaminen (Vitamine A, D, E und K) auf. Beim Vitamin-A-Mangel kommt es zur Nachtblindheit und Augenmotilitätsstörungen. Vitamin-D-Mangel äußert sich bei Rachitis. Gangstörungen treten bei Vitamin-E-Mangel auf. Vitamin-K-Mangel ist durch Koagulopathie mit Blutungsneigung gekennzeichnet. (23, 97)

Endokrine Pankreasinsuffizienz:

Die endokrine Pankreasinsuffizienz ist manifestiert durch CF-related Diabetes. CF-related Diabetes (CFRD) ist eine chronische, progressive Erkrankung, die sich aufgrund von Zerstörung der β -Zellen in Pankreas entwickelt. (100) CFRD ist die häufigste Komorbidität bei CF. (101) Während bei der exokrinen Pankreasinsuffizienz das Drüsengewebe früh beeinträchtigt ist, tritt die Zerstörung des endokrinen Drüsengewebes erst später im Verlauf mit zunehmendem Alter. Kinder unter 10 Jahren sind seltener betroffen, ca. 1%. Ca. 20% der Jugendliche und bis zu 50% der Erwachsene sind von CFRD betroffen. (98) Frühe klinische Zeichen eines Diabetes sind zunehmende Müdigkeit, Appetitverschlechterung und Gewichtsabnahme. Die werden aber oft übersehen, da sie uncharakteristisch sind und oft in Zusammenhang mit der pulmonalen Exazerbation stehen. Symptome wie Polyurie und Polydipsie werden bei einem Teil (ca. 52%) der Patient*innen mit CFRD beobachtet. Ketoazidose tritt sehr selten auf. Ca. die Hälfte der Patient*innen mit CFRD zeigen den asymptomatischen Beginn. (101) Durch die Lebenszeitverlängerung treten häufiger die Spätkomplikationen des Diabetes auf, jedoch ist im Vergleich zu Diabetes Typ 1 und 2 regelmäßiges Auftreten von Mikroangiopathie nicht beobachtet. (135)

4.2.3 Diagnose der exokriner Pankreasinsuffizienz und CFRD

Die Diagnose einer exokriner Pankreasinsuffizienz kann anhand von klinischen Zeichen (Steatorrhö, Gedeihstörung, Körpergewicht), Enzymbestimmungen im Stuhl oder durch Stuhlfettbestimmungen erfolgen. (88) Beim Vorhandensein von fettglänzenden, übelriechenden Stühlen mit pathologischem Schweißtest liegt mit hoher Sicherheit die exokrine Pankreasinsuffizienz im Rahmen der CF vor. (23)

Goldstandard für die Diagnose Steatorrhö ist die Bestimmung der Gesamtfettausscheidung im Stuhl über 72 Stunden. Der Test ist positiv bei Ausscheidung von mehr als 7g Fett in 24

Stunden. (98) Dabei ist auf die adäquate Einfuhr von Fetten zu achten. Der Fettresorptionskoeffizient der gesunden erwachsenen Personen und Kinder älter als 6 Monate liegt über 93% der aufgenommenen Menge. Bei Säuglingen liegt dieser Wert bei 85%. Bei Patient*innen mit CF tritt eine Fettausscheidung auf, die mehr als 10% der aufgenommenen Menge beträgt. Der Fettresorptionskoeffizient kann Informationen über die resorptiven Funktionen geben und lässt sich aus der Fettaufnahme mit der Nahrung und der Stuhlfettagusscheidung berechnen. Jedoch können pathologische Ergebnisse auch bei Dünndarm-Mukosaerkrankungen vorkommen. Die Stuhlsammlung und Bestimmung von Stuhlgewicht bei saugkräftigen Windeln sind unzuverlässig. Eine weitere Limitation der Methode ist es auch, dass bei gestillten Kindern die Fettaufnahme nicht bestimmt werden kann. (23, 88, 98)

$$\text{Fettresorptionskoeffizient} = \frac{\text{Fettaufnahme in g} - \text{Fettagusscheidung in g}}{\text{Fettaufnahme in g}} \times 100$$

Die Bestimmung der fäkalen Elastase ist die häufigste verwendete Methode zur Diagnose der exokrinen Pankreasinsuffizienz. Die Sensitivität liegt bei 87,5% und Spezifität bei 81,6%. (98) Beurteilung: bei >200µg/ g Stuhl besteht die normale Pankreasfunktion; bei 100-200µg/ g Stuhl liegt eine leichte bis moderate Pankreasinsuffizienz vor und bei Werten <100µg/ g Stuhl besteht eine schwere exokrine Pankreasinsuffizienz. (102) Bei Werten zwischen 50 und 200 µg/ g Stuhl kann im Verlauf sowohl eine weitere Verschlechterung der exokrinen Pankreasfunktion eintreten als auch eine Erholung, was seltener der Fall ist. Bei Werten <50µg/ g Stuhl ist eine Erholung der exokrinen Pankreasfunktion nicht zu erwarten. (88) Bei Diagnosestellung der CF soll die fäkal Elastase im Stuhl zur Untersuchung der exokrinen Pankreasinsuffizienz bestimmt werden. Bei normaler exokriner Pankreasfunktion (fäkal Elastase >200µg/ g Stuhl) soll im ersten und zweiten Lebensjahr die Bestimmung der fäkalen Elastase alle 3 Monate durchgeführt werden. Bei Verschlechterung der Gewichtszunahme und/oder auffälligen Stühlen sind Kontrollen der Pankreasfunktion jederzeit zu veranlassen. Leichte Erniedrigung der fäkalen Elastase kommt auch bei Darmerkrankungen vor, welche mit Erhöhung des Stuhlgewichtes einhergehen: wie akute Gastroenteritis, Kuhmilchallergie etc. Fäkal Elastase-Werte <50 µg/ g Stuhl oder wiederholt <200 µg/ g Stuhl sind ein hochgradiger Hinweis auf eine exokrine Pankreasinsuffizienz. (88)

Die sonographische Untersuchung mit „weißem“ Pankreas ist eine klassische Blickdiagnose für die CF. (88)

Die Diagnose von CFRD anhand vorhandener Symptome ist schwierig, da die Symptome uncharakteristisch sind. Deshalb ist ein Screening der Kinder mit CF ab dem zehnten Lebensjahr einmal jährlich mit oralem Glukose-Toleranztest (OGTT) notwendig und gilt als Goldstandard für die Diagnose CFRD. Wenn beim OGTT der Nüchtern-Blutzuckerwert >126mg/dL (7,0mmol/L) oder 2-Stunden-Wert >199mg/dL (>11,1mmol/L) bzw. HbA1c-Wert >6,5% (>48mmol/mol) ist, spricht man von CFRD. Das gilt nur für Personen, die zum Zeitpunkt keine zusätzlichen Krankheiten (abgesehen von CF) aufweisen. (103)

Befund	Nüchternblutzucker	2 Stunden- Glukosewert
Normale Glukosetoleranz	<126 mg/dL bzw. <7 mmol/L	<140 mg/dL bzw. <7,8 mmol/L
Beeinträchtigte Glucosetoleranz	<126 mg/dL bzw. <7 mmol/L	140-199 mg/dL bzw. 7,8-11 mmol/L
CFRD mit Nüchtern- Hyperglykämie	≥126 mg/dL bzw. ≥7 mmol/L	≥200 mg/dL bzw. ≥11,1 mmol/L
CFRD ohne Nüchtern- Hyperglykämie	<126 mg/dL bzw. < 7 mmol/L	≥200 mg/dL bzw. ≥11,1 mmol/L

Tabelle 4: Auswertung von OGTT bei CF (104)

4.3 *Gastro-Intestinal-Trakt (GIT)*

Bei Kindern mit CF tritt häufig ein Mekoniumileus des Neugeborenen auf, als erster klinischer Hinweis für CF. Typisch, aber nicht sehr häufig, ist auch ein durch den zähen Schleim ausgelöster Rektumprolaps bei Säuglingen. Im weiteren Verlauf kommt es zur Verdauungsstörung (Malabsorptionssyndrom) mit voluminösen, fettigen Stühlen und Gedeihstörung. Im Zökum ist der Transport des Stuhls gestört, was mit distalem intestinalem Obstruktionssyndrom resultieren kann. Bei älteren Kindern und Erwachsenen treten auch Reflux und Ösophagitis auf. (21)

4.3.1 Pathophysiologie

Den CF-verursachenden CFTR-Defekt findet man auch in den Epithelzellen des Magen-Darm-Traktes. Der CFTR-Defekt bedingt eine Fehlregulation des Transports von Elektrolyten und Wasser durch die Zellmembran, was als Folge die Bildung von hochviskösem Schleim im Darmlumen hat. (105) Am Darmepithel kommt es aufgrund von CFTR-Störung zum Mekoniumileus: das Mekonium des Neugeborenen ist durch CFTR-Defekt zähklebrig und kann das Ileum nach der Geburt nicht wie gewöhnlich verlassen. Manche Kinder kommen mit Mekoniumileus zur Welt, wenn bereits intrauterin die Verdauung des albuminhaltigen Fruchtwassers gestört ist. (1, 9) Die klinischen Symptome bei CF im Gastrointestinaltrakt sind hauptsächlich durch eine verminderte Sekretion von Flüssigkeit und Chlorid-Ionen bedingt. (105)

4.3.2 Klinische Manifestation

Klinische gastrointestinale Manifestationen bei CF sind vielfältig. Die Tabelle 5 gibt eine Übersicht. (23) Ausgewählte Krankheitsbilder im Kindesalter werden hier genauer dargestellt. Bauchschmerzen werden im Verlauf bei Kindern mit CF beobachtet, die unspezifisch sind und als Komplikation bzw. GIT-Manifestation der CF differenzieren werden sollen. (105)

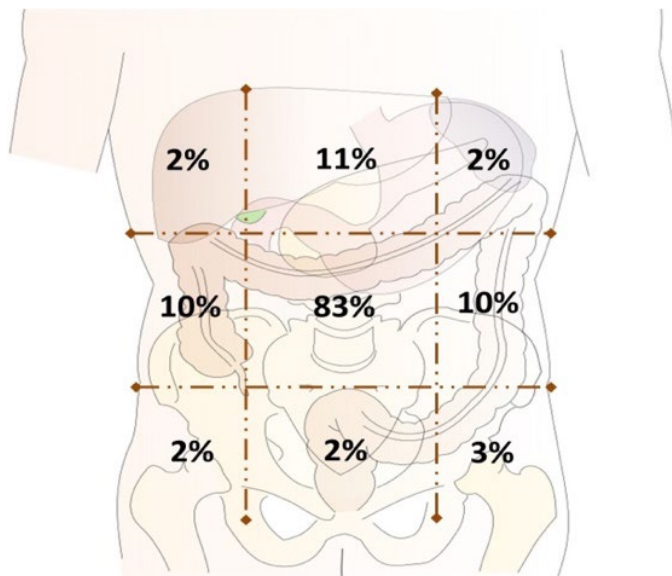


Abbildung 11: Lokalisation der Bauchschmerzen bei Patient*innen mit CF (111)

Ösophagus:	Appendix:
Gastroösophagealer Reflux	Akute Appendizitis
Ösophagitis	Abszedierende Appendizitis
Ösophagusstriktur	Mukozele der Appendix
Ösophagusvarizen	Invagination der Appendix
Magen und Duodenum:	Kolon:
Peptisches Ulkus	Obstipation, sek. Megakolon
Dünndarm:	Pneumatisis intestinalis
Mekoniumileus des Neugeborenen	Fibrosierende Kolonopathie
Dünndarmatresie bei Mekoniumperitonitis	Antibiotika-assoziierte Colitis (durch Clostridium difficile)
Distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS)	Rektum:
Invagination	Rektumprolaps
Morbus Crohn	
Zöliakie	

Tabelle 5: GIT-Manifestationen der cystischen Fibrose (23)

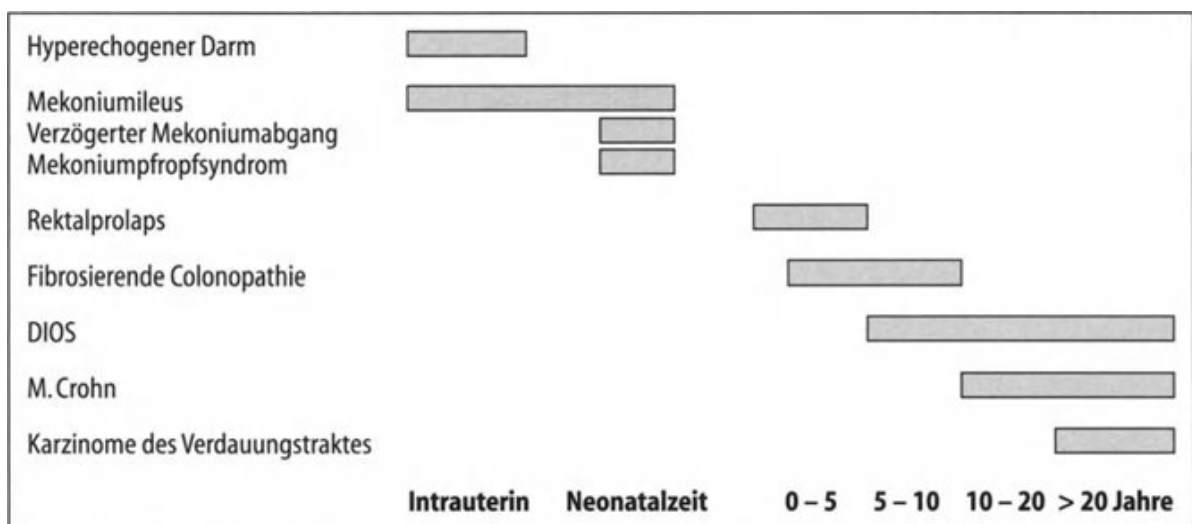


Abbildung 12: Altersverteilung der GIT-Komplikationen bei CF (105)

Mekoniumileus:

Mekonium ist der erste Stuhl eines Neugeborenen, der intrauterin gebildet wird. Ein gesundes Neugeborene sollte innerhalb der ersten 48 Stunden nach Geburt Mekonium absetzen, wenn das nicht passiert – entsteht ein Mekoniumileus. (21) Ca. 10-20% der Neugeborenen mit CF weisen einen Mekoniumileus auf, der durch Obstruktion im terminalen Ileum entsteht. (106) Mekoniumileus stellt die Frühmanifestation der CF dar und ist ein wichtiger prognostischer Faktor. (106, 107) Man unterscheidet die unkomplizierte und komplizierte Form von Mekoniumileus. Beim unkomplizierten Mekoniumileus kommt es zur Obstruktion im distalen Ileum durch zähes Mekonium. Beim komplizierten Mekoniumileus kommt es zusätzlich zur Darmperforation mit Mekoniumperitonitis (ca. 10% aller Fälle mit Mekoniumileus) oder Volvulus mit Ileumatresie durch ischämische Schädigung. (108) Schon vor der Geburt kann Ultraschall mit hyperechogenem Darm Hinweis auf Mekoniumileus geben. (46) Klinisch zeigen sich die Neugeborene durch das Fehlen von Mekoniumabgang in den ersten 48 Stunden sowie die zunehmenden Zeichen des mechanischen Ileus mit dem galligen Erbrechen. (23) Die wichtige DD des Mekoniumileus ist Mekoniumpfropfsyndrom - darunter bezeichnet man die Obstruktion des Kolons durch zähes Mekonium. (109)

Rektumprolaps:

Unter Rektumprolaps versteht man den Vorfall von Kolonschleimhaut oder der gesamten Darmwand vor den Anus, welcher an der typischen ringförmigen Fältelung und Rötung der Darmschleimhaut erkennbar ist. (21, 105) Der Rektumprolaps kommt bei ca.20% der nicht behandelten Kinder mit CF unter 5 Jahren vor und tritt häufiger bei Pankreasinsuffizienz auf. (23, 105, 109) Die Pathophysiologie ist nicht vollständig geklärt: großes Stuhlvolumen und erhöhter intraabdomineller Druck durch Hustenreiz scheinen eine Rolle zu spielen. (105)

Fibrosierende Kolonopathie:

Die fibrosierende Kolonopathie ist eine seltene gastrointestinale Komplikation der CF. Die Erkrankung wurde erstmals 1994 mit Obstruktion des Colon ascendens durch Strikturbildung beschrieben. Es besteht die Assoziation mit höchstdosierter Pankreasenzymgabe. Klinische Symptome wie Bauchschmerzen, Aufblähung, Erbrechen und Obstipation sind unspezifisch. Die Diagnosesicherung erfolgt histopathologisch. Nach der Erstbeschreibung wird die Erkrankung aktuell kaum noch beobachtet. (108, 109, 110)

Distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS):

Distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS) ist eine häufige Komplikation bei Patient*innen mit CF. Die Häufigkeit beträgt 5-12 Fälle pro 1000 Patient*innen im Jahr, bei den Kindern mit CF - mit zunehmender Häufigkeit im Erwachsenenalter. Kinder unter 5 Jahren sind selten betroffen. DIOS tritt nach der Neugeborenenperiode auf und ist durch distale Obstruktion im terminalen Ileum und proximalen Kolon durch eingedickten Darminhalt gekennzeichnet. Charakteristisch für DIOS ist tastbare, schmerzhafte Stuhlmasse im rechten unteren Bauchquadrant. Weitere klinischen Zeichen sind krampfartige Bauchschmerzen, geblähtes Abdomen und fehlende Stuhlentleerung. Risikofaktoren für Auftreten von DIOS sind: Pankreasinsuffizienz, Dehydratation, Mekoniumileus in der Anamnese, Z.n. Organtransplantation (besonders Lunge), CF-related Diabetes. Differentialdiagnostisch ist auch an chronische Obstipation, Appendizitis und Invagination zu denken. (23, 105, 108, 109, 112)

Chronische Obstipation kommt bei Kindern mit CF häufig vor. Es bestehen nur zwei Studien für die Lebenszeitprävalenz der Obstipation bei Patient*innen mit CF: 26-47% bei Kindern und 42% bei Erwachsenen. Symptome bei Patient*innen mit CF unterscheiden sich nicht von den Patient*innen ohne CF: krampfartige Bauchschmerzen und unregelmäßige, harte Stühle. Die Stuhlmasse kann meistens im linken Unterbauch getastet werden. (105, 113)

Gastroösophagealer Reflux (GERD):

Als gastroösophagealer Reflux bezeichnet man einen pathologischen Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre. Patient*innen mit CF sind häufig betroffen, ca. 25%, wobei Säuglinge und Kleinkinder noch häufiger betroffen sind, ca. 27-87%. Typische Refluxsymptome, wie retrosternale Schmerzen und Sodbrennen treten bei nur 30% der Patient*innen auf. (114) Jüngere Kinder zeigen sich klinisch mit rezidivierendem Schreien und Erbrechen. (109) Es besteht die Assoziation mit pulmonalen Exazerbationen, welche medikamentös behandelt werden und darauffolgende Relaxation des unteren Ösophagussphinkters, Hustenreiz mit Kontraktion der Bauchmuskeln und des Zwerchfells, Atemphysiotherapie zur Lungendrainage mit Tiefhaltung des Oberkörpers. (105, 115)

4.3.3 Diagnose der gastrointestinalen Komplikationen bei CF

Bei Diagnosestellung und danach einmal jährlich soll die Sonografie des Abdomens erfolgen, auch bei akuten und chronischen Bauchschmerzen. Das CT-Abdomen sollte

aufgrund der Strahlenexposition nicht angewendet werden. MRT kann bei komplexen abdominellen Befunden verwendet werden. (88)

Mekoniumileus wird mit einer Abdomen-Röntgenleeraufnahme diagnostiziert. Dabei zeigen sich keine typischen Zeichen des Ileus mit Bildung von Flüssigkeitsspiegel, da das zähe Mekonium die Spiegelbildung verhindert. Eine Dilatation der Dünndarmschlingen wird nachgewiesen. Auftreten von Mekoniumileus ist pathognomonisch für CF und erfordert weitere Diagnostik mit Schweißtest und Molekulargenetik. (23, 105)

Beim isolierten Auftreten von Rektumprolaps bei Kindern ist die Durchführung des Schweißtests notwendig. (23)

Die Diagnose von DIOS kann meistens mittels Ultraschalluntersuchung gestellt werden. Im Abdomen-Ultraschall findet sich eine verdickte Darmwand des terminalen Ileums oder des Zökums mit einer intraluminalen Stuhlmasse, ohne Zeichen einer Entzündung. Andere Möglichkeit für die Diagnose ist Abdomen-Röntgen, dabei zeigt sich eine Ansammlung der radiodichten, teils schaumig imponierenden Masse im rechten Unterbauch (im terminalen Ileum oder Colon ascendens), mit einer Dilatation des proximalen Darms und einem leeren Colon descendens. (23, 105)

Die GERD-Diagnostik umfasst pH-Metrie, Sonographie, Endoskopie sowie die röntgenologische Kontrastmittelpassage von Ösophagus und Magen. Die routinemäßige Untersuchung soll nicht erfolgen (88, 109)

4.4 Leber und Gallenwege

Erkrankungen der Leber und Gallenwege kommen bei ca. 15-30% der Kinder mit CF vor. Die Lebererkrankungen stellen die dritthäufigste Todesursache bei CF dar (nach pulmonalen Erkrankungen und Komplikationen nach der Lungentransplantation), ca. 2,5% der Fälle verlaufen tödlich. (116) Mit steigender Lebenserwartung bei Patient*innen mit CF nehmen die chronischen hepatobiliären Beteiligungen im Verlauf zu. (109)

4.4.1 Pathophysiologie

CFTR-Kanal ist an der apikalen Seite der Epithelzellen von intra- und extrahepatischen Gallenwegen und Gallenblase lokalisiert. Bei der CFTR-Störung und gestörter Chlorid-Sekretion mit hochviskösem Schleim kommt es zur Verlegung der Gallengänge, was mit dem Ikterus prolongatus bei Neugeborenen resultieren kann. Durch die Ansammlung des zähen Sekrets in Leber und Gallenwegen entwickelt sich eine fokale biliäre Fibrose, die in eine multinoduläre Zirrhose mit Pfortaderhochdruck und Ösophagusvarizen übergehen

kann. Abfluss und Zusammensetzung der Galle sind gestört. Auftreten von Cholestasen und Gallensteinen mit daraus resultierenden Entzündungen treten als Folge auf. (1, 9, 21, 117)

4.4.2 Klinische Manifestation

Das Spektrum der Leber- und Gallenwegeerkrankungen bei Patient*innen mit CF ist weitreichend. Die Betroffene mit CF leiden unter Cholelithiasis, Cholezystitis, portaler Hypertension mit Umgehungskreislauf, Varizenblutung, Aszites und Hypersplenie bis hin zum Leberversagen. (21, 118) Besondere Manifestation der Leberkrankheit bei CF stellt die seltene neonatale Cholestase der Neugeborenen dar. Die hepatobiliäre Beteiligung kann den ersten Hinweis auf Vorliegen der CF geben, unabhängig von der Respirationstrakt-Beteiligung. Deshalb ist bei jedem Kind mit neonataler Cholestase ohne erklärbare Ursache differentialdiagnostisch an CF zu denken. (23, 118) Als Risikofaktoren für Lebererkrankung bei CF gelten Z-Allel des Serpina-1-Gens und männliches Geschlecht. (120, 122)

Die Erhöhung der Transaminasen ohne Vorliegen klinischer Symptome kann oft bei Patient*innen mit CF beobachtet werden. Die zwei prospektiven Studien (Sokol et al.) zeigten die AST-Erhöhung bei ca. 50% Kindern mit CF bis zum ersten Lebensjahr und AP-Erhöhung bei ca.30% Kindern mit CF bis zum ersten Lebensjahr. Die Häufigkeit der erhöhten Werten nahm mit dem zunehmenden Alter ab. (117) Häufiges klinisches Zeichen der Lebererkrankung bei asymptomatischen Kindern mit CF ist Hepatomegalie oder Splenomegalie, welche als Zufallsbefund in routinemäßigen klinischen Untersuchungen entdeckt werden. (117)

Leber:	Gallenwege:
Steatose der Leber	Gallengangssteine
Fokale biliäre Zirrhose	Infantile Cholestase
Multilobuläre Zirrhose ± portale Hypertension	Stenose des Ductus choledochus
Gallenblase:	Sklerosierende Cholangitis
Mikrogallenblase	Cholangiokarzinom
Atresie des Ductus cysticus	
Vergrößerte Gallenblase	

Tabelle 6: Komplikationen der Leber und Gallenwege bei CF (23)

Neonatale Cholestase:

Unter Cholestase versteht man den Stau von Gallenflüssigkeit innerhalb der Gallenwege. Neonatale Cholestase ist die früheste Manifestation der Leberbeteiligung bei CF. (122) Sie

tritt bei weniger als 2% der Kinder mit CF auf und weist eine Assoziation von 50% mit einem Mekoniumileus auf. (119) Bei Obstruktion der Gallenwege durch zähes Sekret kommt es zu Ikterus mit Juckreiz, motorischer Unruhe, Trinkschwäche, bis hin zu acholischen Stühlen und Gedeihstörung. Das Krankheitsbild ist mit dem klinischen Bild einer Gallengangatresie ähnlich. Bei bestehender exokriner Pankreasinsuffizienz kann Vitamin-K-Mangelblutung beobachtet werden, da es im Zusammenhang mit der Cholestase zu einer Mangelresorption kommt. (118)

Fokale biliäre Zirrhose:

Fokale biliäre Zirrhose ist pathognomonische hepatische Veränderung bei Patient*innen mit CF, die in multilobuläre Zirrhose mit oder ohne portaler Hypertension übergehen kann. (121) Sie ist mit Vernarbungen und Furchen in fokalen Bereichen der Leber mit dazwischen normalem Lebergewebe gekennzeichnet. (122) Postmortale Studien zeigten die zunehmende Häufigkeit der fokalen biliären Zirrhose mit zunehmendem Alter: bei Säuglingen 11%, im ersten Lebensjahr 27% und im Erwachsenenalter 25-70%. (123) Die Ursache liegt in der Obstruktion der kleinen intrahepatischen Gallenwege mit duktaler Proliferation und Hyperplasie vor. Die klinischen Zeichen der Erkrankung sind unspezifisch. Kinder sind meistens asymptomatisch oder präsentieren sich mit dumpfen, drückenden Schmerzen im rechten Oberbauch. (118) Die Diagnose der fokalen biliären Zirrhose erfolgt histologisch. (123) Den Übergang in die multilobuläre Zirrhose findet man nur bei unter 1% der Säuglinge und Kleinkinder. (23)

4.4.3 Diagnose der Leber- und Gallenwegeteilung bei CF

Die Diagnose der Leber- und Gallenwegeteilung bei CF ist schwierig. Laborchemische Auffälligkeiten kommen bei Patient*innen mit CF häufig vor, variieren im Zeitverlauf oder sind bei zirrhotischen Patient*innen ganz fehlend. (124)

Die Diagnostik der neonatalen Cholestase umfasst klinische und laborchemische Untersuchung, mit Erhöhung der Bilirubin-Werte. Die Gallengangatresie soll differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden, mittels Ultraschalldiagnostik, hepatobiliärer Funktionsszintigraphie, Leberbiopsie und Cholangiographie. (118)

Für die Diagnose der fokalen biliären Zirrhose kommt die Ultraschalluntersuchung mit Nachweis wechselnder Echogenität der Leber zum Einsatz. Die Transaminasen, alkalische Phosphatase und γ -GT weisen über einen Zeitraum von mehr als 12 Monaten deutlich erhöhte Werte auf. In besonderen Fällen können Leberszintigraphie, Magnetresonanz-

Cholangiopankreatikographie (MRCP) und Leberbiopsie hilfreich und erforderlich sein. (109)

Die Bestimmung der Standardleberwerte im Serum, Cholinesterase, Quick und Ammoniak als Parameter für die Entgiftungsfunktionen geben im Langzeitverlauf einen Hinweis auf die Leberfunktionsstörung. (23)

Die sonographische Untersuchung sollte bei CF-Diagnosestellung und regelmäßig jährlich bei Verlaufskontrollen durchgeführt werden. Ein besonderer Wert soll neben der Standarduntersuchung auf die Untersuchung der Gallenblase: Mikrogallenblase oder Konkrement in der Gallenblase, Leberfeinstruktur, den Fluss in der Pfortader und die Suche nach eventuellen Umgehungskreisläufen gelegt werden. Mittels Elastografie (Scherwellenelastografie) können die Leberstrukturveränderungen im Rahmen einer Steatose, Fibrose oder Zirrhose beurteilt werden. (88)

4.5 Andere Organsysteme

Es soll zusätzlich erwähnt werden, dass praktisch alle Organsysteme bei CF mitbetroffen sein können, wie z.B. Gefäße (Venulitis), Niere (nephrotoxische Medikamente), Augen (Vitamin-A-Mangel), Nervensystem etc. (127)

Fortpflanzungsorgane:

Bei CF sind auch die Keimdrüsen von CFTR-Mutationen betroffen. In den Genitalorganen führt die CFTR-Mutation bei männlichen Patienten zur kongenitalen Aplasie des Vas deferens (CBAVD) und damit zur Infertilität. 95% der Männer mit CF weisen CBAVD auf. Bei den meisten Männern mit CF wird nur eine CFTR-Mutation nachgewiesen. (9, 125) Bei den Frauen mit CF wird eine verminderte Fertilität beobachtet. Gründe dafür sind CF-bedingte Mangelernährung und Sekretion von abnormal zähklebrigem Zervix-Schleim. Jedoch bestehen keine echten Hindernisse für die Schwangerschaft. (97, 126)

Bewegungsapparat:

Bis zu 12% der Jugendlichen und Erwachsenen mit CF zeigen die Gelenksbeteiligungen im Verlauf. CF-Arthropathie ist durch akute Schwellung und Rötung mit Schmerzen einzelner oder mehrerer Gelenke gekennzeichnet. Durchschnittsalter bei Erstmanifestation liegt bei 16 Jahren. (127)

Aufgrund von Untergewicht und der Schwere der CF tritt die Osteoporose mit zunehmender Lebenserwartung häufiger auf. Patient*innen mit CF unter 19 Jahren weisen eine normale Knochendichte auf, jedoch ein deutlich verminderter Knochen-Mineralgehalt. Die Ursache

dafür sind die kurzen und schlanken Knochen. Im Verlauf kann es zu pathologischen Frakturen kommen. (127)

Cystische Fibrose und Covid:

Viele Studien zeigten, dass die virale Infektion ca. 60% der akuten pulmonalen Exazerbationen verursacht. Im Jahr 2009 stand die Influenza-Pandemie (H1N1) im Zusammenhang mit erhöhter Morbidität der Patient*innen mit CF. Die kleine Studie mit 51 Patient*innen mit CF im Zusammenhang mit SARS-CoV-2 Infektion wurde durchgeführt: dabei zeigte sich überraschend, dass die Infektion mit SARS-CoV-2 keine schlechteren Auswirkungen bei CF verursachte. (128)

5 Therapie

Die Therapie der zystischen Fibrose erfolgt multidisziplinär und ist von betroffenen Organsystemen abhängig. Sie muss früh eingesetzt werden, um die Verschlechterung der pulmonalen Funktion, Malnutrition und die Entwicklung weiterer chronischer Komplikationen zu verhindern bzw. zu verlangsamen. (109) Das Ziel der Therapie ist eine altersentsprechende Körperentwicklung incl. Länge und Gewicht, der Erhalt der Lungenfunktion, die Integration in ein selbstbestimmtes Leben: Ausbildung, Arbeitsplatz, Familie. (21)

Die besseren Verständnisse über Pathophysiologie und Funktion des CFTR-Proteins führten zur Zulassung der mutationsspezifischen Therapien mit CFTR-Modulatoren. Der genetische CFTR-Defekt wird allerdings nicht behoben, sodass eine lebenslange Einnahme notwendig ist, da die Symptome nach Absetzen der Therapie wieder zunehmen. (21, 88, 129)

CFTR-Potentioren aktivieren die Chlorid-Kanäle, Öffnungswahrscheinlichkeit der Kanäle wird verbessert und der Chlorid-Ionenfluss verstärkt. Als CFTR-Potentiator kommt Ivacaftor (Handelsname: Kalydeco) zum Einsatz. Ivacaftor ist der erste zugelassene CFTR-Modulator, der im Jahr 2012 für G551D-CFTR-Mutation zum ersten Mal zugelassen wurde. Aktuell gilt die Zulassung für Erwachsene ab 18 Jahren und für Kinder ab 4 Monaten. Ivacaftor zeigte bei Klasse-III-Mutationen eine gute Wirksamkeit, mit besser aufgehobener Lungenfunktion, gebessertem Ernährungszustand, vermindertem Risiko für pulmonale Exazerbationen und Krankenhausaufenthalten, positiven Auswirkungen auf die Auftretenshäufigkeit von CFRD und *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion. (141, 142, 143, 144) CFTR-Korrektoren haben den Einfluss auf die Faltung und Reifung des CFTR-Proteins, was zur Folge die verlängerte Verweilzeit in der Membran hat. Sie sind nur in

Kombination mit dem CFTR-Potentiator Ivacaftor zugelassen. Kombinationspräparat aus Ivacaftor und Lumacaftor (Handelsname: Orkambi) zeigte positive Auswirkungen auf BMI, verminderte Anzahl der pulmonalen Exazerbationen und Krankenhausaufenthalte und langsame Verschlechterung der Lungenfunktion. Das Medikament ist für Kinder ab 2 Jahren mit homozygoter F508del-Mutation zugelassen. Kombination von Ivacaftor und Tezacaftor (Handelsname: Symkevi) ist für Kinder ab 6 Jahren mit zwei F508del-Mutationen oder mit einer F508del-Mutation und einer Restfunktionsmutation zugelassen. Die Kombinationstherapie aus einem Potentiator und einem Korrektor führt zu einer moderaten korrektiven CFTR-Wirkung. (141, 144, 145) Die dreifache Kombinationstherapie bestehend aus Ivacaftor, Elaxacaftor und Tezacaftor (Handelsname: Kaftrio – in USA Trikafta) ist in Europa seit August 2020 zugelassen. Das Medikament ist für Kinder ab 12 Jahren mit mindestens einer F508del-Mutation zugelassen. Als Korrektoren helfen Elaxacaftor und Tezacaftor bei der Bildung des F508del-CFTR-Chlorid-Kanals, während Ivacaftor diese Kanäle aktiviert und den Effekt verstärkt. Diese Kombinationstherapie bringt positive Auswirkungen für die Patient*innen mit CF, bei denen die vorhergehende Therapie mit CFTR-Modulatoren nicht wirksam war. (141, 144, 146)

5.1 Behandlung von Lungenerkrankungen und HNO-Beteiligung

Das Ziel der Behandlung ist die gestörte mukoziliäre Clearance in den Atemwegen möglichst wieder herzustellen und Auftreten von Atemwegsinfektionen möglichst gering zu halten. Als wichtiger Therapieansatzpunkt steht die Inhalation zur Verfügung. (129) Bereits bei der Diagnosestellung sollte man mit einer präventiven inhalativen Therapie beginnen, da morphologische und funktionelle Lungenveränderungen schon vor Auftreten der ersten klinischen Symptome nachweisbar sind. Durch Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung kann der Flüssigkeitsfilm in den Atemwegsepithelzellen direkt durch Sekrethydratationssteigerung und Viskositätsreduktion beeinflusst werden. Die Startdosis von 6% bzw. 7% wird unter medizinischer Kontrolle nach vorheriger Inhalation des kurzwirksamen Bronchodilatators (β -2-Mimetika z.B. Salbutamol) empfohlen. Die Dosis kann im Verlauf angepasst werden. Die evidenzbasierten Daten für die Häufigkeit der täglichen Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung bestehen noch nicht. (23, 88, 129) Bei Kindern mit CF ab dem sechsten Lebensjahr besteht klinische Evidenz, dass eine Dauertherapie mit kurzwirksamen β 2-Sympathomimetika die Lungenfunktion sowohl kurzfristig als auch langfristig verbessert und pulmonale Obstruktion verhindert. (88) Die Dornase alpha spaltet die DNA, die im Rahmen des Untergangs von Leukozyten freigesetzt

wird und zum viskösen Schleim beiträgt. Die Inhalation mit Dornase alpha bewirkt somit die Viskositätsreduktion des Sekrets mit Verbesserung der Lungenfunktion und Reduktion der pulmonalen Exazerbationen. (23) Inhalation mit Mannitol führt zu einer Verbesserung von FEV1 und damit der Lungenfunktion. (129) Tägliche Physiotherapie bzw. Atemtherapie dient der Sekretmobilisation und Unterstützung der Reinigung der Atemwege. Sportliche Aktivität (wie Schwimmen, Fahrradfahren, Muskeltraining) zeigt positive Auswirkungen durch mechanische Reinigung der Atemwege bei Patient*innen mit CF. (23, 129)

Ein weiterer wichtiger Therapieansatzpunkt stellt die Unterdrückung der Lungeninfektionen dar. Beim Nachweis von CF-typischen Erregern der Atemwege erfolgt die antibiotische Therapie, abhängig von Resistenzmuster der Erreger. (21) Bei Erstnachweis von *Staphylococcus aureus* soll eine antibiotische Therapie mit Antibiotikum erfolgen, welches gegen *Staphylococcus aureus* sensibel ist. Die antibiotische Therapie bei wiederholtem Nachweis von *Staphylococcus aureus* soll nur bei pulmonaler Exazerbation erfolgen. Die Dauerprophylaxe mit Antibiotika wird nicht empfohlen. Das gleiche Vorgehen gilt auch für den Nachweis von *Haemophilus influenzae*. (88) Bei Erstnachweis von *Pseudomonas aeruginosa* soll eine frühe Eradikationstherapie mittels Tobramycin inhalativ für 4 Wochen oder mittels Ciprofloxacin p.o. kombiniert mit Colistin inhalativ über 3 Wochen erfolgen. Wenn inhalative Therapie nicht möglich ist, soll eine intravenöse Kombinationstherapie erfolgen. (130) Bei chronischer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* soll eine inhalative antibiotische Suppressionstherapie erfolgen. (131)

Bei fortgeschrittenen Lungenerkrankungen mit drohender respiratorischer Insuffizienz kommt als letztes Mittel die Lungentransplantation als Möglichkeit. Die Indikationen für Lungentransplantation bei Patient*innen mit CF sind: FEV1 <30% oder trotz aggressiver Therapie <50%, Kohlendioxidpartialdruck (pCO2) >50mmHg, unterstützende Ernährung, intensivpflichtige pulmonale Exazerbationen, steigende Häufigkeit antibiotikapflichtiger Exazerbationen, rezidivierende Pneumothoraces, rezidivierende Hämoptysen, pulmonale Hypertonie. (21, 23)

HNO-Beteiligung: Bei Auftreten von Polyposis nasi wird die endoskopische operative Entfernung angestrebt, um die zusätzliche Atembehinderung zu verhindern. (21) Bei chronischer Sinusitis kommen die symptomatische und antibiotische Therapie zum Einsatz.

(1)

5.2 Behandlung von Pankreasmanifestationen

Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz: Die Ziele der Therapie sind die exokrine Pankreasinsuffizienz im Rahmen der CF durch Pankreasenzymsubstitution auszugleichen, Fettabsorptionskoeffizient von >85% und eine normale altersentsprechende körperliche Entwicklung und optimale Versorgung mit Mikronährstoffen zu gewährleisten. Die maximale Tagesdosis von 10.000 U Lipase/kg KG darf nicht überschritten werden. (88) Seltene Nebenwirkungen der Pankreasenzymgabe sind Hyperurikämie und Hyperurikosurie, allergische Reaktionen und perianale Irritationen. Bei Überdosierung wurde die seltene Folgekomplikation: fibrosierende Colonopathie beschrieben. (109) Die Pankreasenzymgabe soll zu jeder Mahlzeit als magensaftresistente Mikropellets oder Mikrotabletten erfolgen. Dosierungen der Pankreasenzymsubstitution sollten sich nach dem Fettgehalt der Nahrung richten: Säuglinge Start mit 2500 IE Lipase/120ml Säuglingsnahrung; Kleinkinder unter 4 Jahren: 1000 IE Lipase/kg KG/Hauptmahlzeit; Kinder ab 4 Jahren: 500 IE Lipase/kg KG/Hauptmahlzeit; Maximaldosis: 10.000 IE Lipase/kg KG/Tag; Dosisanpassung: 500-4000 IE Lipase/g Fett. Bei fehlender Wirksamkeit soll eine pädiatrisch-gastroenterologische Beurteilung erfolgen. (23, 88, 109)

Die fettlöslichen Vitamine (A, D, E, K) sollten substituiert werden. Das Ziel ist ein normaler Serumspiegel bzw. ein normaler INR-Wert. Die Serumwerte sind nach der Diagnosestellung, nach einem halben Jahr und dann einmal jährlich bzw. 3-6 Monate nach Beginn einer Substitutionstherapie zu kontrollieren. (88)

Die Ernährung bei Patient*innen mit CF soll kalorienreich sein, da bei ihnen ein hoher Kalorienverbrauch besteht (ca. 130% des Normalbedarfes). (21) Der verbesserte Ernährungszustand zeigte die positiven Auswirkungen bei Essstörungen, körperlichen Funktionen und Körperwahrnehmung der Kinder mit CF und damit den positiven Einfluss auf die Lebensqualität. (132) Säuglinge sollten in den ersten vier Monaten, wenn möglich, ausschließlich mit Muttermilch ernährt werden, da die Muttermilch positive Effekte auf den Verlauf der CF zeigt. Die Einführung von Beikost bei Kindern mit CF unterscheidet sich nicht von den Empfehlungen bei Kindern ohne CF. Bei Gedeihstörung soll die Beikost hochkalorisch angereicht werden. (88)

Behandlung des CFRD: Der primäre Defekt des CFRD stellt der Insulinmangel dar. Die Insulintherapie bringt die Verbesserung des Ernährungszustandes und der Lungenfunktion mit und steht in Zusammenhang mit der Reduktion von pulmonalen Exazerbationen. (133, 134, 136) Es bestehen noch keine evidenzbasierten Daten für die Therapieempfehlung bei

CFRD ohne Nüchtern-Hyperglykämie. Diese Patient*innen weisen allerdings ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung des CFRD mit Nüchtern-Hyperglykämie im Verlauf und deshalb sind die engmaschigen Kontrollen bei denen notwendig (OGTT halbjährlich). Die Therapie bei CFRD mit Nüchtern-Hyperglykämie ist indiziert. (135) Die Insulintherapie erfolgt mit basalem Insulin und kurzwirksamen Insulin bzw. Insulinanaloge vor den Mahlzeiten. (135, 136) Die Bestimmung von HbA1C sollte alle 3 Monate erfolgen und sollte den Wert von 6,5% nicht überschreiten. Zusätzliche Kontrollen bei Vorliegen eines CFRD sind: Blutdruckmessung (alle 3 Monate), Kontrolle der Füße/Infektionen (jährlich), Augenhintergrunduntersuchung (jährlich), Mikroalbuminurie im Morgenurin (jährlich), Sonographie der Nieren (jährlich). (135)

5.3 Behandlung von GIT-Manifestationen

Die Therapie von GIT-Manifestationen bei Patient*innen mit CF erfolgt zielgerichtet anhand der nachgewiesenen Diagnose. (88)

Beim Mekoniumileus ist das Therapieziel, intestinale Obstruktion zu beseitigen. Bei unkomplizierter Form kann die konservative Therapie mit Gastrofin- und Kochsalzeinlauf verwendet werden. Bei komplizierter Form ist eine chirurgische Therapie mit mechanischer Entleerung des Mekoniums indiziert. Manchmal besteht die Indikation für die vorübergehende Ileostomie. Nach Beseitigung der intestinalen Obstruktion ist die Prognose der CF deutlich verbessert, kein Unterschied zu CF ohne Mekoniumileus. (23, 88, 109) Rektumprolaps ist meistens selbstlimitierend und es gibt keine spezifische Therapie. Bei Kindern erfolgt die Behandlung mittels manueller Reposition, welche fast immer erfolgreich durchführbar ist. Das neuerliche Auftreten kann durch die Pankreasenzymsubstitution vermieden werden. (23, 108, 109) Die Therapie des DIOS soll möglichst konservativ erfolgen. Beim Ausschluss des manifesten mechanischen Ileus und Invagination erfolgt die Gabe von isoosmotischen Polyethylenglykollösungen, die peroral oder rektal erfolgen kann. Bei ausbleibender Besserung ist eine chirurgische Intervention erforderlich. Durch ausreichende Pankreasenzymsubstitution und den Flüssigkeitszufuhr kann DIOS vorgebeugt werden. (23, 109) GERD-Therapie erfolgt mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI – z.B. Omeprazol) über längere Zeit. In seltenen Fällen ist Fundoplicatio indiziert. (23)

5.4 Behandlung von Leber- und Gallenwegemanifestation

Für die Behandlung der neonatalen Cholestase ist ausreichende Substitution von Pankreasenzymen und fettlöslichen Vitaminen von großer Bedeutung. (118) Bei Störung der Gallensekretion kann die medikamentöse Therapie mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) eingesetzt werden. Die Therapie ist gut verträglich mit wenigen Nebenwirkungen. Die Dosis von 15-20mg/kg KG/Tag in 2-3 Einzeldosen zeigte die Verbesserung der Leberfunktion. Das Ziel der Therapie ist die Verbesserung des Gallenflusses und Normalisierung der Transaminasewerte. (21, 23, 88, 109) Es gibt noch keine evidenzbasierte Empfehlung für die Therapie der fokalen biliären Zirrhose. Auch hier wird die Therapie mit UDCA angewendet. (109, 118) Bei fortgeschrittener und schwerer Hepatopathie kann die Lebertransplantation, alleinige oder in Kombination mit anderen Organtransplantationen indiziert sein. (23, 109)

6 Leben mit CF

CF ist eine chronische, lebenslangbestehende Krankheit, welche viele psychosoziale Herausforderungen für die Betroffene bringt. Mit der Diagnose im Neugeborenenalter erreichen die meisten Kinder mit CF das Erwachsenenalter und damit ist CF nicht mehr reine pädiatrische Erkrankung. (137) Manche Betroffene haben tägliche Beschwerden, die lebenslange Behandlung zu Hause oder sogar im Krankenhaus benötigen. Andere wiederum weisen mildere Beschwerden mit gelegentlichen Krankenhausaufenthalten auf. Jedoch besteht bei beiden Gruppen und deren Angehörigen das Bewusstsein, dass die Erkrankung lebenslimitierend ist und die Verschlechterung auftreten kann. (138) In der Literatur sind erhöhte Auftreten von Symptomen der Ängstlichkeit und Depression beschrieben, welche negative Auswirkungen auf die Lebensqualität haben. (139) Durch die Einführung des Neugeborenen Screenings kann die Therapie zwar früh erfolgen, aber es besteht die emotionale Belastung für die Angehörige, besonders wenn die Kinder zum Zeitpunkt asymptomatisch sind. Die Familie der Betroffenen braucht Unterstützung von multidisziplinärem CF-Team mit notwendigen Informationen und Schulung, aber auch die Unterstützung und Verständnis von der Familie und vom Freundeskreis. (137, 138) Die großen Herausforderungen bei Betreuung der CF entstehen im Jugendalter. In diesem Zeitraum sind die Lungeninfektionen häufiger und die Häufigkeit pulmonaler Exazerbationen ansteigend. Die Unterscheidung von den gleichaltrigen Kollegen erfordert

die soziale und emotionale Anpassung. (138) Da die sozialen Kontakte zwischen Patient*innen mit CF vermieden werden sollten, bestehen heute verschiedene online Infoseiten für gegenseitigen Informationsaustausch und Kennenlernen. (4)

7 Literaturverzeichnis

1. Grasemann H, Ratjen F, Dockter G. Spezielle pneumologische Krankheitsbilder: Mukoviszidose. In: Gortner L, Meyer S, editors. Duale Reihe Pädiatrie. 5., vollständig überarbeitete Auflage ed. Wien und Homburg: Thieme; 2018. S: 335-340
2. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation [published correction appears in J Pediatr. 2017 May;184:243]. J Pediatr. 2017;181S:S4-S15.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2016.09.064
3. CF die Krankheit, Cystische Fibrose Hilfe Österreich (Internet) In: <https://www.cf-austria.at/cf-die-krankheit.html>; Abgerufen: Mai 2022
4. Renner S, Szépfalusi Z. Kinder mit Cystischer Fibrose und ihre Betreuung: Ein Leitfaden für Eltern: Medizinische Universität Wien, CF-Zentrum Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde. 2013
5. Hammermann J et al.: S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie. AWMF-Registernummer 026-024. 2020
6. Nährlich et al.: Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2020
7. Gallati S. Genetik. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M.H. Cystische Fibrose. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2001. S:3-17
8. Mukoviszidose.de (Internet) In: <https://www.muko.info>; Abgerufen: Mai 2022
9. Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. Ed 6. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2019. S:188-189
10. DocCheck: Mukoviszidose (Internet) In: www.doccheck.com; Abgerufen: Mai 2022
11. Clinical and Functional Translation of CFTR (Internet) In: www.cftr2.org; Abgerufen: Mai 2022
12. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. Nat Rev Dis Primers. 2015 May 14;1:15010. doi: 10.1038/nrdp.2015.10. PMID: 27189798; PMCID: PMC7041544.
13. Lara-Reyna S, Holbrook J, Jarosz-Griffiths HH, Peckham D, McDermott MF. Dysregulated signalling pathways in innate immune cells with cystic fibrosis

- mutations. *Cell Mol Life Sci.* 2020 Nov;77(22):4485-4503. doi: 10.1007/s00018-020-03540-9. Epub 2020 May 4. PMID: 32367193; PMCID: PMC7599191.
14. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir Med.* 2016 Aug;4(8):e37-e38. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6. Epub 2016 Jul 1. PMID: 27377414.
 15. van Koningsbruggen-Rietschel S, Rietschel E. Mukoviszidose. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 165, 681–687 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00112-017-0322-0>
 16. Cooney AL, McCray PB Jr, Sinn PL. Cystic Fibrosis Gene Therapy: Looking Back, Looking Forward. *Genes (Basel).* 2018 Nov 7;9(11):538. doi: 10.3390/genes9110538. PMID: 30405068; PMCID: PMC6266271.
 17. Cystic Fibrosis Mutation Database (Internet) In: www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html; Abgerufen: Mai 2022
 18. WHO: Human Genetics Programme. Chronic Diseases and Health Promotion. The molecular genetic Epidemiology of cystic Fibrosis in Report of a joint meeting of WHO/ECFTN/ICF(M)A/ECFS. Genoa; 2002.
 19. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. Annual data report (2019) (Internet) In: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report_2019_v1_16Feb2022.pdf; Abgerufen: Mai 2022
 20. Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen. In: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3941/2020-08-26_Modul3A_IVA-TEZ-ELX.pdf; Zugriffen Juni 2022
 21. Zimmermann T. HNO- und respiratorische Erkrankungen: Mukoviszidose. In: Bald M, Biberthaler P, Blattmann C, Martin-Bosse H, Engelmann G, Fitzke G, Freisinger P, Hellstern G, Hempel M, Pape-Feußner N, Trollmann R, Zimmermann T. *Kurzlehrbuch Pädiatrie*. Stuttgart: Thieme; 2012. S:308-312
 22. Paul, K., Ratjen, F. & Schuster, A. Pulmonale Manifestation der Zystischen Fibrose. *Monatsschr Kinderheilkd* 149, 222–238 (2001). <https://doi.org/10.1007/s001120050755>; Zugriffen Juni 2022
 23. Schmitt-Grohé S, Lentze MJ, Henker J. Zystische Fibrose (Mukoviszidose). *Pädiatrie.* 2014 Jul 25:1289–301. German. doi: 10.1007/978-3-642-41866-2_158. PMCID: PMC7193732.

24. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, Burgel PR, Tullis E, Castaños C, Castellani C, Byrnes CA, Cathcart F, Chotirmall SH, Cosgriff R, Eichler I, Fajac I, Goss CH, Drevinek P, Farrell PM, Gravelle AM, Havermans T, Mayer-Hamblett N, Kashirskaya N, Kerem E, Mathew JL, McKone EF, Naehrlich L, Nasr SZ, Oates GR, O'Neill C, Pypops U, Raraigh KS, Rowe SM, Southern KW, Sivam S, Stephenson AL, Zampoli M, Ratjen F. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2020 Jan;8(1):65-124. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6. Epub 2019 Sep 27. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2019 Dec;7(12):e40. PMID: 31570318; PMCID: PMC8862661.
25. Aebi C, Bargon J, Casaulta Aebischer C, Götz M, Griesse M, Kieselmann R, Kraemer R, Kriemler S, Kusenbach G, Liese J, Lindemann H, Ratjen F, Reinhardt D, Riedler J, Schöni M.H, Schuster A, Vogelmeier C. Mikrobiologie. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M.H. *Cystische Fibrose*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2001 S: 76; 83-90
26. Parkins MD, Somayaji R, Waters VJ. Epidemiology, Biology, and Impact of Clonal *Pseudomonas aeruginosa* Infections in Cystic Fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2018 Aug 29;31(4):e00019-18. doi: 10.1128/CMR.00019-18. PMID: 30158299; PMCID: PMC6148191.
27. Kidd TJ, Ritchie SR, Ramsay KA, Grimwood K, Bell SC, Rainey PB. 2012. *Pseudomonas aeruginosa* exhibits frequent recombination, but only a limited association between genotype and ecological setting. *PLoS ONE* doi: 10.1371/journal.pone.0044199.
28. Kelly NM, Fitzgerald MX, Tempany E, O'Boyle C, Falkiner FR, Keane CT. Does *pseudomonas* cross-infection occur between cystic-fibrosis patients. *Lancet*. 1982 Sep 25;2(8300):688-90. doi: 10.1016/s0140-6736(82)90714-0. PMID: 6126629.
29. Goeminne PC, Nawrot TS, De Boeck K, Nemery B, Dupont LJ. 2015. Proximity to blue spaces and risk of infection with *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a case-control analysis. *J Cyst Fibros* 14:741–747. doi: 10.1016/j.jcf.2015.04.004.
30. Ogden HL, Kim H, Wikenheiser-Brokamp KA, Naren AP, Mun KS. Cystic Fibrosis Human Organs-on-a-Chip. *Micromachines* (Basel). 2021 Jun 25;12(7):747. doi: 10.3390/mi12070747. PMID: 34202364; PMCID: PMC8305167.
31. Nährlich et al. S2-Konsensus-Leitlinie Diagnose der Mukoviszidose (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrischen Pneumologie. 2013

32. Götz M. Respiratorische Insuffizienz und Cor pulmonale. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M.H. Cystische Fibrose. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2001. S:343-353
33. Pin I, Grenet D, Scheid P, Domblides P, Stern M, Hubert D: Specific aspects and care of lung involvement in adults with cystic fibrosis. Rev Mal Respir 2000; 17: 758–778
34. Hirche T.O, Smaczny C, Mallinckrodt C, Krüger S, Wagner T. Pulmonale Manifestation der Mukoviszidose im Erwachsenenalter in: Dtsch Arztebl 2003; 100(5): A-264 / B-237 / C-226.
35. Ridler J. Pneumothorax In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M.H. Cystische Fibrose. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2001. S:332-334
36. Ridler J. Hämoptyse In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M.H. Cystische Fibrose. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2001. S:335-338
37. DocCheck: Hämoptyse Differentialdiagnostik (Internet) In:
https://flexikon.doccheck.com/de/Hämoptyse?utm_source=www.doccheck.com&utm_medium=DC%2520Search&utm_campaign=DC%2520Search%2520content_type%253Aall&utm_content=DC%2520Search%2520h%25C3%25A4moptyse;
 Abgerufen: Juni 2022
38. Riedler J. Emphysem. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M.H. Cystische Fibrose. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2001. S:329
39. Riedler J, Schöni M.H. Atelektase. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M.H. Cystische Fibrose. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2001. S:330
40. Götz M. HNO-Beteiligung bei CF. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M.H. Cystische Fibrose. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2001. S:445-447
41. Stern RC, Jones K. Nasal and sinus disease. In: Yan-kaskas Jr, Knowles MR (eds) Cystic fibrosis in adults. Lippincott-Raven, Philadelphia New York. 1999
42. Michel, O. Patienten mit zystischer Fibrose in der HNO-Praxis. HNO Nachrichten 50, 24–29 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00060-020-7125-y>
43. Rozsasi A, Keck T. Cystische Fibrose – ein Update für den Hals-Nasen-Ohrenarzt. Georg-Thieme Verlag Stuttgart – New York.
44. Schubert MS. A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hypertrophic rhinosi- nusitis, allergic fungal sinusitis, and related disorders. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 87: 181±188

45. Eichler I, Gallati S, Griesse M, Helbich T.H, Kraemer R, Mekus F, Ratjen F, Reinhardt D, Roscher A, Tümmler B. Diagnostik der cystischen Fibrose. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M.H. Cystische Fibrose. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2001 S:186-193; 200-214
46. Waldhausen JHT, Richards M. Meconium Ileus. Clin Colon Rectal Surg. 2018 Mar;31(2):121-126. doi: 10.1055/s-0037-1609027. Epub 2018 Feb 25. PMID: 29487495; PMCID: PMC5825880.
47. Rentea RM, St Peter SD. Pediatric Rectal Prolapse. Clin Colon Rectal Surg. 2018 Mar;31(2):108-116. doi: 10.1055/s-0037-1609025. Epub 2018 Feb 25. PMID: 29487493; PMCID: PMC5825854.
48. DocCheck Flexikon: Lungenüberblähung (Internet) In: <https://flexikon.doccheck.com/de/Hyperinflation>; Abgerufen: Juni 2022
49. Hill M, Twiss P, Verhoef TI, Drury S, McKay F, Mason S, Jenkins L, Morris S, Chitty LS. Non-invasive prenatal diagnosis for cystic fibrosis: detection of paternal mutations, exploration of patient preferences and cost analysis. Prenat Diagn. 2015 Oct;35(10):950-8. doi: 10.1002/pd.4585. Epub 2015 Apr 5. PMID: 25708280; PMCID: PMC4672687.
50. Hill M, Suri R, Nash EF, Morris S, Chitty LS. Preferences for Prenatal Tests for Cystic Fibrosis: A Discrete Choice Experiment to Compare the Views of Adult Patients, Carriers of Cystic Fibrosis and Health Professionals. J Clin Med. 2014 Feb 14;3(1):176-90. doi: 10.3390/jcm3010176. PMID: 26237256; PMCID: PMC4449661.
51. Mekki C, Aissat A, Mirlesse V, Mayer Lacrosniere S, Eche E, Le Floch A, Whalen S, Prud'Homme C, Remus C, Funalot B, Castaigne V, Fanen P, de Becdelièvre A. Prenatal Ultrasound Suspicion of Cystic Fibrosis in a Multiethnic Population: Is Extensive CFTR Genotyping Needed? Genes (Basel). 2021 Apr 29;12(5):670. doi: 10.3390/genes12050670. PMID: 33946859; PMCID: PMC8145404.
52. DocCheck Flexikon: Amniozentese (Internet) In: https://flexikon.doccheck.com/de/Amniozentese?utm_source=www.doccheck.com&utm_medium=DC%2520Search&utm_campaign=DC%2520Search%2520content_type%253Aall&utm_content=DC%2520Search%2520amniozentese; Abgerufen: Juni 2022
53. Mukoviszidose Info (Internet) In: <https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung/diagnostik/neugeborenen-screening>; Abgerufen: Juni 2022

54. Eichler I, Stöckler-Ipsiroglu, S. Neugeborenencreening auf Zystische Fibrose (CF). Monatsschrift Kinderheilkunde. Wien. 2001 149. 1311-1318. DOI: 10.1007/s001120170017.
55. Barben J, Torresani T, Schöni M, Gallati S, Baumgartner M. Neugeborenen-Screening auf zystische Fibrose – bald auch in der Schweiz? Schweiz Med Forum 8(45):873-875. Zürich. 2008
56. Cystische Fibrose Österreich (Internet) In:
<https://cystischefibrose.at/2020/04/13/neugeborenencreening/>; Abgerufen: Juni 2022
57. Shenoy A, Spyropoulos D, Peeke K, Smith D, Cellucci M, Chidekel A. Newborn Screening for Cystic Fibrosis: Infant and Laboratory Factors Affecting Successful Sweat Test Completion. Int J Neonatal Screen. 2020 Dec 25;7(1):1. doi: 10.3390/ijns7010001. PMID: 33375576; PMCID: PMC7838990.
58. Scotet V, Gutierrez H, Farrell PM. Newborn Screening for CF across the Globe- Where Is It Worthwhile? Int J Neonatal Screen. 2020 Mar 4;6(1):18. doi: 10.3390/ijns6010018. PMID: 33073015; PMCID: PMC7422974.
59. Zeyda M, Schanzer A, Basek P, Bauer V, Eber E, Ellemunter H, Kallinger M, Riedler J, Thir C, Wadlegger F, Zacharasiewicz A, Renner S. Cystic Fibrosis Newborn Screening in Austria Using PAP and the Numeric Product of PAP and IRT Concentrations as Second-Tier Parameters. Diagnostics (Basel). 2021 Feb 13;11(2):299. doi: 10.3390/diagnostics11020299. PMID: 33668470; PMCID: PMC7918494.
60. Rock MJ, Mischler EH, Farell PM, et al. (1990) Newborn screening for cystic fibrosis is complicated by age-related decline in immunoreactive trypsinogen levels. Pediatrics 85:1001–1007
61. DocCheck Flexikon: Trypsinogen Test (Internet) In:
https://flexikon.doccheck.com/de/Trypsinogen-Test?utm_source=www.doccheck.com&utm_medium=DC%2520Search&utm_campaign=DC%2520Search%2520content_type%253Aall&utm_content=DC%2520Search%2520irt; Abgerufen: Juli 2022
62. Renner, S. Update zystische Fibrose. Paediatr. Paedolog. 55, 197–203 (2020).
<https://doi.org/10.1007/s00608-020-00814-0>

63. Sommerburg, O, Lawrenz, B, Mall, M.A et al. Das Mukoviszidosescreening wird in Deutschland eingeführt. *Monatsschr Kinderheilkd* 165, 49–54 (2017).
<https://doi.org/10.1007/s00112-016-0216-6>
64. Lemke, J, Gärtner, M, Kemen, C et al. Klinische Diagnose einer Mukoviszidose bei falsch-negativem Mukoviszidose-neugeborenen-screening. *Monatsschr Kinderheilkd* 166, 889–893 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00112-017-0344-7>
65. Rock MJ, Mischler EH, Farrell PM et al (1989) Immunoreactive trypsinogen screening for cystic fibrosis: characterization of infants with false-positive screening test. *Pediatr Pulmonol* 6(1):42–48
66. Gramer, G, Hauck, F, Lobitz, S et al. Neugeborenen-screening 2020. *Monatsschr Kinderheilkd* 165, 216–225 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00112-016-0233-5>
67. Sarles J, Berthézène P, Le Louarn C, Somma C, Perini JM, Catheline M, Mirallié S, Luzet K, Roussey M, Farriaux JP, Berthelot J, Dagorn JC. Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. *J Pediatr*. 2005 Sep;147(3):302-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.05.017. PMID: 16182665.
68. Mukoviszidose: Neugeborenen-Screening (Internet) In:
<https://mukobw.de/neugeborenen-screening/>, Abgerufen: Juli 2022
69. Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, et al. (1997) Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 1197–204
70. Merelle ME, Schouten JP, Gerritsen J, Dankert- Roelse JE (2001) Influence of neonatal screening and centralized treatment on long-term clinical outcome and survival of CF-patients. *Eur Resp J* 18: 306–115
71. Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, et al. (1997) Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. *N Engl J Med* 337:963–969
72. Eichler I, Roscher A. Neugeborenen-Screening In: In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M.H. *Cystische Fibrose*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2001. S: 203-205
73. Tümmler B, Mekus F. Schweißtest und elektrophysiologische Methoden In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M.H. *Cystische Fibrose*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2001. S:205-214
74. Naehrig S, Chao C.M, Naerlich L. Mukoviszidose Diagnose und Therapie In *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 564-74; DOI: 10.3238/arztebl.2017.0564

75. Naerlich L, Stuhmann-Spangenberg M, Barben J et al. S2-Konsensus-Leitlinie Diagnose der Mukoviszidose (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrischen Pneumologie. 2013
76. DocChek Flexikon Schweißtest (Internet) In:
https://flexikon.doccheck.com/de/Schweißtest?utm_source=www.doccheck.com&utm_medium=DC%2520Search&utm_campaign=DC%2520Search%2520content_type%253Aall&utm_content=DC%2520Search%2520schwei%25C3%259Ftest;
 Abgerufen: Juli 2022
77. Gallati S. Molekularbiologische Methoden für den Mutationsnachweis In:
 Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M.H. Cystische Fibrose. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2001. S:214-215
78. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, Howenstine M, McColley SA, Rock M, Rosenfeld M, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Marshall BC, Sosnay PR. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. J Pediatr. 2017 Feb;181S:S4-S15.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064. Erratum in: J Pediatr. 2017 May;184:243. PMID: 28129811.
79. Knowles MR, Paradiso AM, Boucher RC. In vivo nasal potential difference: techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. Hum Gene Ther. 1995;6:445-55.
80. Hofmann T, Bohmer O, Hiils G, Terbrack HG, Bittner P, Klingmiüller V, Heerd E, Lindemann H (1997) Conventional and modified nasal potential-difference measurement in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 155: 1908-1913
81. Gaillard EA, Shaw NJ, Subhedar NV, Wallace HL, Southern KW. Employing the nasal potential difference as a diagnostic test for cystic fibrosis in neonates: potential pitfalls. J Pediatr. 2002;141:295-6.
82. Griesse M, Reinhardt D. Diagnostik der pulmonalen Entzündungsreaktion In:
 Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M.H. Cystische Fibrose. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2001. S:219
83. Goss CH. Acute Pulmonary Exacerbations in Cystic Fibrosis. Semin Respir Crit Care Med. 2019 Dec;40(6):792-803. doi: 10.1055/s-0039-1697975. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31659730; PMCID: PMC7528649.
84. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Treggiari MM, Konstan MW, Retsch-Bogart G, Morgan W, Wagener J, Gibson RL, Khan U, Emerson J, Thompson V, Elkin EP,

- Ramsey BW; EPIC; ESCF Investigators. Standard care versus protocol based therapy for new onset *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2013 Oct;48(10):943-53. doi: 10.1002/ppul.22693. Epub 2013 Jul 2. PMID: 23818295; PMCID: PMC4059359.
85. Kusel MM, de Klerk N, Holt PG, Landau LI, Sly PD. Occurrence and management of acute respiratory illnesses in early childhood. *J Paediatr Child Health*. 2007 Mar;43(3):139-46. doi: 10.1111/j.1440-1754.2007.01033.x. PMID: 17316187.
 86. van Ewijk BE, van der Zalm MM, Wolfs TF, Fleeer A, Kimpen JL, Wilbrink B, van der Ent CK. Prevalence and impact of respiratory viral infections in young children with cystic fibrosis: prospective cohort study. *Pediatrics*. 2008 Dec;122(6):1171-6. doi: 10.1542/peds.2007-3139. PMID: 19047230.
 87. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, Gangell CL, De Klerk N, Linnane B, Ranganathan S, Robinson P, Robertson C, Sly PD; Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST CF). Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr*. 2009 Nov;155(5):623-8.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.05.005. Epub 2009 Jul 19. PMID: 19616787.
 88. Hammermann et al. S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie. AWMF 026-024. Stand: 2020
 89. Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, Armstrong D, Castile R, Grimwood K, Hiatt P, McCoy K, McNamara S, Ramsey B, Wagener J. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1999 Nov;28(5):321-8. doi: 10.1002/(sici)1099-0496(199911)28:5<321::aid-ppul3>3.0.co;2-v. PMID: 10536062.
 90. De Boeck K, Alifler M, Vandeputte S. Sputum induction in young cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*. 2000 Jul;16(1):91-4. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.16a16.x. PMID: 10933091.
 91. Aquino CSB, Rodrigues JC, Silva-Filho LVRFD. Routine spirometry in cystic fibrosis patients: impact on pulmonary exacerbation diagnosis and FEV1 decline. *J Bras Pneumol*. 2022 Jun 6;48(3):e20210237. English, Portuguese. doi: 10.36416/1806-3756/e20210237. PMID: 35674545.
 92. Helbich T.H. Bildgebende Verfahren bei cystischer Fibrose In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M.H. Cystische Fibrose. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2001. S:232-239

93. Koletzko S. Pankreasmanifestation In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M.H. Cystische Fibrose. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2001. S:367-374
94. O'Sullivan BP, Baker D, Leung KG, Reed G, Baker SS, Borowitz D. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2013 Apr;162(4):808-812.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.10.008. Epub 2012 Dec 11. PMID: 23245194.
95. DocCheck Flexikon: Exokrine Pankreasinsuffizienz (Internet) In:
https://flexikon.doccheck.com/de/Exokrine_Pankreasinsuffizienz?utm_source=www.doccheck.com&utm_medium=DC%2520Search&utm_campaign=DC%2520Search%2520content_type%253Aall&utm_content=DC%2520Search%2520exokrine%2520pankreasinsuf; Abgerufen: Juli 2022
96. Ahmed N, Corey M, Forstner G, Zielenski J, Tsui LC, Ellis L, Tullis E, Durie P. Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene mutations in the exocrine pancreas. *Gut*. 2003 Aug;52(8):1159-64. doi: 10.1136/gut.52.8.1159. PMID: 12865275; PMCID: PMC1773762.
97. Chen Q, Shen Y, Zheng J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. *Animal Model Exp Med*. 2021 Sep 16;4(3):220-232. doi: 10.1002/ame2.12180. PMID: 34557648; PMCID: PMC8446696.
98. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017 Nov;16 Suppl 2:S70-S78. doi: 10.1016/j.jcf.2017.06.011. PMID: 28986019.
99. Kunovský L, Dítě P, Jabandžiev P, Eid M, Poredská K, Vaculová J, Sochorová D, Janeček P, Tesaříková P, Blaho M, Trna J, Hlavsa J, Kala Z. Causes of Exocrine Pancreatic Insufficiency Other Than Chronic Pancreatitis. *J Clin Med*. 2021 Dec 10;10(24):5779. doi: 10.3390/jcm10245779. PMID: 34945075; PMCID: PMC8708123.
100. Sergeev V, Chou FY, Lam GY, Hamilton CM, Wilcox PG, Quon BS. The Extrapulmonary Effects of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2020 Feb;17(2):147-154. doi: 10.1513/AnnalsATS.201909-671CME. PMID: 31661636; PMCID: PMC6993798.
101. Rosenecker J, Eichler I, Holl R.W. Sekundärer Diabetes mellitus bei cystische Fibrose. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M.H. Cystische Fibrose. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2001. S:436

102. Medilab: Fäkale Elastase 1 (FE-1) In: <https://www.medilab.at/news-kat/faekale-elastase-1-pankreas-elastase/>; Abgerufen: Juli 2022
103. Izsák VD, Soós A, Szakács Z, Hegyi P, Juhász MF, Varannai O, Martonosi ÁR, Földi M, Kozma A, Vajda Z, Shaw JA, Párniczky A. Screening Methods for Diagnosing Cystic Fibrosis-Related Diabetes: A Network Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies. *Biomolecules*. 2021 Mar 31;11(4):520. doi: 10.3390/biom11040520. PMID: 33807165; PMCID: PMC8065857.
104. Iafusco F, Maione G, Rosanio FM, Mozzillo E, Franzese A, Tinto N. Cystic Fibrosis-Related Diabetes (CFRD): Overview of Associated Genetic Factors. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Mar 22;11(3):572. doi: 10.3390/diagnostics11030572. PMID: 33810109; PMCID: PMC8005125.
105. Müller-Schenker B, Belli D.C. Gastrointestinale Manifestationen In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M.H. *Cystische Fibrose*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2001. S:381-396
106. Tan SMJ, Coffey MJ, Ooi CY. Differences in clinical outcomes of paediatric cystic fibrosis patients with and without meconium ileus. *J Cyst Fibros*. 2019 Nov;18(6):857-862. doi: 10.1016/j.jcf.2019.09.008. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31672555.
107. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis from the gastroenterologist's perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Mar;13(3):175-85. doi: 10.1038/nrgastro.2015.226. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26790364.
108. Waldhausen JHT, Richards M. Meconium Ileus. *Clin Colon Rectal Surg*. 2018 Mar;31(2):121-126. doi: 10.1055/s-0037-1609027. Epub 2018 Feb 25. PMID: 29487495; PMCID: PMC5825880.
109. Stern M. Zystische Fibrose. *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*. 2013:575–83. German. doi: 10.1007/978-3-642-24710-1_24. PMCID: PMC7498778.
110. Smyth RL. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1996 May;74(5):464-8. doi: 10.1136/adc.74.5.464. PMID: 8669970; PMCID: PMC1511547.
111. Tabori H, Arnold C, Jaudszus A, Mentzel HJ, Renz DM, Reinsch S, Lorenz M, Michl R, Gerber A, Lehmann T, Mainz JG. Abdominal symptoms in cystic fibrosis and their relation to genotype, history, clinical and laboratory findings.

- PLoS One. 2017 May 4;12(5):e0174463. doi: 10.1371/journal.pone.0174463. PMID: 28472055; PMCID: PMC5417419.
112. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M; ECFS. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2011 Jun;10 Suppl 2:S24-8. doi: 10.1016/S1569-1993(11)60005-2. PMID: 21658638.
 113. van der Doef HP, Kokke FT, van der Ent CK, Houwen RH. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011 Jun;13(3):265-70. doi: 10.1007/s11894-011-0185-9. PMID: 21384135; PMCID: PMC3085752.
 114. Bongiovanni A, Manti S, Parisi GF, Papale M, Mulè E, Rotolo N, Leonardi S. Focus on gastroesophageal reflux disease in patients with cystic fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2020 Nov 7;26(41):6322-6334. doi: 10.3748/wjg.v26.i41.6322. PMID: 33244195; PMCID: PMC7656210.
 115. Ng J, Friedmacher F, Pao C, Charlesworth P. Gastroesophageal Reflux Disease and Need for Antireflux Surgery in Children with Cystic Fibrosis: A Systematic Review on Incidence, Surgical Complications, and Postoperative Outcomes. *Eur J Pediatr Surg*. 2021 Feb;31(1):106-114. doi: 10.1055/s-0040-1718750. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33202431; PMCID: PMC7853868.
 116. Ledder O, Haller W, Couper RT, Lewindon P, Oliver M. Cystic fibrosis: an update for clinicians. Part 2: hepatobiliary and pancreatic manifestations. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Dec;29(12):1954-62. doi: 10.1111/jgh.12785. PMID: 25238538.
 117. Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28 Suppl 1:S1-13. doi: 10.1097/00005176-199900001-00001. PMID: 9934970.
 118. Lang T. Erkrankungen der Leber und der Gallenwege. In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M.H. *Cystische Fibrose*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2001. S:401-428
 119. Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1996 Jul;75(1):67-70. doi: 10.1136/ad.75.1.67. PMID: 8813874; PMCID: PMC1511658.

120. Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC, Pace RG, Bell SC, Bourke B, Castaldo G, Castellani C, Cipolli M, Colombo C, Colombo JL, Debray D, Fernandez A, Lacaille F, Macek M Jr, Rowland M, Salvatore F, Taylor CJ, Wainwright C, Wilschanski M, Zemková D, Hannah WB, Phillips MJ, Corey M, Zielenski J, Dorfman R, Wang Y, Zou F, Silverman LM, Drumm ML, Wright FA, Lange EM, Durie PR, Knowles MR; Gene Modifier Study Group. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *JAMA*. 2009 Sep 9;302(10):1076-83. doi: 10.1001/jama.2009.1295. PMID: 19738092; PMCID: PMC3711243.
121. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, Giunta A. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology*. 2002 Dec;36(6):1374-82. doi: 10.1053/jhep.2002.37136. PMID: 12447862.
122. Valampampil JJ, Gupte GL. Cystic fibrosis associated liver disease in children. *World J Hepatol*. 2021 Nov 27;13(11):1727-1742. doi: 10.4254/wjh.v13.i11.1727. PMID: 34904041; PMCID: PMC8637674.
123. Flass T, Narkewicz MR. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013 Mar;12(2):116-24. doi: 10.1016/j.jcf.2012.11.010. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23266093; PMCID: PMC3883947.
124. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1999 Nov;30(5):1151-8. doi: 10.1002/hep.510300527. PMID: 10534335.
125. Chillón M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, Romey MC, Ruiz-Romero J, Verlingue C, Claustres M, et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med*. 1995 Jun 1;332(22):1475-80. doi: 10.1056/NEJM199506013322204. PMID: 7739684.
126. Sueblinvong V, Whittaker LA. Fertility and pregnancy: common concerns of the aging cystic fibrosis population. *Clin Chest Med*. 2007 Jun;28(2):433-43. doi: 10.1016/j.ccm.2007.02.009. PMID: 17467558.
127. Götz M. Andere Organsysteme In: Reinhardt D, Götz M, Kraemer R, Schöni M.H. *Cystische Fibrose*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2001 S:447;451;467
128. Stanton BA, Hampton TH, Ashare A. SARS-CoV-2 (COVID-19) and cystic fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020 Sep 1;319(3):L408-L415. doi:

- 10.1152/ajplung.00225.2020. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32668165; PMCID: PMC7518058.
129. Hebestreit H, Hebestreit A. Zystische Fibrose. Pädiatrie. 2019;445–50. German. doi: 10.1007/978-3-662-57295-5_19. PMCID: PMC7498383.
 130. Müller et al. S3 – Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“, Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. AWMF: 026/022 Stand: 2013
 131. Schwarz et al. S3- Leitlinie: Lungenerkrankung bei Mukoviszidose, Modul 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*. AWMF: 020-018 Stand: 2017
 132. Shoff SM, Tluczek A, Laxova A, Farrell PM, Lai HJ. Nutritional status is associated with health-related quality of life in children with cystic fibrosis aged 9-19 years. J Cyst Fibros. 2013 Dec;12(6):746-53. doi: 10.1016/j.jcf.2013.01.006. Epub 2013 Feb 12. PMID: 23410621; PMCID: PMC3683079.
 133. Franzese A, Spagnuolo MI, Sepe A, Valerio G, Mozzillo E, Raia V. Can glargine reduce the number of lung infections in patients with cystic fibrosis-related diabetes? Diabetes Care. 2005 Sep;28(9):2333. doi: 10.2337/diacare.28.9.2333. PMID: 16123520.
 134. Mohan K, Israel KL, Miller H, Grainger R, Ledson MJ, Walshaw MJ. Long-term effect of insulin treatment in cystic fibrosis-related diabetes. Respiration. 2008;76(2):181-6. doi: 10.1159/000110206. Epub 2007 Oct 25. PMID: 17960051.
 135. Henke MO et al. Diagnose und Therapie des Diabetes mellitus bei Mukoviszidose (zystische Fibrose). Pneumologie 2004; 58: 36-39
 136. Frost F, Dyce P, Ochota A, Pandya S, Clarke T, Walshaw MJ, Nazareth DS. Cystic fibrosis-related diabetes: optimizing care with a multidisciplinary approach. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019 Apr 26;12:545-552. doi: 10.2147/DMSO.S180597. PMID: 31118718; PMCID: PMC6499442.
 137. Muther EF, Polineni D, Sawicki GS. Overcoming psychosocial challenges in cystic fibrosis: Promoting resilience. Pediatr Pulmonol. 2018 Nov;53(S3):S86-S92. doi: 10.1002/ppul.24127. Epub 2018 Jul 6. PMID: 29979497.
 138. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, Burgel PR, Tullis E, Castaños C, Castellani C, Byrnes CA, Cathcart F, Chotirmall SH, Cosgriff R, Eichler I, Fajac I, Goss CH, Drevinek P, Farrell PM, Gravelle AM, Havermans

- T, Mayer-Hamblett N, Kashirskaya N, Kerem E, Mathew JL, McKone EF, Naehrlich L, Nasr SZ, Oates GR, O'Neill C, Pypops U, Raraigh KS, Rowe SM, Southern KW, Sivam S, Stephenson AL, Zampoli M, Ratjen F. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2020 Jan;8(1):65-124. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6. Epub 2019 Sep 27. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2019 Dec;7(12):e40. PMID: 31570318; PMCID: PMC8862661.
139. Abbott J, Havermans T, Jarvholm S, Landau E, Prins Y, Smrekar U, Staab D, Verity L, Verkleij M; ECFS Mental Health Working Group. Mental Health screening in cystic fibrosis centres across Europe. *J Cyst Fibros*. 2019 Mar;18(2):299-303. doi: 10.1016/j.jcf.2018.09.003. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30268370.
 140. Coyne I, Sheehan AM, Heery E, While AE. Improving transition to adult healthcare for young people with cystic fibrosis: A systematic review. *J Child Health Care*. 2017 Sep;21(3):312-330. doi: 10.1177/1367493517712479. Epub 2017 Jun 6. PMID: 29119815.
 141. van Koningsbruggen-Rietschel, S. Neue Therapiemodalitäten bei Mukoviszidose. *Pneumologie* 16, 88–97 (2019). <https://doi.org/10.1007/s10405-018-0220-8>
 142. Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, Higgins M, Konstan MW, Sawicki GS, Elbert A, Charman SC, Marshall BC, Bilton D. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros*. 2020 Jan;19(1):68-79. doi: 10.1016/j.jcf.2019.05.015. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31196670.
 143. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordoñez C, Elborn JS; VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011 Nov 3;365(18):1663-72. doi: 10.1056/NEJMoal105185. PMID: 22047557; PMCID: PMC3230303.
 144. CFTR-Modulatoren (Internet) In: <https://mukobw.de/neue-medikamente/>; Abgerufen: August 2022
 145. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front Pharmacol*. 2020 Feb 21;10:1662. doi: 10.3389/fphar.2019.01662. PMID: 32153386; PMCID: PMC7046560.

146. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, Ramsey BW, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Vermeulen F, Marigowda G, McKee CM, Moskowitz SM, Nair N, Savage J, Simard C, Tian S, Waltz D, Xuan F, Rowe SM, Jain R; VX17-445-102 Study Group. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019 Nov 7;381(19):1809-1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31697873; PMCID: PMC7282384.