



Neues aus wissenschaftlichen Zeitschriften

Informationen für Patienten, Eltern und CF-Interessierte

Liebe Leserin, lieber Leser

obwohl die Erkrankung Mukoviszidose bis heute nicht geheilt werden kann, wurden in den vergangenen zwei Jahrzehnten beträchtliche Fortschritte bei der Behandlung erzielt. Entscheidend wichtig dafür sind das frühe Erkennen der Krankheit und die Betreuung durch spezialisierte Mukoviszidose-Zentren. Schon Neugeborene können auf Mukoviszidose hin untersucht werden. Mit entsprechenden Früherkennungs-Programmen versucht man in einigen Ländern, betroffene Säuglinge zu entdecken, bevor Krankheitszeichen erkennbar werden. Nach aktuellen Ergebnissen aus dem Patientenregister der USA verlängert eine frühe Diagnose die Lebenszeit der betroffenen Patienten. Details dazu finden Sie im ersten Beitrag dieses CF-Focus. Dass auch Erwachsene von den Fortschritten der Behandlung profitieren, zeigen Ergebnisse aus London. Die Lungenfunktion von 22 jährigen Betroffenen ist heutzutage deutlich besser als früher, und die Krankheit verschlechtert sich weniger schnell als noch vor 20 Jahren.

Inhalt

- Frühe Diagnose verlängert die Lebenszeit 1
- Bessere Lungenfunktion bei jungen Erwachsenen als vor 20 Jahren 2
- Infektionen fördern Entzündungsprozesse in der Säuglingslunge 2
- Dornase reduziert Verschleimung und Überblähung 3
- Intravenöse Therapie besser in der Klinik als zuhause? 4

In der Lunge von Mukoviszidosepatienten findet man häufig Entzündungen und Infektionen durch Krankheitserreger. Bei jungen Säuglingen konnte man jetzt nachweisen, dass Bakterien oder Viren schon im Alter von wenigen Monaten die Lunge befallen können und dann Entzündungsprozesse hervorrufen. Dies zeigte eine aufwändige Untersuchung aus Australien. Wenn die Lunge über Jahre mit Pseudomonas-Bakterien besiedelt ist, müssen die Patienten regelmäßig mit Antibiotika als Inhalation oder Infusion behandelt werden. Häufig werden Antibiotika über zwei Wochen direkt in die Blutbahn gespritzt oder infundiert. Diese i.v.-Therapien sind etwas besser wirksam, wenn sie in der Klinik durchgeführt werden, als wenn Patient und Familie die Medikamente selbst zuhause verabreichen. Allerdings ist die Krankenhausbehandlung auch deutlich teurer, wie Internisten aus England berichteten.

Auch gegen Schleimansammlungen in den Bronchien kann man etwas tun. Sport treiben und regelmäßige Physiotherapie sind besonders wichtig, und durch Inhalieren von Medikamenten wie Dornase alfa kann man den Schleim verflüssigen, damit er leichter aus den Bronchien abtransportiert wird. Eine Arbeitsgruppe aus Kalifornien wies kürzlich nach, dass Dornase auch bei Kindern und Jugendlichen mit guter Lungenfunktion die Verschleimung verringert.

Nun hoffen wir, dass diese Auswahl von Artikeln aus medizinischen Fachzeitschriften Ihr Interesse findet, und wir wünschen Ihnen viel Freude beim Lesen!

*Ihre
Professor Dr. med. Gratianna Steinkamp,
Hannover,
und das Hoffmann-La Roche Team*

FRÜHE DIAGNOSE VERLÄNGERT DIE LEBENSZEIT

In einigen europäischen Ländern wird jedes Neugeborene im Rahmen einer Früherkennungsuntersuchung (Screening) auf Mukoviszidose untersucht. Bei vielen Patienten wirkt sich eine frühe Diagnose günstig auf die Gesundheit aus. Eine Arbeitsgruppe aus Madison veröffentlichte jetzt neue Daten aus dem US-amerikanischen CF-Register, die darauf hinweisen, dass man mit einer Früherkennungsuntersuchung auch die Lebenszeit der Betroffenen verlängern kann.

Die Studie

Aus den Jahren 1986 bis 2000 wurden 27.692 Patienten in die Analyse einbezogen, bei denen die Gründe für die Mukoviszidose-Diagnose gut dokumentiert waren. Daraus wurden 4 Gruppen gebildet: Diagnose wegen 1) typischer Krankheitszeichen, 2) eines Darmverschlusses direkt nach der Geburt (Mekoniumileus), 3) eines Geschwisterkindes mit Mukoviszidose, oder 4) nach einer Früherkennungsuntersuchung im Neugeborenenalter. Für jede dieser Gruppen wertete man aus, welche Beschwerden die Kinder bei der Diagnosestellung aufwiesen, und man berechnete die Überlebenszeit der verschiedenen Patientengruppen.

Ergebnisse

Nach Früherkennung (Gruppe 4) wurde die Diagnose durchschnittlich im Alter von 0,9 Monaten gestellt. Die überwiegende Mehrzahl dieser Kinder (74%) war bei der Diagnose vollkommen beschwerdefrei. Kinder, bei denen typische Krankheitszeichen bestanden (Gruppe 1), waren demgegenüber bereits durchschnittlich 9,7 Monate alt, wenn die Diagnose gestellt wurde. Wenn Kinder Geschwister mit Mukoviszidose hatten (3), wurden sie im Mittel mit 4,0 Monaten diagnostiziert,

und bei Darmverschluss (2) betrug das Diagnosealter 0,5 Monate. Das beste Überleben hatten Kinder aus Familien mit einem weiteren CF-Kind (Gruppe 3), gefolgt von der Gruppe der früh erkrankten Kinder. Kinder aus Gruppe 1 (Krankheitszeichen) hatten nur dann ebenso gute Überlebensraten wie nach Früherkennungsuntersuchung, wenn sie bereits während der ersten 4 Lebenswochen als mukoviszidosekrank identifiziert worden waren. Wurde die Diagnose erst später gestellt, bestand ein 1,7-fach höheres Risiko für ein verkürztes Überleben.

Kommentar

Diese Ergebnisse sind ein weiterer Hinweis für den Nutzen eines Neugeborenen-Screenings bei CF. Voraussetzung dafür ist, dass die organisatorischen Abläufe so gut aufeinander abgestimmt sind, dass die Diagnose auch tatsächlich schnell gestellt wird: in der vorgestellten Studie waren die Kinder im Durchschnitt noch nicht einmal 1 Monat alt, als die Behandlung beginnen konnte. Wenn in Deutschland ein Neugeborenen-Screening aufgebaut werden soll, wird eine wichtige Aufgabe darin bestehen, eine gute Zusammenarbeit zwischen Screening-Labor, Mukoviszidose-Ambulanz, beteiligten Ärzten und betroffenen Familien aufzubauen.

Quelle

H. J. Lai et al. *The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States cystic fibrosis foundation registry data.* J Pediatr 147 (3 Suppl):S57-S63, 2005.

BESSERE LUNGENFUNKTION BEI JUNGEN ERWACHSENEN ALS VOR 20 JAHREN

Die Behandlung der Mukoviszidose hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Dementsprechend gesünder sind Kinder und Jugendliche. Dass heutzutage auch Erwachsene bessere Lungenergebnisse haben und sich weniger rasch verschlechtern als früher, zeigt eine aktuelle Untersuchung aus England.

Die Mukoviszidose-Ambulanz des Royal Brompton Hospital in London gehört zu den größten Erwachsenen CF-Zentren der Welt. Seit 1981 wurden etwa 700 über 16-jährige Patienten mindestens einmal im Jahr ausführlich untersucht. Daraus wählte man 318 Patienten aus, die im Alter zwischen 18 und 22 Jahren mindestens zwei Lungenergebnisuntersuchungen in zwei Kalenderjahren gehabt hatten. Daten zur Gesundheit und zu Lungenergebnis wurden den Krankenakten entnommen. Dar-

aus wurde berechnet, um wie viel Prozent die Einsekundenkapazität (FEV₁) oder die forcierte Vitalkapazität (FVC) sich in einem Jahr verschlechtert hat. Die Patienten wurden in Gruppen eingeteilt, je nachdem, in welchem Jahr sie geboren wurden. Alle fünf Kalenderjahre teilte man neu ein und erhielt so fünf verschiedene Gruppen aus den Geburtsjahren 1960 bis 1964, 1965 bis 1969 und so weiter bis 1980 bis 1984.

Ergebnisse

22-jährige Patienten, die zwischen 1980 und 1984 geboren worden waren, hatten deutlich bessere Lungenergebnisse als früher geborene Patienten: ihre FEV₁ lag bei 64% des Solls, während es bei 22-Jährigen aus den Geburtsjahrgängen 1960 bis 1964 nur 46% des Solls gewesen waren. Auch die Verschlechterung der Lungenergebnisse verlief nach dem Jahr 2000 langsamer als früher. In der zwischen 1960 und 1964 geborenen Kohorte hatte sich die FEV₁ um jährlich 2,5% verringert, während Patienten, die nach 1980 geboren worden, nur eine Reduktion um 0,7% pro Jahr aufwiesen. Dabei fand man keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Auch die Pseudomonasinfektion hatte einen vergleichsweise geringen Einfluss: Der durchschnittliche Abfall der FEV₁ (über alle Geburtsjahrgänge) betrug 1,1% ohne und 1,6% mit chronischer P. aeruginosa Infektion.

Kommentar

Die Prognose junger Erwachsener, die an spezialisierten Erwachsenen-CF-Zentren behandelt werden, hat sich in den letzten Jahrzehnten klar verbessert. Ähnliche Trends wurden aus der Kinderklinik in

Toronto, Kanada, berichtet. Dies zeigt, wie günstig sich die intensivere Behandlung auf die Gesundheit der Betroffenen auswirkt.

Quelle

Que C et al. *Improving rates of decline in FEV1 in young adults with cystic fibrosis.* Thorax 2005.

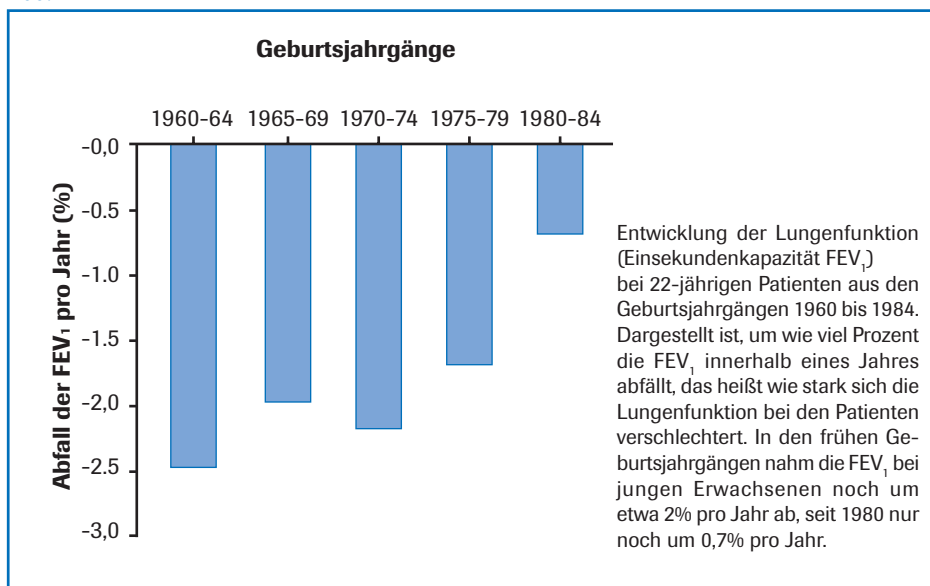
INFEKTIONEN FÖRDERN ENTZÜNDUNGSPROZESSE IN DER SÄUGLINGSLUNGE

Entzündungsprozesse in der Schleimhaut der Bronchien sind maßgeblich dafür verantwortlich, dass bei Mukoviszidose mit der Zeit immer mehr Lungengewebe zerstört wird. Ob die Mukoviszidose selbst zu einer erhöhten Entzündungsbereitschaft führt, oder ob diese eine Folge von Infektionen ist, wurde von Experten unterschiedlich bewertet. Neue Forschungsergebnisse aus Australien zeigen, wie wichtig Krankheitserreger wie Bakterien oder Viren als Auslöser für Entzündungsprozesse sind.

Die Studie

Für die Studie wählte man Säuglinge aus, die in den Jahren 1990 bis 1998 mithilfe einer Neugeborenen-Früherkennungsuntersuchung erkannt worden waren. Um die Situation in der Lunge genauer beurteilen zu können, wurden bei einer Bronchoskopie die Atemwege gespiegelt. Zur Untersuchung der Bakterien und Entzündungszellen wurden bestimmte Abschnitte der Bronchien gespült (bronchoalveoläre Lavage, BAL) und die gewonnene Flüssigkeit im Labor untersucht. Je nachdem, ob man in der BAL Bakterien oder Viren gefunden hatte, teil-

Abb. 1



te man die Kinder in drei verschiedene Gruppen ein: 1) infiziert, d.h. Nachweis von Viren oder Bakterien, 2) nicht infiziert, d.h. keine Bakterien oder Viren in der BAL, älter als 6 Monate, weder Infektionszeichen noch Antibiotikatherapie am Tag der Untersuchung und 3) vollkommen infektfrei, d.h. jünger als 6 Monate, bisher nie ein Erregernachweis und nie Symptome oder Infekte. Im Alter von 6 bis 18 Monaten wurde bei jedem Kind eine Wiederholungsuntersuchung mit einer zweiten BAL durchgeführt.

Ergebnisse

Bei der ersten Untersuchung wurden 42 von 70 Säuglingen als infiziert eingruppiert, 15 als nicht infiziert und 13 als infektfrei. Infizierte Kinder hatten deutlich mehr Entzündungszeichen in der BAL als Kinder ohne Krankheitserreger aus den Gruppen 2 und 3 (Anteil der neutrophilen Granulozyten: 50% der Zellen im Vergleich zu 7% und zu 8%). Auch Botenstoffe der Entzündung waren bei Infektion in sehr viel höheren Konzentrationen nachweisbar, beispielsweise die Interleukine IL-8, IL-1 β , IL-6. Im Gegensatz dazu unterschieden sich Kinder ohne Infektion nicht von einer Kontrollgruppe gesunder Säuglinge, sie zeigten also trotz CF keine Veränderungen. Wenn ein infiziertes Kind bei der zweiten BAL-Untersuchung keine Bakterien oder Viren mehr aufwies, waren auch die Entzündungszeichen deutlich geringer. Umgekehrt hatten zunächst infektfreie Kinder bei der zweiten Untersuchung deutliche Entzündungszeichen, wenn man gleichzeitig Viren oder Bakterien in der Lunge fand. Infektstatus und Entzündung liefen also parallel.

Kommentar

Neu diagnostizierte Kinder mit CF zeigen nur dann Entzündungsprozesse in den Bronchien, wenn die Bronchien mit Krankheitserregern infiziert worden sind. Demnach sind Entzündungsprozesse Folge von Infektionen in den Atemwegen. Diese ereignen sich schon im frühen Säuglingsalter, denn mehr als die Hälfte der untersuchten Säuglinge war bereits infiziert. Ein weiteres wichtiges Ergebnis dieser Arbeit ist, dass Entzündungsprozesse zurückgehen, wenn man Krankheitserreger mit Antibiotika erfolgreich zurückdrängt. Bei jungen Säuglingen sollten daher regelmäßig und engmaschig Rachenabstriche entnommen werden, um zu überprüfen, ob Bakterien wachsen. Ist dies der Fall, muss mit Antibiotika behandelt werden. In manchen CF-Ambulanzen wird grundsätzlich in den ersten zwei

Lebensjahren täglich antibiotisch behandelt, um diesbezüglich »auf der sicheren Seite« zu sein.

Quelle

D. S. Armstrong et al. Lower Airway Inflammation in Infants with Cystic Fibrosis Detected by Newborn Screening. *Pediatr Pulmonol*, 2005.

DORNASE REDUZIERT VERSCHLEIMUNG UND ÜBERBLÄHUNG

Wenn Mukoviszidosepatienten sich einer guten Gesundheit erfreuen und eine gute Lungenfunktion haben, kann es schwierig sein, die Wirkung von Medikamenten mit Lungenfunktionsmessungen zu erfassen. Für diese Patienten gewinnen bildgebende Verfahren zunehmend an Bedeutung. Diese eröffnen die Möglichkeit, Veränderungen in der Lunge besser sichtbar zu machen als auf einem üblichen Röntgenbild. In einer aktuellen Studie wurde auf diese Weise nachgewiesen, dass die Inhalation von Dornase Verschleimung und Überblähung der Lunge verringert. Bei der Computertomographie (CT) werden in bestimmten Abschnitten optische »Schnitte« durch die Lunge gelegt. Mithilfe von Computer-Berechnungen ergibt jede Schicht ein genaues Bild der Gewebeveränderungen. Beim hochauflösenden CT (HRCT) ist die Schichtdicke mit 1 bis 2 Millimeter besonders gering, so dass man auch sehr feine Strukturen erkennen kann. Allerdings ist die Strahlenbelastung höher als bei konventioneller Technik.

Die Studie

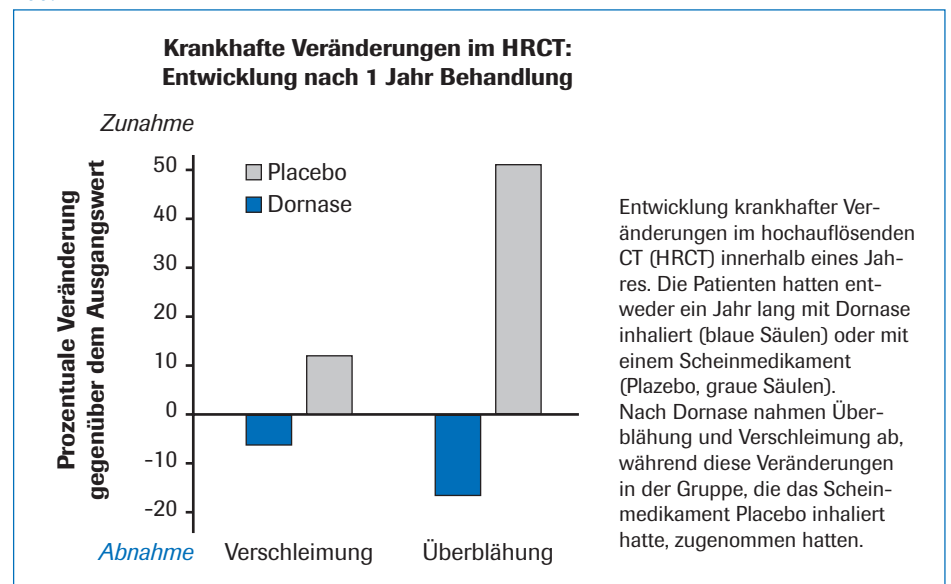
Eine Arbeitsgruppe aus Stanford, Kalifornien, berichtete über die Inhalationen mit Dornase alfa im Vergleich zu Placebo, einem Scheinmedikament. Untersucht

wurden Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 18 Jahren, deren forcierte Vitalkapazität (FVC, die Luftmenge, die nach tiefer Einatmung schnell und kräftig ausgeatmet wird) mit einem Wert über 85% des Solls im Normbereich lag. Über 12 Monate inhalierten die Studienteilnehmer jeden Tag einmal entweder Dornase oder Placebo. Dabei wussten weder sie noch die behandelten Ärzte, ob Dornase oder Placebo inhaliert wurde (Doppelblindstudie). Den Erfolg der Behandlung erfasste man einerseits mit Lungenfunktionstestungen, andererseits mit HRCTs. Um das Ausmaß der Veränderungen auf den Lungenbildern objektiv zu erfassen, entwickelte man ein ausgeklügeltes Punktesystem. Zusätzlich ließ man den Computer auswerten, wie stark die Lunge überbläht war. Überblähungsbereiche entstehen hinter verschleimten oder verengten Bronchien. Bei der Einatmung fließt Luft in diese Bezirke hinein, die bei der Ausatmung nicht mehr vollständig abgeatmet werden kann, so dass mehr Luft zurückbleibt als normalerweise. Wenn die Atemwege wieder normal durchgängig sind, verschwindet die Überblähung.

Ergebnisse

Von 21 Patienten gab es vollständige Ergebnisse für Lungenfunktion und Bildgebung. Mehr als die Hälfte der Patienten hatte zu Beginn der Studie eine Überblähung. Diese war in den einzelnen Lungenabschnitten unterschiedlich stark ausgeprägt. Nach zwölfmonatiger Behandlung mit Dornase hatte die Überblähung abgenommen, während sie in der Vergleichsgruppe, die das Scheinmedikament inhaliert hatte, zugenommen hatte (Abb. 2). Auch das Ausmaß der Verschlei-

Abb. 2



mung der Lunge wurde ausgewertet. Kinder, die Dornase inhaliert hatten, hatten 6% weniger verschleimte Lungenbereiche, während nach Placebo-Inhalation die Verschleimung um 12% stärker geworden war. Mit statistischen Tests erwiesen sich diese Unterschiede als signifikant.

Die Messung der Lungenfunktion ergab dagegen nur tendenzielle Unterschiede zwischen den Gruppen. Beispielsweise war ein Messwert, der etwas über die Weite der kleinsten Bronchien aussagt (MEF₂₅₋₇₅), nach Dornase 17% besser als zu Beginn, nach Placebo jedoch 5% schlechter.

Kommentar

Mit dem HRCT können Veränderungen in den Bronchien wie Überblähung und Schleimverlegung sichtbar gemacht werden. Dornase beeinflusst diese krankhaften Veränderungen günstig. Die Ärzte hatten besondere Sorgfalt darauf verwendet, die Strahlenbelastung durch das HRCT so gering wie möglich zu halten. Sie entsprach der durchschnittlichen jährlichen Strahlenbelastung der 1600 m hoch gelegenen Stadt Denver in Colorado, USA.

Quelle

Robinson TE et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. *Chest* 2005;128:2327-35.

INTRAVENÖSE THERAPIE BESSER IN DER KLINIK ALS ZUHAUSE?

Die Mehrzahl der älteren Mukoviszidosepatienten ist chronisch mit dem Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* infiziert. Um die Folgen der Infektion einzudämmen, werden bestimmte Antibiotika täglich inhaliert. Zusätzlich kann man bei Verschlechterungen Antibiotika direkt in die Blutbahn spritzen oder als Infusion verabreichen. Solche intravenösen (i.v.) Behandlungen müssen über mindestens 14 Tage durchgeführt werden und erfolgen üblicherweise im Krankenhaus. Der Krankenhausaufenthalt belastet das Familienleben, man kann Freunde und Bekannte nicht mehr ohne weiteres treffen, und es kommt zu Fehlzeiten bei der Arbeit oder in der Schule. Wenn Patient und/oder Familie gut geschult sind und die Antibiotika professionell zubereitet werden, kann die i.v. Therapie auch zuhause durchgeführt werden. Diese Möglichkeit nutzen auch in Deutschland viele Patienten. Dass die häusliche Behandlung nicht ganz so gut wirkt wie die Behandlung im Krankenhaus, wiesen Internisten aus Manchester nach.

Die Studie

Die Wirksamkeit und die Kosten stationärer und häuslicher Therapie wurden bei 116 Erwachsenen überprüft, die insgesamt 454 intravenöse Behandlungen erhielten. Wenn eine i.v. Therapie nötig wurde, besprachen Arzt und Patient ausführlich die Argumente für und gegen eine häusliche Behandlung. Letztendlich entschied der Patient, ob er lieber zuhause oder im Krankenhaus behandelt werden wollte. Viel Sorgfalt wurde auf die genaue Erfassung der medizinischen Leistungen und Kosten verwendet. Die Wirksamkeit der Behandlung wurde wie üblich mit Lungenfunktionsmessungen erfasst. Da jeder Patient durchschnittlich viermal behandelt wurde, kam es bei vielen Patienten vor, dass sie teils zuhause und teils in der Klinik behandelt wurden. Wenn mindestens 60% der durchgeführten Behandlungen zuhause erfolgt waren, wurden die Patienten der Gruppe „häusliche Therapie“ zugeordnet, und entsprechendes galt für die Krankenhausbehandlung.

Ergebnisse

47 Patienten bildeten die häusliche Therapiegruppe, 51 die stationäre und 18 eine dritte Gruppe »beide«. In der stationären Gruppe waren die Lungenfunktionsergebnisse signifikant besser: die Einsekundenkapazität FEV₁ war am Ende der Behandlung durchschnittlich 4,6% höher als bei Patienten, die zuhause behandelt worden waren. Unter Anwendung sehr strenger Kriterien bewerteten Ärzte 17,4% aller stationären Therapien als wirksam, im Unterschied zu nur 9% der häuslichen Therapien. Zusätzlich wurde der Verlauf der Lungenfunktion bei jedem einzelnen Studienteilnehmer über den Zeitraum von 12 Monaten betrachtet. Während zuhause behandelte Patienten mit der Zeit eine leichte Verschlechterung ihrer FEV₁ erfuhren, verbesserte sich die FEV₁ bei Patienten, die ausschließlich oder überwiegend im Krankenhaus behandelt worden waren. Über ein Jahr ergab sich damit ein Unterschied der FEV₁ von 10,1% zwischen den Behandlungsgruppen. Eine über 12 Monate stabile Lungenfunktion hatten 59% der stationären, jedoch nur 43% der zuhause behandelten Patienten. Die Behandlungskosten waren im Krankenhaus sehr viel höher als ambulant: stationäre Antibiotikatherapien kosteten über ein Jahr pro Patient etwa 22.000 Pfund, während die Kosten zuhause nur 13.500 Pfund betragen. Der größte Anteil der Mehrkosten bezog sich auf den Krankenhausaufenthalt selbst, der mit 14.000 Pfund zu Buche schlug. Antibiotika waren ambulant teurer als im

Krankenhaus, und es mussten dafür etwa 1.400 Pfund mehr ausgegeben werden. In einem weiteren Schritt berechneten Gesundheitsökonomien die Mehrkosten, die entstehen, wenn ein Patient ein Jahr lang wirksam behandelt wird und aufgrund dessen eine stabile Einsekundenkapazität hat. Um dies zu erreichen, müssten pro Jahr zusätzlich 46.000 Pfund aufgewendet werden.

Kommentar

In dieser Untersuchung erwies sich die Behandlung im Krankenhaus als wirksamer als die i.v.-Therapie zuhause. Auch in einer anderen aktuellen Studie aus London war dies der Fall. Die Autoren konnten aber auch belegen, dass die häusliche Behandlung wirkt, und diese Erfahrung haben bereits viele Patienten gemacht. Die Höhe der berechneten Krankheitskosten kann nicht ohne weiteres auf deutsche Verhältnisse übertragen werden, da sich die Gesundheitssysteme deutlich unterscheiden. Bei der Entscheidung für eine häusliche oder stationäre i.v. Therapie muss die individuelle Situation des Patienten und seiner Familie beachtet werden, und die Argumente für und gegen eine häusliche Behandlung sollten ausführlich erörtert werden.

Quelle

Thornton J et al. Clinical and economic choices in the treatment of respiratory infections in cystic fibrosis: Comparing hospital and home care. *J Cyst Fibros* 2005;4:239-47.

Impressum

Auswahl und Zusammenfassung der Beiträge:

Prof. Dr. med. Gratiana Steinkamp
Klinische Forschung
Medizinisch-wissenschaftliches Publizieren
Schellingstr. 5a
30625 Hannover

Layout:

ProConcept GmbH
Werbeagentur
Haagener Str. 25
79539 Lörrach

Kontakt:

Hoffmann-La Roche AG

Anna Markovic
Emil Barell Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Tel.: 07624/14-3341
Fax: 07624/14-3212
E-mail: anna.markovic@roche.com