Zahlen, Daten & Fakten für Patienten & Angehörige

Daten aus dem Deutschen Mukoviszidose-Register

M. Burkhart, L. Nährlich

Datenstand: 10.06.2020

MUKOVISZIDOSE e.V.
Helfen. Forschen. Heilen.

Vorwort

Manuel Burkhart

Projektleitung
Mukoviszidose-Register
Mukoviszidose Institut gGmbH

Wir freuen uns Ihnen bereits zum fünften Mal Zahlen, Daten und Fakten aus dem Deutschen Mukoviszidose-Register präsentieren zu können: Einen Berichtsband für Betroffene und Angehörige.

Im Deutschen Mukoviszidose-Register werden seit 1995 Daten erfasst, um die Versorgungssituation von Menschen mit Mukoviszidose in Deutschland zu beschreiben. Seit 2017 werden diese Zahlen in einem Berichtsband für Betroffene und Angehörige veröffentlicht.

Im Rahmen meiner Tätigkeit als Projektleiter für das Register habe ich in den vergangenen Jahren viele Patiententage in den Mukoviszidose Ambulanzen in Deutschland besuchen und über die Zahlen aus dem Register referieren dürfen. Der Dialog mit Ihnen vor Ort war entscheidend für die Inhalte und die Gestaltung des Berichtsbandes. Von Anfang an war es uns ein Anliegen, die statistischen Analysen aus dem Register so aufzubereiten, dass die Grafiken leicht lesbar und vor allem verständlich erklärt werden.

Auf den ersten Blick wirken die Daten vielleicht abstrakt und anonym auf Sie, aber die in diesem Berichtsband dargestellten Ergebnisse sind nicht einfach nur Zahlen und Tabellen, sie vereinen die vielen Einzelschicksale von Menschen mit Mukoviszidose in Deutschland.

Die Werte sollen Betroffenen und Angehörigen eine Orientierung für den zu erwartenden Verlauf der Mukoviszidose bieten. Hierbei gilt es zu beachten, dass die eigenen Ergebnisse im Einzelfall im Positiven wie im Negativen von den dargestellten Werten abweichen können. In beiden Fällen können die Daten aus dem Berichtsband aber eine wichtige Grundlage für die Auseinandersetzung mit den eigenen medizinischen Werten oder denen Ihres Kindes sein.

Mittlerweile beteiligen sich jährlich über 6.500 Patienten am Register und jedes Jahr entschließen sich rund 150 Eltern, die medizinischen Daten Ihrer neugeborenen Kinder im Mukoviszidose-Register dokumentieren zu lassen. Ich möchte Ihnen an dieser Stelle für Ihr Vertrauen in unsere Arbeit danken und hoffe, dass wir mit den Ergebnissen aus dem Register dazu beitragen können, die Mukoviszidose besser zu verstehen und die Entwicklung von Therapiefortschritten sichtbar werden zu lassen.

In diesem Jahr haben wir uns dazu entschieden, uns von der Jahreszahl auf dem Cover des Berichtsbandes zu verabschieden. Vielmehr verstehen wir die Zahlen, Daten und Fakten nunmehr als ein sich stetig weiterentwickelndes Nachschlagewerk über die Versorgungssituation von Menschen mit Mukoviszidose in Deutschland. Themenschwerpunkte sind auch in diesem Jahr Auswertungsergebnisse zum Ernährungsstatus, der Lungenfunktion, Therapieübersicht – mit aktuellen Zahlen zur Modulatorentherapie – und der Altersentwicklung und Lebenserwartung von Menschen mit Mukoviszidose.

Wenn Sie Ideen haben, wie wir den Berichtsband in Zukunft noch besser gestalten können oder wenn Sie zu einem der dargestellten Themenbereiche noch mehr erfahren wollen, zögern Sie nicht uns anzusprechen. Wir freuen uns über Ihre Rückmeldungen.

Ihr Manuel Burkhart

Impressum

Arbeitsgruppe Register:
PD Dr. Lutz Nährlich (medizinischer Leiter), Gießen
Manuel Burkhart (Projektleiter), Bonn
Clemens Basler, Karlsruhe
Enno Buss, Köln
PD Dr. Anna-Maria Dittrich, Hannover
Prof. Dr. Helmut Ellemunter, Innsbruck
Prof. Dr. Helge Hebestreit, Würzburg
Dr. Inka Held, Hamburg
Dr. Christina Smaczny, Frankfurt
PD Dr. Doris Staab, Berlin
Dr. Sivagurunathan Sutharsan, Essen
Dr. Oliver Nitsche, Mainz

Herausgeber:
Mukoviszidose e.V. &
Mukoviszidose Institut gGmbH
In den Dauen 6
53117 Bonn

Email: info@muko.info
www.muko.info

Ansprechpartner für das
Deutsche Mukoviszidose-Register:
Mukoviszidose Institut gGmbH
Qualitätsmanagement
Manuel Burkhart
Email: mburkhart@muko.info

Satz & Layout:
hazel | GRAFIK + DESIGN
www.hazel-design.de

Inhaltsverzeichnis

Vorwort 3

1. Was ist das Deutsche Mukoviszidose-Register? ... **6**
1.1 Historie, Ziele, Daten ... 6
1.2 Wofür können Daten aus dem Mukoviszidose-Register genutzt werden? ... 7

2. Datenschutz ... **9**

3. Kurzübersicht CF Deutschland ... **10**

4. Karte der teilnehmenden CF Einrichtungen ... **12**

5. Auswertungen ... **13**
5.1 Altersverteilung Menschen mit Mukoviszidose im Vergleich 2005 zu 2019 ... 13
5.2 Altersentwicklung ... 15
5.3 Lebenserwartung ... 16
5.4 Entwicklung der Lebenserwartung ... 17
5.5 Lungenfunktion ... 18
5.6 Ernährungsstatus ... 20
5.7 Lungeninfektionen ... 23
5.8 Exkurs zur Resistenz ... 26
5.9 Genetik ... 27
5.10 Mutationsklassen ... 28
5.11 Therapieübersicht – CFTR Modulation ... 30

6. Glossar ... **32**

1. Was ist das Deutsche Mukoviszidose-Register?

1.1 Historie, Ziele, Daten

Seit wann gibt es das Register und wer beteiligt sich?

Das Deutsche Mukoviszidose-Register wurde im Jahr 1995 unter dem Namen „Qualitätssicherung Mukoviszidose“ gestartet und blickt auf eine nunmehr über 20-jährige Entwicklungsgeschichte und Datendokumentation zurück. Das Mukoviszidose-Register und der vorliegende Berichtsband werden durch den Mukoviszidose e.V. entwickelt und finanziert. Ohne die Daten der Patienten und ihre Einwilligung würde es das Register überhaupt nicht geben. Im Jahr 2019 beteiligten sich 6463 Patienten in 90 CF-Einrichtungen. Danke für Ihr Vertrauen in das Deutsche Mukoviszidose-Register!

Was sind die Ziele?

Mit dem Deutschen Mukoviszidose-Register verfolgt der Mukoviszidose e.V. den **Zweck der Qualitätssicherung Mukoviszidose**, das heißt unter anderem:

» die Versorgungssituation von Patienten mit Mukoviszidose in Deutschland zu erfassen, zu analysieren und zu verbessern,
» die erhobenen Daten als Grundlage für Versorgungsforschung, Therapieentwicklung und Arzneimittelsicherheitsüberwachung bereitzustellen,
» die Registerdaten für Patienten und Therapeuten in jährlich erscheinenden Berichtsbänden aufzubereiten und transparent darzustellen.

Welchen Nutzen habe ich von den ausgewerteten Daten?

Ihre Behandlung wird durch die Teilnahme am Registerprojekt nicht beeinflusst und es entsteht für Sie kein direkter persönlicher Vorteil. Jedoch soll durch ein besseres Krankheitsverständnis der Grundstein für eine verbesserte Therapie gelegt werden. Dies kann zukünftig auch Ihnen zugutekommen. Des Weiteren profitieren Sie von den im Rahmen des Registerprojekts entstehenden Informationsmaterialien für Patienten und Eltern.

Wie werden die Daten erfasst?

Die Daten werden in den am Deutschen Mukoviszidose-Register beteiligten CF-Einrichtungen durch die behandelnden Ärzte/Dokumentare mithilfe der Onlineregistersoftware MUKO.web dokumentiert. Mehr über MUKO.web erfahren Sie online unter www.muko.info/register. Muko.web entspricht dem aktuellen Stand der Technik und erfüllt die entsprechenden Standards an Datenschutz und Datensicherheit.

Welche Daten der Patienten werden ausgewertet?

Für das Berichtsjahr 2019 fließen Registerdaten von 6463 Patienten in die Auswertungen zur Demographie, Mukoviszidose-Diagnose und Mortalität ein. 2019 wurden alle 357 im Register dokumentierten transplantierten Patienten aus den Auswertungen zu Ernährungsstatus, Lungenfunktion, Lungeninfektionen, Komplikationen und Therapien ausgeschlossen, um die internationale Vergleichbarkeit weiter zu erhöhen.

Eine detaillierte Auflistung aller im Register erfassten Daten können Sie jederzeit bei Ihren behandelnden Ärzten, der Vertrauensstelle oder im Internet unter www.muko.info/register einsehen.

Weitergehende Informationen entnehmen Sie bitte den medizinischen Berichtsbänden auf der Homepage des Mukoviszidose e.V.

www.muko.info/berichtsband

1.2 Wofür können Daten aus dem Deutschen Mukoviszidose-Register genutzt werden?

Qualitätskontrolle und -verbesserung in den teilnehmenden CF-Einrichtungen

Qualitätsentwicklung

Wie können die im Register dokumentierten Daten indirekt zur Qualitätskontrolle und -verbesserung beitragen? Alle Daten stehen Ihrer behandelnden Ambulanz direkt nach der Eingabe in MUKO.web (Registersoftware) zur Verfügung. Sie werden graphisch aufbereitet und stellen beispielsweise die Verläufe von FEV1 und BMI der vergangenen Untersuchungstermine anschaulich dar. Anhand der Daten ist eine Einschätzung Ihres Krankheitsverlaufs möglich. Auch Therapiepläne können anhand der Daten auf ihren Erfolg hin überprüft werden und mit dem gesamten Team diskutiert werden. Ihre persönlichen Verlaufsgrafiken können exportiert und ausgedruckt werden. So haben auch Sie einen guten Überblick über die Entwicklung wichtiger Gesundheitsdaten. Neben der Darstellung patientenindividueller Daten, können auch Übersichten über alle in Behandlung befindlichen Patienten erstellt werden. Hiermit sind beispielsweise die Entwicklung von Patientenzahlen und durchschnittlichen Lungenfunktionswerten innerhalb der Ambulanz gut nachvollziehbar.

Vergleich zwischen und Lernen von anderen Ländern

Internationale Vergleichbarkeit

Die im Deutschen Mukoviszidose-Register erfassten Daten können mit Registern aus der ganzen Welt verglichen werden. Ein Rückschluss auf Ihre Person und die behandelnde Ambulanz ist hierbei zu keiner Zeit möglich. Anhand der Daten lässt sich einschätzen, wie erfolgreich die Mukoviszidose in verschiedenen Ländern behandelt wird. Die Daten können als Grundlage zur Diskussion verschiedener Therapieansätze dienen oder die Versorgungssituation in den teilnehmenden Ländern darstellen. Besonders hervorzuheben ist die erfolgreiche Kooperation mit der ECFS (European Cystic Fibrosis Society) und deren Register. Weitere Infos finden Sie auf der Homepage der ECFS unter www.ecfs.eu/ecfspr

Tests von vielversprechenden neuen Therapien

Basis für klinische Studien

Neben den beschriebenen Arzneimittelsicherheitsstudien können die Daten aus dem Mukoviszidose-Register auch als Basis für klinische Studien herangezogen werden. Sie werden anhand von Patientendaten durchgeführt und sind Voraussetzung für die behördliche Arzneimittelzulassung. Eine Identifikation Ihrer Person oder der behandelnden Ambulanz ist zu jeder Zeit ausgeschlossen.

Dokumentation von Entwicklung und Auswirkungen neuer Therapieansätze

Krankheitsüberwachung

Die Registersoftware MUKO.web bietet Ihren behandelnden Ärzten verschiedene Darstellungsoptionen, um die Auswirkungen verschiedener Therapieansätze auf Lungenfunktion und BMI grafisch darzustellen.

1.2 Wofür können Daten aus dem Deutschen Mukoviszidose-Register genutzt werden?

Gewährleistung der Medikamentensicherheit von zugelassenen Präparaten

Was sind Post authorisation safety studies (PASS)?

Die Zulassung neuer Medikamente ist für Patienten, Behandler, Arzneimittelhersteller und Zulassungsbehörden mit Hoffnungen, aber auch mit Fragen zur Langzeiteffektivität und -sicherheit verbunden. Die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) fordert nach der Zulassung neuer Medikamente die Nachbeobachtung in einer repräsentativen Patientenpopulation, um das Auftreten von Nebenwirkungen über einen längeren Zeitraum (in der Regel 5 Jahre) zu erfassen. In der Vergangenheit wurden diese Post authorisation safety studies (PASS), also Arzneimittelsicherheitsstudien nach der erfolgreichen Zulassung, als sogenannte Phase-4-Studien oder auf Basis von Medikamentenregistern der Arzneimittelhersteller durchgeführt. Im Bereich der Mukoviszidose stellen Patientenregister, auch dank Ihrer Einwilligung zur Teilnahme am Deutschen-Mukoviszidose-Register nach einer aktuellen Stellungnahme der EMA eine Alternative dar.

Welche Haltung nimmt das Deutsche Mukoviszidose-Register zu PASS ein?
Die grundsätzliche Frage einer Zusammenarbeit des Registers mit Arzneimittelherstellern wurde mit dem Vorstand des Mukoviszidose e.V., Vertretern der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) und der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e.V. (AGAM) ausführlich diskutiert. PASS wird als ein wichtiger Beitrag zur Beantwortung der für Patienten und Behandler bedeutenden Frage der Langzeitsicherheit und –effektivität neuer Medikamente angesehen. Alle PASS-Anfragen werden gemäß der Geschäftsordnung des Deutschen Mukoviszidose-Registers durch die AG Register geprüft und die weiteren Verhandlungen von der Mukoviszidose Institut gGmbH als Registerbetreiber in enger Abstimmung mit der Medizinischen Leitung des Registers durchgeführt.

Was passiert mit den Daten?
Mit dem Interdisziplinären Zentrum für klinische Studien in Mainz (IZKS) haben wir einen Partner im Bereich von Datenmanagement und Statistik, der den Ansprüchen einer PASS gerecht werden kann. In den durch das IZKS erstellten Berichten werden ausschließlich aggregierte Daten über das Pharmaunternehmen an die EMA übermittelt. Die übermittelten Daten lassen keinen Rückschluss auf einzelne Patienten oder die behandelnde Ambulanz zu. Die Ergebnisse der PASS werden durch das Pharmaunternehmen oder den Registerbetreiber publiziert und der Öffentlichkeit bekannt gemacht.

Was passiert mit den Einnahmen?
Einen Großteil der zu erwartenden Einnahmen aus der PASS wird der Mukoviszidose e.V. im Rahmen der bestehenden Ambulanzverträge direkt an alle am Register beteiligten Ambulanzen als zusätzliche Förderung zur Qualitätssicherung ausschütten, um die Datendokumentation vor Ort zu unterstützen. Dies erfolgt unabhängig von der tatsächlichen Verordnung des Medikaments und der Dokumentation in den am Register beteiligten Ambulanzen. Die restlichen Einnahmen werden verwendet, um den Registerbetrieb zu sichern und den Einsatz von Spendenmitteln für das Deutsche Mukoviszidose-Register sukzessive zu verringern.

Welche PASS werden bereits durchgeführt?
Für die Firma Chiesi wird seit dem Berichtsjahr 2019 eine PASS für das Medikament Quinsair (Levofloxacin) durchgeführt. Die PASS endet voraussichtlich 2022. Für die Firma Vertex wird ab dem Berichtsjahr 2019 eine PASS für das Medikament Symkevi (Tezacaftor/Ivacaftor) durchgeführt. Die PASS endet voraussichtlich 2023. Die Ergebnisse der Studien werden nach Abschluss der PASS auf der Homepage des Mukoviszidose e.V. veröffentlicht. Ab dem Berichtsjahr 2020 wird voraussichtlich eine weitere PASS für die Firma Vertex und das Medikament Kaftrio (Tezacaftor/Elexacaftor/Ivacaftor) durchgeführt. Die PASS endet voraussichtlich 2025.

2. Datenschutz

Ihre Einwilligungserklärung

Grundlage aller Ergebnisse des Deutschen Mukoviszidose Registers ist Ihre freiwillige Einwilligungserklärung zur Teilnahme.

Bitte unterstützen Sie uns mit Ihrer Einwilligungserklärung, um die hohe Repräsentativität des Mukoviszidose-Registers auch über das Jahr 2020 hinaus gewährleisten zu können.

Sprechen Sie Ihren behandelnden Arzt an oder geben Sie die bereits ausgefüllte und unterschriebene Einwilligungserklärung in Ihrer Ambulanz ab.

Die Einwilligungserklärung, Patienteninformation und das gesamte Datenschutzkonzept stehen für Sie online unter www.muko.info/vertrauensstelle zum Download bereit.

Vertrauensstelle

Die Vertrauensstelle ist neben Ihren behandelnden Ärzten die zentrale Anlaufstelle für alle Fragen rund um das Registerverfahren und dient der Wahrung Ihrer datenschutzrelevanten Rechte. In der Vertrauensstelle arbeiten autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte, die in Ihre durch den behandelnden Arzt und im Krankenhaus dokumentierten personenbezogenen Daten, insbesondere Ihre Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen können, soweit dies für den ordnungsgemäßen Betrieb des Deutschen Mukoviszidose-Registers notwendig ist.

Ihre Rechte

Das Angebot der Vertrauensstelle umfasst vor allem die Wahrung Ihrer datenschutzrechtlichen Rechte der DSGVO. Dazu gehören unter anderem das **Auskunftsrecht** nach Art.15 DSGVO, also Ihr Recht, Informationen über den Zweck des Registerverfahrens, die erhobenen Daten und die Dauer der Datenspeicherung zu erhalten, sowie das **Recht auf Berichtigung** nach Art. 16 und 19 DSGVO, also z. B. die Vervollständigung oder Korrektur Ihrer im Register dokumentierten Daten, aber auch das **Recht auf Löschung und Widerspruch** nach Art. 17 und 19 DSGVO, wenn Sie in Zukunft Ihre Einwilligungserklärung zur Teilnahme am Register widerrufen möchten. Detaillierte Informationen finden Sie online unter www.muko.info/vertrauensstelle

Wer ist der Betreiber?

Das Mukoviszidose Institut – gemeinnützige Gesellschaft für Forschung und Therapieentwicklung mbH (MI)- wurde durch den Mukoviszidose e.V. mit der Planung und Koordination des Deutschen Mukoviszidose-Registers beauftragt. Das „MI“ ist eine gemeinnützige 100 %ige Tochtergesellschaft des Mukoviszidose e.V. Es erbringt professionell Dienstleistungen im Bereich der Forschung und des Qualitätsmanagements, um neue Therapieansätze zu ermöglichen und die bestehende Therapie zu optimieren mit dem Ziel, die Lebenszeit und die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose zu verbessern.

Wer sind Ihre Ansprechpartner?

Die Mitarbeiter und den Datenschutzbeauftragten der Vertrauensstelle an der Universitätsmedizin Mainz erreichen Sie wie folgt:

Vertrauensstelle
Deutsches Mukoviszidose-Register

Universitätsmedizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Interdisziplinäres Zentrum Klinische Studien (IZKS)

Langenbeckstraße 1 | 55131 Mainz
Tel.: +49 (0) 6131 17-9906
Fax: +49 (0) 6131 17-9925

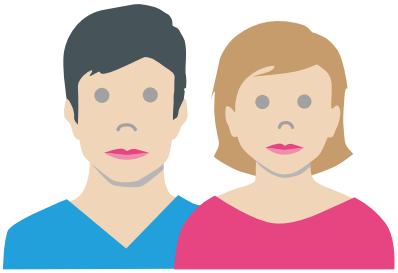
Mail: vertrauensstelle-mukoviszidose@izks-mainz.de

3. Kurzübersicht CF Deutschland*

90

Teilnehmende
CF-Einrichtungen

52 % Männer | 48 % Frauen



2019 | 2005 | 1995

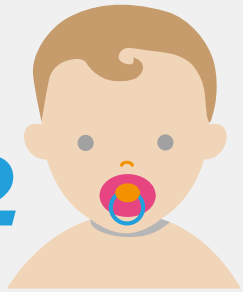
Registrierte Patienten

2496
3661
6463

2019 | 2005 | 1995

28 %
43 %
58 %

Erwachsene
(≥ 18 Jahre) im Register



2019 | 2005 | 1995

12
6
2

Alter bei Diagnose
in Monaten

35 %
67 %
73 %

Diagnose
im 1. Lebensjahr

Neudiagnosen 2019: 194

Ø Lebenserwartung
eines heute
geborenen Kindes.
Mehr Infos auf Seite 16.

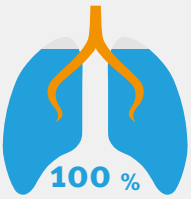
Mutterschaften
1995: 2
2005: 5
2019: 21

Vaterschaften
1995: 1
2005: 1
2019: 14

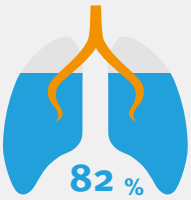
* Alle gezeigten Zahlen basieren auf dem Berichtsjahr 2019 (Datenstand:10.06.2020).

Lungenfunktion

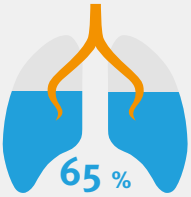
6 – 7 Jahre
Median FEV1 %



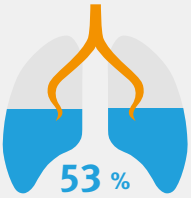
18 – 19 Jahre
Median FEV1 %



30 – 34 Jahre
Median FEV1 %



45 – 49 Jahre
Median FEV1 %



Lungentransplantationen

2019:

35

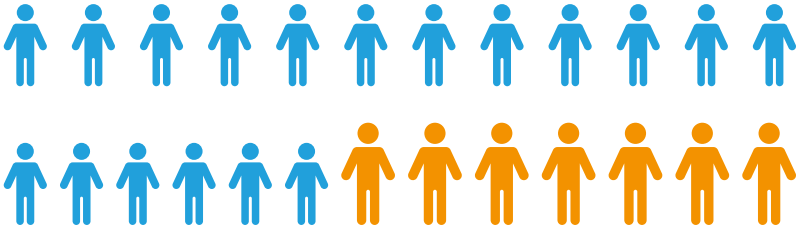
2016: 36

2017: 32

Anteil der erwachsenen Patienten 1995 im Vergleich zu 2019

Kinder & Jugendliche < 18 Jahre | Erwachsene ≥ 18 Jahre

1995 72 % | 28 %



2496 Patienten

2019 42 % | 58 %

6340 Patienten

4. Karte der teilnehmenden CF-Einrichtungen

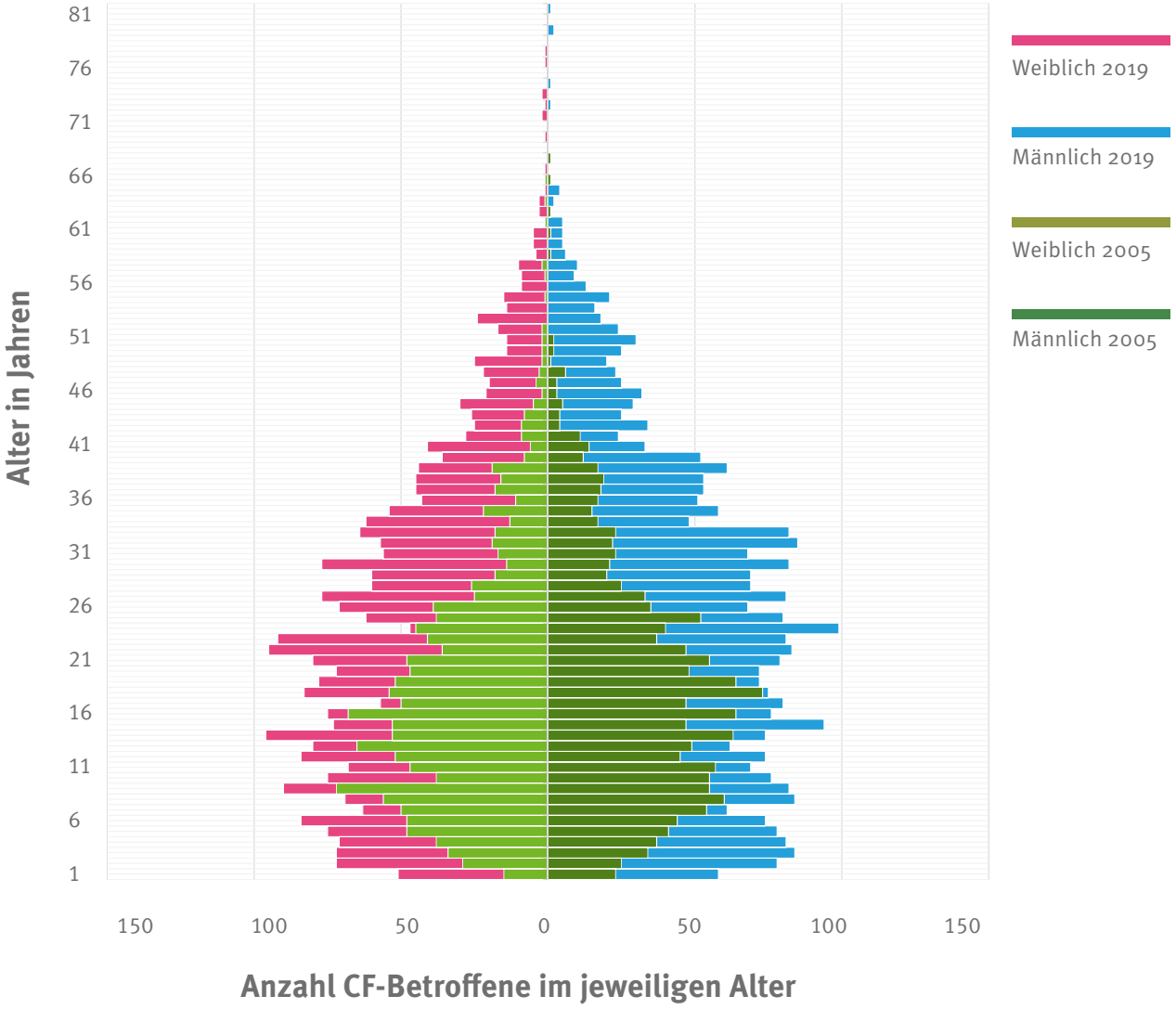
CF-Einrichtungen online in Ihrer Nähe finden:

www.muko.info/adressen

Die Karte zeigt alle am Register teilnehmenden CF-Einrichtungen.
Schreiben Sie uns, wenn Ihre Einrichtung nicht vertreten ist: mburkhart@muko.info

5. Auswertungen

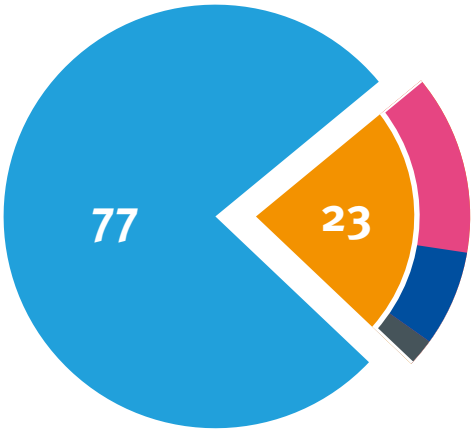
5.1 Altersverteilung Menschen mit Mukoviszidose im Vergleich 2005 zu 2019



Wie ist die Grafik zu lesen?
Die Grafik zeigt einen Altersvergleich und die Anzahl der im Register dokumentierten CF-Betroffenen zwischen 2005 und 2019. Die Zahlen für 2005 werden für weibliche Patienten mit einem hellgrünen Balken und für männliche Patienten mit einem dunkelgrünen Balken dargestellt. Die Zahlen für 2019 werden für weibliche Patienten mit einem rosa Balken und für männliche Patienten mit einem blauen Balken dargestellt.

Was heißt das?
Die Anzahl und das Alter der im Register dokumentierten Patienten ist in den vergangenen 14 Jahren stetig angestiegen. Die rosa und blau eingefärbten Balken zeigen, dass es immer mehr CF-Betroffene in der Altersgruppe über 25 Jahre gibt. Auf der folgenden Seite sind die Zahlen mit Prozentwerten aufbereitet.

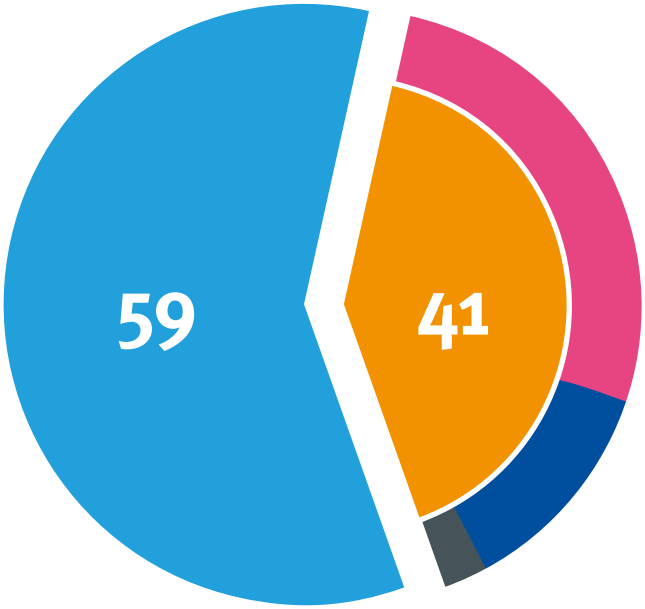
DETAIL: Altersverteilung Menschen mit Mukoviszidose im Vergleich 2005 zu 2019



2005

≤ 24 Jahre: 77 %
≥ 25 Jahre: 23 %
davon
25 – 34 Jahre: 15 %
35 – 49 Jahre: 7 %
≥ 50 Jahre: 1 %

Der älteste im Register 2005 erfasste CF-Betroffene war 67 Jahre alt.



2019

≤ 24 Jahre: 59 %
≥ 25 Jahre: 41 %
davon
25 – 34 Jahre: 21 %
35 – 49 Jahre: 16 %
≥ 50 Jahre: 5 %

Der älteste im Register 2019 erfasste CF-Betroffene ist 81 Jahre alt.

Wie ist die Grafik zu lesen?
Die Grafiken zeigen, wie sich die Altersstruktur der CF-Betroffenen in den vergangenen 14 Jahren verändert hat. Die blauen Stücke des Kuchendiagramms zeigen den Anteil der Betroffenen, die im jeweiligen Jahr unter 25 Jahre alt waren. Zum Beispiel waren 2005 77 % aller CF-Betroffenen unter 25 Jahre alt. 2019 waren hingegen 59 % aller CF-Betroffenen unter 25 Jahre alt. Die orangenen Stücke zeigen alle CF-Betroffenen, die im jeweiligen Jahr 25 Jahre alt oder älter waren. In diesem Tortenstück sind bereits die Patienten enthalten, die 25 – 34 Jahre, 35 – 49 Jahre oder älter waren. Zum Beispiel liegt der Anteil der Betroffenen die 2019 zwischen 35 – 49 Jahre alt waren bei 16 %. 2005 waren nur 7 % der Betroffenen zwischen 35 – 49 Jahre alt waren.

Was bedeutet das für mich?
Die Auswertungen aus dem Register zeigen, dass der Anteil der erwachsenen und immer älter werdenden CF-Betroffenen in den vergangenen Jahren zugenommen hat. Die durchschnittliche Lebenserwartung neudiagnostizierter Kinder liegt heute bei 53 Jahren und somit deutlich höher als noch vor 10 oder 20 Jahren. Ermöglicht wird dies durch eine immer frühere Diagnosestellung (z. B. Neugeborenenscreening) und fortschrittliche Therapiemöglichkeiten.

5.2 Altersentwicklung

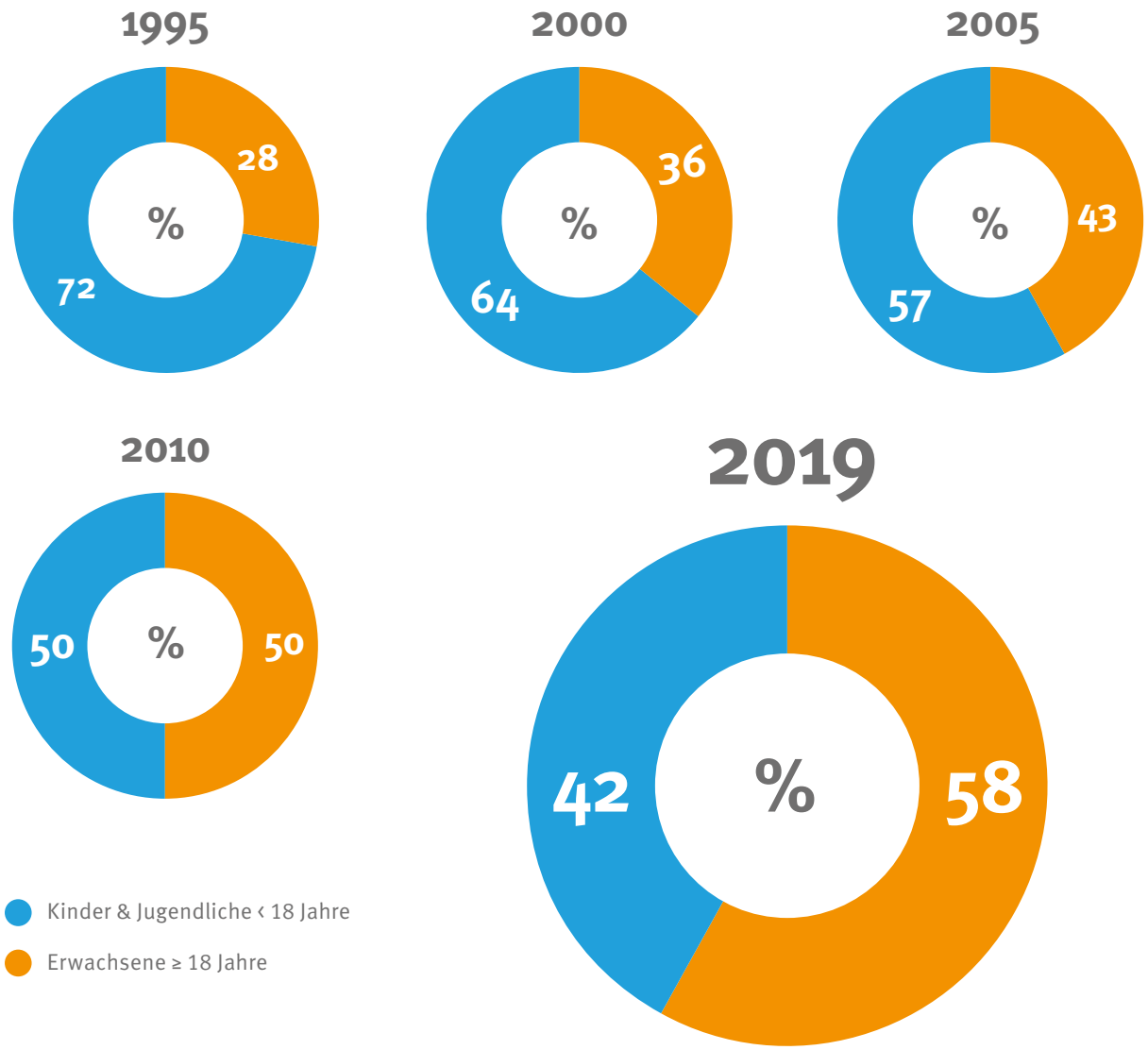
Wie sind die Grafiken zu lesen?
Die Grafiken zeigen, wie sich der Anteil der Erwachsenen, im Vergleich zum Anteil der Kinder, in den vergangenen 24 Jahren verändert hat. Die blauen Bereiche zeigen dabei den Anteil der Betroffenen unter 18 Jahren (Kinder), die orangenen Bereiche den Anteil der Patienten, die 18 Jahre alt oder älter sind (Erwachsene).

Als Beispiel nehmen wir das Jahr 1995:
Hier waren nur 28 % der Betroffenen 18 Jahre alt oder älter.
2019 sind bereits über 58 % der CF-Betroffenen 18 Jahre alt oder älter.

Das Alter
Im Berichtsband wird an vielen Stellen zwischen Kindern und Erwachsenen unterschieden.

Kinder
zwischen 0 – 17 Jahren
(< 18 Jahre alt)

Erwachsene
zwischen 18 – 100 Jahren
(≥ 18 Jahre alt)

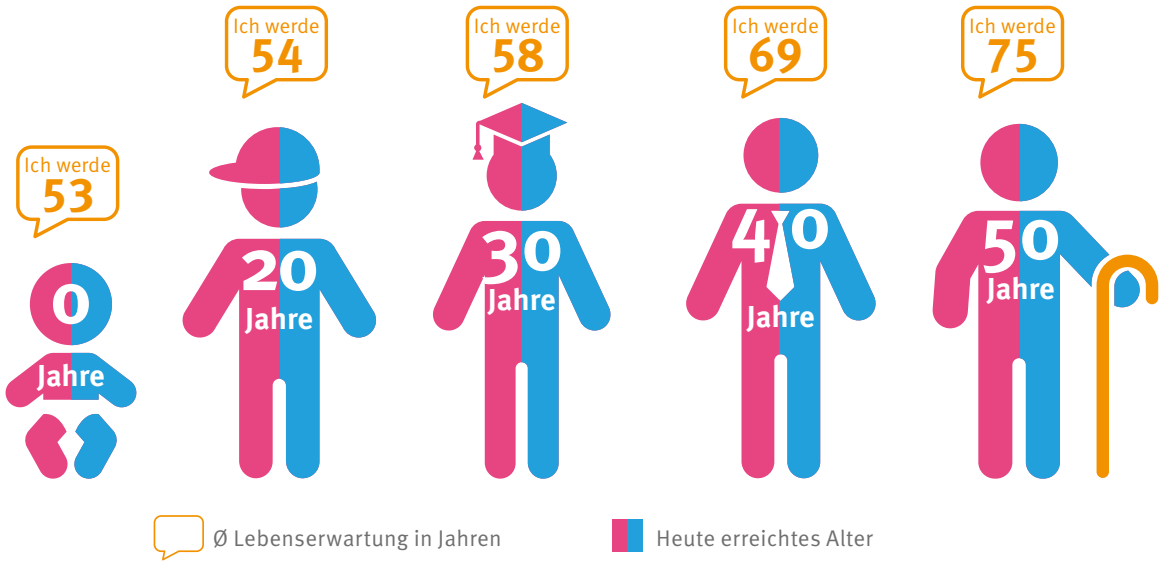


Was bedeutet das für mich?
Der Anteil der erwachsenen Patienten nimmt seit Jahren stetig zu. Die Kinderkrankheit Mukoviszidose wird „erwachsen“ – und damit zu einer chronischen Erkrankung, die das Erwachsenenleben mit vielfältigen Symptomen begleitet und in jedem Alter ihre altersspezifischen Herausforderungen hat.

5.3 Lebenserwartung

Lebenserwartung – was heißt das genau und wie wird sie berechnet?
Die Lebenserwartung ist die im Durchschnitt zu erwartende Zeitspanne, die einem Menschen ab einem gegebenen Zeitpunkt bis zu seinem Tod verbleibt, wobei bestimmte Annahmen über die Sterberaten zugrunde gelegt werden. Diese werden in der Regel mit Hilfe der beobachteten Sterbehäufigkeiten der Vergangenheit und mit Modellannahmen für deren zukünftige Entwicklung berechnet. Grundsätzlich kann der Zeitpunkt, ab dem die restliche Lebenserwartung ermittelt werden soll, beliebig gewählt werden.

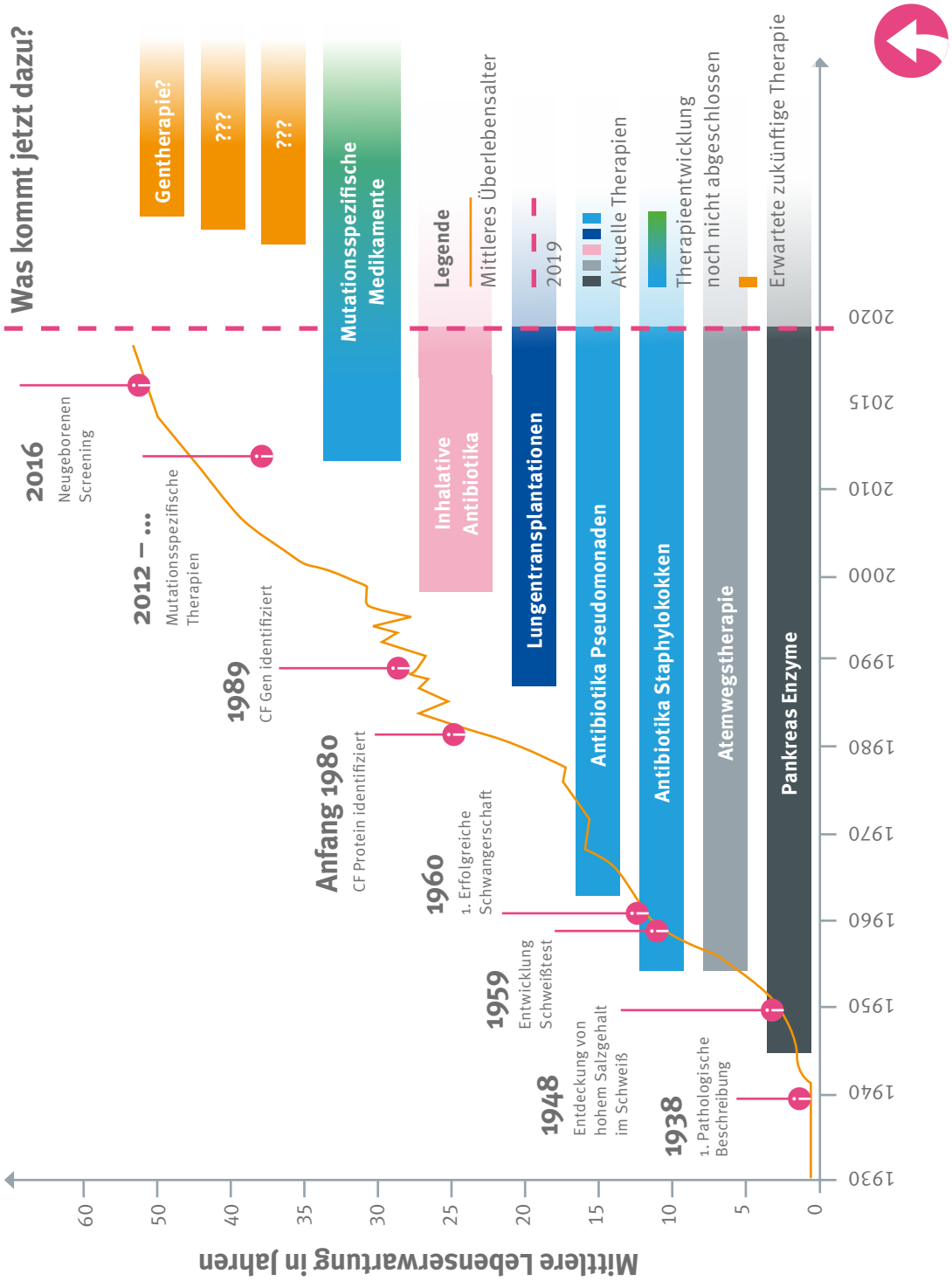
Zum Vergleich: Lebenserwartung der deutschen Gesamtbevölkerung 2017
In Deutschland betrug im Jahr 2017 die durchschnittliche Lebenserwartung neugeborener Jungenrund 79 Jahre. Die entsprechende Zahl für neugeborene Mädchen lautete rund 84 Jahre. Durchschnittliche bzw. mediane Lebenserwartung bedeutet, dass die eine Hälfte der Bevölkerung dieses Alter überschreitet, während die andere Hälfte es nicht erreicht. Die so berechnete durchschnittliche Lebenserwartung ist eine ungenaue Prognose, die im Wesentlichen auf den vergangenen Sterberaten beruht und den gegenwärtigen Trend fortführt.



Wie ist die Grafik zu lesen?
Die Grafik zeigt, wie hoch die durchschnittliche Lebenserwartung eines Menschen mit Mukoviszidose abhängig von seinem aktuellen Alter ist. Das bereits erreichte Alter steht in der Figur, die mittlere Lebenserwartung in der orangen Sprechblase über dem Kopf. Für ein 2019 neugeborenes Kind (Alter = 0 Jahre) mit Mukoviszidose liegt die durchschnittliche Lebenserwartung bei 53 Jahren. Für einen heute 30 Jahre alten Mukoviszidosebetroffenen liegt die durchschnittliche Lebenserwartung bei 58 Jahren. Es erscheint paradox, dass ein älterer Patient eine höhere Lebenserwartung hat als ein Baby, aber mit zunehmendem Alter steigt die Lebenserwartung tatsächlich an, weil die betroffenen Patienten, das für Mukoviszidose kritische Alter zwischen 20 – 30 Jahren „überlebt“ haben. Gründe hierfür können eine hohe Therapietreue, neue Medikamente oder auch ein milder Verlauf der Mukoviszidose sein.

Was bedeutet das für mich?
Bei der Lebenserwartung handelt es sich immer nur um eine Prognose, d. h. niemand weiß, wie Umwelteinflüsse oder Entwicklungen im Bereich der Therapie Einfluss auf die Lebenserwartungen nehmen werden. Die vorliegende Prognose basiert auf den Daten der in den letzten Jahren in das Mukoviszidose-Register dokumentierten verstorbenen Patienten und deren Überlebensalter. In den vergangenen Jahren ist die Lebenserwartung der Patienten sukzessive gestiegen.

5.4 Entwicklung der Lebenserwartung



Wie sind die Grafiken zu lesen?

Die Grafik zeigt, wie sich die mittlere Lebenserwartung bei Menschen mit Mukoviszidose in den letzten Jahrzehnten entwickelt hat. Seit der ersten pathologischen Beschreibung der Mukoviszidose im Jahr 1930, ist ein stetiger Anstieg der Lebenserwartung zu erkennen. Dies ist vor allem der Forschung im Bereich der Mukoviszidose zu verdanken, die durch immer neue Erkenntnisse, neuartige Therapieansätze für Menschen mit Mukoviszidose ermöglicht.

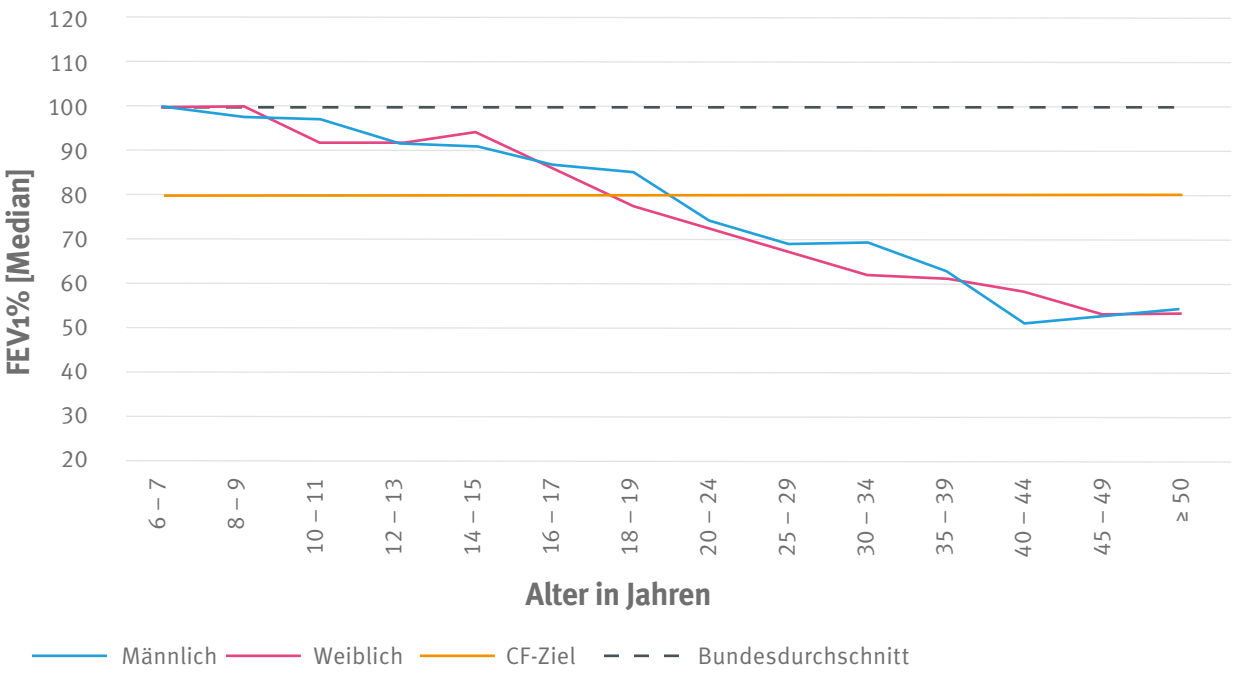
5.5 Lungenfunktion

Wofür steht FEV1?
Der FEV1 ist einer der Werte, die bei der Lungenfunktionsmessung erhoben werden. Er beschreibt die Menge an Luft, die eine Person nach einem tiefen Atemzug innerhalb der ersten Sekunde ausatmet.

Wofür steht der Median?
Der Median (Zentralwert) einer Auflistung von Zahlenwerten ist der Wert, der an der mittleren (zentralen) Stelle steht, wenn man die Werte der Größe nach sortiert.
Beispiel: 0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 100, = Median ist die 5.

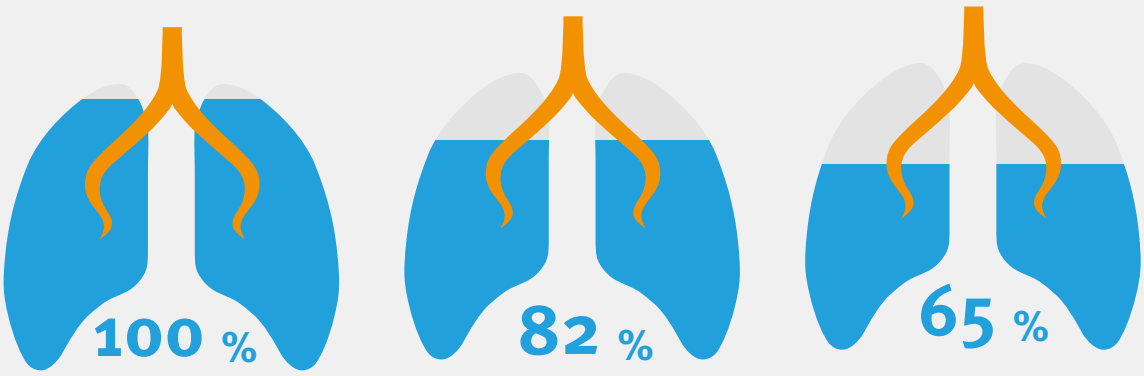
Der Median teilt damit einen Datensatz so in zwei gleich große Hälften, dass die Werte der einen Hälfte kleiner und die Werte der anderen Hälfte größer sind als der Median. Der Median reagiert deshalb weniger empfindlich auf „Ausreißer", also stark abweichende Werte, als der Durchschnitt.

Wofür steht der FEV1%?
Der FEV1% ist der prozentuale Wert des durchschnittlichen FEV1, den gesunde Menschen des gleichen Alters, Geschlechts und Länge/Gewicht erreichen. Damit kann der individuelle FEV1% oberhalb von 100 % liegen. Der FEV1% kann Werte von über 140 % erreichen.
Beispiel: 25 %, 56 %, 77 %, 89 %, 95 %, 101 %, 110 %, 115 %, 128 % Median FEV1% liegt in diesem Beispiel bei 95 %.



Wie ist die Grafik zu lesen?
Die Grafik zeigt, wie sich der FEV1% in den dargestellten Altersgruppen für Mädchen und Jungen bzw. Frauen und Männer entwickelt. Hierbei ist es wichtig zu verstehen, dass die 100 % (gestrichelte Linie = Median der Gesamtbevölkerung) den durchschnittlichen FEV1% der „gesunden" Gesamtbevölkerung in dieser Altersgruppe darstellt, d.h. die Hälfte der Bevölkerung liegt oberhalb dieser Linie, die andere Hälfte darunter. Das Gleiche gilt für die blaue und rosa Linie (Median männliche/weibliche Patienten), die eine Hälfte der Patienten liegt oberhalb dieser Linie, die andere Hälfte darunter. Die orangene „Ziellinie" markiert eine symbolische Grenze, unter die der FEV1% nicht fallen sollte.

Lungenfunktion



6 – 7 Jahre
Median FEV1 %

Im Alter zwischen 6 und 7 Jahren liegt der Median des FEV1% der CF-Betroffenen bei ungefähr 100 % und entspricht hiermit dem Durchschnittswert der Gesamtbevölkerung.

18 – 19 Jahre
Median FEV1 %

Ab 11 Jahren nimmt der Median des FEV1% der CF-Betroffenen ab und liegt im Alter von 18 – 19 Jahren bei 82 % und somit bereits ca. 20 % unter dem Durchschnittswert der Gesamtbevölkerung.

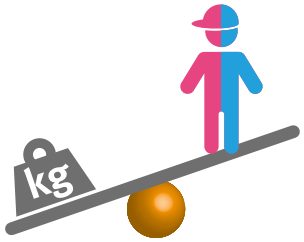
30 – 34 Jahre
Median FEV1 %

Ab 18 Jahren verschlechtert sich der Median des FEV1% der CF-Betroffenen weiter und stabilisiert sich erst ab ca. 30 Jahren bei ca. 65 %. Das heißt: In diesem Alter liegt der durchschnittliche FEV1% bereits 35 % unter dem Durchschnittswert der Gesamtbevölkerung.

Was bedeutet das für mich?
Es ist sehr wichtig, die Therapiemöglichkeiten (Medikamente, Sport & Physiotherapie) gerade zu Beginn der Pubertät vollumfänglich auszuschöpfen und konsequent zu verfolgen. Verlorene FEV1% Werte sind nur in sehr geringem Umfang wieder herstellbar und begleiten die Betroffenen ein Leben lang. Je besser der FEV1%, desto leistungsfähiger ist der CF-Betroffene.

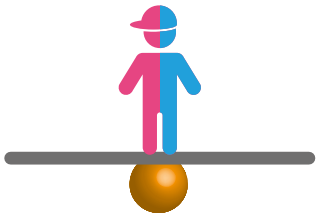
5.6 Ernährungsstatus

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren



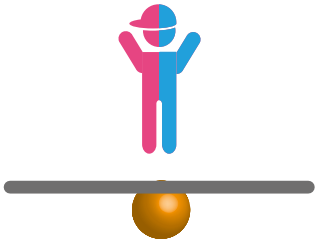
Untergewicht: ≤ 10 P.

15 % 18 %



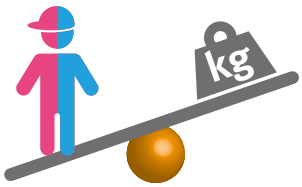
Normalgewicht: 10 – 49 P.

52 % 52 %



Optimalgewicht: 50 – 89 P.

30 % 27 %



Übergewicht: ≥ 90 P.

3 % 4 %

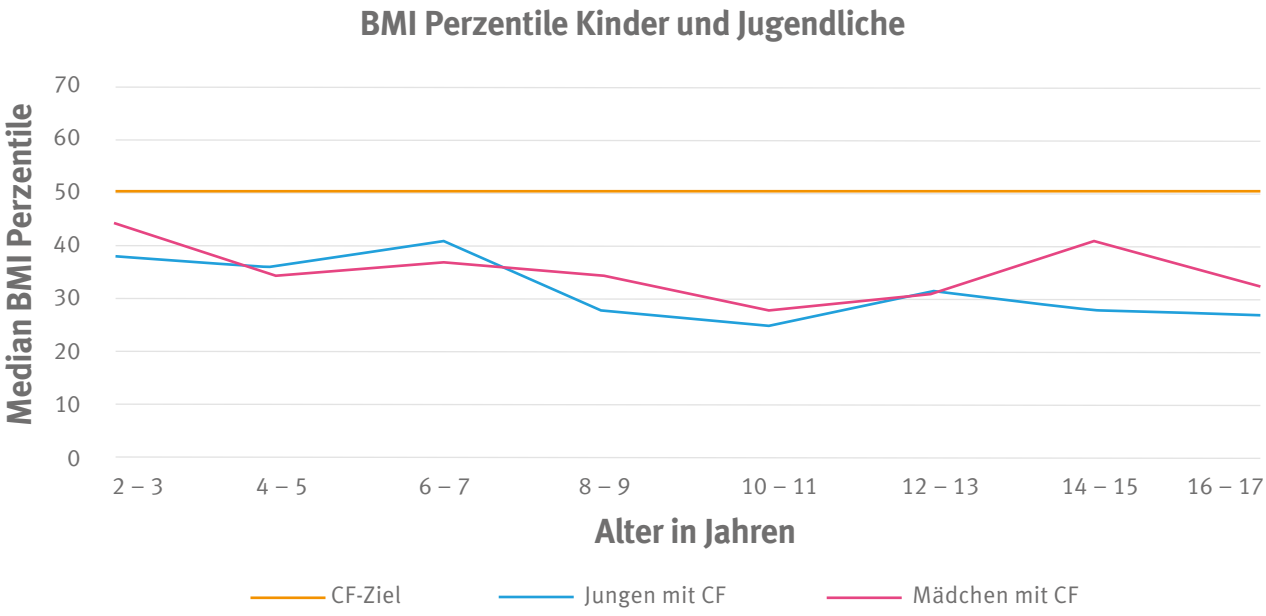
Was sind BMI-Perzentile?
BMI-Perzentile vergleichen den BMI-Wert eines Kindes mit dem BMI aller anderen Kinder in Deutschland im gleichen Alter und mit dem gleichen Geschlecht. Ein BMI auf dem 50.ten Perzentil bedeutet, dass die Hälfte der Kinder im gleichen Alter und mit dem gleichen Geschlecht einen höheren BMI hat und die andere Hälfte einen niedrigeren.

Das 50.te Perzentil entspricht demnach dem Median (vgl. Definition auf Seite 18) der gesunden Gesamtbevölkerung. Die Perzentilkurven finden Sie zum Beispiel in den gelben U-Heften Ihrer Kinder auf der letzten Seite.

Ein BMI auf oder unterhalb des 10.te Perzentils bedeutet, dass 90 % der Kinder im gleichen Alter und mit dem gleichen Geschlecht einen höheren BMI haben.

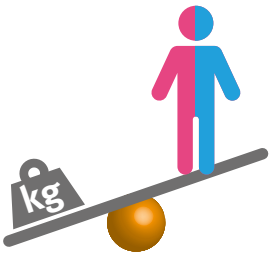
Wie sind die Grafiken zu lesen?
Die kleinen Grafiken oben zeigen, wie die BMI-Perzentile für Jungen und Mädchen bis zum 17. Lebensjahr verteilt sind. 2019 sind 52 % der Mädchen und Jungen normalgewichtig. Ihr Gewicht liegt im Bereich der 10. – 49. Perzentilkurve. 30 % der Mädchen und 27 % der Jungen erreichen ein für Mukoviszidose Patienten optimales Gewicht. Ihr Gewicht ist leicht überdurchschnittlich und liegt im Bereich der 50. – 89. Perzentilkurve. 15 % aller Mädchen und 18 % aller Jungen sind untergewichtig. Ihr Gewicht liegt unterhalb der 10. Perzentilkurve.

Was bedeutet das für mich?
CF-Betroffene im Kindesalter haben ein unterdurchschnittliches Gewicht. Enzyme und hochkalorische Ernährung tragen zwar dazu bei, dass sich das Gewicht stabilisiert und sogar verbessert wird, dennoch haben Kinder mit CF häufig eine nicht zufriedenstellende Gewichtsentwicklung. Studien zeigen, dass CF-Betroffene mit höherem Gewicht auch weniger anfällig für Infekte sind und eine bessere Lungenfunktion besitzen.



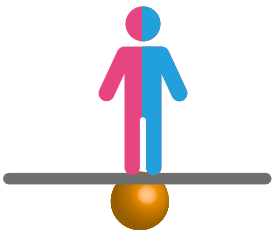
Wie ist die Grafik zu lesen?
Die Grafik zeigt die durchschnittlichen BMI Perzentile aller im Register dokumentierten Kinder und Jugendliche als Median. Was bedeutet das konkret? Zum Beispiel liegen 50 % aller bei Jungen dokumentierten BMI-Perzentile oberhalb der blauen Linie und 50 % darunter. Sie teilt somit die Gruppe der dokumentierten Jungen mit CF in zwei gleich große Gruppen. Das gleiche gilt für die rosa Linie, die alle Mädchen mit CF repräsentiert.
Die orangene Linie auf der 50.ten Perzentile ist das „CF-Ziel“. Ab hier befinden sich die Kinder und Jugendlichen in einem für CF-Betroffene optimalen Gewichtsbereich.

Erwachsene ab 18 Jahren



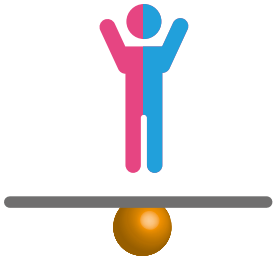
Untergewicht:
BMI ≤ 18,5 kg/m²

17 % 12 %



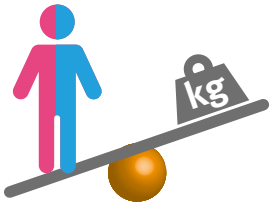
Normalgewicht:
Männer: 18,5 – 22,9 kg/m²
Frauen: 18,5 – 21,9 kg/m²

52 % 51 %



Optimalgewicht:
Männer 23,0 – 24,9 kg/m²
Frauen 22,0 – 24,9 kg/m²;

21 % 18 %



Übergewicht:
BMI ≥ 25 kg/m².

10 % 19 %

Wie sind die Grafiken zu lesen?
2019 sind 52 % der Frauen und 51 % der Männer normalgewichtig. (Männer: 18,5 – 22,9 kg/m², Frauen 18,5 – 21,9 kg/m²). 21 % der Frauen und 18 % der Männern erreichen ein für Mukoviszidose Patienten optimales Gewicht. Ihr Gewicht ist leicht überdurchschnittlich und liegt innerhalb des geschlechterspezifischen Optimalgewichts (Männer: 23,0 – 24,9 kg/m², Frauen: 22,0 – 24,9 kg/m²). 17 % aller Frauen und 12 % aller Männer sind untergewichtig. (Männer/Frauen <= 18,5 kg/m²).

Was bedeutet das für mich?

CF-Betroffene im Erwachsenenalter sind in der Mehrzahl normalgewichtig. Jedoch sind auch in diesem Lebensalter 17 % der Frauen und 12 % der Männer untergewichtig. Weiterhin erreichen nur 21 % der Frauen und 18 % der Männer das für CF-Betroffene Optimalgewicht. Studien zeigen, dass CF-Betroffene mit höherem Gewicht auch weniger anfällig für Infekte sind und eine bessere Lungenfunktion besitzen.

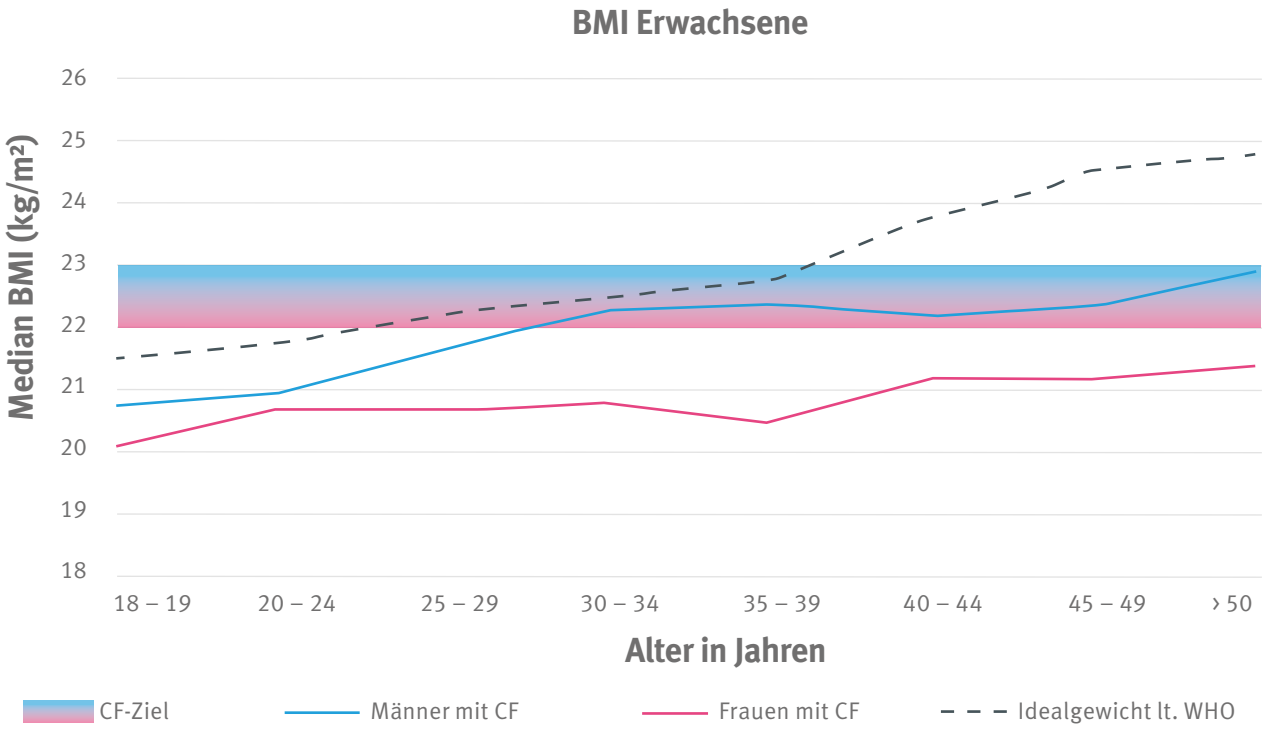
Was ist der BMI?

Der Body-Mass-Index ist ein Messwert, der genutzt wird, um zu beurteilen, ob ein gesundes Verhältnis zwischen Gewicht und Körpergröße besteht.

Der BMI basiert auf dem Körpergewicht und der Körpergröße eines Menschen.

$$\textbf{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

Den eigenen BMI berechnen? www.bmi-rechner.net



Wie ist die Grafik zu lesen?

Die Grafik zeigt den durchschnittlichen BMI aller im Register dokumentierten Erwachsenen als Median. Was bedeutet das konkret? Zum Beispiel liegen 50 % aller bei Frauen dokumentierten BMI Werte oberhalb der rosa Linie und 50 % darunter. Sie teilt somit die Gruppe der dokumentierten Frauen mit CF in zwei gleich große Gruppen. Das Gleiche gilt für die blaue Linie, die alle Männer mit CF repräsentiert.

Der Farbverlauf-Bereich ist das „CF-Ziel“. Für Frauen liegt er bei einem BMI von 22 kg/m² und für Männer bei 23 kg/m². Ab hier befinden sich Erwachsene in einem für CF-Betroffene optimalen Gewichtsbereich.

Die grau gestrichelte Linie zeigt das altersabhängige Idealgewicht laut der Weltgesundheitsorgansiation (WHO).

5.7 Lungeninfektionen

Welche Mikroorganismen können der Lunge von CF-Betroffenen gefährlich werden?

Keime

Keim ist ein Sammelbegriff für eine bestimmte Gruppe von Krankheitserregern. Dazu gehören z. B. die Bakterien und Pilze, die selbst Lebewesen sind, aber auch die Viren, die zwar nicht selbstständig leben können, aber einige grundlegende Fähigkeiten von Lebewesen besitzen. Die fehlenden Eigenschaften „leihen“ sie sich von ihrem Wirt, der dadurch krank wird.

Bakterien

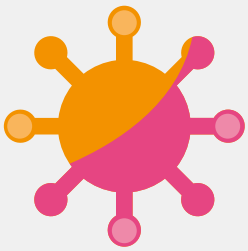
Bakterielle Krankheitserreger, die bei Mukoviszidose häufig gesundheitliche Probleme verursachen, sind Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus und Pseudomonas aeruginosa.
Auch andere Bakterien wie Nicht Tuberkulöse Mykobakterien (NTM), Burkholderia cepacia und noch einige weitere kommen bei Mukoviszidose in der Lunge vor, aber seltener als die drei erstgenannten.

» **Gegen bakterielle Krankheitserreger kann man Antibiotika einsetzen.**

Pilze

Der Pilz, der bei Mukoviszidose am häufigsten Probleme bereitet, ist der Aspergillus. Andere sind wesentlich seltener oder weniger problematisch.

» **Gegen Pilze, die krank machen, kann man Antimykotika einsetzen.**



Viren

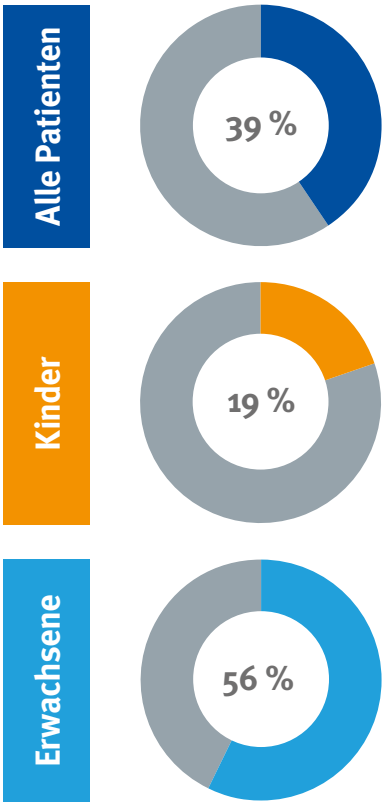
Viren, die die Atemwege befallen, können bei Menschen mit Mukoviszidose viel größere Schäden verursachen als bei Menschen ohne diese Erkrankung. Das gilt schon für die ganz normalen Erkältungsviren, besonders aber für das Grippevirus.

» **Es gibt nur wenige Medikamente gegen Viren.**
Ihre Wirksamkeit ist nicht sehr hoch, das Nebenwirkungsrisiko groß.

Impfung

Gegen manche bakterielle und virale Krankheitserreger kann man sich impfen lassen. Der Impfschutz verhindert den Ausbruch der Erkrankung oder lässt sie milder verlaufen. Wenn Impfstoffe verfügbar sind, sollte man sie nutzen.

Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa*

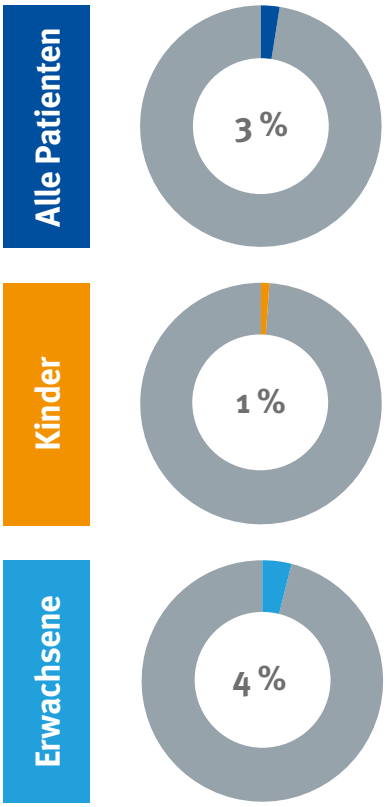


Wie sind die Grafiken zu lesen?
39 % aller CF-Betroffenen haben mind. einmal jährlich einen Nachweis einer *Pseudomonas aeruginosa* Infektion der unteren Atemwege. Es sind 19 % der Kinder und 56 % der Erwachsenen betroffen. Positiv ist zu bewerten, dass die Häufigkeit der Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* in den vergangenen Jahren insgesamt leicht rückläufig ist. Eine chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* hatten 2019 insgesamt 34 % der CF-Betroffenen. Es sind 10 % der Kinder und 53 % der Erwachsenen betroffen.

Was ist *Pseudomonas aeruginosa?*
Pseudomonas aeruginosa ist ein Bakterium, das in der Natur weit verbreitet ist und besonders in stehendem Wasser (Oberflächengewässer, Waschbecken, Duschen, Toiletten, etc.) vorkommt. In der Hygiene gilt es daher als bedeutender Keim, der für Patienten mit Mukoviszidose eine Gefahr für die Infektion der unteren Atemwege darstellt.

Kurzüberblick
- Häufigste Ursache einer Atemwegsinfektion
- Häufig verbunden mit einem Rückgang der Lungenfunktion
- 10 % der Bakterienstämme sind multiresistent gegen Medikamente

Infektionen mit *Burkholderia cepacia*

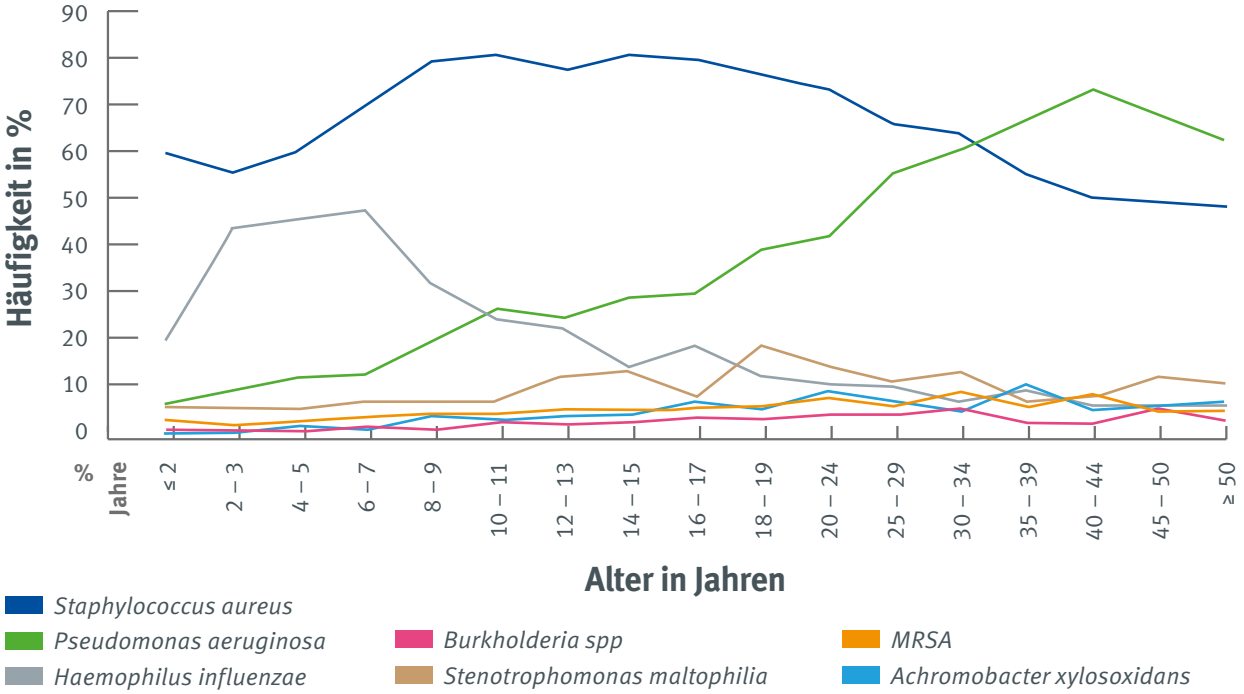


Wie sind die Grafiken zu lesen?
3 % aller CF-Betroffenen haben mindestens einmal jährlich einen Nachweis einer *Burkholderia cepacia* Infektion der unteren Atemwege. Es sind 1 % der Kinder und 4 % der Erwachsenen betroffen. Positiv ist zu bewerten, dass Infektionen mit *Burkholderia cepacia* nur sehr selten auftreten. Eine chronische Infektion mit *Burkholderia cepacia* hatten 2019 insgesamt 2 % der CF-Betroffenen. Es sind < 1 % der Kinder und 3 % der Erwachsenen betroffen.

Was ist *Burkholderia cepacia?*
Burkholderia cepacia findet sich typischerweise im Grundwasser und Erdboden und kann auch über längere Zeiträume hinweg in feuchter Umgebung überleben. Für Patienten mit Mukoviszidose ist er wegen seiner hohen Antibiotikaresistenz ein gefährlicher Keim. Eine Infektion mit *Burkholderia cepacia* kann zu einer schnellen Abnahme der Lungenfunktion führen.

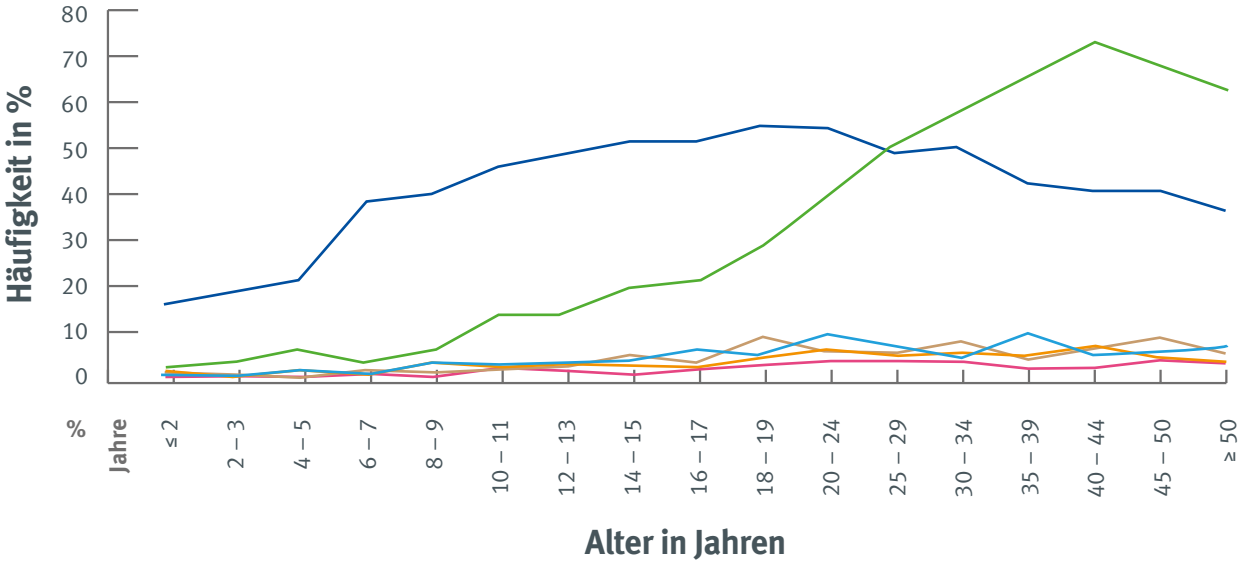
Kurzüberblick
- Betrifft nur einen geringen Anteil von CF-Betroffenen
- Kann zu einer schnellen Abnahme der Lungenfunktion führen
- Häufig multiresistent gegen Medikamente

Lungeninfektionen mindestens einmal jährlicher Nachweis



Staphylococcus aureus
Pseudomonas aeruginosa
Haemophilus influenzae
Burkholderia spp
Stenotrophomonas maltophilia
MRSA
Achromobacter xylosoxidans

Lungeninfektionen chronisch

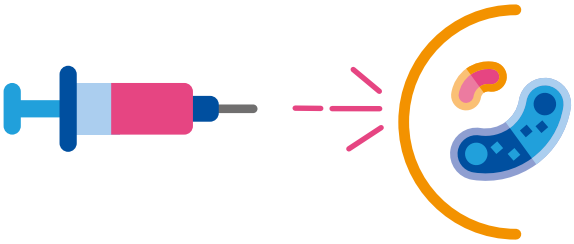


Staphylococcus aureus
Pseudomonas aeruginosa
Burkholderia spp
Stenotrophomonas maltophilia
MRSA
Achromobacter xylosoxidans

Wie sind die Grafiken zu lesen?

Die Grafiken zeigen, wie häufig die dargestellten Bakterien eine Infektion der Lunge im Jahr 2019 verursachten. Die obere Grafik zeigt den Anteil aller CF-Betroffenen mit einem einmaligen Nachweis des jeweiligen Bakteriums. Die untere Grafik zeigt den Anteil der CF-Betroffenen mit einer chronischen Lungeninfektion (mind. 3 positive Nachweise im Kalenderjahr).

5.8 Exkurs zur Resistenz



Vor allem bei der antibiotischen Therapie gegen Bakterien tritt oft das Problem der Resistenz auf. Resistent ist dabei nicht der Mensch, sondern es sind einige oder viele der jeweils vorhandenen Bakterien, die den Angriff eines bestimmten Antibiotikums abwehren und deshalb überleben können.

Manche Bakterien besitzen diese Fähigkeit dauerhaft und damit auch schon, bevor sie sich im Menschen ansiedeln. Resistenzen können aber auch durch Mutationen in den Genen eines Bakteriums neu entstehen. Außerdem können Bakterien die Resistenz gegen bestimmte Antibiotika vererben und auch auf andere Bakterien übertragen.
Um gegen eine bakteriell verursachte Krankheit ein geeignetes Antibiotikum zu finden, wird im mikrobiologischen Labor an einem Abstrich getestet, welche Bakterien vorhanden sind und welche Resistenzen sie zeigen. Daraus ergibt sich meistens eine gewisse Anzahl wirksamer Antibiotika zur Auswahl.

Manchmal sind Bakterien aber gegen die meisten der üblichen Antibiotika resistent. Man nennt sie dann multiresistent. Dafür stehen nur noch wenige wirksame Antibiotika zur Verfügung, die auch als Reserveantibiotika bezeichnet werden und möglichst nicht für einfacher behandelbare Infektionen benutzt werden sollten.

Der denkbare Fall, dass es gar keine wirksamen Antibiotika für bestimmte Bakterien gibt, ist extrem selten. Bei fortgesetzter unkontrollierter Antibiotikafreisetzung in die Umwelt könnte das allerdings in Zukunft häufiger eintreten.

In der Behandlung der chronischen Lungeninfektion mit Pseudomonas aeruginosa bei Mukoviszidose ist eine Besonderheit zu berücksichtigen. Die Welt dieser Bakterien, die dort in größeren Kolonien gemeinsam leben, ist sehr vielfältig, so dass die Resistenztestung keine zuverlässigen Ergebnisse liefern kann, die für die vorhandenen Pseudomonas aeruginosa-Bakterien insgesamt gelten könnten. Außerdem hat sich gezeigt, dass die Behandlungsergebnisse bei Verwendung eines Antibiotikums, auf das nach der Resistenztestung die Bakterien resistent sein sollten, genauso gut waren wie bei einem Antibiotikum, das nach der Resistenztestung wirksam sein sollte. Insofern ist es die Aufgabe des Arztes, ein für den individuellen Patienten sinnvolles Antibiotikum auszuwählen, und dabei nicht (nur) das Ergebnis der Resistenztestung zu berücksichtigen.

3- und 4-MRGN sind definierte Resistenzkategorien, die nicht speziell abgestimmt sind auf die besonderen Verhältnisse der Pseudomonas aeruginosa-infizierten Lunge von Mukoviszidose-Patienten. Das gilt sowohl für die Abgrenzung der beiden Kategorien voneinander als auch für die Behandlungsmöglichkeiten und den Behandlungserfolg.
Insofern ist eine solche Klassifizierung in erster Linie ein Hinweis auf eine fortgeschrittene Lungenerkrankung.
Andererseits machen multiresistente Bakterien besondere hygienische Vorkehrungen in den Behandlungseinrichtungen erforderlich. Eine Übertragung von multiresistenten Pseudomonas aeruginosa Bakterien auf eine andere Person mit Mukoviszidose kann vorkommen und sollte nach Möglichkeit vermieden werden.

Sobald statistisch relevante Daten im Register vorliegen, werden diese im Berichtsband für Patienten ergänzt.

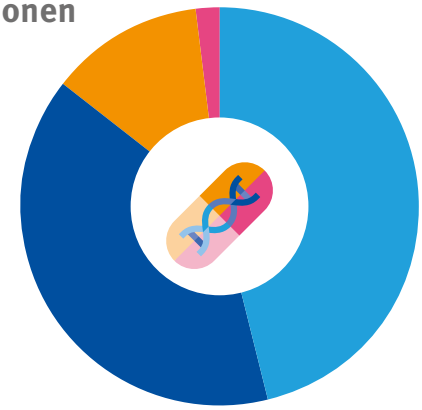
5.9 Genetik

Genotypisierung – Was ist das?
Eine wichtige Eigenschaft der genetischen Anlagen eines Menschen (des Genoms) ist seine Vielfalt: Neben Abschnitten, die bei allen Menschen gleiche Informationen enthalten, gibt es auch solche, die bei jedem Individuum verschieden sind. Keine zwei Personen haben identische Chromosomen (Ausnahme: eineiige Zwillinge). Untersucht man die vielfältigen Bereiche des Genoms, erhält man ein charakteristisches, nur für die untersuchte Person zutreffendes Muster, das einem individuellen Fingerabdruck entspricht. Man nennt diesen auch den genetischen Fingerabdruck eines Menschen. Die Erstellung eines genetischen Fingerabdrucks nennt man Genotypisierung. Bei der Bestimmung der CF-Mutation wird nicht das ganze Genom untersucht, sondern nur der Bereich des Genoms (CFTR-Gen), der bei der Mukoviszidose defekt ist.

Was bedeutet Homo- und Heterozygot?
Ursächlich für die Erkrankung mit CF sind zwei Mutationen, eine vererbt von der Mutter und eine vom Vater.
» **Homozygot:** Beide Mutation sind gleich
» **Heterozygot:** Beide Mutationen sind unterschiedlich

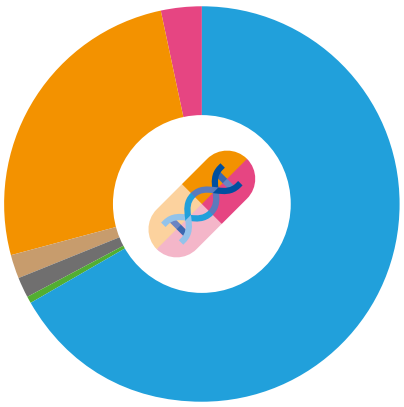
Warum ist die Genotypisierung wichtig?
Es ist wichtig, die eigene Mutation zu kennen, da sich die Medikamentenentwicklung zunehmend in Richtung mutationsspezifischer Therapien entwickelt.

Mutations-kombinationen



F508del homozygot: 45 %
F508del heterozygot: 40 %
Andere Mutationen: 13 %
Unbekannt/nicht identifiziert: 2 %

Häufigkeit Allele



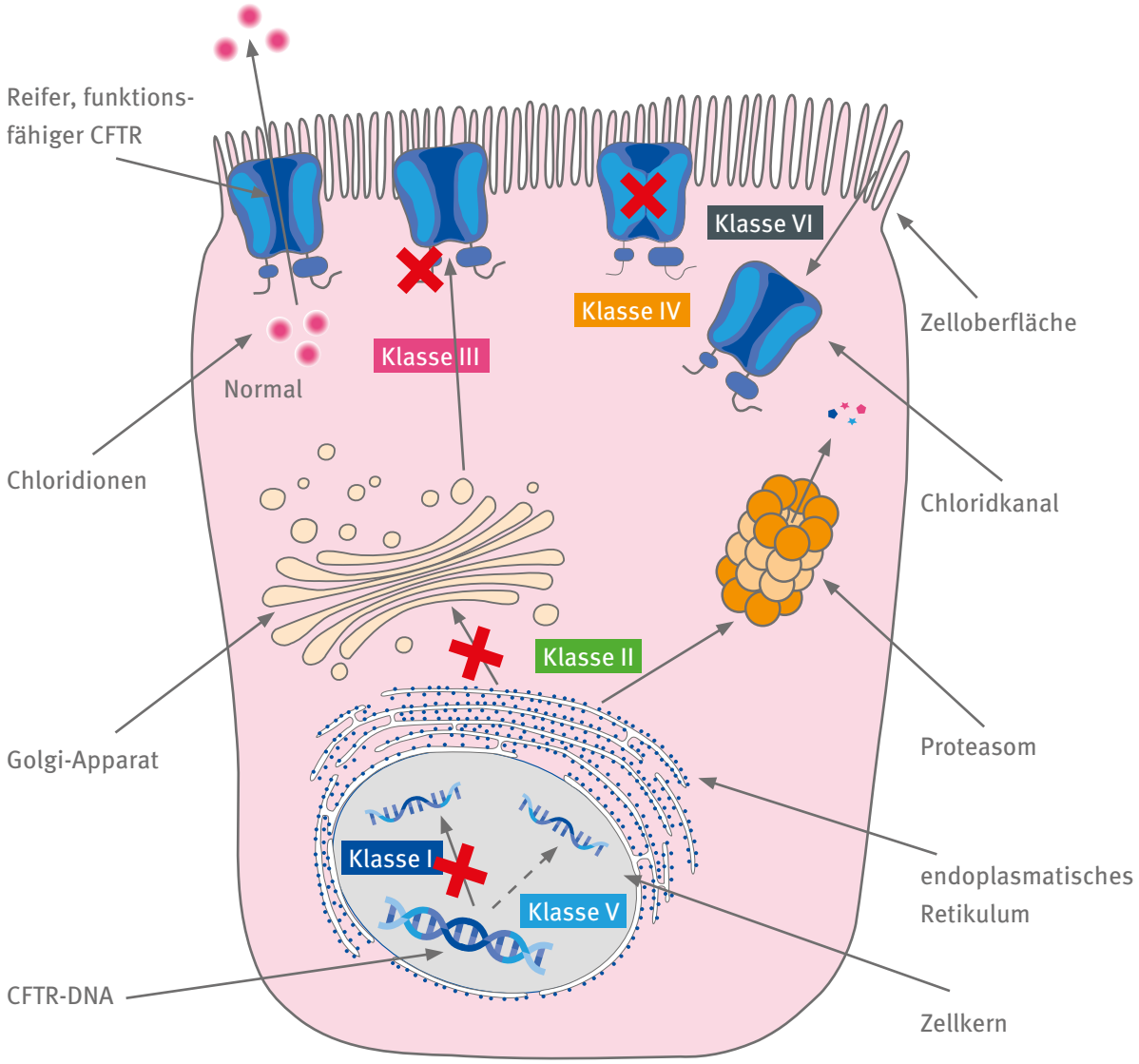
F508del: 66 %
R117H: < 1 %
G542X: 2 %
G551D: 2 %
Andere Mutation: 27 %
Unbekannt/nicht identifiziert: 3 %

Wie ist die Grafik zu lesen?
F508del ist die häufigste CF verursachende Mutation in Deutschland. 85 % der CF-Betroffenen sind Träger mindestens einer F508del Mutation. Davon sind 45 % F508del homozygot und 40 % sind F508del heterozygot. 13 % haben keinerlei F508del Mutation und bei 2 % ist die Mutation unbekannt/nicht identifiziert, bzw. die Genotypisierung wurde noch nicht durchgeführt.

Wie ist die Grafik zu lesen?
Die Grafik zeigt die Häufigkeit der unterschiedlichen Zustandsformen der Gene. Sie werden als Allele bezeichnet. Mit 66 % ist F508del die häufigste Mutation auf mindestens einem der zwei betroffenen Allele.

5.10 Mutationsklassen

Mutationen im CFTR-Gen – Was ist das?
Mukoviszidose wird durch Defekte im CFTR-Protein (CFTR= Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) verursacht. Die Defekte entstehen durch Mutationen im CFTR-Gen. Ein funktionsfähiges CFTR-Protein setzt sich auf der Zelloberfläche fest und dient als ein sogenannter Chlorid- oder CFTR-Kanal zum Abtransport von Chloridionen. Die fast 2000 Mutationen, die Mukoviszidose verursachen, lassen sich in sechs Klassen einteilen. Jede Klasse beschreibt unterschiedliche Vorgänge im Körper, die gleichermaßen zu einer Mukoviszidose Erkrankung führen. Mukoviszidose Betroffene mit CFTR-Mutationen der Klasse I bis III sind schwer betroffen und zeigen eine ausgeprägte Krankheitssymptomatik. Patienten mit CFTR-Mutationen der Klasse IV-VI sind meist nur mild betroffen und zeigen noch eine Rest-Funktion des CFTR-Proteins.



Urheber: Armin Kübelbeck, Lizenz: Namensnennung – Weitergabe unter gleichen Bedingungen 3.0 Unported (CC BY-SA 3.0)

Wie ist die Grafik zu lesen?
Die Grafik zeigt eine Zelle mit Ihrem Zellkern und dem darin befindlichen CFTR-Gen. Die Mutation des Gens führt entweder zu einer Veränderung der Menge der CFTR-Kanäle an der Zelloberfläche (Mutationsklasse I, II, V, VI) oder zu einer Veränderung der Funktion der CFTR-Kanäle auf der Zelloberfläche (Mutationsklasse III, IV). Z. B. erreicht in der Mutationsklasse I kein CFTR-Protein die Zelloberfläche. Ein Abtransport von Chloridionen kann nicht stattfinden.

Begriffsdefinitionen:

- Der **Golgi-Apparat** ist eine Lamellen- oder Bläschenstruktur und an der Sekretbildung und weiteren Aufgaben des Zellstoffwechsels beteiligt.
- Das **endoplasmatische Retikulum** dient unter anderem der körpereigenen Qualitätskontrolle, der Veränderung und dem Transport von Proteinen, wie z. B. dem CFTR-Protein
- Das **Proteasom** ist ein im Zellkern vorkommender Proteinkomplex. Er ist Bestandteil der körpereigenen Qualitätskontrolle und baut alte oder schadhafte Proteine ab.

Mutationsklassen

Klasse I

- **Defekt:** fehlerhafte und unvollständige Bildung des CFTR-Proteins
- **Effekt:** kein CFTR-Protein erreicht die Zelloberfläche, kein Chloridtransport möglich
- **Mutationsbeispiele:** R553X, G542X, 1717-IG A

Klasse II

- **Defekt:** CFTR-Protein wird nicht korrekt verarbeitet/gefaltet und zur Zelloberfläche transportiert
- **Effekt:** Abbau von falsch verarbeiteten CFTR-Protein durch Proteasom, wenig oder kein CFTR-Protein erreicht die Zelloberfläche, Chloridtransport ist gestört
- **Mutationsbeispiele:** F508del, N1303K, I507del

Klasse III

- **Defekt:** Regulation und Aktivierbarkeit des CFTR-Kanals gestört
- **Effekt:** die Öffnungswahrscheinlichkeit des CFTR-Kanals ist verringert, Chloridtransport kann nicht korrekt erfolgen
- **Mutationsbeispiele:** G551D, G551S

Klasse IV

- **Defekt:** Leitfähigkeit des CFTR-Kanals ist gestört
- **Effekt:**der Chloridtransport ist beeinträchtigt
- **Mutationsbeispiele:** R347H, R117H, R334W

Klasse V

- **Defekt:** verringerte Bildung des CFTR-Proteins
- **Effekt:** deutlich reduzierte Menge an CFTR-Proteinen befindet sich an der Zelloberfläche, Chloridtransport findet eingeschränkt statt
- **Mutationsbeispiele:** 3849+10kBC T

Klasse VI

- **Defekt:** Verringerte Stabilität des CFTR-Proteins
- **Effekt:** das CFTR-Protein ist instabil und wird an der Zelloberfläche zu schnell abgebaut
- **Mutationsbeispiele:** 4326delTC, 4279insA

5.11 Therapieübersicht – CFTR Modulation

!!!Wichtiger Hinweis!!!

Alle gezeigten Zahlen auf dieser Doppelseite basieren auf dem Berichtsjahr 2019 (Datenstand: 10.06.2020), d.h. es wurden in diesem Zeitraum noch keine statistisch relevanten Zahlen für z.B. das Medikament Kaftrio erhoben und ausgewertet. Die Zahlen hierzu werden Ende 2021 im medizinischen Berichtsband 2020 veröffentlicht.

Mutationsspezifische Therapien – Was ist das?

Mutationsspezifische Therapien werden mithilfe sogenannter CFTR-Modulatoren durchgeführt.
Die neuartige Therapie setzt bereits in der Zelle der Mukoviszidose Patienten an.
Erste Präparate wurden in Deutschland im Jahr 2012 zugelassen. Je nach Mutation und Mutationsklasse (vgl. Mutationsklassen) sind unterschiedliche Präparate auf dem Markt erhältlich.

CFTR Modulatoren können in zwei Klassen unterschieden werden: CFTR-Potentiatoren und CFTR-Korrektoren

- CFTR-Potentiatoren interagieren mit dem defekten CFTR-Chloridkanal und erhöhen seine Öffnungswahrscheinlichkeit.
  Eine Therapie ist somit prinzipiell für Patienten mit den Mutationsklassen III, IV und V geeignet.
- CFTR-Korrektoren unterstützen die richtige Herstellung und die Stabilisierung des CFTR-Kanals.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

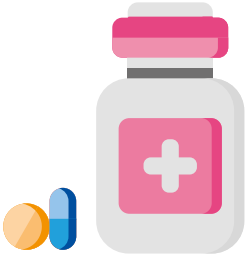
79 %
keine Modulationstherapie

21 %
Modulationstherapie

Davon

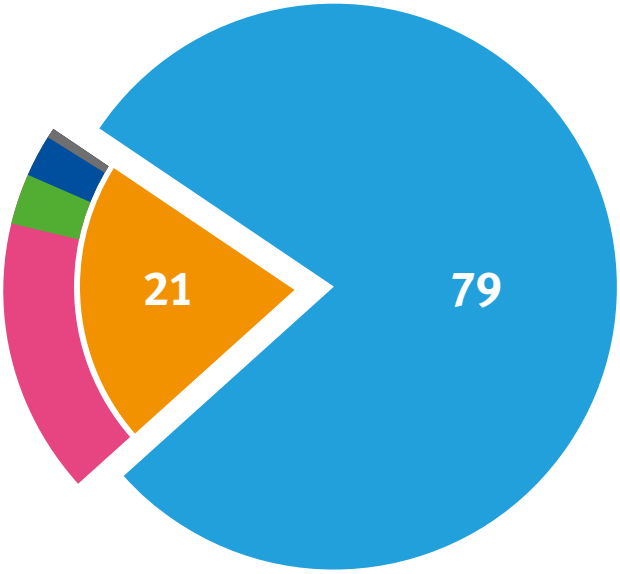
13 %
Kalydeco
(Ivacaftor*)

67 %
Orkambi
(Ivacaftor/Lumacaftor**)



3 %
Andere

17 % NEU
Symkevi
(Ivacaftor/Tezacaftor***)



Wie ist die Grafik zu lesen?

Für 21 % der Kinder und Jugendliche in Deutschland wird eine Therapie mit CFTR-Modulatoren durchgeführt.
Davon 13 % mithilfe des CFTR-Potentiator Ivacaftor*, 67 % durch das Kombinationspräparat aus dem CFTR-Potentiator Ivacaftor* + CFTR-Korrektor Lumacaftor** und 17 % durch das Kombinationspräparat aus dem CFTR-Potentiator Ivacaftor* + CFTR-Korrektor Tezacaftor***.

* Ivacaftor war im Berichtsjahr 2019 in Deutschland ab dem 2. Lebensjahr für die Gatingmutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P oder S549R und ab dem 18. Lebensjahr bei R117H zugelassen.
** Lumacaftor/Ivacaftor war im Berichtsjahr 2019 in Deutschland ab dem 2. Lebensjahr zugelassen.
***Tezacaftor/Ivacaftor war im Berichtsjahr 2019 inDeutschland ab dem 12. Lebensjahr zugelassen.

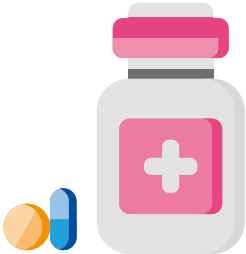
Erwachsene ab 18 Jahren

64 %
keine Modulationstherapie

36 %
Modulationstherapie

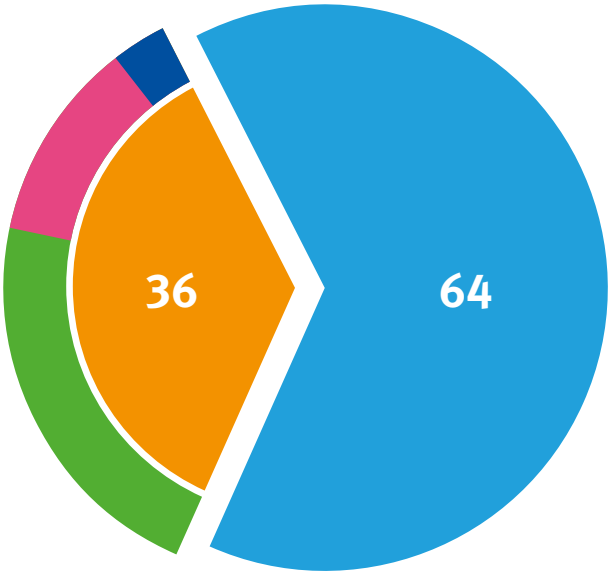
Davon

11 %
Kalydeco
(Ivacaftor*)



34 %
Orkambi
(Ivacaftor/Lumacaftor**)

55 % NEU
Symkevi
(Ivacaftor/Tezacaftor***)



Wie ist die Grafik zu lesen?
Für 36 % der Erwachsenen in Deutschland wird eine Therapie mit CFTR-Modulatoren durchgeführt. Davon 11 % mithilfe des CFTR-Potentiator Ivacaftor, 34 % durch das Kombinationspräparat aus dem CFTR-Potentiator Ivacaftor* und dem CFTR-Korrektor Lumacaftor** und 55 % durch das Kombinationspräparat aus dem CFTR-Potentiator Ivacaftor* + CFTR-Korrektor Tezacaftor***.

Was bedeutet das für mich?
Nicht für alle Mutationskombinationen sind CFTR-Modulatoren bisher verfügbar, aber die Entwicklung schreitet stetig voran. In klinischen Studien konnte bei einzelnen Präparaten eine Verbesserung der Lungenfunktion und des BMI sowie eine Verringerung von Krankenhausaufenthalten beobachtet werden. Für immer mehr Patienten kommen CFTR-Modulatoren, die lebenslang und zusätzlich zur individuellen Medikation, Sport, Physio- und Ernährungstherapie eingenommen werden müssen, in Frage. CFTR-Modulatoren können die Erkrankung aber nicht heilen, sondern nur die Folgen des Gendefekts abmildern.

Ausblick 2021:
Für die kommenden Jahre ist mit der Zulassung weiterer Modulatoren zu rechnen. Im August 2020 wurde mit Kaftrio ein weiterer CFTR-Modulator in Deutschland zugelassen. Die Triple-Therapie kombiniert die Korrektoren Tezacaftor und Elexacaftor und den Potentiator Ivacaftor. Generell ist Kaftrio für Mukoviszidose Betroffene die zwölf Jahre und älter sind, zugelassen. Zusätzlich müssen sie die folgenden Bedingungen erfüllen:

- Sie müssen entweder zwei F508del-Mutationen (homozygote F508del Patienten)
- oder eine F508del-Mutation in Kombination mit einer so genannten Minimalfunktionsmutation haben.

Weitere Information finden Sie auf der Homepage des Mukoviszidose e.V. unter:
www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung/therapie-der-mukoviszidose/kaftrio#c10273

* Ivacaftor war im Berichtsjahr 2019 in Deutschland ab dem 2. Lebensjahr für die Gatingmutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P oder S549R und ab dem 18. Lebensjahr bei R117H zugelassen.
** Lumacaftor/Ivacaftor war im Berichtsjahr 2019 in Deutschland ab dem 2. Lebensjahr zugelassen.
***Tezacaftor/Ivacaftor war im Berichtsjahr 2019 inDeutschland ab dem 12. Lebensjahr zugelassen.

6. Glossar

Begriff	Definition
ABPA Allergisch Bronchopulmonal **Aspergillose**	Entwicklung einer allergischen Reaktion auf *Aspergillus fumigatus*.
Anticholinergika	Ein Anticholinergikum wirkt relaxierend (= entspannend) auf die glatte Muskulatur und hemmt die Sekretion.
Arthritis	Ein Zustand, der Schmerzen und Entzündungen in den Gelenken verursacht.
Arthropathie	Ein Zustand, der Schmerzen in den Gelenken verursacht.
Bauchspeicheldrüse	Ein Organ im Verdauungssystem, das Insulin und Verdauungsenzyme produziert.
Betasympathomimetika	Als Betasympathomimetika bezeichnet man Arzneistoffe, welche die Betarezeptoren des sympathischen Nervensystems stimulieren.
BMI (Body Mass Index) Vgl. Seite 22	Eine Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichts eines Menschen in Relation zu seiner Körpergröße.
Burkholderia cepacia Vgl. Seite 24	Burkholderia cepacia gehören zu einer Bakterienspezies der Gattung Burkholderia. Einige dieser Bakterien sind gefährlich für die Gesundheit von Menschen mit Mukoviszidose.
CF (Cystic fibrosis)	Mukoviszidose; Zystische Fibrose
CFTR Regulator der Transmembran-Leitfähigkeit bei cystischer Fibrose Vgl. Seite 28	Ein Protein an der Zelloberfläche, das den Salz- und Wasserhaushalt einer Zelle kontrolliert. Das Gen, das die Mukoviszidose verursacht, ist der Bauplan für das CFTR-Protein. Jeder Mensch hat zwei Kopien des Gens für CFTR. Um mit Mukoviszidose geboren zu werden, müssen beide CFTR-Gene von einer CF-verursachenden Mutation betroffen sein.
Enzyme	Im Körper auftretende Biologische Moleküle (also Moleküle, die als Stoffwechselprodukte in der lebenden Zelle vorkommen), die komplexe Reaktionen wie die Verdauung von Lebensmitteln unterstützen.
FEV1 Einsekundenkapazität Vgl. Seite 18	Die Einsekundenkapazität bezeichnet die größtmögliche Menge an Luft, die Sie innerhalb von 1 Sekunde forciert ausatmen können. Der FEV1-Wert ist Teil der Lungenfunktion und kann im Rahmen eines Lungenfunktionstests gemessen werden.
FEV1% predicted Vgl. Seite 18	Der FEV1% ist der prozentuale Wert des durchschnittlichen FEV1, den gesunde Menschen des gleichen Alters, Geschlechts und Länge erreichen. Im Normalfall liegt er zwischen 80 – 120 %.
Gastroösophageale Refluxkrankheit	Chronisches Symptom einer Schädigung durch Magensäure, die aus der Magenschleimhaut aufsteigt.
Genotyp Vgl. Seite 27	Charakteristischer Teil des genetischen Aufbaus einer Zelle, eines Organismus oder Individuums.

Begriff	Definition
Haemophilus influenza	Haemophilus influenza ist ein Bakterium, das schwere Krankheiten verursachen kann.
Hämoptyse	Das Husten von Blut.
Hepatobiliäre Erkrankung	Eine Leber- oder Gallenkrankheit.
Heterozygot Vgl. Seite 27	Jeder, der mit Mukoviszidose lebt, hat zwei Mutationen des Gens für CFTR. Eine Mutation wird von der Mutter und eine vom Vater vererbt. Wenn beide Mutationen (oder Genotypen) unterschiedlich sind, ist die Person heterozygot.
Homozygot Vgl. Seite 27	Jeder, der mit Mukoviszidose lebt, hat zwei Mutationen des Gens für CFTR. Eine Mutation wird von der Mutter und eine vom Vater vererbt. Wenn beide Mutationen (oder Genotypen) gleich sind, ist die Person homozygot.
Magen-Darm-Trakt/ Gastrointestinaltrakt (GI)	Als Gastrointestinaltrakt (GI) bezeichnet man den Hauptteil des Verdauungsapparates, der von der Speiseröhre bis zum Anus reicht. Der GI ist ein Organsystem, das für die Verdauung von Nahrungsmitteln, die Absorption von Nährstoffen und die Ausscheidung von Kot verantwortlich ist.
MRSA	Methicillin-resistente Staphylococcus aureus ist eine Bakterienart, die resistent ist gegen eine Reihe weit verbreiteter Antibiotika.
Mutation Vgl. Seite 27	Eine Mutation ist eine Veränderung eines Gens. Wenn beide Elternteile eines Kindes Träger einer CF-verursachenden Mutation sind, gibt es eine 25 % Chance, dass das Kind Mukoviszidose haben wird. Es gibt über 1.400 verschiedene Mutationen des CFTR-Gens.
Nasenpolypen	Kleine, sackförmige Wucherungen, verursacht durch chronische Entzündungen der Nasenschleimhaut.
Neugeborenenscreening	Das Neugeborenenscreening ist eine Untersuchung von Neugeborenen, um angeborene Erkrankungen frühzeitig zu erkennen, z.B. Cystische Fibrose.
Nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM)	Ein Mykobakterium, das keine Tuberkulose auslöst, aber dennoch die Ursache für Atemwegsinfektionen sein kann. Es sind mehrere Arten bekannt.
Osteopenie	Eine weniger schwere Erkrankung als Osteoporose, bei der der Mineralstoffgehalt von Knochen reduziert wird.
Osteoporose	Ein Zustand, bei dem die Knochen durch den Verlust von Gewebe spröde werden.
Pneumothorax	Eine Ansammlung von Luft im Hohlraum zwischen der Lunge und der Brustwand, der zu einem Lungenkollaps auf der betroffenen Seite führen kann.
Pseudomonas aeruginosa Vgl. Seite 24	Ein zäher Bakterienstamm, der selten gesunde Menschen betrifft, aber bei einem geschwächten Immunsystem zu einer Vielzahl von Infektionen führen kann.
Leberzirrhose	Eine chronische Lebererkrankung.

Notizen

Mukoviszidose e.V.
In den Dauen 6 | 53117 Bonn
Tel.: 0228 9 87 80-0 | Fax: 0228 9 87 80-77
info@muko.info | www.muko.info

MUKOVISZIDOSE e.V.
Helfen. Forschen. Heilen.