

AWMF-Registernummer 026 – 024; Klasse S3, Version vom 6.3.2020

## S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie

Autoren: J. Hammermann<sup>1</sup>, M. Claßen<sup>8</sup>, S. Schmidt<sup>7</sup>, J. Bend<sup>18</sup>, M. Ballmann<sup>2</sup>, I. Baumann<sup>3</sup>, W. Bremer<sup>13</sup>, H. Ellemunter<sup>8</sup>, U. Felbor<sup>4</sup>, G. Hahn<sup>9</sup>, H.-E. Heuer<sup>1</sup>, M. Hogardt<sup>5</sup>, S. Junge<sup>2</sup>, B. C. Kahl<sup>5</sup>, A. Koitschev<sup>3</sup>, M. Laaß<sup>8/19</sup>, S. Löff<sup>6</sup>, H.-J. Mentzel<sup>9</sup>, B. Palm<sup>16</sup>, C. Pfannenstiel<sup>10</sup>, N. Regamey<sup>15</sup>, S. Renner<sup>14</sup>, E. Rietschel<sup>2</sup>, S. Schmitt-Grohe, H. Sitter<sup>17</sup>, U. Smrekar<sup>12</sup>, O. Sommerburg<sup>2</sup>, D. Staab<sup>1</sup>, A.-K. Weber<sup>18</sup>, Ch. Weigand<sup>13</sup>, J. Zerlik<sup>11</sup>, L. Nährlich<sup>1</sup>

### Beteiligte Fachgesellschaften und Institutionen:

- 1) Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) – federführende Fachgesellschaft
- 2) Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) – federführende Fachgesellschaft
- 3) Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V.
- 4) Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)
- 5) Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)
- 6) Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH)
- 7) Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)
- 8) Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)
- 9) Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie e.V. (GPR)
- 10) Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e. V. (BVKJ)
- 11) Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)
- 12) Mukoviszidose e.V., Arbeitskreis Psychosoziales
- 13) Mukoviszidose e.V., Patientenvertreter
- 14) Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)
- 15) Swiss Working Group for Cystic Fibrosis (SWGCF)
- 16) Verband Deutscher Diätassistenten – Deutscher Bundesverband e.V. (VDD)
- 17) Philipps-Universität Marburg, Institut für Chirurgische Forschung, Marburg, Deutschland Mukoviszidose Institut gGmbH (MI)
- 18) Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

### **Korrespondenz an:**

Dr. Jutta Hammermann  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin,  
Mukoviszidose-Centrum "Christiane Herzog"  
Fetscherstr. 74  
01307 Dresden  
E-Mail: [jutta.hammermann@uniklinikum-dresden.de](mailto:jutta.hammermann@uniklinikum-dresden.de)

## Inhaltsverzeichnis

Einleitung: .....	5
Diagnoseübermittlung, Betreuungsstrukturen, Hygienemaßnahmen .....	5
A.A1 Wann sollte die Diagnose übermittelt werden? .....	5
Wer sollte bei der Diagnose-Übermittlung anwesend sein? .....	6
In welchem Rahmen sollte die Diagnose-Übermittlung erfolgen? .....	6
Welche Informationen sollten im Rahmen der Diagnose-Eröffnung an die Familie gegeben werden? .....	6
A.A.2 Wie muss die weitere Betreuung koordiniert werden, welche Versorgungsstrukturen müssen aufgebaut werden? .....	7
A.A3 Welche Empfehlungen gibt es zu den Hygienemaßnahmen? .....	7
Intestinale Beteiligung und Ernährung .....	9
<i>Welche Diagnostik sollte initial (wann) durchgeführt werden? [G.A1-G.A3].....</i>	9
G.A1: Sollte zur Untersuchung der exokrinen Pankreasfunktion die Bestimmung der Elastase oder der Fettresorptionsquotient durchgeführt werden? (wie oft?) .....	9
G.A2: Sollte bei Diagnosestellung und jährlich eine Sonografie des Abdomens zur Diagnose von krankhaften Veränderungen von Pankreas, Darm, Leber, Gallenwegen/Gallenblase und Nieren durchgeführt werden? .....	10
G.A3: Wann sollte bei Kindern eine Untersuchung auf gastroösophagealen Reflux erfolgen? Wann ist welche Diagnostik indiziert.....	11
<i>Welche Empfehlungen gibt es zur Ernährung bei Mukoviszidose? [G.B1-G.B4] .....</i>	13
G.B1/G.B2: Sollte Muttermilch oder eine Milchnahrung für ein optimales Gedeihen und eine optimale Nährstoffversorgung gegeben werden? Wenn eine Muttermilchernährung nicht möglich ist: Welche Formula ist zu empfehlen? .....	13
G.B3: Wann sollte eine Beikost eingeführt werden? Welche Verhaltensregeln sind hier zu beachten? .....	14
G.B4 Wie sollte sich die Ernährung zusammensetzen, um ein optimales Gedeihen zu erreichen (Anteile von Fett, Eiweiß, Kohlenhydrate)? .....	15
<i>Ernährungsassessment: Wann und wie sollte die Ernährungssituation der Patienten überprüft werden? Wie ist das Vorgehen bei unzureichendem Gewichtsgedeihen? [G.B5-G.B9] .....</i>	17
G.B5: Sollte eine regelmäßige Untersuchung des Ernährungszustands (Gewicht, Größe) erfolgen? Wie oft? .....	17
G.B6: Welche Perzentilen sollten zur Feststellung des Ernährungszustandes verwendet werden? .....	17
G.B7: Sollte ein Ernährungsassessment bzw. ausführliche Ernährungsassessments erfolgen? Wie oft? .....	19
G.B8: Sollte ein standardisiertes Ernährungsprotokoll geführt werden? Wie oft? Wie lange? .....	19
G.B9: Sollte eine Intervention aufgrund des Ernährungszustands durchgeführt werden? Wie? .....	19
<i>Wann und wie sollte mit der Therapie begonnen werden (u.a. Pankreasenzyme, Salzzufuhr, Vitamine und Supplemente, Ursodeoxycholsäure)? [G.C1-G.D4; G.D6] .....</i>	20

G.C1: Wann und mit welcher Dosis sollte eine Pankreasenzym-Ersatztherapie erfolgen? .....	20
G.C2: Sollte Ursodesoxycholsäure (UDCA) als hepatoprotektive Therapie verwendet werden? .....	23
G.D1: Sollte eine zusätzliche Salzzufuhr (Natriumchlorid) erfolgen?.....	24
G.D2: Sollten Vitamine supplementiert werden? In welchen Intervallen sollten die Spiegel laborchemisch geprüft werden?.....	25
G.D3: Sollte eine Supplementierung von Spurenelementen (z.B. Selen) erfolgen? In welchen Intervallen sollten die Spiegel laborchemisch überprüft werden? Welche Parameter sind sinnvoll? .....	26
G.D4: Sollten Probiotika verordnet werden ? Unter welchen Bedingungen? ..	27
G.D5 Sollten essentielle Fettsäuren (EFA) im Blut bestimmt und supplementiert werden? .....	28
<i>Mekoniumileus [G.D6].....</i>	<i>29</i>
GD6.A Welche Diagnostik sollte bei Verdacht auf Mekoniumileus durchgeführt werden? .....	29
GD6.B Nach welchen Kriterien sollte die Entscheidung zu konservativem oder operativem Vorgehen gefällt werden? .....	29
GD6.C Welche konservativen Therapieoptionen gibt es? .....	30
GD6.D Welche operativen Therapieoptionen gibt es (inkl. Verlauf nach OP)? .....	30
Beteiligung der Atemwege.....	32
<i>Welche Diagnostik sollte initial (wann) und im Verlauf durchgeführt werden? [P.A1-P.A6]32</i>	<i>32</i>
P.A1: Sollte regelmäßig mikrobiologische Diagnostik (Rachenabstriche, BAL) zur Detektion von pathogenen Erregern durchgeführt werden? .....	32
P.A2 Sollten regelmäßig die Entzündungsparameter Blutbild, CRP, IgG und Pseudomonas-Antikörper bestimmt werden? .....	33
P.A3: Sollte regelmäßig ein Screening auf Allergien erfolgen ? .....	34
P.A4: Teil A: Sollten Lungenfunktionsmessungen durchgeführt werden ?.....	34
P.A4 Teil B) Macht eine Testung auf bronchiale Hyperreagibilität Sinn? .....	35
P.A5: A) Sollte eine bildgebende Diagnostik (Röntgen-Thorax, Thorax-MRT, Thorax-HRCT) durchgeführt werden? .....	35
P.A5: B) Wann und wie häufig ist die jeweilige Diagnostik indiziert (initial, wie oft im Verlauf)? .....	35
P.A6: Sollte regelmäßig eine Oximetrie (Sauerstoffsättigungsmessung) durchgeführt werden?.....	37
<i>Wann und wie sollte mit der Therapie begonnen werden? [P.B1-P.B11].....</i>	<i>38</i>
P.B1: A) Sollte regelmäßig Physiotherapie zur Reinigung der Atemwege (Airway Clearance) eingesetzt werden? .....	38
P.B1: B) Sollten atemwegserweiternde Medikamente (z.B. Salbutamol) vorher inhaliert werden? .....	38
P.B2: Sollte die Inhalation von Dornase alfa empfohlen werden? .....	39
P.B3 Sollte die Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung empfohlen werden? .....	39

P.B4: A) Sollte die Inhalation von atemwegserweiternden Medikamenten (z.B. $\beta$ 2-Sympathomimetika, Anti-Cholinergika) zur Bronchospasmolyse empfohlen werden? .....	40
P.B4: B) Welche Therapie wird empfohlen, wenn sich zusätzlich Hinweise auf eine bronchiale Hyperreagibilität ergeben?.....	40
P.B5-1: Sollte bei Nachweis von <i>Staphylococcus aureus</i> eine Antibiotika-Therapie empfohlen werden? .....	41
P.B5-2. Sollte bei erstem Nachweis von gram-negativen Erregern eine Antibiotika-Therapie empfohlen werden? .....	43
P.B6: A) Sollte bei erstem oder dauerhaftem Nachweis von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> eine Antibiotika-Therapie empfohlen werden?.....	44
P.B6: B) Wird eine prophylaktische Gabe von z.B. Antibiotika zur Verhinderung einer Infektion durch <i>Pseudomonas aeruginosa</i> empfohlen? ...	45
P.B7: Sollte eine systemische und/oder inhalative Mukolyse mit Acetylcystein (ACC) erfolgen?.....	45
P.B8: Sollte für die Therapie der oberen Atemwege die regelmäßige Durchführung einer Nasenspülung empfohlen werden? .....	46
P.B9 und P.B10: Welche Empfehlungen gelten zu Impfungen (Inkl. RSV-Prophylaxe)?.....	47
Mutationsspezifische Therapien (CFTR-Modulatoren).....	51
Ausblick und Implementierung.....	51
Danksagung .....	52
Leitliniengruppe .....	53
Abkürzungsverzeichnis.....	55
Literaturverzeichnis .....	56

## Einleitung:

Mukoviszidose (= Zystische Fibrose; Cystic Fibrosis (CF); ICD: E 84.-) ist die häufigste lebensverkürzende, autosomal-rezessiv vererbte Multisystemerkrankung in Deutschland (Inzidenz zwischen 1:3300, [1] und 1:4800 [2]), Österreich (Inzidenz 1:4000, [3]) und der Schweiz (Inzidenz zwischen 1:2000-WHO und 1:2683 [4]). Zugrunde liegt eine Dysfunktion bzw. das Fehlen des CFTR-Kanals (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Typische Manifestationen sind Entzündungen und häufige Infektionen der Lunge, eine Gedeihstörung bei exokriner Pankreasinsuffizienz und sekundäre Erkrankungen wie Osteoporose und Diabetes mellitus. Auch andere Organe wie Leber und Gallenwege, männliche Geschlechtsorgane und die oberen Atemwege sind oft betroffen [5].

Durch das generelle Neugeborenencreening auf Mukoviszidose wird die Erkrankung bei vielen Mukoviszidose-Patienten bereits vor dem Auftreten der ersten Symptome diagnostiziert. Für die Krankheitsprognose und Lebensqualität, ist die Diagnostik und Therapie nach Diagnosestellung von großer Bedeutung. Die in den ersten beiden Lebensjahren z.T. noch asymptomatischen Mukoviszidose-Patienten stellen die Behandler vor die Probleme einer symptomorientierten oder im Hinblick auf die Krankheitsentwicklung vorbeugenden/präventiven Diagnostik und Therapie. Vor diesem Hintergrund wurde die vorliegende Leitlinie mit Empfehlungen für die Therapie und die begleitende Diagnostik speziell für Kinder in dieser Altersgruppe entwickelt.

Die Leitlinie richtet sich an die behandelnden Ärzte (v.a. pädiatrische Pneumologen, pädiatrische Gastroenterologen, pädiatrische Infektiologen, Kinderchirurgen, Humangenetiker, Kinder- und Jugendärzte, HNO-Ärzte, Allgemeinmediziner) und an alle weiteren für die Mukoviszidose relevanten Behandlergruppen wie Physiotherapeuten, Diätassistent/in<sup>1</sup> und Pflegekräfte sowie psychosoziale Kräfte und die von Mukoviszidose betroffenen Patienten und ihre Angehörigen. Weiterhin werden Kostenträger und Fachberufe im Gesundheitswesen angesprochen.

Die Leitlinie wurde auf S3-Niveau nach den entsprechenden AWMF-Kriterien entwickelt. Die Vorgehensweise ist im Leitlinienreport detailliert beschrieben. Als unterstützendes Material wurde eine tabellarische Übersicht mit Zeitachse entwickelt, die einen Überblick über die wichtigsten Empfehlungen der Empfehlungsgrade A und B gibt. Die ausführliche Beschreibung mit allen Hintergründen findet sich im entsprechenden Abschnitt im Haupttext.

## Diagnoseübermittlung, Betreuungsstrukturen, Hygienemaßnahmen

### A.A1 Wann sollte die Diagnose übermittelt werden?

Der Verdacht auf eine Mukoviszidose soll bei der Erstvorstellung bei klinischen Hinweisen oder einem positiven Neugeborenencreening mit den Familien besprochen werden. Wenn die Vorstellung aufgrund eines positiven Neugeborenencreenings erfolgt, liegt -abhängig vom Screeningverfahren-statistisch in Deutschland [6] und Österreich [7] bei einem von 4-5 Kindern bzw. in der Schweiz bei einem von 3 Kindern [4] eine Mukoviszidose vor.

Für die gesicherte Diagnose Mukoviszidose muss entsprechend der AWMF-Leitlinie von Nährlich et al. [8] mindestens ein diagnostischer Hinweis vorliegen und eine

---

<sup>1</sup> Diätassistent/in bzw. Ernährungswissenschaftler/Ökotrophologe mit vergleichbarer Qualifikation, Diätologe und Ernährungsberater FH

CFTR-Funktionsstörung nachgewiesen sein. Diagnostische Hinweise sind 1. ein positives Neugeborenencreening oder 2. Geschwister mit Diagnose einer Mukoviszidose oder 3. mindestens ein klinischer Hinweis auf eine Mukoviszidose. Der Nachweis einer CFTR-Funktionsstörung erfolgt durch 1. erhöhte Schweißchloridwerte ( $\geq 60$  mmol/l) bei mindestens zwei unabhängigen Messungen oder 2. Nachweis zweier Mukoviszidose-verursachenden CFTR-Mutationen (in trans) oder 3. Nachweis einer charakteristischen Abnormalität der CFTR-Funktion mittels nasaler Potentialdifferenzmessung (NPD) oder Intestinaler Kurzschlussstrommessung (ICM). Die gesicherte Diagnose Mukoviszidose soll zeitnah übermittelt werden.

### **Wer sollte bei der Diagnose-Übermittlung anwesend sein?**

Bei der Diagnose-Übermittlung sollten beide Sorgeberechtigten anwesend sein. Die Diagnose-Übermittlung stellt einen Prozess dar, im Laufe dessen alle Teammitglieder der spezialisierten Mukoviszidose-Einrichtung, die in die Betreuung der Patienten eingebunden sind, vorgestellt werden sollten. Dies muss nicht zwingend im ersten Diagnosegespräch erfolgen.

### **In welchem Rahmen sollte die Diagnose-Übermittlung erfolgen?**

Die Diagnose-Übermittlung kann ambulant oder stationär erfolgen. Die Diagnose-Übermittlung muss in ihrer Gesamtheit mit allen diagnostischen und therapeutischen Folgen in mehreren Gesprächen erfolgen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass bei der Diagnose-Eröffnung die Aufnahmefähigkeit für medizinische Details aufgrund der emotionalen Reaktion zunächst begrenzt ist. Medizinische Fakten werden im zweiten oder dritten Gespräch meist besser aufgenommen.

### **Welche Informationen sollten im Rahmen der Diagnose-Eröffnung an die Familie gegeben werden?**

Im Rahmen der Diagnose-Eröffnung sollen die möglichen oder schon vorhandenen klinischen Symptome erörtert, die entsprechenden Therapie-Optionen eingeleitet oder in Aussicht gestellt und eine genetische Beratung der Eltern durchgeführt werden.

Die Diagnose-Eröffnung soll von Hoffnung auf eine möglichst uneingeschränkte Teilhabe am Leben im familiären und sozialen Umfeld geprägt sein. Bezüglich der Prognose soll aufgrund der großen Spannweite der klinischen Manifestation und der Komplikationen bei Mukoviszidose Zurückhaltung geübt werden, nicht jedoch ohne auf die ständig steigende Lebenserwartung aufgrund neuer Therapieoptionen hinzuweisen. Die Notwendigkeit einer engen Anbindung an eine spezialisierte Mukoviszidose-Einrichtung soll betont werden. In diesem Rahmen soll die Versorgungsstruktur im jeweiligen Land erklärt werden und in Deutschland die dringende Empfehlung zur Betreuung in einer zertifizierten Mukoviszidose-Einrichtung ausgesprochen werden.

Den Familien soll eine spezialisierte Sozialberatung mit Fokus auf mögliche zu beantragende soziale Hilfen, sowie der Möglichkeiten zur Rehabilitation ermöglicht werden. Dies sollte in Deutschland die Beantragung eines Pflegegrades und eines Grades der Behinderung, in Österreich eine erhöhte Kinderbeihilfe, Pflegegeld, Behindertenpass und in der Schweiz die Meldung an die Invalidenversicherung umfassen. Ebenso soll der Kontakt zu und die Möglichkeit einer weiterführenden psychologischen Unterstützung erfolgen.

Die Wichtigkeit der fortlaufenden Mukoviszidose-spezifischen Schulung/Eduktion und der präventiven supportiven psychosozialen Interventionen soll angesprochen

und die Teilnahme an den Schulungsangeboten und am Mental Health Screening empfohlen werden.

Die Familien sind über die Angebote der regionalen und überregionalen Selbsthilfeorganisationen (D: Mukoviszidose e.V.; A: Cystische Fibrose Hilfe Oberösterreich, Cystische Fibrose Hilfe Wien, Niederösterreich und Nord-Burgenland, cf-austria (Cystische Fibrose Hilfe Österreich), CF- TEAM Tiroler & Vorarlberger Eltern-Arbeit Mukoviszidose; CH: Schweizerische Gesellschaft für Cystische Fibrose) zu informieren und die Kontaktaufnahme sollte unterstützt werden.

**Empfehlung:** Nach der Diagnosesicherung soll die Diagnose zeitnah beiden Sorgeberechtigten übermittelt werden. Die Diagnosevermittlung kann stationär oder ambulant erfolgen und soll neben den medizinischen Aspekten der Erkrankung, Diagnostik und Therapie eine genetische, sozialrechtliche Beratung umfassen und auf eine psychologische Unterstützung hinweisen.

### **A.A.2 Wie muss die weitere Betreuung koordiniert werden, welche Versorgungsstrukturen müssen aufgebaut werden?**

Nach Diagnose-Sicherung soll die Koordination der Mukoviszidose-Betreuung durch eine spezialisierte Mukoviszidose-Einrichtung erfolgen. Es sollen die Versorger im Betreuungsumfeld der Familie direkt über den Arzt der spezialisierten Mukoviszidose-Einrichtung informiert werden, um eine weitere engmaschige gemeinsame Betreuung zu organisieren und gewährleisten. Dies betrifft den Kinderarzt, wie auch bei Neugeborenen die Hebamme.

Die Frequenz der Besuche der spezialisierten Mukoviszidose-Einrichtung soll direkt nach Diagnosestellung angepasst an den Gesundheitszustand des Kindes und den Informationsbedarf zunächst engmaschig bis **mehrfach wöchentlich** bzw. nach Abschluss der initialen Diagnostik und Therapieeinstellung **alle vier (sechs) bis acht** Wochen erfolgen. Die Vorstellungen zur kinderärztlichen Kontrolle sollten neben den gesetzlich vorgegebenen Vorsorgeuntersuchungen und Impfterminen in gemeinsamer Absprache nach Bedarf, z.B. für zusätzliche Gewichtskontrollen erfolgen, grundsätzlich bei jedem Hinweis auf einen Infekt, vornehmlich der Atemwege.

In der gemeinsamen Betreuung kommen dem Kinderarzt die allgemeinen kinderärztlichen Aufgaben der Entwicklungskontrolle und Impfungen nach STIKO zu. Daneben soll ein besonderes Augenmerk auf die Gewichtsentwicklung gelegt werden, bei Atemwegsinfektionen sollen mikrobiologische Untersuchungen erfolgen und in Absprache mit der betreuenden Mukoviszidose-Einrichtung eine antibiotische Therapie bei Bedarf.

**Empfehlung:** Die Betreuung sollte von einer spezialisierten Mukoviszidose-Einrichtung koordiniert werden und gemeinsam mit den niedergelassenen Kinder- und Jugendärzten erfolgen.

### **A.A3 Welche Empfehlungen gibt es zu den Hygienemaßnahmen?**

Grundsätzlich wird zu den Hygienemaßnahmen und zur Segregation bei Kindern mit Mukoviszidose auf die Empfehlungen des Robert-Koch-Institutes von Simon et al. von 2012 [9] verwiesen. Für Kinder mit Mukoviszidose in den ersten beiden Lebensjahren gelten die gleichen Hygiene-Empfehlungen wie für alle Mukoviszidose-Patienten.

-im ambulanten Bereich (z.B. Mukoviszidose-Einrichtung, Kinderarzt, Ernährungstherapie, Physiotherapie-Praxis)

Im ambulanten Bereich muss bei der Terminvergabe auf eine zeitliche und/oder örtliche Trennung von anderen Mukoviszidose-Patienten geachtet werden. Spielsachen in den öffentlichen Ambulanzbereichen sollten nicht genutzt werden. Polstermöbel und Topfpflanzen sollten nicht vorhanden sein. Eine regelmäßige Schulung des Personals und Überprüfung der räumlichen und Geräte-technischen Gegebenheiten vor Ort durch eine Hygiene-Fachkraft muss erfolgen, ebenso eine Reinigung durch speziell geschultes Reinigungspersonal. Speziell bei Diagnostik außerhalb des Ambulanzzimmers (Ultraschall, Röntgen, etc.) ist auch auf eine strenge Einhaltung der Hygieneempfehlungen und Trennung von anderen Mukoviszidose-Patienten zu achten.

-im stationären Bereich

Im stationären Bereich gelten die gleichen Empfehlungen, wie im Ambulanzbereich. Die Kinder dürfen sich kein Zimmer mit anderen Mukoviszidose-Patienten teilen und auch außerhalb der Patientenzimmer ist auf eine strenge Segregation zu achten.

-außerhalb (zu Hause, Kindertagesstätte)

Zur Betreuung von Kindern mit Mukoviszidose in den ersten beiden Lebensjahren gehört die immer wiederkehrende Hygiene-Schulung der Familienangehörigen und Betreuungspersonen zu Hause und auch in der Kindertagesstätte. Im Vordergrund steht die regelmäßige und ausgiebige Hand-Hygiene (Händewaschen mit Wasser und Seife) für alle Kontakt-Personen und die Kinder selber.

Bezüglich weiterer spezieller Hygienemaßnahmen gibt es keine Evidenz.

**Empfehlung:** Für Kinder mit Mukoviszidose in den ersten beiden Lebensjahren sollen die gleichen, in der RKI-Empfehlung festgehaltenen Hygiene-Empfehlungen wie für alle Mukoviszidose-Patienten eingehalten werden.



## Intestinale Beteiligung und Ernährung

*Welche Diagnostik sollte initial (wann) durchgeführt werden? [G.A1-G.A3]*

### **G.A1: Sollte zur Untersuchung der exokrinen Pankreasfunktion die Bestimmung der Elastase oder der Fettresorptionsquotient durchgeführt werden? (wie oft?)**

In prospektiven Untersuchungen von Kindern mit Diagnosestellung durch Neugeborenenenscreening hatte eine Vielzahl bereits zu diesem Zeitpunkt eine exokrine Pankreasinsuffizienz (ePI) ([10] Evidenzlevel 2b; [11] Evidenzlevel 2b, [12] Evidenzlevel 3b).

Grundsätzlich kann eine ePI anhand von klinischen Parametern (Stuhlbeschaffenheit, Gewichtszunahme), anhand von Enzymbestimmungen im Stuhl (Elastase 1, Chymotrypsin) oder durch Stuhlfettbestimmungen diagnostiziert werden.

Enzymbestimmungen:

Die diagnostische Sensitivität und Spezifität der fäkalen Pankreaselastase 1 sind nicht optimal, aber besser als die Chymotrypsinbestimmung ([13] Evidenzlevel 1b). Die Werte schwanken insbesondere bei leicht verminderter Pankreasfunktion oder bei „Verdünnung“ durch großes Stuhlvolumen bei anderen Durchfallerkrankungen signifikant. Die Werte korrelieren aber bei älteren Patienten mit den Ergebnissen von invasiven Tests wie Pankreozymin-Sekretin-Test ([12] Evidenzlevel 3b; [14] Evidenzlevel 3b, [15] Evidenzlevel 1b, [16] Evidenzlevel 1b). Auch die ESPGHAN empfiehlt die Bestimmung der Pankreaselastase ([17] Leitlinie). Der Pankreozymin-Sekretin-Test wird nicht mehr routinemäßig durchgeführt und ist technisch bei Säuglingen und Kleinkindern extrem anspruchsvoll bis unmöglich.

Stuhlfettbestimmungen:

Die Bestimmung des Fettresorptionsquotienten in einer 72 h-Sammelperiode kann ebenfalls Informationen über die resorptiven Funktionen geben. Sie kann je nach Verfügbarkeit durchgeführt werden. Pathologische Ergebnisse können auch durch Dünndarmmukosaerkrankungen wie z.B. kuhmilchinduzierte Enteropathie bedingt sein. Darüber hinaus bereitet die Methode Schwierigkeiten, weil sowohl die Sammlung des Stuhls als auch die Bestimmung des Stuhlgewichtes bei saugkräftigen Windeln unzuverlässig ist und bei gestillten Kindern die Fettaufnahme nicht bestimmt werden kann.

Tardelli 2013 ([18] Evidenzlevel 1b) empfiehlt Bestimmungen des fäkalen Steatokrits und engmaschige Kontrollen des Gedeihens zur Diagnose einer ePI. Dies erscheint als nicht optimale Lösung, da der Steatokrit neben der Pankreasfunktion auch von Art und Menge des aufgenommenen Fetts abhängt und insbesondere bei gestillten Kindern unzuverlässig erscheint. Eine Abflachung der Gedeihkurve soll durch die frühe Diagnose vermieden werden. Für Säuglinge wird ein Fettresorptionskoeffizient von  $\geq 85\%$  und für Kinder älter als 6 Monate von  $\geq 93\%$  als unauffällig angesehen ([19] Leitlinie).

### **Empfehlung:**

Bei Diagnosestellung soll die faekale Pankreaselastase im Stuhl zur Untersuchung der exokrinen Pankreasfunktion bestimmt werden.

[Empfehlungsgrad A]

Auch bei initial noch normaler ePI ist durch den Prozess der Fibrose und Atrophie des Pankreas bei Klasse I und II Mutationen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einer ePI innerhalb des ersten Lebensjahres zu rechnen ([11], Evidenzlevel 2b). Die Geschwindigkeit der Entwicklung einer ePI ist abhängig von der zugrundeliegenden Mutation und insgesamt nicht vorherzusagen. Klinische Parameter wie Stuhlbeschaffenheit oder Gewichtszunahme können insbesondere bei gestillten Kindern unzuverlässig sein.

Aufgrund der großen Bedeutung einer adäquaten Versorgung mit Makro- und Mikronährstoffen gerade im ersten Lebensjahr, sollte nicht auf das Auftreten von klinischen Zeichen gewartet werden. Zur Früherkennung kann eine engmaschige Kontrolle der faekalen Pankreaselastasewerte genutzt werden. Anderenfalls sollten klinische Hinweise wie weiche, fettige, übelriechende Stühle oder eine Abflachung der Gedeihkurve jederzeit Anlass zur Stuhldiagnostik sein.

### **Empfehlungen:**

Bei normaler exokriner Pankreasfunktion (fäkale Elastase > 200 µg/g Stuhl) soll im ersten und zweiten Lebensjahr die Bestimmung der Pankreaselastase alle 3 Monate durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad A]

Bei Verschlechterung der Gewichtszunahme und/oder auffälligen Stühlen sollen Kontrollen der Pankreasfunktion jederzeit veranlasst werden und eine Behandlung soll rasch eingeleitet werden.

[Empfehlungsgrad A]

Bei Werten der faekalen Pankreaselastase zwischen 50 und 200 µg/g Stuhl kann im Verlauf sowohl eine weitere Verschlechterung der exokrinen Pankreasfunktion eintreten, selten aber eine Erholung beobachtet werden (in der Regel nur bei milden Mutationen). Bei Werten < 50 µg/g Stuhl ist eine Erholung der exokrinen Pankreasfunktion nicht zu erwarten ([12] Evidenzlevel 3b).

Leichte Erniedrigungen der faekalen Pankreaselastase können auch bei Darmerkrankungen mit Erhöhung des Stuhlgewichtes (akute Gastroenteritis, Kuhmilchallergie, etc.) beobachtet werden. Eine einzelne Bestimmung der fäkalen Elastase reicht deswegen zur definitiven Diagnosestellung der exokrinen Pankreasinsuffizienz nicht aus. Weitere Kriterien sind die Abflachung der Gewichtskurve oder Erniedrigungen der Serumspiegel der fettlöslichen Vitamine A, D, E, K.

### **Empfehlungen:**

Faekale Pankreaselastasewerte < 50 µg/g Stuhl oder wiederholt < 200 µg/g Stuhl sind ein hochgradiger Hinweis auf eine exokrine Pankreasinsuffizienz und eine Therapie soll eingeleitet werden (siehe Empfehlung GC1 ff.). [Empfehlungsgrad A]

**G.A2: Sollte bei Diagnosestellung und jährlich eine Sonografie des Abdomens zur Diagnose von krankhaften Veränderungen von Pankreas, Darm, Leber, Gallenwegen/Gallenblase und Nieren durchgeführt werden?**

Die Sonografie ist als nicht-invasive und strahlenfreie Methode insbesondere im Säuglings- und Kleinkindalter geeignet, um Aussagen zur abdominellen Beteiligung

der Mukoviszidose zu gewinnen ([20] Evidenzlevel 2b-). Sie ist sowohl in der jährlichen Verlaufskontrolle als auch in der Notfallsituation die Methode der ersten Wahl.

Die regelmäßige sonografische Untersuchung sollte möglichst standardisiert beim nüchternen Säugling/Kleinkind mit hochfrequenten Schallköpfen (Sektor- und Linearsonde) erfolgen. Neben der Standarduntersuchung nach DEGUM-Empfehlungen der Sektion Pädiatrie zur Abdomensonografie soll besonders Wert gelegt werden auf die Untersuchung der Gallenblase (Mikrogallenblase, Konkrement), die Leberfeinstruktur (hochfrequente Linearsonde), den Fluss in der Pfortader und die Suche nach eventuellen Umgehungskreisläufen ([21] Evidenzlevel 5, [22] Evidenzlevel 5, [23] Evidenzlevel 5, [24] Evidenzlevel 2b). Eine Beurteilung der Leber mittels Elastografie (Scherwellenelastografie) unter Standardbedingungen kann zur Quantifizierung von Leberstrukturveränderungen im Rahmen einer sich entwickelnden Steatose, Fibrose, Zirrhose dienen. Die Beurteilung des Pankreas ist schwierig, da beim Neugeborenen und kleinen Säuglingen das Pankreas generell hyperechogen zur Leber ist; das „weiße“ Pankreas ist eine klassische Blickdiagnose für die Mukoviszidose ([25] Evidenzlevel 5). Bei den Nieren ist nach Konkrementen und einer Nephrokalzinose zu suchen. Am Darm wird die Wanddicke, insbesondere im Bereich des terminalen Ileums, des Coecum sowie Colon ascendens beurteilt.

Bei akuten und chronischen Bauchschmerzen sollte die Abklärung mittels Sonografie erfolgen ([26] Evidenzlevel 5). Dabei können Invagination, Volvulus, Appendizitis, Komplikationen nach Operationen, distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS), hepatobiliäre Ursachen und Zeichen einer akuten oder chronischen Pankreatitis gesehen werden ([27] Evidenzlevel 5). Bei Verdacht auf Perforation oder Ileus ist die Röntgenaufnahme des Abdomens hilfreich ([28] Evidenzlevel 3b, [29] Evidenzlevel 2b, [30] Evidenzlevel 5). Das CT des Abdomens sollte aufgrund der Strahlenexposition nicht angewendet werden, das MRT kann für komplexe abdominelle Befunde, insbesondere im Verlauf, Anwendung finden.

#### **Empfehlungen:**

Bei Diagnosestellung und einmal jährlich soll eine Sonografie des Abdomens durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad A]

Eine zusätzliche Dopplersonografie der Pfortader kann durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad 0]

Eine zusätzliche Elastografie der Leber kann durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad 0]

#### **G.A3: Wann sollte bei Kindern eine Untersuchung auf gastroösophagealen Reflux erfolgen? Wann ist welche Diagnostik indiziert**

Der gastroösophageale Reflux (GÖR) ist definiert als der unwillkürliche Übertritt von Mageninhalt in die Speiseröhre; unabhängig davon, ob zusätzlich Erbrechen oder eine Regurgitation auftritt ([31] Leitlinie). Gastro-ösophageale Refluxepisodes sind aufgrund der Unreife des unteren Ösophagussphinkters in den ersten beiden Lebensjahren auch bei gesunden Kindern häufiger als im weiteren Leben und zeigen sich häufig als Spucken. Dieser physiologische Reflux verschwindet meist im Verlauf des ersten Lebensjahres. Nur dann, wenn

Komplikationen wie Gedeihstörung, pulmonale Affektionen oder eine Refluxösophagitis auftreten, spricht man von einer Refluxkrankheit (GÖRK).

Ein GÖR und eine GÖRK sind bei Mukoviszidose-Patienten häufiger als bei Gesunden ([32] Evidenzlevel 5); allerdings wurden nur wenige Untersuchungen bezogen auf die Altersgruppe der bis zu zweijährigen Patienten mit Mukoviszidose gefunden. Brodzicki et al. 2002 diagnostizierten bei 22 von 40 Kindern (55%) mit Mukoviszidose im Alter von 1,3 bis 20 Jahren einen gastroösophagalen Reflux ([33] Evidenzlevel 3b). Die Angaben zur Prävalenz hängen stark von den Untersuchungsmethoden ab. Hauser et al. fanden in einer Gruppe von 1-17jährigen Mukoviszidose-Patienten bei 46% eine erhöhte Säureexposition des Ösophagus in der 24-h-pH-Metrie ([34] Evidenzlevel 2b).

Gemäß ESPGHAN-Leitlinie eignen sich weder die radiologische Kontrastmittel-Untersuchungen, noch die Szintigraphie, noch die Sonografie zur Diagnose einer GÖRK ([31] Leitlinie), allerdings kann die Sonografie zum Ausschluss anatomischer Fehlbildungen genutzt werden. Auch wird von einer probatorischen Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren aufgrund der Studienlage abgeraten ([31] Leitlinie). Anamnestische und klinische Hinweise auf eine GÖRK können allgemeine (u.a. Gedeihstörung, Nahrungsverweigerung, Torsionsdystonie des Halses, Zahnschmelzerosionen), gastrointestinale (u.a. Hämatemesis, Dysphagie, Ösophagitis) und pulmonale (u.a. rezidivierende Pneumonien, Heiserkeit, Husten, Apnoeanfälle) Symptome/Befunde umfassen ([31] Leitlinie). Falls übermäßige Irritabilität und Schmerz die einzigen Symptome sind, wäre eine Assoziation zur GÖRK unwahrscheinlich.

#### **Empfehlungen:**

Eine routinemäßige Untersuchung auf das Vorliegen einer gastro-ösophagealen Refluxkrankheit soll nicht erfolgen.

[Empfehlungsgrad A]

Bei klinischen Warnhinweisen auf eine gastro-ösophageale Refluxkrankheit sollte eine invasive Diagnostik durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad B]

Als Untersuchungsmethoden der Wahl sollten Ösophago-Gastro-Duodenoskopie zum Nachweis einer Ösophagitis und/oder pH-Metrie, möglichst mit Impedanzmessung, zur Korrelation zwischen Symptomen (z. B. Husten) und Refluxereignissen durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad B]

Eine probatorische Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren sollte nicht als diagnostischer Test auf eine gastro-ösophagealen Refluxkrankheit angewendet werden, insbesondere nicht bei Vorliegen extraintestinaler Symptome.

[Empfehlungsgrad B]

**G.B1/G.B2: Sollte Muttermilch oder eine Milchnahrung für ein optimales Gedeihen und eine optimale Nährstoffversorgung gegeben werden? Wenn eine Muttermilchernährung nicht möglich ist: Welche Formula ist zu empfehlen?**

Die Muttermilchernährung bietet eine Vielzahl an Vorteilen und ist exakt auf die Bedürfnisse eines heranwachsenden Neugeborenen abgestimmt. Eine ausschließliche Ernährung mit Muttermilch wird deshalb gesunden Kindern von der UNICEF, der WHO und der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin über vier bis sechs Monate empfohlen ([35] Leitlinie).

Die Muttermilchernährung hat für mukoviszidosekranke Säuglinge weitere positive Eigenschaften: Es konnte u. a. gezeigt werden, dass das Stillen über mehr als sechs Monate mit einer reduzierten Krankheitsschwere basierend auf notwendigen intravenösen Antibiotikatherapien assoziiert ist ([36] Evidenzlevel 3b)

Gestillte Kinder mit Mukoviszidose haben eine höhere mikrobielle Vielfalt im respiratorischen und intestinalen Trakt. Diese gehen mit längeren Gesundheitsperioden und einem besseren respiratorischen Outcome einher ([37] Evidenzlevel 2b-).

Eine retrospektive Evaluation zeigte, dass gestillte Kinder mit Mukoviszidose im Gegensatz zu denen, die mit industriell hergestellter Säuglingsmilchnahrung ernährt wurden, eine bessere Lungenfunktion und weniger Infektionen innerhalb der ersten drei Lebensjahre aufwiesen. Die Autoren vermuten, dass dies auf einer besseren Immunfunktion und der guten Versorgung mit Docosahexaensäure (DHA) beruht ([38] Evidenzlevel 3b). Auch könnten Einflüsse auf das Darmmikrobiom eine Rolle spielen.

Falls eine Ernährung mit Muttermilch nicht möglich ist, sollte eine handelsübliche Säuglingsmilchnahrung gemäß den Handlungsempfehlungen Netzwerk Gesund ins Leben [39] verwendet werden. Es gibt keine Evidenz, routinemäßig eine hydrolisierte oder hochkalorische Formula zu geben. Solche Spezialnahrungen bleiben speziellen Situationen wie Kurzdarmsyndrom, Kuhmilchallergie, postinfektiösem passageren Lactasemangel, Cholestase oder schlechtem Gedeihen vorbehalten.

Die Energiezufuhr muss für muttermilchernährte Säuglinge, die trotz optimaler Pankreasenzymsubstitution schlecht gedeihen, erhöht werden. Dies kann durch eine höhere Stillfrequenz und einer Anreicherung der Muttermilch mit Maltodextrin, einem Maltodextrin-Fettgemisch oder einer Fettemulsion erfolgen. Für Kinder, die mit einer angereicherten Muttermilch oder einer handelsüblichen Säuglingsnahrung nicht gedeihen, stehen spezielle Formulanahrungen zur Verfügung. Sie enthalten im Vergleich zu handelsüblicher Säuglingsmilchnahrung mehr Energie (100kcal anstatt 66kcal pro 100ml) und sind als Flaschen-, Trink- und Sondennahrung geeignet.

**Empfehlungen:**

Säuglinge sollten in den ersten vier Monaten ausschließlich mit Muttermilch ernährt werden, solange sie gut gedeihen.

[Empfehlungsgrad B]

Wenn eine Ernährung mit Muttermilch nicht möglich ist, sollten die Kinder bei gutem Gedeihen mit einer regulären Säuglingsformula ernährt werden.  
[Empfehlungsgrad B]

Bei schlechtem Gedeihen soll eine hochkalorische Säuglingsformula, ggf. auch zusätzlich zur Muttermilchernährung, eingesetzt werden [Empfehlungsgrad A]

### **G.B3: Wann sollte eine Beikost eingeführt werden? Welche Verhaltensregeln sind hier zu beachten?**

Gemäß den Empfehlungen der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin sollte Beikost beim gesunden Säugling – in Abhängigkeit vom Gedeihen und der Reife bzgl. Essfähigkeit des Kindes – **frühestens mit dem Beginn des 5. Monats und spätestens zu Beginn des 7. Lebensmonats (frühestens ab der 17. Lebenswoche und spätestens ab der 26. Woche)** eingeführt werden ([35] Leitlinie). Hiermit kann der zunehmende Nährstoff- und Energiebedarf des Kindes gedeckt werden, um ein altersentsprechendes Wachstum und eine normale physiologische, motorische, kognitive und soziale Entwicklung sicherzustellen.

Die Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin empfiehlt als erste Beikost einen Gemüse-Kartoffel-Fleisch-Brei. Zwischen dem 6. und 8. Monat folgt ein Milch-Getreide-Brei und zwischen dem 7. und 9. Monat wird ein Getreide-Obst-Brei eingeführt.

Die Studienlage zur Ernährung des Säuglings mit Mukoviszidose bezieht sich im Wesentlichen auf Muttermilch und industriell gefertigte Säuglingsmilchnahrungen. Bzgl. Einführung (Zeitpunkt, Abfolge, Art) von Beikost bei Mukoviszidose mangelt es an Daten.

In den europäischen Leitlinien wird empfohlen, dass die Einführung von Beikost bei Mukoviszidose gemäß der von gesunden Säuglingen erfolgen soll ([40] Leitlinie).

Ernährungstherapeutische Beratungen und Schulungen, die durch eine/n Mukoviszidose-spezialisierte/n Diätassistent/in<sup>2</sup> – als Teil des multidisziplinären Teams – der Familie angeboten werden, sind erforderlich, um die Sorgeberechtigten in Ernährungsfragen (Kostaufbau, etwaige Anreicherung der Beikost, Fütterungsstrategien, Ernährungserziehung) zu unterstützen und eine Fehl- oder Mangelernährung zu vermeiden. Bei Vorliegen einer Pankreasinsuffizienz ist von einem erhöhten Kalorienbedarf auszugehen (siehe unten).

Ein quantitatives Ernährungs- und Enzymprotokoll gibt Aufschluss, ob eine Fehl- oder Mangelernährung aufgrund einer unzureichenden Enzymsubstitution und/oder zu geringer Nährstoffzufuhr besteht. Darüber hinaus können andere Probleme wie eine gastroösophageale Refluxerkrankung oder eine Zöliakie eine Gedeihstörung verursachen.

---

<sup>2</sup> Diätassistent/in bzw. Ernährungswissenschaftler/Ökotrophologe mit vergleichbarer Qualifikation, Diätologe und Ernährungsberater FH



**Empfehlungen:**

Beikost sollte bei Säuglingen mit Mukoviszidose nach den allgemeinen Empfehlungen der Fachgesellschaften für gesunde Kinder eingeführt werden.

[Empfehlungsgrad B]

Bei Gedeihstörung soll nach diagnostischer Abklärung die Beikost hochkalorisch angereichert werden.

[Empfehlungsgrad A]

**G.B4 Wie sollte sich die Ernährung zusammensetzen, um ein optimales Gedeihen zu erreichen (Anteile von Fett, Eiweiß, Kohlenhydrate)?****1. Energie**

In der Vergangenheit wurde aufgrund der hohen Prävalenz von Malnutrition bei Mukoviszidose generell eine energie- und fettreiche Ernährung empfohlen. Die frühe Diagnose durch Neugeborenencreening und die dadurch sofort einsetzende präventive ernährungstherapeutische Behandlung wirkt sich günstig auf den Ernährungsstatus des Kindes aus. Hierdurch kann frühzeitig eine Mangelernährung vermieden werden. Kinder mit Mukoviszidose gedeihen häufig mit einer nur mäßig erhöhten (alters- und geschlechtsspezifischen) Energiezufuhr. Der Energiebedarf kann dennoch individuell in Abhängigkeit von Malabsorption, Lungenfunktion, chronischer Inflammation und akuten respiratorischen Exazerbationen stark variieren. Ziel der Ernährungstherapie ist eine positive Energiebilanz, um ein altersentsprechendes Gedeihen des Kindes zu ermöglichen. Heute wird daher eine bedarfsangepasste Ernährung bzgl. Energie empfohlen.

**2. Makronährstoffe, Nährstoffrelation****Eiweiß:**

Wie bei anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen besteht bei Mukoviszidose ein erhöhter Proteinbedarf, wobei er individuell verschieden sein kann ([41] Evidenzlevel 5)

Eine ausreichende Proteinzufuhr ist Voraussetzung für ein ungestörtes Wachstum. Eine adäquate Energiezufuhr schützt vor Abbau von körpereigenem Eiweiß. Allerdings liegt die durchschnittliche Proteinzufuhr bei Kindern im 2. Lebenshalbjahr und im 2. Lebensjahr in Deutschland eher zu hoch ([42] Evidenzlevel 2b-), so dass die Wahrscheinlichkeit eines Proteindefizits bei Mukoviszidose niedrig erscheint.

**Fett:**

Fett liefert konzentriert Energie und kann mittels vermehrter Zufuhr das Nahrungsvolumen bei einem erhöhten Energiebedarf in Grenzen halten. Es ist zur Aufnahme von fettlöslichen Vitaminen, Bildung von Phospholipiden und Fettgewebe erforderlich. Eine Ernährung, die grundsätzlich fettreich ist, könnte der Entwicklung von Übergewicht Vorschub leisten und ist daher nicht empfehlenswert. Hinsichtlich einer möglichen Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen sollte auf die Fettqualität geachtet werden.

**Tabelle 2: Zusammensetzung der Nahrung** [modifiziert nach ESPEN-ESPGHAN-ECFS Leitlinie, 2016 [40]]

		<b>Hinweise</b>
<b>Energie</b>	110-200% der DACH-Referenzwerte für altersentsprechende Säuglinge und Kinder gleichen Geschlechts	Die Energiezufuhr soll entsprechend der Entwicklung angepasst werden, um normale Längen- und Gewichtsperzentilen für das Alter zu erreichen.
<b>Eiweiß</b>	20%	Der Bedarf essentieller Aminosäuren soll gedeckt werden.
<b>Fett</b>	35-40%	Fettqualität beachten (euFs, muFs, Omega-3-Fettsäuren)
<b>Kohlenhydrate</b>	40-45%	In Abhängigkeit von der Verträglichkeit auf eine adäquate Ballaststoffzufuhr achten (Stichwörter: Mikrobiom, Obstipation, Blutzuckerspiegel).

#### **Empfehlungen:**

Die Ernährung soll bedarfsangepasst sein, um ein altersentsprechendes Gedeihen zu gewährleisten.

[Empfehlungsgrad A]

Sowohl Übergewicht und Adipositas als auch Untergewicht sollen vermieden werden.

[Empfehlungsgrad A]

Der Fettanteil der Nahrung sollte sich nach dem Energiebedarf richten.

[Empfehlungsgrad B]

Auf eine qualitativ hochwertige Ernährung sollte geachtet werden.

[Empfehlungsgrad B]



*Ernährungsassessment: Wann und wie sollte die Ernährungssituation der Patienten überprüft werden? Wie ist das Vorgehen bei unzureichendem Gewichtsgedeihen?*  
[G.B5-G.B9]

**G.B5: Sollte eine regelmäßige Untersuchung des Ernährungszustands (Gewicht, Größe) erfolgen? Wie oft?**

Die körperliche Entwicklung in den ersten Lebensjahren hat Auswirkungen auf die Lungenfunktion und Prognose ([43], [44], [40] Leitlinien). Lineares Längenwachstum ist eng assoziiert mit der Lungengröße. Das Wachstum der Alveolen hält an. Adäquate Ernährung in den ersten Lebensjahren ist daher essenziell für ein optimales Wachstum der Alveolen. Die Messung somatischer Parameter dient u.a. als Surrogat für die Alveolen- und Lungenentwicklung ([45] Evidenzlevel 3b).

**Empfehlung:**

In den ersten beiden Lebensjahren soll der Ernährungszustand anhand von Gewicht und Länge und Kopfumfang regelmäßig untersucht werden. Die Ergebnisse sollen in Wachstumsperzentilen dokumentiert werden.

[Empfehlungsgrad A]

Bei jeder Visite soll Gewicht, Länge und Kopfumfang standardisiert gemessen werden, alle 4-8 Wochen, bzw. häufiger (1-2 Wochen) nach Diagnose/Behandlungsbeginn und bei klinischen Auffälligkeiten.

[Empfehlungsgrad A]

**G.B6: Welche Perzentilen sollten zur Feststellung des Ernährungszustandes verwendet werden?**

Das Verhältnis von Körpergröße zu Körpergewicht und die Körperproportionen haben einen großen Einfluss auf die Gesundheit. Eine systematische Untersuchung amerikanischer Registerdaten fand gute Evidenz dafür, dass ein normaler Ernährungsstatus in den ersten Lebensjahren bei Mukoviszidose, gemessen am Längensollgewicht bei Kindern unter zwei Jahren mit einem linearen Längenwachstum und einer besseren Lungenfunktion später im Leben -bis zum 18. Lebensjahr- verknüpft ist. Aufgrund dieser Daten empfehlen die Leitlinien der CFF, dass alle Kinder in diesem Alter die 50. Perzentile für die Gewichts-Längen-Perzentile erreichen sollen ([46] Leitlinie; [47] Evidenzlevel 2b-). Kinder die im Alter von zwei Jahren ihren Geburtsgewicht- Z-score erreichen, haben eine bessere Lungenfunktion mit sechs Jahren ([48] Leitlinie). Durch die frühe Diagnose mithilfe des Neugeborenen Screenings und die frühe Intervention ist dieses Ziel erreichbar. Die BMI-Perzentile wird besser erst nach dem zweiten Lebensjahr zur Feststellung einer Mangelernährung verwendet ([49] Evidenzlevel 4).

Wichtig neben dem aktuellen Absolutwert ist vor allem die Dynamik der Werte. Kreuzt das Gewicht zwei Hauptperzentilenlinien, hat dies eine hohe Sensitivität, aber einen geringen positiven Vorhersagewert für die Diagnose einer Gedeihstörung bzw. einer Malnutrition.

Einen besseren positiven Vorhersagewert haben Parameter, die Länge zum Gewicht beziehen. Dabei muss beachtet werden, dass im ersten Lebensjahr – unter anderem wegen der Schwierigkeit zur exakten Messung der Länge und Divisionsfehlern – die Bestimmung des BMI weniger präzise ist.

Empfohlen wird deswegen die Registrierung von Länge und Gewicht bei jeder Vorstellung und die Evaluation von drei Parametern (statisch und dynamisch):

- **Gewicht-Längen-Relation** (Perzentilenkurve)
- **Längensollgewicht**
- Durchkreuzen (negativ) des Gewichts durch zwei Hauptperzentilenlinien.

Das **Gewicht bezogen auf das Alter** hat eine geringere Spezifität, weil bei Kleinwuchs falsch auffällig. Ein Kleinwuchs kann ein Hinweis auf eine chronische Malnutrition sein, sollte allerdings unter Berücksichtigung der Geburtslänge, Elternlänge und Wachstumsdynamik interpretiert werden.

Welche Perzentilenkurve zugrunde gelegt werden sollte, ist insbesondere für die Fragestellung der Gedeihstörung nicht ausreichend untersucht worden. Bei allen Limitationen der existierenden Perzentilenkurven wird man sich in Deutschland zunächst auf die in den Vorsorgeheften abgebildeten Perzentilen beziehen ([50] Empfehlung). Perzentilen für die Gewichts-Längen-Relation liegen von Kromeyer-Hauschild et al 2001 nicht vor. Die WHO publizierten Perzentilenkurven bieten eine Alternative.

Für Immigrantenfamilien kann man auf die von der WHO publizierten Perzentilenkurven bis zum Alter von fünf Jahren zurückgreifen ([51] Empfehlung). Ihnen liegt die zentrale Erkenntnis zugrunde, dass für normalgewichtige Neugeborene bei ausreichender Ernährung, guter medizinischer Versorgung und guten psychosozialen Bedingungen das Herkunftsland und die genetischen Grundlagen der Eltern eine geringe Rolle für Wachstum und Gewichtsentwicklung bis zum Schulalter spielen.

Erhöhte Aufmerksamkeit sollte das Ernährungsthema bei Kindern mit Mukoviszidose bei einem Längensollgewichtes < 100% bzw. Unterschreiten der 50. Perzentile der Gewichts-Längen-Relation oder beim Kreuzen einer Hauptperzentilenlinie bekommen.

Eine Intervention ist spätestens dann notwendig, wenn die 25. Perzentile der Gewichts-Längen-Relation unterschritten wird oder bei einer Unterschreitung von 90% des Längensollgewichtes. Grundsätzlich gilt dies auch für das negative Kreuzen von zwei Hauptperzentilenlinien.

### **Empfehlung**

Bis zum Alter von zwei Jahren sollten Gewicht und Länge mit dem Längensollgewicht zur Erfassung des Ernährungszustandes bzw. Feststellung einer Mangelernährung angegeben werden. Das Ziel ist ein Längen-Soll-Gewicht von 90-110% bzw. die 50. Perzentile oder mehr für Gewicht und Länge zu erreichen. [Empfehlungsgrad B]

### **G.B7: Sollte ein Ernährungsassessment bzw. ausführliche Ernährungsassessments erfolgen? Wie oft?**

Mittels Ernährungsanamnesen können verdecktes Ernährungsverhalten sowie offenes Verhalten (z. B. Lebensmittelauswahl, Mahlzeitenhäufigkeit und -umfang) erfragt werden. Darüber hinaus sollten Auffälligkeiten, mögliche Beschwerden und Unverträglichkeiten ermittelt werden. Das Ernährungsassessment bei Mukoviszidose umfasst ferner das Erfragen der Pankreasenzymgaben (Zeitpunkt, Dosis).

Durch Abfragen von Ernährungsgewohnheiten können Auffälligkeiten frühzeitig entdeckt werden. Bei nicht altersadäquaten Ernährungsgewohnheiten und Abweichungen von den Zielvorgaben bzw. bei Hinweisen für Malnutrition kann durch präventive ernährungstherapeutische Beratung und Schulung frühzeitig eine Intervention erfolgen ([48] Leitlinie).

#### **Empfehlung**

Bei jeder Vorstellung soll ein Ernährungsassessment durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad: A]

### **G.B8: Sollte ein Ernährungsprotokoll geführt werden? Wie oft? Wie lange?**

Bei Nichterreichen der individuellen Zielvorgaben der Gewichtsentwicklung (Gedeihstörung) und/oder Hinweisen auf ein auffälliges Essverhalten sollte neben dem 24-Stunden Recall ein Ernährungsprotokoll über sieben Tage (bei Säuglingen mindestens fünf Tage) als Basis der Intervention und Ernährungsberatung geführt werden. Ziel ist eine normale körperliche Entwicklung/ein normales Gedeihen zu erreichen.

#### **Empfehlung**

Ein Ernährungsprotokoll sollte bei Abweichungen des Ernährungszustandes von den Zielvorgaben zur Ist-Soll-Analyse oder bei auffälligem Essverhalten durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad: B]

### **G.B9: Sollte eine Intervention aufgrund des Ernährungszustands durchgeführt werden? Wie?**

Abweichende Gewichtsentwicklung und/oder Auffälligkeiten im Ernährung- und Essverhalten sollten abgeklärt werden. Basis jeder Intervention ist das ausführliche Ernährungsassessment und die Auswertung des Ernährungsprotokolls im Rahmen der Ernährungstherapie. Für Diagnostik und Therapie empfiehlt sich ein interdisziplinärer Ansatz, insbesondere die Einbeziehung eines pädiatrischen Gastroenterologen.

Mukoviszidose-Patienten haben häufig ein auffälliges Essverhalten im Vergleich zu nicht an Mukoviszidose erkrankten Kindern ([52] Evidenzlevel 1b-). Dies beinhaltet wenig erfolgreiche Interventionen vonseiten der Sorgeberechtigten was die Dauer, die Menge und Kalorien des Essens angeht, sodass sich auffällige Verhaltensmuster einspielen können. Im Sinne eines präventiven Therapieansatzes müssen diese angesprochen, früh diagnostiziert und therapiert werden. Um Auffälligkeiten im Essverhalten objektiv zu erfassen, haben sich Befragungen und Videoaufnahmen bewährt.

Die schrittweise Intervention umfasst ernährungsmedizinischen Maßnahmen und Verhaltensmodifikation.

**Tabelle 3:** Maßnahmen und schrittweise Intervention bei Abweichung von den Zielvorgaben

<b>INTERVENTION</b>	<b>WANN?</b>
Ausführliches Ernährungsassessment	bei Abweichung und persistierenden Problemen
Entwicklungsorientierte Beratung, Verhaltensmodifikation	Hohes elterliches Belastungs-erleben und bei Verhaltensauffälligkeiten
Höhere Frequenz der Nahrungsaufnahme/ Intensivierung der Beratung	bei Abweichung von der erwarteten Gewichtsentwicklung über 4-6 Wochen, bei vollgestillten Kindern früher
Ernährungstherapeutische Beratung intensivieren, orale Nahrungssupplemente, Trinknahrungen	bei Gedeihstörung: 10 – 50 Perzentile für Gewicht und/oder Länge
Nasogastrale Ernährung (kurzzeitig) -cave Sondenentwöhnung	bei persistierender Abweichung von Gewicht und/oder Länge < 10 Perzentile
perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)	wenn andere Maßnahmen nicht zum gewünschten Erfolg führen oder bei persistierender Abweichung von Gewicht und/oder Länge < 3 Perzentile
Überprüfung der Enzymsubstitution	immer
Optimierung der Natriumzufuhr	immer
Behandlung einer gastroösophagealen Refluxkrankheit	bei Nachweis

#### **Empfehlung:**

In den ersten Lebensjahren sollen bei Auffälligkeiten des Ernährungszustandes bzw. bei Verhaltensauffälligkeiten rund ums Essen Interventionen (s. Tabelle 3) durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad A]

*Wann und wie sollte mit der Therapie begonnen werden (u.a. Pankreasenzyme, Salzzufuhr, Vitamine und Supplemente, Ursodeoxycholsäure)? [G.C1-G.D4; G.D6]*

#### **G.C1: Wann und mit welcher Dosis sollte eine Pankreasenzym-Ersatztherapie erfolgen?**

Die Pankreasenzym-Ersatztherapie (PEET) ist eine etablierte und wirksame Therapie zur Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz (ePI). Therapieziele sind eine normale, altersentsprechende körperliche Entwicklung und eine optimale Versorgung mit Mikronährstoffen.

Die Bestimmung des Fettresorptionskoeffizienten mit einer Stuhlfettsammlung ist aufwendig und vor allem bei Säuglingen schwierig, kann aber zur Abschätzung einer erfolgreichen PEET sinnvoll sein. Die Empfehlungen stützen sich auf die gemeinsame Leitlinie der europäischen Gesellschaften für klinische Ernährung und Stoffwechsel, Kindergastroenterologie und Cystische Fibrose und die Leitlinie des britischen National Institute for Health and Care Excellence ([40], [53] Leitlinien). Die Empfehlungen beider Leitlinien stützen sich auf systematische Literaturreviews mit Beurteilung des Evidenzgrades. Historisch stellte die Einführung

magensaftresistenter Pankreasenzympräparate in den 80er-Jahren einen entscheidenden Schritt zur Steigerung der Lebenserwartung und zur Normalisierung des BMI bei Patienten mit Mukoviszidose und ePI dar.

Ein Cochrane-Review von 2016 untersuchte den Nutzen einer PEET bei Patienten (aller Altersgruppen) mit Mukoviszidose bezüglich primärer (Größe, Gewicht, BMI) und sekundärer Ziele (Stuhlfrequenz, Bauchschmerzen, Obstipation, Fettresorptionskoeffizient) ([54] Evidenzlevel 1a). Die wenigen auswertbaren und nur schlecht vergleichbaren Studien zeigten für die primären Ziele keinen Unterschied für verschiedene Enzymdosierungen, für Präparationen mit vs. ohne säureresistenten Überzug, oder die Gabe von Mikropellets vs. Mikrotabletten. Lediglich für die Stuhlfrequenz, Bauchschmerzen und den Fettresorptionskoeffizienten gab es in wenigen Studien einen Vorteil für Mikropellets gegenüber Mikrotabletten.

Die Enzymdosierung sollte kontinuierlich evaluiert und an die Fettausscheidung und die Gewichtsentwicklung angepasst werden. Die klinische Erfahrung zeigt, dass gestillte Kinder eher geringere Dosierungen der Enzyme benötigen als Kinder unter Formulaernährung (keine Publikationen bekannt).

In einer prospektiven Beobachtungsstudie haben Gelfond et al. ([55] Evidenzlevel 2b) 231 Säuglinge mit Mukoviszidose aus 28 Zentren in den USA im ersten Lebensjahr hinsichtlich Enzymdosierung, Begleitmedikation, Klinik und anthropometrischen Daten beobachtet. Sie konnten keine signifikante Assoziation zwischen der verordneten Enzymdosierung und anthropometrischen (Körpergewicht, Körperlänge) und klinischen Parametern feststellen ([55] Evidenzlevel 2b). Woestenank et al. ([56] Evidenzlevel 3b) werteten retrospektiv 3-Tage Nahrungsprotokolle und 3-Tage-Stuhlfettsammlungen bei 0-17-jährigen Mukoviszidose-Patienten unter PEET aus. Der mediane Fettresorptionskoeffizient schwankte zwischen 86-91% in den verschiedenen Altersgruppen. 25% der Kinder hatten einen Fettresorptionskoeffizienten von <85%. Es konnte keine Korrelation zwischen der Enzymdosierung und dem Grad der Fettmalabsorption gefunden werden. Daher kann zunächst mit der geringsten empfohlenen Enzymdosierung begonnen werden, die dann entsprechend den Ergebnissen der kontinuierlichen Evaluation angepasst wird.

Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die praeazekale Verdauung von Eiweiß und Stärke bei der exokrinen Pankreasinsuffizienz signifikant reduziert ist. Dies kann auf faekalem Level nicht nachgewiesen werden, da es zu einem fermentativen Abbau der Nährstoffe kommt. Die postileale Fermentation ist nicht nur mit Energieverlusten, sondern auch mit einer intensiven Gasproduktion verbunden. Daher müssen auch zu eiweißhaltigen, stärkehaltigen Nahrungsmitteln, die eher fettarm sind, Pankreasenzympräparate mit entsprechenden Proteasen und Amylasen gegeben werden ([57] Tiermodell).

In den meisten Empfehlungen wird eine Tageshöchstdosis von 10.000 U Lipase/kg Körpergewicht genannt, die nicht ohne Grund überschritten werden sollte ([58] Leitlinie). Bei Säuglingen werden in der Praxis aber oft höhere Dosen gegeben bzw. sind notwendig ([59] Evidenzlevel 5). Die Festlegung dieser Tageshöchstgrenze ist nicht evidenzbasiert und umstritten. Es wurde befürchtet, dass die 1994 erstmals beschriebenen fibrosierende Kolonopathie durch sehr hohe Enzymdosierungen verursacht wurden. Ob hohe Enzymdosierungen oder möglicherweise der Zusatzstoff Eudragit die fibrosierende Kolonopathie auslösen, ist Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion ([60] Empfehlung [61], [62] je Evidenzlevel 5).

### **Empfehlungen:**

Es soll mit einer Supplementierung von Pankreasenzymen begonnen werden, wenn eine exokrine Pankreasinsuffizienz nachgewiesen wurde. Therapieziele sind eine normale Gewichtsentwicklung, eine optimale Versorgung mit Mikronährstoffen und ggf. ein Fettabsorptionskoeffizient von > 85%.

[Empfehlungsgrad: A]

Es sollen säurefeste Enzympräparate verabreicht werden, um eine Inaktivierung der Enzyme im Magen zu verhindern und eine maximale Verfügbarkeit im Dünndarm sicherzustellen.

[Empfehlungsgrad A]

Bei Säuglingen werden 2000-4000 U Lipase pro 120 ml Säuglingsnahrung oder Muttermilch bzw. 2000 U Lipase/Gramm Nahrungsfett empfohlen.

Bei Kindern im zweiten Lebensjahr werden 2000-4000 U Lipase/Gramm Nahrungsfett empfohlen.

Die Enzymgabe sollte zu jeder Mahlzeit erfolgen. Enzyme sollten nie direkt in das Essen gegeben werden.

[Empfehlungsgrad B]

Bei Säuglingen können Mikropellets mit etwas Muttermilch oder Saft auf einem Teelöffel gegeben werden. Präparate verschiedener Stärke können gemischt werden.

[Empfehlungsgrad 0]

### **Welche Maßnahmen werden bei ungenügendem Erfolg der Pankreasenzym-Ersatztherapie empfohlen?**

Die ungenügende Wirkung einer PEET kann sich in persistierenden Diarrhoen, Steatorrhoe, schlechtem Gedeihen, Bauchschmerzen zeigen.

Ursächlich kann sowohl eine ungenügende Wirkung der PEET (fehlendes Erreichen des pH-Optimums der Enzyme, unzureichende Durchmischung der Enzyme mit dem Speisebrei, Compliance-Probleme), als auch alle nicht-mukoviszidose-spezifischen Ursachen einer Malabsorption und Maldigestion sein. Eine weiterführende Diagnostik ist indiziert.

Aufgrund mangelnder Evidenz ist es unklar, ob eine Säureblockung die Wirkung der Pankreasenzyme verbessern kann. Sander-Struckmeier ([63] Evidenzlevel 3a-) haben retrospektiv die Daten von Studien mit insgesamt über 1000 Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz unter einer PEET ausgewertet und keinen statistisch signifikanten Vorteil einer begleitenden PPI-Therapie gefunden. Es gibt auch Hinweise für eine erhöhte Hospitalisierungsrate von Mukoviszidose-Patienten unter einer begleitenden PPI-Therapie ([64] Evidenzlevel 3b).

### **Empfehlungen:**

Bei fehlendem Erfolg einer Pankreasenzym-Ersatztherapie sollte eine pädiatrisch-gastroenterologische Mitbetreuung erfolgen.

[Empfehlungsgrad B]

Wenn nach Optimierung der Enzymdosierung und nach Ausschluss von Störungen der Dünndarmfunktion (z. B. kuhmilchinduzierte Enteropathie, Zöliakie, bakterielle Dünndarmüberwucherung, Kohlenhydratmalabsorption, u.a.) weiterhin eine Malabsorption besteht, sollte eine Modifikation der Pankreasenzym-Ersatztherapie versucht werden.  
[Empfehlungsgrad B]

Dazu kann entweder eine Säureblockade mit Protonenpumpeninhibitoren über eine begrenzte Zeit versucht werden oder der Wechsel auf ein Pankreasenzympräparat mit einem anderem pH-Optimum (z. B. Rhizolipase).  
[Empfehlungsgrad 0]

Eine routinemäßige und dauerhafte Protonenpumpeninhibitoren-Therapie sollte nicht durchgeführt werden.  
[Empfehlungsgrad B]

### **G.C2: Sollte Ursodesoxycholsäure (UDCA) als hepatoprotektive Therapie verwendet werden?**

Debray et al. empfiehlt eine Behandlung mit UDCA beim Auftreten einer Lebererkrankung mit einer Dosierung von 20 mg UDCA/kg Körpergewicht/Tag ([65] Leitlinie). Für die Diagnose einer Lebererkrankung werden ein abnormer Untersuchungsbefund, Laborveränderungen (Erhöhung von ALAT, ASAT, GGT, AP) und pathologische Leberveränderungen im Ultraschall (min. zwei der drei Kriterien) gefordert.

Argumente für eine Behandlung mit UDCA - trotz der ungenügenden Datenlage - sind die relativ gut verträgliche, nebenwirkungsarme Therapie und fehlende Behandlungsalternativen für die potentiell schwere Lebererkrankung ([66] Evidenzlevel 5).

Es existieren keine Studien über den Nutzen von UDCA für Kinder mit Mukoviszidose in den ersten beiden Lebensjahren. Ein aktuelles Cochrane-Review wertete kontrolliert-randomisierte Studien aus, die UDCA gegen Placebo über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten verglichen. Es fand sich keine ausreichende Evidenz für eine UDCA-Behandlung der Leberbeteiligung bei Kindern und Erwachsenen mit Mukoviszidose ([67] Evidenzlevel 1a-). Die Bewertung der vorliegenden Studien bezüglich der entscheidenden primären Endpunkte (z.B. Überleben, Zeit ohne Lebertransplantation) war nicht möglich, da die Studiendauer - bis auf eine Studie - maximal 12 Monate betrug oder das Studiendesign (cross-over) ungeeignet war.

Es gibt keine etablierte UDCA Dosis für die Behandlung einer Lebererkrankung bei Mukoviszidose. Dosierungen von 15-20 mg UDCA/kg Körpergewicht/Tag in zwei Einzeldosen scheinen sicher ([23] Evidenzlevel 5). Dosierungen >20 mg/kg Körpergewicht/Tag führten bei erwachsenen Nicht-Mukoviszidose-Patienten (mit einer primär sklerosierenden Cholangitis) mit einer schweren Cholestase zu einem schlechteren Überleben. Daher sind sehr hohe Dosierungen von 30 mg UDCA/kg Körpergewicht/ Tag nicht empfohlen.

Kappler et al. ([68] Evidenzlevel 3b) untersuchten in einer retrospektiven Studie mit einer historischen Kontrollgruppe (352 Kinder mit Mukoviszidose) und Kindern mit Mukoviszidose mit und ohne UDCA Therapie (jeweils 98 Kinder) das Auftreten einer deutlichen Lebererkrankung. Eine deutliche („overt“) Lebererkrankung wurde als Auftreten einer portalen Hypertension mit mindestens einem der folgenden Zeichen definiert: Splenomegalie mit Hyperspleniesyndrom, Ösophagusvarizen



oder Aszites. In der historischen Kontrollgruppe vor Einführung der UDCA Therapie trat eine deutliche („overt“) Lebererkrankung signifikant häufiger auf als in der Gruppe mit UDCA Therapie (9/352 vs. 1/98). Im 17-jährigen Beobachtungszeitraum kam es auch zu einem signifikanten Abfall der Leberenzyme unter einer UDCA Therapie. Es handelt sich allerdings um keine prospektive Studie und der Vergleich mit einer historischen Gruppe ist problematisch.

Siano et al. ([69] Evidenzlevel 2b-) verglichen eine frühe UDCA Behandlung vor dem zweiten Lebensjahr (n=14) mit dem späten Beginn der UDCA Behandlung erst bei Zeichen einer Lebererkrankung (n=12). Über einen Nachbeobachtungszeitraum von neun Jahren entwickelten 40% der spät behandelten Kinder, aber keines der früh behandelten eine chronische Lebererkrankung. Allerdings genügten in der Studie bereits zweimalig (innerhalb von drei Monaten) auf das Doppelte erhöhte Transaminasen für die Definition einer chronischen Lebererkrankung.

Eine schwere neonatale Cholestase tritt bei ca. 6% der Neugeborenen mit Mukoviszidose auf ([70] Evidenzlevel 2b). Es sollte stets auch nach anderen, zusätzlichen Ursachen der neonatalen Cholestase gesucht werden (Gallengangatresie, alpha-1-Antitrypsin-Mangel, CMV-Infektion). Ein Risikofaktor für die neonatale Cholestase scheint der Mekoniumileus zu sein. Die neonatale Cholestase bei Kindern mit Mukoviszidose bessert sich meist spontan und scheint kein Risikofaktor für eine spätere chronische Lebererkrankung zu sein ([71] Evidenzlevel 3b, [70] Evidenzlevel 2b). Ein Teil der Kinder mit Mukoviszidose und neonataler Cholestase erhielt neben der Substitution fettlöslicher Vitamine vorübergehend auch UDCA ([71] Evidenzlevel 3b, [70] Evidenzlevel 2b). Über den Nutzen dieser Therapie für die neonatale Cholestase bei Mukoviszidose lässt sich aus den vorliegenden Daten keine Aussage treffen.

#### **Empfehlung:**

Bei einer Leberbeteiligung kann Ursodesoxycholsäure gegeben werden.

[Empfehlungsgrad 0]

#### **G.D1: Sollte eine zusätzliche Salzzufuhr (Natriumchlorid) erfolgen?**

Eine unzureichende Natriumzufuhr kann das Gedeihen beeinträchtigen. Säuglinge mit Mukoviszidose haben ein besonderes Risiko für eine Hyponatriämie unabhängig davon, ob sie gestillt oder mit Formulanahrung ernährt werden ([72] Evidenzlevel 2b-). Das Kochsalz sollte über den Tag verteilt und mit der Nahrung gegeben werden. Eine Gabe von 1-2 mmol Na<sup>+</sup>/kg Körpergewicht als NaCl ist meistens ausreichend. In besonderen Situationen (starkes Schwitzen, hohe Lufttemperaturen, Fieber, Durchfall, Erbrechen) können Dosen bis 4 mmol/kg Körpergewicht/Tag notwendig sein. In den Sommermonaten ist die Gefahr einer Hyponatriämie größer (bis zur Salzverlustkrise) und es sollten ggf. Kontrollen erfolgen. Sinnvoll ist auch die Bestimmung der Natriumkonzentration im Urin. Kinder mit einer niedrigen Natriumkonzentration im Urin, d.i. <20–50 mmol/l, haben auch niedriges Gesamtnatrium im Körper, was das Gedeihen beeinträchtigen kann ([73] Evidenzlevel 2b-).

\*23,0 mg Natrium entsprechen 1 mmol Natrium, 35,5 mg Chlorid entsprechen 1 mmol Chlorid, 1 mmol NaCl entspricht 58,5 mg NaCl. 1 g Kochsalz besteht aus 17 mmol NaCl.



### Empfehlung:

Eine zusätzliche Salzzufuhr soll auf individueller Basis abhängig vom individuellen Risiko erfolgen.

[Empfehlungsgrad A]

### **G.D2: Sollten Vitamine supplementiert werden? In welchen Intervallen sollten die Spiegel laborchemisch geprüft werden?**

Kinder mit Mukoviszidose haben unabhängig von einer exokriner Pankreasinsuffizienz ein erhöhtes Risiko für einen Mangel an fettlöslichen Vitaminen ([40] Leitlinie).

**Vitamin A:** Es sollten normale Serumspiegel erreicht werden. Aufgrund der Toxizität bei einer Überdosierung sollte mit niedrigen Dosen begonnen werden.

**Vitamin D:** Der Vitamin D Status sollte durch die Bestimmung des 25-Hydroxycalciferol-Serumspiegels überprüft werden. Alle Kinder mit Mukoviszidose sollten in den ersten zwölf Lebensmonaten zusätzlich zur normalen Vitamin D-Substitution 400 –500 IU Vitamin D3 und vom ersten bis zum zehnten Lebensjahr 800 IU täglich erhalten ([74] Leitlinie).

**Vitamin E:** Durch die Gabe von Vitamin E lassen sich die Serumspiegel anheben ([75] Evidenzlevel 1a-). Die europäische Leitlinie empfiehlt als Ziel ein Verhältnis  $\alpha$ -Tocopherol: Cholesterol >5.4 mg/g im Serum ([40] Leitlinie). Mit dem Wirkstoff Tocothersolan gibt es ein Präparat (als sogenanntes orphan drug), das eine Zulassung für Kinder (ab Geburt) mit kongenitaler Cholestase besitzt. Tocothersolan ist ein wasserlösliches Pro-Pharmakon. Das aktive Vitamin E wird im Darmlumen freigesetzt und passiv absorbiert. Eine Zulassung für Patienten mit Mukoviszidose besteht nicht.

**Vitamin K:** Säuglinge sollten Vitamin K1 in einer täglichen Dosis zwischen 0,3-1 mg, ältere Kinder 1-10 mg erhalten ([40] Leitlinie). Die Bestimmung einzelner Vitamin K Metabolite für die Routinediagnostik ist nicht empfohlen. Die Bestimmung Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren beschreibt die Gerinnung als Ganzes und ist nicht isoliert Vitamin K-abhängig. Zudem schwanken Vitamin K-abhängige Gerinnungsfaktoren bei Säuglingen und sind generell ungeeignet zur Feststellung eines subklinischen Vitamin K-Mangels. PIVKA-II ist wesentlich sensitiver und auch für Säuglinge geeignet ([76], Evidenzlevel 3b, [77] Evidenzlevel 5). Unter PIVKA (proteins induced by vitamin K absence or antagonism) versteht man funktionell abnormale Proteine, die bei Vitamin K-Mangel gebildet werden. PIVKA-II stellt eine abnormale Form des Prothrombins dar. Allerdings bieten nur wenige Labore die Möglichkeiten der Bestimmung an.

Ein Mangel an **wasserlöslichen Vitaminen** ist bei Kindern mit Mukoviszidose selten. Eine Ausnahme bilden Kinder nach Resektion des terminalen Ileums, die einen Vitamin B12 Mangel entwickeln können.

**Tabelle 3:** Referenz- bzw. Zielwerte für die fettlöslichen Vitamine A, D<sup>3</sup> und E.

---

<sup>3</sup> Die Spalten Zielwerte (Serumspiegel) beziehen sich auf 25-Hydroxycalciferol, die Dosierung auf Vitamin D3

	<b>Alters- gruppe</b>	<b>Referenz- bzw. Zielwert (konven- tionelle Einheiten)</b>	<b>Referenz- bzw. Zielwert (SI- Einheiten)</b>	<b>Dosierung</b>
<b>Vitamin A</b>	1-6 Jahre	0,20–0,43 mg/l*	0,70–1,50 µmol/l*	****Säuglinge: 1500 – 2000 IE/d Kinder: 1500 – 5000 IE/d
<b>Vitamin D</b>		>30 ng/ml**	>75 nmol/l**	***Säuglinge: PLUS 400 – 1000 IE/d Kinder: PLUS 800 – 2000 IE/d
<b>Vitamin E (α- Tocopherol)</b>	1-12 Jahre	3–9 mg/l*	7,0–21,0 µmol/l*	***Säuglinge: 50 IE/d Kinder: 100- 400 IE/d
<b>Vitamin K</b>				***Säuglinge: 0,3 – 1 mg/d Kinder: 1 – 10 mg/d

\* [78] Lehrbuch

\*\*[74] Leitlinie

\*\*\*[40] Leitlinie

\*\*\*\*[79] Leitlinie

### **Empfehlungen:**

Die Serumspiegel der fettlöslichen Vitamine A, D (25-Hydroxycalciferol) und E sowie der INR-Wert sollten nach Diagnosestellung, nach einem halben Jahr und dann einmal jährlich bzw. 3-6 Monate nach Beginn einer Substitutionsbehandlung bestimmt werden.

[Empfehlungsgrad B]

Die fettlöslichen Vitamine sollten substituiert werden, um normale Serumspiegel bzw. einen normalen INR-Wert zu erreichen.

[Empfehlungsgrad B]

Vitamin B12 sollte nach einer Ileumresektion oral oder subkutan substituiert werden.

Regelmäßige Spiegelkontrollen (Holo TC) sind indiziert.

[Empfehlungsgrad B]

Die fettlöslichen Vitamine sollen zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit im Falle einer exokrinen Pankreasinsuffizienz zusätzlich mit Pankreasenzymen eingenommen werden.

[Empfehlungsgrad A]

### **G.D3: Sollte eine Supplementierung von Spurenelementen (z.B. Selen) erfolgen? In welchen Intervallen sollten die Spiegel laborchemisch überprüft werden? Welche Parameter sind sinnvoll?**

Es wurden nur wenige Studien zur Zufuhr von Spurenelementen gefunden. Ein Mangel an Spurenelementen kann durch eine verminderte Zufuhr, eine gestörte

Verdauung und Resorption, durch einen verstärkten Verlust (Stuhl, Schweiß, Urin) oder durch die chronische Inflammation verursacht sein.

In vielen Veröffentlichungen wird auf die Unsicherheit des Serum-**Zinkspiegels** als Marker eines Zinkmangels und die Methodenabhängigkeit hingewiesen. Trotzdem bleibt der Serum-Zinkspiegel die einzige allgemein verfügbare Methode. Van Biervliet et al. ([80] Evidenzlevel 2b) fanden keinen Unterschied im Zinkspiegel zwischen Mukoviszidose-Patienten und Kontrollen. Eine Gabe von Zink sollte daher bei klinischen Zeichen bzw. Risikofaktoren für einen Mangel (z.B. chronische Diarrhoe) erwogen werden.

**Eisenmangel** und Eisenmangelanämie sind ein häufiges Problem bei Kindern mit Mukoviszidose ([81] Evidenzlevel 2b). Die Unterscheidung zwischen einer Eisenmangelanämie und einem Eisenmangel bei chronischer Inflammation kann schwierig sein, da bei letzterer das Serumeisen niedrig und das Ferritin als Akute-Phase-Protein erhöht und damit unzuverlässig ist. Die Bestimmung der Serumkonzentration des löslichen Transferrinrezeptors ist weniger von der Inflammation beeinflusst ([40] Leitlinie). Es wurden keine Studien gefunden, die eine orale mit einer intravenösen Eisensubstitution bei Kindern mit Mukoviszidose verglichen haben. Zur besseren Resorption von oralem Eisen sollte es mit Vitamin C-haltigen Säften eingenommen werden.

Die therapeutische Breite von **Selen** ist gering und es besteht daher die Gefahr einer toxischen Überdosierung. Aus diesem Grund kann eine generelle Empfehlung zur Substitution nicht gegeben werden. Die PEET (verbesserte Fettresorption, Selengehalt der Enzympräparationen) scheint zu einer Selenversorgung beizutragen ([82] Evidenzlevel 2b).

#### **Empfehlungen:**

Besteht der klinische Verdacht auf einen Zinkmangel (z.B. Gedeihstörung, anhaltende Steatorrhoe, häufige Infektionen, Hautmanifestationen) kann Zink in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht/Tag gegeben werden.

[Empfehlungsgrad 0]

Der Eisenstatus sollte regelmäßig wenigstens einmal jährlich überprüft werden (Ferritin und löslicher Transferrinrezeptor). Bei Eisenmangel soll eine Substitution erfolgen.

[Empfehlungsgrad B]

Zink und Eisen sollten zu unterschiedlichen Zeitpunkten gegeben werden, da Eisen die Resorption von Zink unterdrückt.

[Empfehlungsgrad B]

Eine routinemäßige Gabe von Selen ohne nachgewiesenen Mangel soll nicht erfolgen.

[Empfehlungsgrad A]

#### **G.D4: Sollten Probiotika verordnet werden ? Unter welchen Bedingungen?**

Die fäkalen Microbiota scheinen bereits bei pädiatrischen Mukoviszidose-Patienten im Vergleich zu Gesunden verändert ([83] Evidenzlevel 2b). Auch ist bekannt, dass eine intestinale Dysbiose mit chronischen Entzündungsvorgängen der Lunge und des Darms korrelieren ([84] Evidenzlevel 5). Insofern stellen

Veränderungen des Darm-Mikrobioms eine mögliche therapeutische Option dar. Die Effekte von Probiotika bei Mukoviszidose-Patienten wurden erst kürzlich in einem Review dargestellt ([85] Evidenzlevel 1a-). Hierbei wurden positive Effekte auf pulmonale Exazerbationen, das intestinale Mikrobiom und intestinale Entzündungen beschrieben. Allerdings schränken die Autoren selber ein, dass die Datenbasis noch nicht ausreichend ist. Zudem wurden nur Studien betrachtet, bei denen Patienten  $\geq 2$  Jahre eingeschlossen waren, so dass selbst die gezeigte Evidenz für Kinder  $< 2$  Jahren nicht gilt.

Abseits von den hier betrachteten Studien wurden aber auch keine weiteren Studien für Kinder mit Mukoviszidose  $< 2$  Jahren gefunden, aus denen sich konsistente Empfehlungen bezüglich der Bakterienart, der Dauer der Supplementation und bzgl. des therapeutischen Ziels ableiten lassen.

#### **Empfehlung:**

Eine Empfehlung für die Einnahme von Probiotika kann aufgrund fehlender Evidenz nicht gegeben werden.

[Empfehlungsgrad 0]

### **G.D5 Sollten essentielle Fettsäuren (EFA) im Blut bestimmt und supplementiert werden?**

Bei den EFA handelt es sich um polyungesättigte Fettsäuren aus der omega-3 und omega-6-Gruppe. Mangelzustände und Verschiebungen in der Ratio zwischen omega 3 und omega 6 Fettsäuren sind im Blut von Mukoviszidose-Patienten beschrieben worden ([86] Evidenzlevel 5; [87] Evidenzlevel 2b), allerdings ist unklar, ob es sich hierbei um eine Folge der Malabsorption für Fette aufgrund der Pankreasinsuffizienz ([86] Evidenzlevel 5) oder um eine Störung in Zellen handelt, in denen keine oder eine verminderte *CFTR*-Funktion vorliegt ([88] Evidenzlevel 5). Es zeigt sich aber, dass der Gehalt und die Qualität von Fetten in der Nahrung das Lipidprofil von Mukoviszidose-Patienten beeinflussen kann ([89] Evidenzlevel 3b; [90] Evidenzlevel 2b). Insofern sollte zumindest sichergestellt werden, dass EFA in der Nahrung in ausreichender Menge und ausgewogen angeboten werden, denn eine mögliche Fehlernährung wird bei Mukoviszidose-Patienten sicher eher zu Konsequenzen im Sinne eines Mangels an EFA führen. Es gibt aber auch Autoren, die zeigen konnten, dass erwachsene Mukoviszidose-Patienten, die diese Anforderungen erfüllen, ein verändertes EFA- und Lipid-Profil im Vergleich zu Gesunden aufweisen, was deren Ansicht somit gegen die Möglichkeit der effektiven Beeinflussung durch ausreichende Zufuhr spricht ([91] Evidenzlevel 2b). Andererseits gibt es Studien, die zeigen, dass eine selektive Supplementation von omega-3-Fettsäuren zu Verbesserungen in der Lungenfunktion und im Shwachman-Score führen können ([92] Evidenzlevel 2b, [93] Evidenzlevel 2b-), allerdings sind die Daten nicht ausreichend für eine allgemeine Empfehlung ([94] Evidenzlevel 1a), EFA oder selektiv omega-3-Fettsäuren und insbesondere nicht bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren zu supplementieren.

#### **Empfehlung:**

Eine Bestimmung essentieller Fettsäuren im Blut kann/sollte nicht erfolgen

[Evidenzgrad B]

### **Empfehlung:**

Nach der Einführung von Beikost sollte eine vollwertige Ernährung auch reich an essentielle Fettsäuren (vor allem omega-3) sein.

[Empfehlungsgrad B]

## *Mekoniumileus [G.D6]*

### **GD6.A Welche Diagnostik sollte bei Verdacht auf Mekoniumileus durchgeführt werden?**

Mekoniumileus tritt bei bis zu 20% der Neugeborenen mit Mukoviszidose auf. Wenn bei pränataler Sonografie beim Feten ein hyperechogener Darm festgestellt wird, sollte der Verdacht auf eine Mukoviszidose geäußert werden. Der Vorhersagewert eines Mekoniumileus bei hyperechogenem Darm bei high-risk-Feten (Elternteil CF-Träger) ist 52%, bei low-risk-Feten nur 6,4% ([95] Evidenzlevel 5). Das Neugeborenscreening auf Mukoviszidose kann falsch-negative Ergebnisse bringen, weshalb unabhängig vom Neugeborenscreening ein Schweißtest zur Diagnosestellung der Mukoviszidose empfohlen wird ([30] Evidenzlevel 5).

Besteht beim geborenen Kind der V.a. Mekoniumileus, wird zunächst eine Röntgen-Abdomenübersicht durchgeführt. Typisch sind aufgeweitete Dünndarmschlingen und ein schaumig, blasiger Darminhalt. Bei Zustand nach Mekoniumperitonitis oder gedeckte Perforationen können abdominelle Kalzifikationen sichtbar sein.

### **Empfehlungen:**

Bei Auffälligkeiten in der pränatalen Darmsonografie soll nach weiteren Hinweiszeichen für eine Mukoviszidose gefahndet und postnatal unabhängig vom Ergebnis des Neugeborenscreenings ein Schweißtest durchgeführt werden.

Postnatum soll bei Verdacht auf Mekoniumileus eine Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens liegend durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad A]

Die Sorgeberechtigten sollen über den Verdacht aufgeklärt werden und die Schwangere soll an ein Perinatalzentrum angebunden werden.

[Empfehlungsgrad A]

### **GD6.B Nach welchen Kriterien sollte die Entscheidung zu konservativem oder operativem Vorgehen gefällt werden?**

Unterschieden werden muss ein einfacher von einem komplexen Mekoniumileus. Bei einem einfachen Mekoniumileus wird das Darmlumen durch eingedicktes Mekonium komplett verlegt. Bei einem komplexen Mekoniumileus liegt zusätzlich ein Volvulus, eine Atresie, eine Perforation oder eine Mekoniumperitonitis vor ([96] Evidenzlevel 2b). Beide Ausprägungen kommen ungefähr mit der gleichen Häufigkeit vor ([95] Evidenzlevel 5). Die Differenzierung zwischen beiden erfolgt klinisch.

Ein einfacher Mekoniumileus wird zunächst konservativ therapiert.

Für die operative Therapie des Mekoniumileus gibt es zwei generelle Indikationen:

1. Versagen der konservativen Therapie – der Mekoniumileus lässt sich durch Einläufe nicht lösen.
2. Es besteht der Verdacht auf einen komplexen

Mekoniumileus: Klinisch durch akutes Abdomen oder radiologisch durch Perforationszeichen oder Hinweise auf Atresie ([30] Evidenzlevel 5, [97] Evidenzlevel 3b, [96] Evidenzlevel 2b, [98] Evidenzlevel 5).

#### **Empfehlungen:**

Ein einfacher Mekoniumileus soll zunächst konservativ therapiert werden.

[Empfehlungsgrad A]

Führt die konservative Therapie nicht zum Erfolg oder liegt ein komplizierter Mekoniumileus vor, sollte operativ vorgegangen werden.

[Empfehlungsgrad B]

### **GD6.C Welche konservativen Therapieoptionen gibt es?**

Der einfache Mekoniumileus wird zunächst mit oraler Kontrastmittelgabe (wässriges Kontrastmittel, 2-5ml) und bei fehlendem Erfolg mit einem Kontrastmitteleinlauf behandelt (ca. 10ml/kg), wenn möglich unter Durchleuchtungskontrolle. Risiken der hyperosmolaren Kontrastmittel sind Hypovolämie, enterale Hypoperfusion des Darmes -2,7%-23% - ([30] Evidenzlevel 5) Als zusätzliche Gefahr liegt der Dickdarm meist als Mikrokolon vor, dadurch ist das Lumen sehr klein und eine Überdehnung schnell erreicht ([99], Evidenzlevel 3b). Die Untersuchung muss daher vorsichtig durchgeführt werden. Radiologische Kontrollen zum Ausschluss einer späten Perforation müssen durchgeführt werden ([95] Evidenzlevel 5). Zur Verminderung der Komplikationen wird der therapeutische Einlauf auch mit N-Acetylcystein, mit Kontrastmittel geringerer Osmolarität (Omnipaque) oder nur mit isotoner Kochsalzlösung durchgeführt. Diese Varianten haben allerdings einen geringeren Wirkungsgrad ([95] Evidenzlevel 5). Die Einläufe können in 12- oder 24-stündigen Intervallen wiederholt werden.

#### **Empfehlungen:**

Zunächst sollte eine orale Kontrastmittelgabe durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad B]

Bei fehlendem Erfolg soll ein Kontrastmitteleinlauf (ca. 10ml/kg), wenn möglich unter Durchleuchtungskontrolle, durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad A]

Wenn über die Einläufe keine Durchgängigkeit des Darmes erreicht werden kann, soll operativ vorgegangen werden.

[Empfehlungsgrad A]

### **GD6.D Welche operativen Therapieoptionen gibt es (inkl. Verlauf nach OP)?**

Ziel der operativen Therapie des Mekoniumileus ist die mechanische Entfernung des Mekoniums und die Wiederherstellung der Kontinuität. Varianten sind doppelläufige Enterostomie, Bishop-Koop-Enterostomie, Santulli-Enterostomie mit späterer Wiederherstellung der Kontinuität oder primäre End-zu-End-Anastomose. Eine andere Variante ist die Enterostomie mit Einlage eines Spülkatheters, der bei Durchgängigkeit des Darmes wieder herausgezogen wird ([98] Evidenzlevel 5). **Eine weitere Option ist, dass man intraoperativ von rektal (auch mit Fluimucil) spült und das Dünndarmmekonium manuell löst und**

**ausspült oder über die Appendix (ohne Enterostomie oder Anastomose) einen Spülkatheter in den Dünndarm einbringt.**

Die optimale Operation wird kontrovers diskutiert, aber primäre Anastomosen haben Komplikationsraten zwischen 21% und 31%, das ist höher als die mit verzögerter Anastomose.

Der beste Zeitpunkt des verzögerten Verschlusses der Enterostomien wird unterschiedlich eingeschätzt. Ein zügiger Verschluss (6-12 Wochen) verhindert Probleme durch hohen Flüssigkeits- und Nährstoffverlust, ([95] Evidenzlevel 5 [96] Evidenzlevel 3b) andere empfehlen, mit dem Verschluss der Enterostomien so lange zu warten, bis eine erweiterte Diät begonnen wird ([100] Evidenzlevel 3b).

Die langfristige Prognose von Patienten mit Mukoviszidose und Mekoniumileus ist nicht schlechter als ohne Mekoniumileus ([101], [102], [103], Evidenzlevel 3b). Unter den operierten Patienten haben diejenigen mit einem komplizierten Mekoniumileus die höchsten Komplikationsraten ([103] Evidenzlevel 3b).

**Empfehlungen:**

Im Falle eines einfachen Mekoniumileus mit frustraner konservativer Therapie oder eines komplizierten Mekoniumileus soll nach Laparotomie und Enterotomie das Mekonium ausgespült werden. Anschließend soll durch eine Anastomose die Kontinuität wiederhergestellt oder ein vorübergehender Anus praeter (AP) naturalis in der Form des doppeläufigen AP, des Bishop-Koop-AP oder des Santulli-AP angelegt werden.

[Empfehlungsgrad A]

Die AP-Rückverlagerung sollte in der Regel frühestens im Alter von 6-12 Wochen erfolgen.

[Empfehlungsgrad B]



## Beteiligung der Atemwege

*Welche Diagnostik sollte initial (wann) und im Verlauf durchgeführt werden? [P.A1-P.A6]*

### **P.A1: Sollte regelmäßig mikrobiologische Diagnostik (Rachenabstriche, BAL) zur Detektion von pathogenen Erregern durchgeführt werden?**

**Hintergrund:** Ein Rachenabstrich zur mikrobiologischen Diagnostik stellt eine einfach durchzuführende Untersuchungsmethode dar, um bei Mukoviszidose-Patienten einen Hinweis auf die Erreger zu erhalten, die in den unteren Atemwegen eine Rolle spielen könnten. Auch wenn dem Nachweis wichtiger Mukoviszidose-relevanter Erreger mittels eines tiefen Rachenabstrichs wegen der geringeren Sensitivität und Spezifität nicht dieselbe Bedeutung zukommt wie einer Untersuchung mittels BAL ([104] Evidenzlevel 1b), so wird wegen der Invasivität einer BAL die Durchführung eines tiefen Rachenabstrichs zur Orientierung als hinreichend aussagekräftig angesehen ([105] Laborstandard). Im Rahmen der australischen Geburtskohortenstudie AREST-CF wurden Kinder in den ersten zwei Lebensjahren prospektiv auf infektiöse Erreger mittels BAL überwacht. Bei 71% der Kinder ließen sich Bakterien nachweisen. Am häufigsten konnten *Staphylococcus aureus* (36%) und *Pseudomonas aeruginosa* (18%) isoliert werden. Der Nachweis von Erregern, die eine pro-inflammatorische Wirkung ausübten, war die wichtigste Ursache einer Verschlechterung der Lungenfunktion, die noch im Schulalter nachweisbar war ([106] Evidenzlevel 2b-). Weitere negative Effekte sind strukturelle Lungenveränderungen infolge der Infektion und ein schlechterer Ernährungszustand ([107] Evidenzlevel 5). Eine frühzeitige Therapie bei Erstnachweis wichtiger Mukoviszidose-relevanter Erreger empfiehlt sich. Der routinemäßigen Erfassung der pathogenen Erreger der Atemwege kommt eine höchst wichtige Bedeutung zu.

#### **Empfehlung:**

Tiefe Rachenabstriche sollen mindestens alle 8 Wochen und bei jedem Hinweis auf eine pulmonale Exazerbation erfolgen.

[Empfehlungsgrad: A]

### **Welchen Stellenwert hat die bronchoalveoläre Lavage (BAL)?**

In der Regel sind Säuglinge nicht in der Lage, Sputum abzuhusten. Die Diagnostik erfolgt über tiefe Rachenabstriche. Die Cochrane Analyse ([108] Evidenzlevel 1a) attestiert nur einer Studie ([109] Evidenzlevel 1b) eine ausreichende Methodologie: In der prospektiven durch Neugeborenenenscreening diagnostizierten Kohorte fanden sich im fünften Lebensjahr keine Unterschiede in der Prävalenz von *P. aeruginosa* zwischen mittels BAL überwachter Infektion im Vergleich zu klassischer Diagnostik (d.h. Rachenabstriche). Die Autoren sind der Ansicht, die Datenlage reiche nicht aus, sich für oder gegen eine Bronchoalveoläre Lavage auszusprechen.



**Empfehlung:**

Bronchoalveoläre Lavage sollte durchgeführt werden, wenn die Ursache für eine pulmonale Exazerbation anderweitig nicht zu klären ist.

[Empfehlungsgrad: B]

**Induziertes Sputum (IS)**

Eine Untersuchung von induziertem Sputum ist weder hochsensitiv noch spezifisch bei Kleinkindern (n=61; Altersmedian 3,3 Jahre (0,9-6,7) im Vergleich zu BAL ([110] Evidenzlevel 1b). Zampoli und Mitarbeiter ([111] Evidenzlevel 1b-) konnten andererseits bei Kleinkindern (n=32) mit einem mittleren Alter von 19 Monaten (+/-16 Monaten) eine signifikant höhere Nachweisrate von Mukoviszidose-spezifischen Erregern im IS im Vergleich zu Nasenrachenabstrichen finden. In beiden Untersuchungen erfolgte die Sputumgewinnung durch einen Physiotherapeuten.

**Empfehlung:**

Sofern die Sputuminduktion mit Hilfe eines Physiotherapeuten möglich ist, kann diese durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad 0]

**P.A2 Sollten regelmäßig die Entzündungsparameter Blutbild, CRP, IgG und Pseudomonas-Antikörper bestimmt werden?****A2.1. Bestimmung der Entzündungsparameter**

Studien konnten eine Korrelation von Leukozyten, Neutrophilen und CRP mit der Inflammation und der FEV1 zeigen ([112] Evidenzlevel 2b), sowie einen Zusammenhang zwischen der Schwere der Lungenerkrankung und einem erhöhten IgG ([113] Evidenzlevel 2b-; [114] Evidenzlevel 3b). Es wurden keine Daten bezüglich der frühen Mukoviszidose-Erkrankung gefunden, ein engmaschiges Monitoring ist nicht evaluiert. Ein erniedrigter IgG Spiegel könnte von therapeutischer Relevanz sein.

**Empfehlung**

Entzündungsparameter (CRP, Blutbild, IgG) sollten bei Blutentnahmen regelmäßig, mindestens einmal jährlich, mitbestimmt werden, um den individuellen Langzeitverlauf besser beurteilen zu können.

[Empfehlungsgrad B]

**A2.2. Bestimmung der Pseudomonas- Antikörper (AK)**

Mukoviszidose-Patienten können bereits in den ersten zwei Lebensjahren *Pseudomonas aeruginosa* akquirieren. Für eine erfolgreiche Eradikation sollte die antipseudomonale Therapie so früh wie möglich erfolgen. Erhöhte Pseudomonas-AK sind ein zusätzlicher Hinweisfaktor für die Besiedlung ([115] Evidenzlevel 2b) und veranlassen eine intensivisierte Keimsuche. Mehrheitlich wird der alleinige Anstieg der Pseudomonas-AK nicht als ausreichend für einen Therapiebeginn erachtet. Außerdem unterstützen die Pseudomonas-AK bei der Definition des Besiedlungsstatus ([116] Evidenzlevel 1b) und bei der Beurteilung des Therapieerfolges ([117] Evidenzlevel 2b). Die deutsche Leitlinie empfiehlt bei *P. aeruginosa* negativen Patienten jährliche Untersuchungen ([118] Leitlinie).

### **Empfehlung:**

Pseudomonas- Antikörper sollen mindestens jährlich bestimmt werden sowie 3 Monate nach erfolgter Pseudomonas- Eradikationstherapie.

[Empfehlungsgrad A]

### **P.A3: Sollte regelmäßig ein Screening auf Allergien erfolgen ?**

Es wurden keine Publikationen gefunden, die Kinder unter zwei Jahre eingeschlossen haben. Es existiert lediglich ein Fallbericht eines Zweijährigen, der auf Grund einer Katzenallergie eine pulmonale Exazerbation hatte. ([119] Evidenzlevel 4)

Es gibt keine ausreichende Evidenz für ein regelmäßiges Screening auf eine Sensibilisierung in den ersten beiden Lebensjahren.

### **Empfehlung:**

Eine spezifische Allergiediagnostik sollte bei Hinweisen auf eine allergische Erkrankung erfolgen.

[Empfehlungsgrad: B]

### **P.A4: Teil A: Sollten Lungenfunktionsmessungen durchgeführt werden ?**

Zahlreiche Studien belegen die positive Korrelation der Lungenfunktionsparameter, v.a. forcierte Einsekundenausatemkapazität (FEV1), mit dem Überleben bei Mukoviszidose. In den Leitlinien wird die Messung der Lungenfunktion bei jedem Ambulanzbesuch ab dem fünften Lebensjahr empfohlen ([120]; [58] Leitlinien).

Bezüglich der Durchführung regelmäßiger Lungenfunktionsuntersuchungen im Säuglingsalter bis zwei Jahren konnten keine Studien gefunden werden, die einen Einfluss auf das Outcome der Mukoviszidose-Patienten haben. Dennoch muss aufgrund zahlreicher Studien davon ausgegangen werden, dass Funktionsmessungen auch in diesem Alter einen bedeutenden Stellenwert in der Beurteilung der Lungenbeteiligung haben.

Bei Säuglingen mit Mukoviszidose, diagnostiziert durch Neugeborenenenscreening, finden sich verminderte Werte des Flows und Volumens gegenüber gesunden Kindern ([121] Evidenzlevel 3b). Weiterhin finden sich deutliche Korrelationen mit den Entzündungsparametern ([122] Evidenzlevel 3b; [123] Evidenzlevel 3b; [124] Evidenzlevel 2b) und den radiologischen Veränderungen ([125] Evidenzlevel 2b). Folgende Methoden sind etabliert: Babybodyplethysmographie und –spirometrie und Multiple Breath Washout Methoden (MBW) mit Messung des Lung Clearance Index (LCI).

Die Durchführung der Babybodyplethysmographie und –spirometrie ist mit einer Sedierung verbunden. Bei der LCI- Messung ist ein „feed and sleep“ Management möglich und eine Sedierung kann somit vermieden werden.

Es liegen wenig Vergleichsuntersuchungen einer Babybodyplethysmographie gegenüber MBW vor; diese finden in der Aussagekraft keinen Unterschied zur erhobenen funktionellen Residualkapazität (FRC) oder dem LCI. In einem Workshop der ATS 2013 wurden alle Untersuchungen bewertet und als gleich gut beurteilt, mit der Bemerkung, dass bezüglich der MBW- Methoden noch mehr Forschungsergebnisse zu erwarten sind ([126] Leitlinie).

Alle genannten Untersuchungsmethoden benötigen ein spezielles Equipment, Zeitmanagement und Expertise und sind somit größeren Zentren vorbehalten.

In den ECFS Leitlinien von 2010 ([44] Leitlinie) findet sich keine Bemerkung über die Durchführung der Lungenfunktionsmessung im Säuglingsalter, 2014 und in den aktualisierten Leitlinien von 2018 steht die Bemerkung, dass Funktionstestungen unter dem 5. Lebensjahr derzeit in Entwicklung sind. In den CFF Leitlinien 2009 ([48] Leitlinie) findet sich die Angabe einer ungenügenden Evidenz mit Gleichstellung der „pro und contra“, und der Bemerkung, dass eine Testung in einzelnen Zentren erfolgen kann.

### **Empfehlung**

Routinemäßige Lungenfunktionsuntersuchungen können in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad: 0]

### **P.A4 Teil B) Macht eine Testung auf bronchiale Hyperreagibilität Sinn?**

Zur Testung der bronchialen Hyperreagibilität wurden keine Leitlinien gefunden. Literatur zu gesunden Kindern zeigt die Möglichkeit einer Testung mit Methacholin mit kontinuierlicher Messung der Lungenfunktion mittels RVRTC- Technik.

### **Empfehlung**

Eine routinemäßige Testung der bronchialen Hyperreagibilität kann nicht empfohlen werden.

[Empfehlungsgrad: 0]

### **P.A5: A) Sollte eine bildgebende Diagnostik (Röntgen-Thorax, Thorax-MRT, Thorax-HRCT) durchgeführt werden?**

### **P.A5: B) Wann und wie häufig ist die jeweilige Diagnostik indiziert (initial, wie oft im Verlauf)?**

Die Quantität und Qualität der gefundenen Studien bei Kleinkindern zum Einsatz bildgebender Verfahren in der Nutzenbewertung ist für eine endgültige Empfehlung unzureichend ([44] Leitlinie). Die konventionelle Radiographie des Thorax gilt als Methode der Wahl zur Beurteilung des Lungenparenchyms. Die Computertomographie (CT) wird aufgrund der Strahlenbelastung insbesondere für Verlaufskontrollen kontrovers diskutiert ([127] Evidenzlevel 5, [128] Evidenzlevel 3b, [129] Evidenzlevel 3b).

### **Röntgen-Thorax**

Das Röntgen ist die am besten etablierte Methode, für die es geeignete Scoring Systeme zur Verlaufsbeurteilung der pulmonalen Beteiligung bei Kleinkindern gibt ([130] Evidenzlevel 3b, [121] Evidenzlevel 3b, [126] Evidenzlevel 2b). Bereits im ersten Lebensjahr können subtile Befunde wie Überblähungen, peribronchiales Cuffing, Streifenartefakte, Atelektasen oder kleine Infiltrate nachweisbar sein ([131] Evidenzlevel 2b). Der Brasfield-Score (Punktvergabe für Air trapping, Linear marking, Bronchialwandverdickung, Bronchiektasien, Atelektasen/Infiltrate) ist weniger sensitiv als der Wisconsin-Score (Einschätzung von Überblähung, Bronchialwanddicke, Bronchiektasien, nodular/streifige Verschattung, Atelektasen) ([132] Evidenzlevel 1b, [133] Evidenzlevel 3b).

Röntgen-Thoraxaufnahmen werden in den meisten spezialisierten Mukoviszidose-Einrichtungen jährlich durchgeführt sowie bei klinischer Verschlechterung ([120] Leitlinie]). Eine Röntgen-Aufnahme in seitlicher Projektion wird nicht empfohlen ([134] Evidenzlevel 2b). Zur Fragen des Routine-Einsatzes von Röntgen und CT

gibt es nur drei spezielle Reviews/Leitlinien gibt ([135] Evidenzlevel 1a-). Die European CF Society Neonatal Screening Working Group empfiehlt den Röntgen-Thorax als Ausgangsbefund nach Diagnose ([44] Leitlinie), zudem bei persistierenden Symptomen. Die USA CF-Foundation empfiehlt Röntgen in den ersten 3–6 Lebensmonaten, wobei der Benefit als moderat und die Aussagesicherheit als gering eingestuft wird ([48] Leitlinie). Im zweiten Lebensjahr wird wieder ein Röntgenbild empfohlen, zudem bei therapierefraktärer Symptomatik. Jährliche Kontrollen empfehlen die United Kingdom CF-Vereinigung ([136] Leitlinie) und die Europäische Consensus Conference ([137] Leitlinie). Die NICE-Leitlinie empfiehlt Röntgen jährlich, geht auf Kleinkinder bis zwei Jahre nicht ein ([53] Leitlinie).

### **Computertomographie (CT)**

Die Multislice-CT mit Schichtdicken <1 mm ist bei Säuglingen und Kleinkindern sehr sensitiv im Nachweis erster struktureller Lungenpathologie, selbst wenn keine klinischen Symptome vorliegen. Rasch rotierende CT-Scanner mit Anwendung alters-, größen- und gewichtsadaptierter Untersuchungsprotokolle und Verwendung iterativer Rekonstruktionsalgorithmen gestatten eine Reduktion der CT-Dosisbelastung ([138] Evidenzlevel 3b). In Inspiration sind Bronchiektasien besser erkennbar, in Expirationsstellung Atelektasen ([139] Evidenzlevel 3b, [140] Evidenzlevel 2b). Der PRAGMA-Score (Perth-Rotterdam-Annotated Grid Morphometric Analysis for CT) ist gut reproduzierbar und sensitiv für die Analyse der Befunde bei Kleinkindern geeignet ([141] Evidenzlevel 2b).

Pulmonale CT-Veränderungen im ersten Lebensjahr (Bronchiektasien, Mucus plugging, Air trapping, Atelektasen) ([142] Evidenzlevel 3b) sind variabel und oft so gering, dass sie nicht reproduzierbar für die Einstufung genutzt werden können ([143] Evidenzlevel 3b). Nach Bush und Sly verbessert die jährlich oder zweijährlich durchgeführte CT nicht die klinischen Ergebnisse und dient nicht als „point of care“ Biomarker. Sie ist für den routinemäßigen Einsatz und als Endpunkt klinischer Studien nicht empfehlenswert ([144] Evidenzlevel 2a-).

### **Magnetresonanztomographie (MRT)**

Die MRT mit T2- und T1-wichtenden Sequenzen und Perfusionsanalyse kann die Pathologie (Bronchialwandverdickung, Bronchiektasie, Mucus plugging, Perfusionsdefizite) und das Therapieansprechen dokumentieren ([145] Evidenzlevel 2b) und entwickelt sich unter Verwendung von Scoring-Systemen ([146] Evidenzlevel 3b) zur strahlenfreien Alternative im CF-Monitoring ([147] Evidenzlevel 2b). Auch bei Kleinkindern können Ventilations-Perfusions-Defizite sensitiv und mit Vorteil im Vergleich zur Multiple breath wash out Methode beurteilt werden ([125] Evidenzlevel 2b). Zur funktionellen Beurteilung mit  $^3\text{He}$ -MRT,  $^{129}\text{Xe}$ -MRT sowie Phasen-Kontrast-Techniken gibt es im Kindesalter bislang keine ausreichenden Daten ([148] Evidenzlevel 1a-). Erste Berichte sind erfolversprechend ([149] Evidenzlevel 2b). Problematisch sind die häufig erforderliche Sedierung und die fehlende Verbreitung und Standardisierung der Untersuchungstechnik. Bislang ist die MRT als Methode in den europäischen und amerikanischen Leitlinien nicht berücksichtigt.

### **Sonografie**

Die Sonografie kann hilfreiche morphologisch-funktionelle Informationen geben.

### **Empfehlungen:**

Röntgen-Thoraxaufnahmen in ap-Projektion sollten jährlich, beginnend mit Diagnosestellung und bei therapierefraktären pulmonalen Symptomen durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad B]

Alternativ kann der Einsatz von MRT- und Niedrig-Dosis-CT-Untersuchungen erfolgen. Voraussetzung hierfür sind das Vorhandensein spezieller technischer Gegebenheiten, entsprechende alters- und gewichtsadaptierte Protokolle und kinderradiologische Expertise.

[Empfehlungsgrad 0]

### **P.A6: Sollte regelmäßig eine Oximetrie (Sauerstoffsättigungsmessung) durchgeführt werden?**

Die Sauerstoffsättigung dient zur Beurteilung der Atemfunktion und kann nicht-invasiv mittels allgemein verfügbarer Pulsoximetrie gemessen werden. Bei symptomatischen jungen Mukoviszidose-Patienten wird im Rahmen von milden Atemwegsinfekten im Schlaf ein Abfall der Sauerstoffsättigung beobachtet. ([150] Evidenzlevel 2b).

Messungen des LCI, der nächtlichen Sauerstoffsättigung und Hustenfrequenz ergaben lediglich bei der Bestimmung des LCI Veränderungen bei jungen asymptomatischen Kindern mit Mukoviszidose und einer gesunden Kontrollgruppe. ([151] Evidenzlevel 3b)

Eine Studie bei Kindern unter 6 Jahren mit Mukoviszidose wies nach Inhalation mit hypertoner Kochsalz-Lösung und im Vergleich isotoner NaCl-Inhalation keine Veränderung bezüglich der Exazerbationsrate u.a. auf. Ein Einfluss auf die Sauerstoffsättigung ergab sich nicht. ([152] Evidenzlevel 1b)

### **Empfehlungen**

Die Bestimmung der Sauerstoffsättigung mittels punktueller Pulsoximetrie soll bei Symptomen der Atemwege vorgenommen werden.

[Empfehlungsgrad A]

Ohne Vorliegen von Symptomen der Atemwege kann eine punktuelle Pulsoximetrie durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad 0]

*Wann und wie sollte mit der Therapie begonnen werden? [P.B1-P.B11]*

**P.B1: A) Sollte regelmäßig Physiotherapie zur Reinigung der Atemwege (Airway Clearance) eingesetzt werden?**

Frühzeitig sind bei Säuglingen mit Mukoviszidose krankhafte Veränderungen wie z.B. persistierende Inflammation, Bronchiektasenbildung in der Lunge und Veränderungen der Lungenfunktion nachweisbar, auch ohne dass bereits Symptome auftreten ([153] Evidenzlevel 2b, [154] Evidenzlevel 3b). Grundsätzlich gibt es Belege für die Wirksamkeit physiotherapeutischer Maßnahmen bei älteren Kindern und Erwachsenen mit Mukoviszidose ([155] Evidenzlevel 1a-; [156] Evidenzlevel 1a). Auch bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren finden sich Studien ([157] Evidenzlevel 1a-; [158] ohne Bewertung, da nur Abstract), die belegen, dass die Physiotherapie in diesem Alter sicher angewendet werden kann und zumindest einen kurzfristigen positiven Effekt auf die Lungenfunktion hat ([159] Evidenzlevel 2b-; [160] Evidenzlevel 1b-). Welche Methode in der Gruppe der unter zweijährigen die beste ist, kann aus den genannten Studiendaten nicht eindeutig geschlossen werden. Die Studien zeigen aber Tendenzen zu einer besseren Verträglichkeit (mildere Refluxereignisse) und weniger pulmonalen Exazerbationen von PEP (Positive Expiratory Pressure) verglichen mit anderen etablierten physiotherapeutischen Techniken und auch die Patienten präferieren diese Methode ([158] ohne Bewertung, da nur Abstract; [156] Evidenzlevel 1a).

**Empfehlungen:**

Physiotherapie soll zeitnah nach Diagnosestellung begonnen werden.

[Empfehlungsgrad: A]

Bestandteile der Therapie sollten die Sekretmobilisation, die Förderung körperlicher Aktivität und die Schulung der Inhalationstherapie sein, insbesondere die Anleitung der Sorgeberechtigten in die selbständige Durchführung.

[Empfehlungsgrad: B]

Die physiotherapeutischen Behandlungen sollen von Physiotherapeuten durchgeführt werden, die eine Zusatzqualifikation in atemtherapeutischen Techniken erworben haben, z.B. in Deutschland „Grundkurs Physiotherapie bei chronischen Lungenerkrankungen und Mukoviszidose“.

[Empfehlungsgrad: A]

**P.B1: B) Sollten atemwegserweiternde Medikamente (z.B. Salbutamol) vorher inhaliert werden?**

Eine einzige randomisierte Studie untersuchte den Effekt einer atemwegserweiternden Inhalationstherapie vor Physiotherapie bei Säuglingen ([160] Evidenzlevel 1b-). Die Inhalation mit Salbutamol vor Physiotherapie führte zu einer signifikant besseren Lungenfunktion verglichen mit Physiotherapie alleine.

**Empfehlung:**

Eine Inhalation mit atemwegserweiternden Medikamenten (z.B. Salbutamol) kann vor der Physiotherapie durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad: 0]

### **P.B2: Sollte die Inhalation von Dornase alfa empfohlen werden?**

Es findet sich eine Pilotstudie zur Therapie mit Dornase alfa, im Alter von unter zwei Jahren. Zwischen den fünf Patienten in der DNase Gruppe und den vier Patienten in der Kochsalzgruppe fand sich ein Trend zur Verbesserung der Sauerstoffsättigung und ein signifikanter Unterschied in der Verbesserung der Lungenfunktion ([161] Evidenzlevel 1b-).

#### **Empfehlung:**

Inhalation mit Dornase alfa kann durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad 0]

### **P.B3 Sollte die Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung empfohlen werden?**

Da morphologische und funktionelle Veränderungen im Rahmen der pulmonalen Erkrankung frühzeitig vor Auftreten der ersten Symptome nachweisbar sind ([153] Evidenzlevel 2b, [154] Evidenzlevel 3b) sollte eine präventive, an der Pathophysiologie der Lungenerkrankung orientierte Therapie bereits mit Diagnosestellung begonnen werden. Durch eine Inhalation von hypertonem Kochsalz kann der Flüssigkeitsfilm auf den Atemwegen direkt beeinflusst werden, was zu einer verbesserten mukoziliären Clearance führt ([162] Evidenzlevel 4).

Wegen unterschiedlicher und teilweise ungeeigneter Endpunkte früherer Studien sind die Ergebnisse bezüglich Wirksamkeit in den ersten zwei Lebensjahren unterschiedlich ([152] Evidenzlevel 1b: ISIS Studie, 321 Patienten im Alter von 4-60 Monate, keine Reduktion pulmonaler Exazerbationen, keine Verbesserungen bei allen sekundären Endpunkten; [163] Evidenzlevel 1b: zwölf Patienten unter sechs Jahren, Crossover- Studie, FEV<sub>1</sub>, MEF<sub>25-75</sub> unter hypertoner Kochsalz- Lösung stabil, signifikante Verschlechterung unter physiologischer Kochsalzlösung) bei guter Verträglichkeit (Bronchospasmus bei 5%; anfänglicher Husten möglich) für die meisten Patienten ([164] Evidenzlevel 2b-; [165] Evidenzlevel 3b; [166] Evidenzlevel 2b; [167] Evidenzlevel 1b).

Die aktuellen Daten der PRESIS Studie (Deutschland, prospektiv, randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert, 40 neu diagnostizierte Säuglinge) zeigen einen signifikant besseren LCI im Jahresverlauf unter hypertonem Kochsalz (6%) im Vergleich zu physiologischem Kochsalz (0,9%) und keine erhöhte Nebenwirkungsrate ([168] Evidenzlevel 1b).

Es wurden keine evidenzbasierten Daten zur Häufigkeit der täglichen Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung gefunden. In den Studien wurde überwiegend zweimal täglich inhaliert.

Verfügbar sind unterschiedliche Konzentrationen zwischen 3 und 10%. Eine Dosis-Wirkungs- Beziehung bezüglich mukoziliärer Clearance konnte gezeigt werden ([169] Evidenzlevel 1b-).

Empfohlen wird der Start der Therapie mit hypertoner Kochsalzlösung 7% (in Deutschland 6%) unter medizinischer Kontrolle nach vorheriger Inhalation eines Bronchodilatators. Für eine bessere Adhärenz kann diese Konzentration beim Auftreten unerwünschter Reaktionen individuell reduziert werden. ([170] Evidenzlevel 5).



## Empfehlungen

Eine Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung soll durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad A]

Beta-2-Mimetika sollten vorher angewendet werden, wenn es klinische Hinweise auf eine Bronchialobstruktion gibt.

[Empfehlungsgrad B]

### **P.B4: A) Sollte die Inhalation von atemwegserweiternden Medikamenten (z.B. $\beta$ 2-Sympathomimetika, Anti-Cholinergika) zur Bronchospasmolyse empfohlen werden?**

Es wurden keine randomisierten, kontrollierten Studien bei Kindern mit Mukoviszidose in den ersten beiden Lebensjahren, die diese Frage beantworten, gefunden.

Bei Kindern mit Mukoviszidose ab dem Alter von sechs Jahren gibt es aber gute Evidenz, dass eine Dauertherapie mit kurzwirksamen  $\beta$ 2-Sympathomimetika die Lungenfunktion kurz- (zwei Tage bis vier Wochen) und möglicherweise auch langfristig (bis zu 26 Wochen) verbessert ([171] Evidenzlevel 1a-), so dass eine Dauerbehandlung mit kurzwirksamen  $\beta$ 2-Sympathomimetika Kindern mit Mukoviszidose ab dem Schulalter empfohlen wird ([172] Leitlinie). Für die Anwendung von langwirksamen  $\beta$ 2-Sympathomimetika oder Anti-Cholinergika hingegen gibt es in dieser Altersgruppe ungenügend Daten, um eine Empfehlung abzugeben ([171] Evidenzlevel 1a-; [172] Leitlinie; [173] Evidenzlevel 1a-).

Aus pathophysiologischen Überlegungen (bessere Sekretmobilisation nach Inhalation eines atemwegserweiternden Medikaments), aufgrund vereinzelter Daten bei Säuglingen, welche einen kurzfristigen günstigen Effekt von  $\beta$ 2-Sympathomimetika suggerieren ([159] Evidenzlevel 2b-, [160] Evidenzlevel 1b-), aus Extrapolation von Daten bei älteren Kindern und aufgrund des sicheren Nebenwirkungsprofils von  $\beta$ 2-Sympathomimetika können kurzwirksame  $\beta$ 2-Sympathomimetika Kindern mit Mukoviszidose in den ersten beiden Lebensjahren verabreicht werden. Für die Anwendung vor Inhalation hypertoner Kochsalzlösung siehe Frage/Empfehlung P.B3 und vor Physiotherapie siehe Frage/Empfehlung P.B1 .

#### **Empfehlung:**

Inhalationen mit kurzwirksamen  $\beta$ 2-Sympathomimetika können durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad: 0]

### **P.B4: B) Welche Therapie wird empfohlen, wenn sich zusätzlich Hinweise auf eine bronchiale Hyperreagibilität ergeben?**

Da Asthma bei ca. 10% der Kinder auftritt, sind auch ca. 10% der Kinder mit Mukoviszidose davon betroffen. Zur Abklärung und Therapie einer bronchialen Hyperreagibilität wird auf die Nationale Versorgungsleitlinie Asthma verwiesen [174]. Da die Symptome von Asthma und Mukoviszidose überlappend sind, ist eine Asthma Diagnose bei einem Kind mit Mukoviszidose schwierig zu stellen, insbesondere in den ersten beiden Lebensjahren ([175] Evidenzlevel 5).



### Empfehlung:

Bei Hinweisen auf bronchiale Hyperreagibilität soll eine leitliniengerechte Therapie eingeleitet werden (s. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma).

[Empfehlungsgrad: A]

### **P.B5-1: Sollte bei Nachweis von *Staphylococcus aureus* eine Antibiotika-Therapie empfohlen werden?**

Zu dieser Fragestellung wurden keine prospektiven randomisierten Studien gefunden.

### **Studien zum Einfluss von *S. aureus* im Hinblick auf Inflammation der unteren Atemwege und Einfluss auf den klinischen Status**

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass junge Kinder eine verstärkte inflammatorische Immunantwort in Reaktion auf *S. aureus* aufweisen:

1. **Armstrong et al.** bestimmten in ihrer Studie ([176] Evidenzlevel 2b) in BALs von 46 Kindern unter sechs Monaten nach Erstdiagnose im Rahmen des Neugeborenen Screenings die Zytologie, IL-8, die Neutrophilen Elastase Aktivität und den Nachweis von bakteriellen oder viralen Erregern.

Kinder mit höherer Dichte an Erregern (*S. aureus* (n=12), *S. aureus* und *H. influenzae* (n=3), *H. influenzae* (n=1), *M. catarrhalis* (n=1), und andere virale Erreger (RSV, Parainfluenza Virus, Adenoviren, Rhinoviren) wiesen erhöhte Infektparameter auf, während Kinder ohne Infektion ähnliche BAL-Werte aufwiesen wie die Kinder der Kontrollgruppe. In dem sich anschließenden longitudinalen Teil der Studie konnten die Autoren 56 gepaarte BALs von 44 Kindern mit Mukoviszidose über einen Zeitraum von neun bis 18 Monaten untersuchen. Kinder mit frühen Infekten, die antibiotisch therapiert wurden, zeigten später geringere inflammatorische Parameter, während Kinder mit neuen Infektionen erhöhte Parameter aufwiesen. Die Autoren schlussfolgern, dass die Inflammation der Atemwege der Infektion folgt und dass sie sich bessert, wenn die Infektion behandelt wird.

2. Eine weitere Studie von **Sagel et al.** zeigte, dass Kinder (111 Kinder unter sechs Jahren), bei denen *S. aureus* in den unteren Atemwegen nachgewiesen wurde (n=27), höhere inflammatorische Parameter (Neutrophile, IL-8 und Elastase) aufwiesen als Patienten ohne *S. aureus*-Nachweis (n=87). Patienten, bei denen *S. aureus* und *P. aeruginosa* nachgewiesen wurden, wiesen die höchsten inflammatorischen Parameter auf ([177] Evidenzlevel 2b).

3. **Ranganathan et al.** untersuchten 42 Kinder im Alter bis zu drei Jahren im Hinblick auf den Ernährungsstatus, pulmonale Inflammation und Infektion mit *S. aureus* und/oder *P. aeruginosa* ([178] Evidenzlevel 2b). 31 Kinder wurden mit kontinuierlicher Antistaphylokokktherapie (siehe unten) behandelt. Neutrophilen Elastase und der Nachweis von *S. aureus* waren mit einem erniedrigten BMI verbunden, während das Alter und die Antistaphylokokktherapie mit einem höheren BMI verbunden waren.

4. **Gangell et al.** analysierten die Daten von 215 Kindern im Alter von 24 Tagen bis sieben Jahren bezüglich inflammatorischer Parameter in jährlichen BALs und dem Nachweis von *S. aureus* und/oder *P. aeruginosa* ([179] Evidenzlevel 2b). Der alleinige Nachweis von *S. aureus* (n=17) oder *P. aeruginosa* (n=25) war mit

erhöhter Inflammation assoziiert. Darüber hinaus führte eine frühere *S. aureus*-Infektion in der Folge zu erhöhten inflammatorischen Parametern.

5. **Ramsey et al.** ([106] Evidenzlevel 2b-) werteten die BAL- und klinischen Daten von 56 Kindern mit Mukoviszidose aus, die kurz nach Diagnosestellung im Rahmen des Neugeborenencreenings und im Schulkindalter untersucht wurden (AREST CF early surveillance program), ob sich aus den Daten im Säuglingsalter (pulmonale Inflammation, Infektion und struktureller Lungenerkrankung) Vorhersagen für die Lungenerkrankung im Schulkindalter treffen lassen. Die Autoren konnten aufzeigen, dass bei Nachweis von Erregern, die mit Inflammation einhergehen (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* und *Aspergillus species*) bei Säuglingen eine schlechtere Lungenfunktion bei älteren Kindern zu beobachten war.

### **Studien und Hintergrund zu *S. aureus*-Therapie**

1. Eine dänische Studie von Dalboge et al. analysiert retrospektiv die Ergebnisse der **Anti-Staphylokokkentherapie**. Die Patienten erhalten bei Nachweis von *S. aureus* eine **zweiwöchige Therapie bestehend aus Fusidinsäure und Flucloxacillin**. Die Therapie führte zu geringeren chronischen Nachweisen von *S. aureus*, sowie einer zumindest kurzfristig verbesserten Lungenfunktion ([180] Evidenzlevel 2b).

2. Weitere Empfehlungen finden sich in den britischen Therapieempfehlungen ([181] Leitlinie): Für Zentren, die keine kontinuierliche Anti-Staphylokokkentherapie durchführen (siehe unten), wird empfohlen eine **zwei- bis vierwöchige orale Therapie mit Antibiotika**, die gegen *S. aureus* wirken (**Flucloxacillin** als Monotherapie oder **in Kombination mit Fusidinsäure oder Rifampicin**). Zu dieser Therapieempfehlung wurden keine randomisierten kontrollierten Studien gefunden.

### **Studien zur kontinuierlichen prophylaktischen Anti-Staphylokokken-Therapie**

Weitere Studien untersuchen den Einfluss **kontinuierlicher mehrjähriger** Anti-Staphylokokkentherapie in den ersten Lebensjahren. Qualitativ bessere Studien sind kürzlich von Smyth und Rosenfeld in einem Cochrane Review zusammengefasst und bewertet worden ([182] Evidenzlevel 1a). Es handelt sich um zwei veröffentlichte ([183, 184] Evidenzlevel 1b-) und zwei unveröffentlichte Studien (Chatfield 1991, Schlesinger 1984), die randomisiert und kontrolliert durchgeführt wurden und 401 Kinder eingeschlossen haben. Alle Studien kommen zu dem Ergebnis, dass eine **kontinuierliche Therapie** gegen Staphylokokken zwar zur **geringeren Prävalenz von *S. aureus*** führt, die klinische Bedeutung dieser Beobachtung jedoch unklar bleibt. In der Stutman-Studie ([184] Evidenzlevel 1b-), die über sieben Jahre lief, wurde nach vier bis sechs Jahren ein vermehrter Nachweis von *P. aeruginosa* bei den behandelten Patienten nachgewiesen, was in den anderen Studien möglicherweise wegen der kürzeren Beobachtungszeit nicht gefunden wurde. Auch könnte der frühere *P. aeruginosa*-Nachweis durch die Wahl des Antibiotikums bedingt sein, welches nicht nur gegen *S. aureus* gerichtet ist, sondern eine breitere antibakterielle Wirkung hat, sodass dadurch möglicherweise ein früherer *P. aeruginosa*-Nachweis bedingt sein könnte. Eine weitere randomisierte prospektive Studie zu den Auswirkungen einer kontinuierlichen Antistaphylokokken-Therapie, die 2016 begonnen wurde, läuft noch und kann möglicherweise in näherer Zukunft offene Fragen beantworten (CF START2016, EudraCT Number: 2016-002578-11).

## Studien zur MRSA Eradikation

Es gibt einen Cochrane Review, in dem zwei Studien mit 106 Mukoviszidose-Patienten eingeschlossen wurden ([185] Evidenzlevel 1a-). Die Aussagen der Studien sind nicht ganz klar, zeigen aber beide eine Abnahme an MRSA, da die eine Studie nach 28 Tagen nach Therapie und die andere nach sechs Monaten beendet wurde und beide nur eine geringe Anzahl an Patienten eingeschlossen haben. In beiden Studien wurde mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol und Rifampicin behandelt, über zwei oder drei Wochen, mit zusätzlicher nasaler Mupirocin Behandlung und den üblichen MRSA-empfohlenen Maßnahmen.

### Empfehlungen:

Bei Erstnachweis von *S. aureus* (Penicillin- oder Methicillin-sensibel oder Methicillin-resistenter *S. aureus*; PSSA, MSSA oder MRSA) soll eine antibiotische Therapie mit gegen *S. aureus* empfohlenen, sensibel getesteten Antibiotika erfolgen.

[Empfehlungsgrad A]

Bei wiederholtem Nachweis von *S. aureus* (PSSA, MSSA oder MRSA) soll nur bei pulmonaler Exazerbation antibiotisch behandelt werden.

[Empfehlungsgrad A]

Eine antibiotische Dauerprophylaxe soll nicht durchgeführt werden

[Empfehlungsgrad A]

## P.B5-2. Sollte bei erstem Nachweis von gram-negativen Erregern eine Antibiotika-Therapie empfohlen werden?

Die Datenlage zur antibiotischen Therapie bei Nachweis von anderen gram-negativen Erregern als *P. aeruginosa* ist unbefriedigend.

Während es noch Daten zum klinischen Einfluss von *H. influenzae* ([106, 176, 186] Evidenzlevel 2b-, 2b, 2b), *Stenotrophomonas maltophilia* ([187-189] Waters je Evidenzlevel 3b, Goss Evidenzlevel 2b-) und *Achromobacter xylosoxidans* ([190-195] Evidenzlevel Ronne Hansen 4, De Baets 3b, Raso 3b, Lambiase 2b-, Firmida 3b, Edwards 2b-) gibt, sieht die Datenlage zum klinischen Einfluss von Erregern wie *Escherichia coli*, *Klebsiellen*, *Serratien*, u.a. wesentlich schlechter aus.

Während es allgemein akzeptiert ist, dass *H. influenzae* als echtes Mukoviszidose-Pathogen insbesondere bei jungen Patienten eine klinische Relevanz hat und erhöhte Parameter für Neutrophile und IL-8 in BAL Untersuchungen aufweist ([106, 186, 196] Evidenzlevel Ramsey 2b-, Hoppe 2b, Armstrong 2b), ist das weder für *S. maltophilia* noch für *A. xylosoxidans* allgemein akzeptiert. In den letzten Jahren konnte ein Anstieg der Raten von *S. maltophilia* und *A. xylosoxidans* bei Mukoviszidose-Patienten festgestellt werden ([197] Evidenzlevel 2b-).

Über den klinischen Einfluss, insbesondere eine Verschlechterung der Lungenfunktion und das Auftreten von Exazerbationen, gibt es kontroverse Studien, die ausschließlich retrospektiv durchgeführt wurden und sich durch Anzahl und Alter der Patienten sowie durch die Dauer der Beobachtung stark unterscheiden.

## Studien zur klinischen Bedeutung von *S. maltophilia*

Während **Goss et al.** in ihrer retrospektiven Studie des Amerikanischen CF-Registers keinen Einfluss von *S. maltophilia* auf die Lungenfunktion der untersuchten Patienten feststellten ([189] Evidenzlevel 2b-), zeigten **Waters et al.** in ihrer Studie, in der auch spezifische Antikörper gegen *S. maltophilia*

bestimmt wurden, dass Patienten mit chronischem Nachweis von *S. maltophilia* vermehrt Exazerbationen aufwiesen, die Krankenhausaufenthalte und antibiotische Therapie erforderten ([187] Evidenzlevel 3b). In einer weiteren Studie beobachteten **Waters et al.**, dass weder das Wiedererreichen der Lungenfunktion nach Exazerbation durch den chronischen Nachweis von *S. maltophilia* beeinflusst wurde, noch dass die gegen *S. maltophilia* gerichtete antibiotische Therapie sich auf die Dauer der Exazerbation oder auf die Zeit bis zur nächsten Exazerbation auswirkte ([188] Evidenzlevel 3b), sodass hier der Einfluss von *S. maltophilia* wieder in Frage gestellt wurde.

### **Studien zum klinischen Einfluss von *A. xylosoxidans***

**Raso et al.** ([192] Evidenzlevel 3b) untersuchten *A. xylosoxidans*-Isolate von 22 Mukoviszidose-Patienten über einen Zeitraum von vier Jahren, zu denen sie auch klinische Daten auswerteten. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass sich durch den chronischen Nachweis von *A. xylosoxidans* das forcierte expiratorische Volumen und der Body-Mass-Index nicht veränderten.

**Firmida et al.** ([194] Evidenzlevel 3b) haben kürzlich 238 Mukoviszidose-Patienten (87% der Patienten waren Kinder) im Hinblick auf einen Nachweis von *A. xylosoxidans* retrospektiv untersucht. Patienten mit chronischem Nachweis des Erregers hatten eine schlechtere Lungenfunktion und waren häufiger mit MRSA ko-infiziert. Ein Unterschied in der Abnahme der Lungenfunktion der drei Gruppen über den Zeitraum von zwei Jahren war nicht signifikant. Es zeichnete sich jedoch ein Trend zu einem stärkeren Abfall der Gruppe mit chronischem *A. xylosoxidans* ab.

Zu allen anderen gram-negativen Erregern wie *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* wurden keinerlei retrospektive Studien bezüglich des Einflusses auf die Lungenerkrankung bei Mukoviszidose gefunden.

### **Empfehlungen:**

Bei Erstnachweis von *H. influenzae* soll eine antibiotische Therapie mit gegen *H. influenzae* gerichteten Antibiotika durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad A]

Bei Erregern wie *S. maltophilia* und *A. xylosoxidans* sollte eine antibiotische Therapie mit gegen die entsprechenden Erreger gerichteten Antibiotika durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad B]

Bei wiederholtem Nachweis dieser Erreger soll bei pulmonaler Exazerbation antibiotisch behandelt werden.

[Empfehlungsgrad A]

Eine prophylaktische antibiotische Therapie, um eine Kolonisation mit diesen gram-negativen Erregern zu verhindern, sollte nicht durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad B]

### **P.B6: A) Sollte bei erstem oder dauerhaftem Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* eine Antibiotika-Therapie empfohlen werden?**

Zur Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* kann auf die S3 – Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“, Modul 1 verwiesen werden ([118] Leitlinie). Zur Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit *P. aeruginosa* kann auf die S3 – Leitlinie

„Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“, Modul 2 verwiesen werden ([198] Leitlinie). Die Leitlinien enthalten Empfehlungen für verschiedene Altersgruppen, auch für die ersten beiden Lebensjahre.

#### **Empfehlungen:**

Bei erstem Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* soll eine frühe Eradikation mittels Tobramycin inhalativ für 4 Wochen ODER mittels Ciprofloxacin p.o kombiniert mit Colistin inhalativ über 3 Wochen erfolgen. Für den Fall, dass eine Inhalation nicht möglich ist, sollte eine intravenöse Kombinationstherapie als Möglichkeit in Betracht gezogen werden (Übernommen aus S3 – Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“, Modul 1)

[Empfehlungsgrad: A]

Bei Patienten mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion soll eine inhalative antibiotische Suppressionstherapie durchgeführt werden (Übernommen aus S3 – Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“, Modul 2)

[Empfehlungsgrad: A]

#### **P.B6: B) Wird eine prophylaktische Gabe von z.B. Antibiotika zur Verhinderung einer Infektion durch *P. aeruginosa* empfohlen?**

Eine antibiotische Prophylaxe zur Verhinderung einer Infektion durch *P. aeruginosa* bei bisher nicht besiedelten Kindern unter zwei Jahren wurde nur in einer kleinen retrospektiven Studie untersucht ([199] Evidenzlevel 3b). Keines der Kinder unter prophylaktischer Inhalation von Gentamicin wurde mit *P. aeruginosa* infiziert. Eine randomisierte Studie, die auch einige Kinder mit Mukoviszidose in den ersten beiden Lebensjahren einschloss, zeigte keinen Unterschied in der Akquisitionsrate von *P. aeruginosa* zwischen Kindern, die eine drei-monatliche Prophylaxe mit inhaliertem Colistin und oralem Ciprofloxacin erhielten, und der Placebogruppe ([200] Evidenzlevel 1b). Auch gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich Abfall der Lungenfunktion oder anderen klinischen Outcome Parametern.

#### **Empfehlung:**

Eine antibiotische Prophylaxe zur Verhinderung einer Infektion durch *P. aeruginosa* soll nicht durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad: A]

#### **P.B7: Sollte eine systemische und/oder inhalative Mukolyse mit Acetylcystein (ACC) erfolgen?**

N-Acetylcystein (NAC) reduziert in vitro bei direktem Kontakt mit Sekreten aus den Atemwegen die Viskosität und Elastizität von Mukus. Es gehört in die Gruppe der Thiol-Derivate. Dazu gehören auch weitere Substanzen, die ebenfalls als Sekretolytika bei Mukoviszidose getestet wurden (z.B. Glutathion, Cystein, Nacystelin, Natrium-2-Mercaptoethansulfonat).

Inhalativ appliziertes NAC wirkt als Mukolytikum. Es hat einen sehr sauren pH-Wert und kann Husten und einen Bronchospasmus bewirken. Die Vorbehandlung mit einem Bronchodilatator ist daher sinnvoll. Die Induktion von Husten kann eine sekretolytische Wirkung verstärken ([201] Evidenzlevel 1a).

Inhalativ appliziertes NAC im Vergleich zu Placebo ([202] Evidenzlevel 1b-) als auch inhalatives Glutathion im Vergleich zu Placebo ([203] Evidenzlevel 1b-) zeigten keine Verbesserung in der Lungenfunktion, der Exazerbationsrate und in der Sputum- Konsistenz. Bei inhalativem Glutathion versus Placebo gab es eine anfängliche Verbesserung des FEV1 bei Patienten mit moderater



Lungenerkrankung, letztlich aber keine signifikanten Veränderungen bei Studienende ([204] Evidenzlevel 1b, [205] Evidenzlevel 1b). Bei inhalativem NAC bewirkte der unangenehme Geruch und Geschmack und der starke Hustenreiz Therapie-Abbrüche ([202] Evidenzlevel 1b-).

Oral appliziertes NAC ist in der bronchoalveolären Lavage allerdings nicht nachweisbar ([206] Evidenzlevel 4), so dass bei dieser Applikationsform direkte mukolytische Effekte in der Lunge unwahrscheinlich sind. NAC dient als Quelle zur intrahepatischen Synthese von Glutathion, dem primären intrazellulären Antioxidans. Die Glutathion Konzentration in der epithelial lining fluid der Lunge ist ca. 400 x höher als im Plasma ([207] Evidenzlevel 5). Hohe NAC - Dosen haben u.a. eine anti-inflammatorische Wirkung ([208] Evidenzlevel 2b-), was neben antioxidativen Effekten als wesentlicher Wirkmechanismus angesehen wird. Damit wirkt oral appliziertes NAC nicht als Mukolytikum in der Lunge. Eine sekretolytische Wirkung auf den Darminhalt bei Neigung zum distalen intestinalen Obstruktionssyndrom (DIOS) ist dagegen möglich (siehe Abschnitt B).

Orales NAC bewirkte keine Verbesserung von Lungenfunktionsparametern (z.B. FEV1), der Exazerbationsrate oder der Sputum-Konsistenz im Vergleich zu Plazebo ([209] Evidenzlevel 1b-, [210] Evidenzlevel 1b-) oder Ambroxol (hier fehlende Daten zur Exazerbationsrate) ([209] Evidenzlevel 1b-, [211] Evidenzlevel 1b). Hoch dosiertes NAC (2,8 bzw. 2,4g/Tag) erbrachte im Vergleich zu niedrig dosiertem NAC keine signifikanten Verbesserungen im FEV1-Wert ([212] Evidenzlevel 1b, [213] Evidenzlevel 1b-). Bei einer Studie mit hoch dosiertem NAC (2,7g/Tag) kam es zu keiner Verbesserung von Lungenfunktionsparametern unter der Therapie, jedoch verschlechterte sich die Kontrollgruppe überdurchschnittlich stark. Die Differenzen in der Lungenfunktion zum Studienende waren dadurch signifikant. Gleichzeitig gab es keine Unterschiede in verschiedenen Entzündungsparametern zwischen den Gruppen, so dass die klinische Wirkung fraglich erscheint ([214] Evidenzlevel 1b-).

Nur die Studie von Stafanger mit oralem NAC im Vergleich zu Plazebo hat Kinder ab einem Alter von zwei Jahren untersucht.

Eine Hochdosistherapie erscheint gut verträglich. Laut Fachinformation<sup>4</sup> ist mit oralen Darreichungsformen von NAC bis heute kein Fall einer toxischen Überdosierung beobachtet worden. Freiwillige Probanden wurden über 3 Monate mit einer Dosis von 11,6 g Acetylcystein/Tag behandelt, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet wurden. Orale Dosen bis zu 500 mg NAC/kg Körpergewicht wurden ohne Vergiftungserscheinungen vertragen.

### **Empfehlung**

Eine generelle Therapie der Lungenerkrankung bei Mukoviszidose sollte weder mit inhalativen noch mit oralem NAC erfolgen.

[Empfehlungsgrad B]

### **P.B8: Sollte für die Therapie der oberen Atemwege die regelmäßige Durchführung einer Nasenspülung empfohlen werden?**

Für oder gegen die Durchführung von Nasenspülungen bei Patienten mit Mukoviszidose gibt es in keiner Altersgruppe eine harte Evidenz; geeignete Studien wurden nicht gefunden.

Es existieren jedoch Erkenntnisse über den Einfluss von Nasenspülungen auf den Krankheitsverlauf bei der chronischen Rhinosinusitis (CRS), die die Anwendung

---

<sup>4</sup> Fachinformation Fluimucil Kindersaft 2% Lösung zum Einnehmen, Stand März 2017

von Nasenspülungen bei diesem Krankheitsbild unterstützen. Da zähes nasales Sekret bei beiden Krankheitsbildern entscheidend an der nasalen Obstruktion beteiligt ist, sind die Erkenntnisse unter Vorbehalt übertragbar.

In einem Cochrane Report zur symptomatischen Therapie der CRS bei Kindern und Erwachsenen wurden Nasenspülungen als nützlich bewertet ([215] Evidenzlevel 1a; Cochrane Review zurückgezogen und durch Chong 2016 ersetzt). Eine große Studie an 961 Patienten mit CRS zeigte, dass regelmäßige Nasenspülungen den größten Effekt auf die Symptomatik der CRS aufwiesen im Vergleich mit der Standardtherapie und der Dampfinhalation ([216] Evidenzlevel 1b). In einer randomisierten kontrollierten Studie an 127 erwachsenen Patienten zeigte der Vergleich von isotonischer Nasenspülung und isotonischem Nasenspray in allen Kontrollparametern einen signifikanten Vorteil für die Nasenspülung ([217] Evidenzlevel 1b). Ein weiterer Cochrane Report ([218] Evidenzlevel 1a-) zeigte, dass ein Nutzen von Nasenspülungen mit isotonischer Kochsalzlösung bei CRS am ehesten bei täglicher großvolumiger Anwendung (150 ml) zu erwarten ist. Eine weitere Studie an 40 Kindern mit CRS zeigte eine Verbesserung der Lebensqualitäts- und CT-Scores nach Behandlung mit Nasenspülungen, jedoch keinen Vorteil für einen Zusatz eines Antibiotikums (Gentamycin) ([219] Evidenzlevel 1b). Die European Rhinologic Society hat in ihren aktuellen Empfehlungen die Nasenspülungen mit Kochsalzlösungen für verschiedene Situationen der CRS empfohlen, wobei verschiedene Evidenzgrade bescheinigt wurden: CRS ohne Polyposis Empfehlungsgrad A Evidenzlevel 1a; CRS mit Polyposis Empfehlungsgrad D Evidenzlevel 1b) ([220] Leitlinie). Nebenwirkungen der Behandlung mit Nasenspülungen wurden bisher nicht berichtet.

Für die Praxis wird für die Nasenspülung bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren die Verwendung von Spritzen oder eine apparative Unterstützung durch ein aerosolproduzierendes Gerät empfohlen.

#### **Empfehlung:**

Eine Nasenspülung mit physiologischer Kochsalzlösung sollte regelmäßig durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad B]

#### **P.B9 und P.B10: Welche Empfehlungen gelten zu Impfungen (Inkl. RSV-Prophylaxe)?**

Kinder mit Mukoviszidose sollen nach den allgemeinen Empfehlungen der STIKO zeitgerecht geimpft werden.

Es wurden keine Hinweise dafür gefunden, dass ein Mekonium-Ileus einen Risikofaktor für das Auftreten einer Invagination nach Rotavirus-Impfung darstellt. Zusätzlich empfohlen ist die Hepatitis-A-Impfung ab einem Alter von zwölf Monaten und die jährliche Influenza-Impfung mittels tetravalentem inaktivierten Influenza-Impfstoff ab dem sechsten Lebensmonat. Kinder (bis zum vollendeten neunten Lebensjahr), die noch nie gegen Grippe geimpft wurden, sollten nach einem Zeitraum von mindestens vier Wochen eine zweite Dosis bekommen. Vor dem sechsten Lebensmonat können Kinder nur durch die Impfung der Haushaltskontaktpersonen und Betreuer geschützt werden, wenn sie selbst keinen Nestschutz erhalten haben.

Eine RSV-Prophylaxe bei Mukoviszidose ist wirksam. Fünf Studien an 3.404 Kindern konnten zeigen, dass eine Palivizumab-Prophylaxe die Hospitalisierungsrate wegen einer RSV-Infektion signifikant senken konnte im Vergleich zu keiner Prophylaxe ([221] Evidenzlevel 2a). Die Autoren schlussfolgern, dass Palivizumab eine potentielle Bedeutung haben könnte zur



Verhinderung einer RSV bedingten Hospitalisierung bei Kindern < zwei Jahren mit Mukoviszidose. Faktoren für ein erhöhtes Risiko einer RSV-Infektion umfassen eine extreme Frühgeburtlichkeit, eine chronische Lungenerkrankung (Bedarf an >21% Sauerstoff für zumindest in den ersten 28 Tagen nach Geburt) und kongenitale Herzerkrankungen.

Eine weitere Studie an 267 Kindern mit Mukoviszidose unter zwei Jahren zeigte bei Palivizumab behandelten Kindern eine zwar gleich häufige Hospitalisierungsrate im Vergleich zu Unbehandelten, jedoch einen geringeren Schweregrad der Erkrankung und eine kürzere Verweildauer ([222] Evidenzlevel 3b).

Die Akquisition anderer pathogener Erreger, wie *P. aeruginosa* oder *S. aureus* wird durch eine RSV-Prophylaxe nicht beeinflusst ([223] Evidenzlevel 3b).

#### **Empfehlungen:**

Kinder mit Mukoviszidose sollen alle von der STIKO empfohlenen Impfungen erhalten.

[Empfehlungsgrad A]

Zusätzlich soll eine Hepatitis A- Impfung ab dem Alter von 12 Monaten und jährlich die intramuskuläre tetravalente Influenza-Impfung ab dem Alter von 6 Monaten gegeben werden. Zumindest bei Kindern < 6 Monaten soll die Impfung aller Haushaltskontakte und Betreuer erfolgen.

[Empfehlungsgrad A]

Eine Palivizumab – Prophylaxe kann durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad 0]

#### **P.B11: Sollten dauerhaft antiinflammatorische Medikamente verabreicht werden:**

**A) Ibuprofen; B) Leukotrienrezeptorantagonisten (z.B. Montelukast); C) Inhalative Steroide; D) Orale Steroide**

#### **Ibuprofen**

Nicht-steroidale anti-inflammatorische Medikamente (NSAID) wie Ibuprofen inhibieren über den Cyclo-Oxygenase-Weg die Prostaglandinsynthese. In hohen Dosen wird auch der Lipoxxygenase – Weg beeinflusst. In niedrigen Dosen wird eine paradoxe pro-inflammatorische Wirkung diskutiert. Erst bei höheren Dosen mit Plasma-Konzentrationen ab 50 µg/ml werden maximale anti-inflammatorische Wirkungen beobachtet, so dass bei einer Therapie Spiegelbestimmungen notwendig wären ([224] Evidenzlevel 2b).

Hochdosiertes Ibuprofen bewirkte einen tendenziell geringeren Abfall von Lungenfunktionsparametern (FEV1, FVC, MEF75-25) im Vergleich zu Placebo ([225] Evidenzlevel 1b, [226] Evidenzlevel 1b, [227] Evidenzlevel 3b). Bei kombinierter Auswertung der Daten von zwei Studien waren die Unterschiede signifikant ([228] Evidenzlevel 1a). Für FEV1 betrug die mittlere Differenz der Abnahme pro Jahr 1,32% der Norm (95% Konfidenz-Intervall 0,21-2,42), für FVC 1,27% der Norm (95% Konfidenz-Intervall 0,26-2,28) und für MEF75-25 1,80% der Norm (95% Konfidenz-Intervall 0,15-3,45). Bezogen auf das Alter waren die Effekte auf FEV1 und FVC nur bei jüngeren Kindern im Alter unter 13 Jahren nachweisbar ([228] Evidenzlevel, 1a). Bei einer hochdosierten Ibuprofen-Therapie war seltener eine intravenöse antibiotische Therapie notwendig. Sie ist mit einem verbesserten Körpergewicht assoziiert ([225] Evidenzlevel 1b, [228] Evidenzlevel

1a). Schwere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet ([228] Evidenzlevel 1a, [229] Evidenzlevel 2b). Bei NSAID wird bei einer Langzeittherapie ein mögliches Risiko für kardiovaskuläre und gastrointestinale Erkrankungen diskutiert. Bei Mukoviszidose-Patienten wären Nebenwirkungen einer Langzeit Hochdosis-Therapie denkbar, insbesondere bei hepatischer oder renaler Vorschädigung oder der gleichzeitigen systemischen Verabreichung potentiell toxischer Medikamente wie Aminoglykosiden ([228] Evidenzlevel 1a).

Untersucht wurden Personen mit Mukoviszidose im Alter von 6 – 55 Jahren ([228] Evidenzlevel 1a).

#### **Empfehlung:**

Wegen des unklaren Sicherheitsprofils und der Notwendigkeit von Spiegelbestimmungen sollte eine Langzeittherapie mit Ibuprofen nicht durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad B]

### **Leukotrienrezeptorantagonisten (z.B. Montelukast)**

In einer randomisierten, doppelt-blinden crossover Studie an 16 Patienten mit Mukoviszidose (5-18 Jahre) fand sich eine signifikante Erniedrigung des eosinophilen kationischen Proteins (ECP), jedoch keine Veränderungen im Symptomscore und in der Lungenfunktion nach einer dreiwöchigen Therapie ([230] Evidenzlevel 1b-). Die Langzeittherapie über fünf Jahre zeigte bei diesen Patienten die Verbesserung bei einem Lungenfunktionswert (MEF25) und den dauerhaft fehlenden Nachweis von *P.aeruginosa* bei vormals chronisch infizierten Patienten ([231] Evidenzlevel 2b). In einer weiteren randomisierten, doppelt-blinden crossover Studie an 26 Patienten (6-18 Jahre) ergab eine Therapie mit Montelukast über acht Wochen eine signifikante Verbesserung von Lungenfunktionsparametern (FEV1, PEF, MEF75/25) sowie bei Werten für Husten und Wheezing ([232] Evidenzlevel 1b-). Neuere und größere Studien sowie Studien an Patienten bis zum zweiten Geburtstag fehlen ([233] Evidenzlevel 5). Eine Studie mit einem neu entwickelten LeukotrienB4-Rezeptor-Antagonisten musste wegen schwerer Nebenwirkungen vorzeitig beendet werden ([234] Evidenzlevel 1b-).

#### **Empfehlung:**

Eine Langzeittherapie mit Montelukast soll bei einer alleinigen Indikation Mukoviszidose nicht durchgeführt werden.

.

[Empfehlungsgrad A]

### **C Inhalative Steroide**

Die Behandlung mit inhalativen Steroiden zeigte in verschiedenen Studien keine generelle Verbesserung von Lungenfunktionsparametern (FEV1, FVC) oder der bronchialen Hyperreagibilität. Es gab weiterhin keine Verbesserung hinsichtlich pulmonaler Exazerbationen (Anzahl der Tage mit stationärer Behandlung oder intravenöser antibiotischer Therapie). Bei einer Hochdosis-Behandlung wurde in einer Studie über Wachstumsstörungen berichtet ([235] Evidenzlevel 1b).

Untersucht wurden Personen mit Mukoviszidose im Alter von 6 – 55 Jahren ([236] Evidenzlevel 1a).

**Empfehlung:**

Eine Langzeittherapie mit inhalativen Steroiden soll wegen fehlender Wirksamkeit und wegen möglicher Nebenwirkungen bei einer alleinigen Indikation Mukoviszidose nicht durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad A]

**D) Orale Steroide**

Orale Kortikosteroide mit einem Prednisolon-Äquivalent von 1 oder 2 mg/kg Körpergewicht jeden zweiten Tag vermindern die Progression der Erkrankung ([237] Evidenzlevel 1a). Dosen von 1 mg/kg zeigten eine signifikante Verbesserung des FEV1 nach zwei und vier Jahren gegenüber Placebo ([238] Evidenzlevel 1b-), bei Dosen von 2mg/kg war die Verbesserung nach vier Jahren nachweisbar ([239] Evidenzlevel 1b). Eine 2 mg/kg – Dosis war auch mit einer signifikanten Gewichtszunahme assoziiert ([240] Evidenzlevel 1b, [239] Evidenzlevel 1b).

Die Behandlung war jedoch mit einer linearen Wachstumsretardierung verbunden, welche in der 2 mg/kg – Gruppe nach einer sechsmonatigen Therapie und bei der 1 mg/kg – Gruppe nach einer 24-monatigen Therapie nachweisbar war. Eine Studie musste wegen Nebenwirkungen vorzeitig beendet werden ([240] Evidenzlevel 1b). In der Zehn-Jahres-Nachbeobachtung konnte ein Aufholwachstum beobachtet werden, welches zwei Jahre nach Therapie-Ende begann ([241] keine Bewertung, nur Abstract). Im Alter von 18 Jahren war bei Jungen noch ein leichter Wachstums-Rückstand nachweisbar, bei Mädchen nicht mehr ([242] Evidenzlevel 3b). Weitere Nebenwirkungen wie Katarakt, Frakturneigung, gestörte Glukosetoleranz wurden häufiger insbesondere in der 2 mg/kg - Therapiegruppe beschrieben ([241] keine Bewertung, nur Abstract, [240] Evidenzlevel 1b, [238] Evidenzlevel 1b-).

Untersucht wurden Personen mit Mukoviszidose im Alter von 1 – 19,5 Jahren.

**Empfehlung:**

Eine Langzeitbehandlung mit oralen Steroiden soll wegen der damit verbundenen Nebenwirkungen bei einer alleinigen Indikation Mukoviszidose nicht durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad A]

## Mutationsspezifische Therapien (CFTR-Modulatoren)

Das bessere Verständnis der Biologie und Funktion des CFTR Proteins hat in den letzten Jahren zur Zulassung mutationsspezifische Therapien für Kinder über zwei Jahren u.a. für Patienten mit homozygoter F508del-Mutation und Gatingmutationen geführt [5]. Eine mutationsspezifische Therapie bei Kindern in den ersten Lebensjahren ist mit der Hoffnung verbunden, die frühe Lungenerkrankung und die exokrine Pankreasfunktion zu verbessern. Dem stehen offene Fragen nach Sicherheit, Wirksamkeit und altersadaptierter Dosierung und Applikationsform gegenüber. Für Kinder in den ersten beiden Lebensjahren Altersgruppe liegen nur Studienergebnisse für Ivacaftor vor.

**Ivacaftor:** Für Kinder zwischen 12 und 24 Monaten mit mindestens einer Gating Mutation (*G551D*, *G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G970R*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P*, oder *G1349D*) und einem Gewicht von mindestens sieben kg liegt eine offene, nicht randomisierte Studie mit 19 Studienteilnehmern und einer Studiendauer von 24 Wochen (ARRIVAL, [243], Evidenzlevel 2b) vor. Als wichtigste Nebenwirkung fand sich ein Transaminasenanstieg  $>5 \times \text{ULN}$  in 11,1% (2/18). Der mittlere Abfall der Chloridkonzentration im Schweiß nach 24 Wochen lag bei  $-73,5 \text{ mmol/l}$ . Es wurde ein Anstieg der faekalen Pankreaselastase im Stuhl bei sechs von neun Patienten von  $< 50 \mu\text{g/g}$  Stuhl auf  $\geq 200 \mu\text{g/g}$  Stuhl und ein Abfall erhöhter Trypsin, Lipase und Amylasewerte im Serum berichtet. Die Studienergebnisse haben zu einer Zulassung durch die European Medicines Agency im November 2018 geführt.

**Empfehlung:** Kinder im Alter zwischen 12-24 Monaten mit mindestens einer Gating Mutation (*G551D*, *G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G970R*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P*, oder *G1349D*) und einem Gewicht von mindestens 7 kg sollten Ivacaftor als mutationsspezifische Therapien erhalten.  
[Empfehlungsgrad B]

## Ausblick und Implementierung

Durch das generelle Neugeborenenenscreening auf Mukoviszidose werden viele Mukoviszidose-Patienten bereits vor dem Auftreten der ersten Symptome diagnostiziert. Dies eröffnet uns Möglichkeiten auf die frühe Krankheitsentwicklung einzuwirken. Andererseits stellt dies uns und die Eltern andererseits vor die Frage einer symptomorientierten oder im Hinblick auf die Krankheitsentwicklung vorbeugenden/präventiven Diagnostik und Therapie. Diese Leitlinie möchte den aktuellen Stand der Erkenntnis darstellen, den Behandlern und Eltern eine Handlungsanweisung geben und zur Beantwortung der vielen offenen Fragen durch Studien aufrufen. Mutationsspezifische Therapien sind mit großen Hoffnungen verbunden; die Festlegung einer grundsätzlichen Diagnostik und symptomatischen Therapie ist unabhängig von diesen Erfolgen notwendig. Die Teilnahme am Deutschen-Mukoviszidose-Register [244] ermöglicht eine Beschreibung der Diagnostik, Therapie und deren Ergebnisse im Verlauf. Alle beteiligten Fachgesellschaften sind aufgerufen, die in dieser Leitlinie konsentierten Empfehlungen in ihrer Gesellschaft zu vertreten, um eine einheitliche Diagnostik und Therapie der Mukoviszidose-Patienten in den ersten beiden Lebensjahren zu ermöglichen und damit die Chancen der frühen Diagnose und Intervention für den Langzeitverlauf zu nutzen.