

**„Wir werden alt und älter:
Welche Folgeerkrankungen und Begleiterscheinungen kommen hinzu?“**

Priv.-Doz. Dr. med. Carsten Schwarz

Ärztlicher Leiter

Sektion Cystische Fibrose

CF Zentrum Westbrandenburg

Campus Potsdam

ECFS Vorstandsmitglied

AGAM Vorstandsvorsitzender

FGM Vorstandsmitglied

LV BB Vorstandsmitglied



Inhalt

- Epidemiologie – wo stehen wir aktuell?
- Neue Symptome – Nebenerkrankungen?
- Neue Belastungen?



Mediane Lebenserwartung

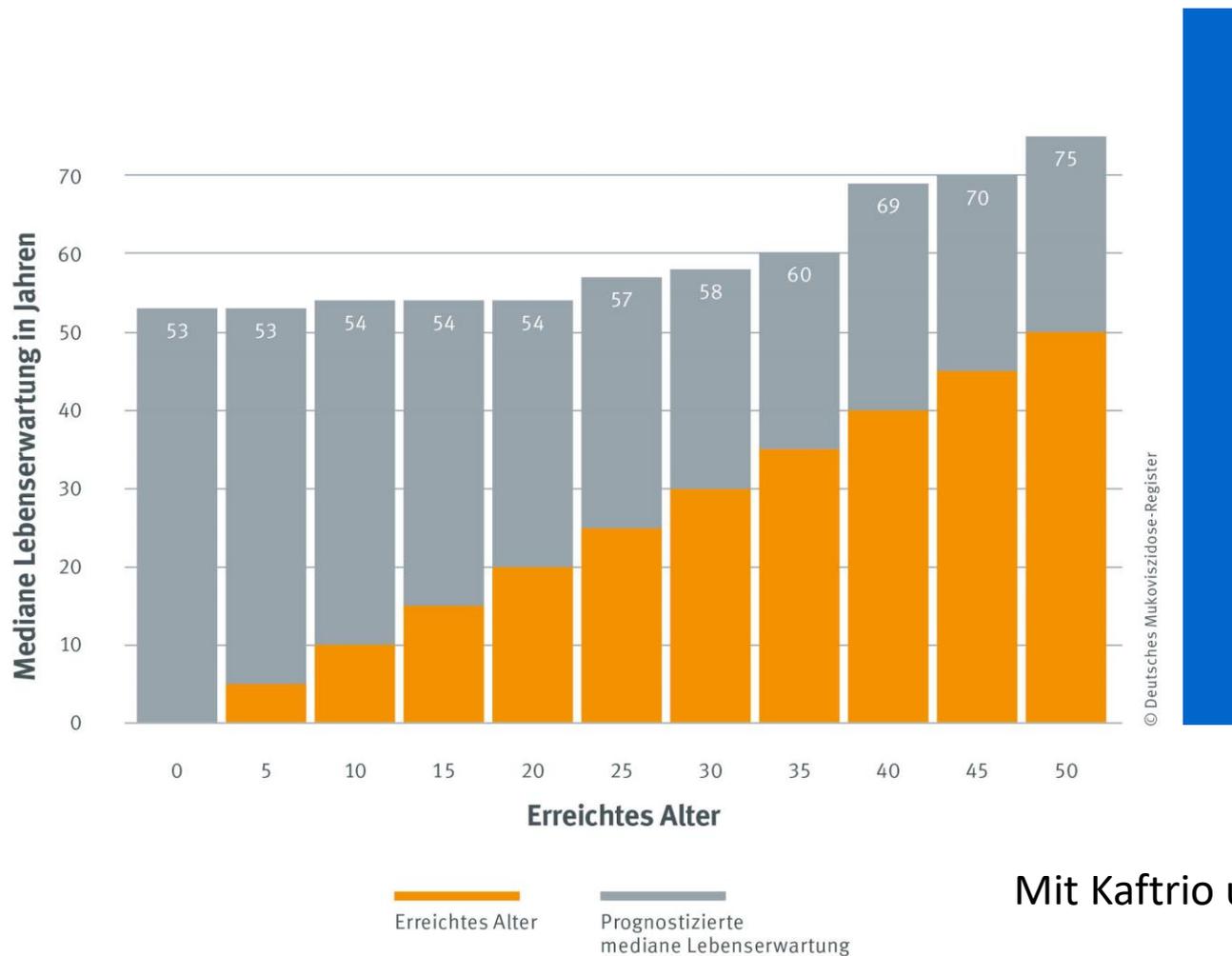


Abbildung 23: Prognostizierte mediane Lebenserwartung für Mukoviszidose-Patienten 2014 – 2018

Epidemiologie - Altersverteilung

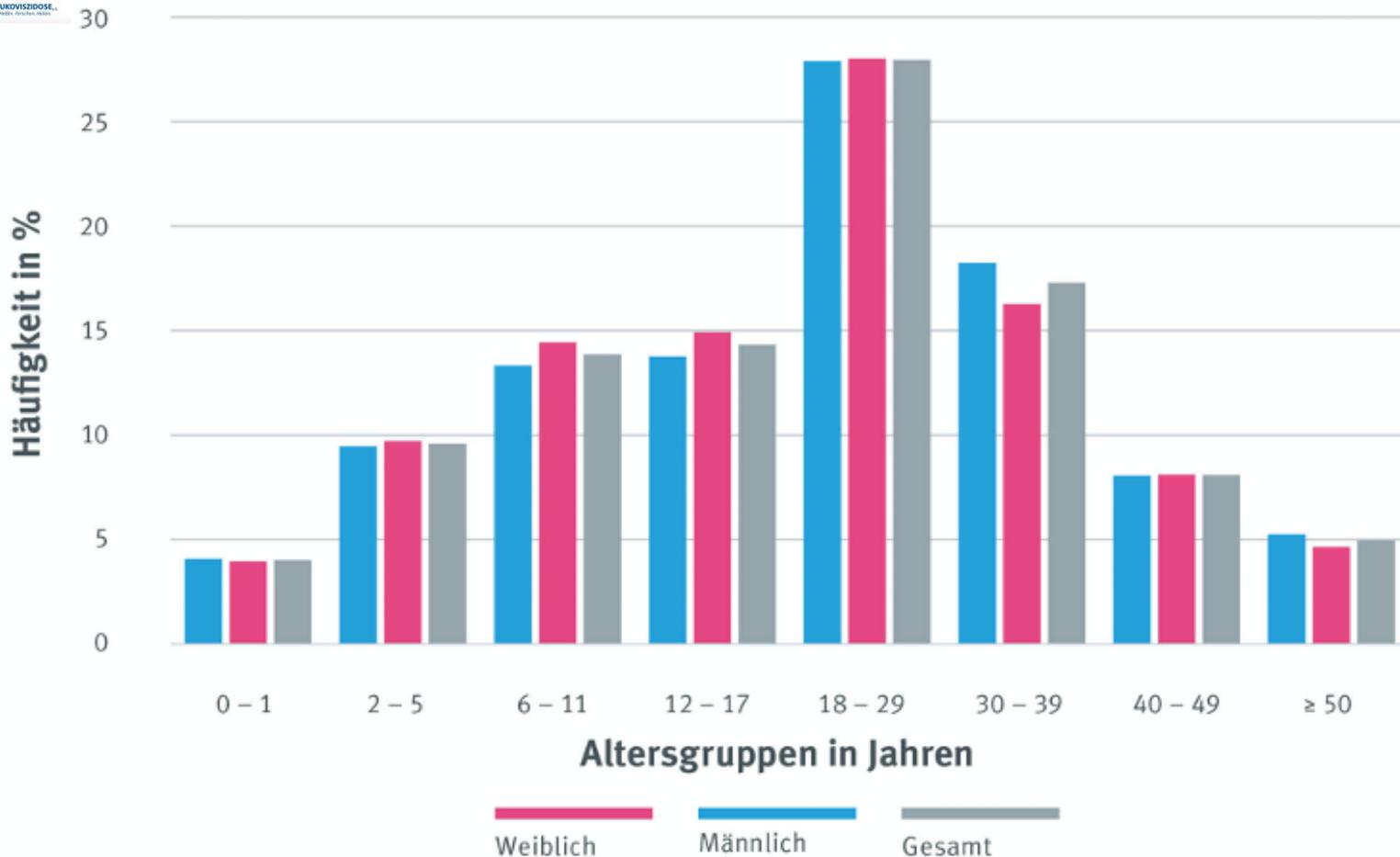


Abbildung 2: Altersverteilung Mukoviszidose-Patienten 2019

Epidemiologie - Altersverteilung

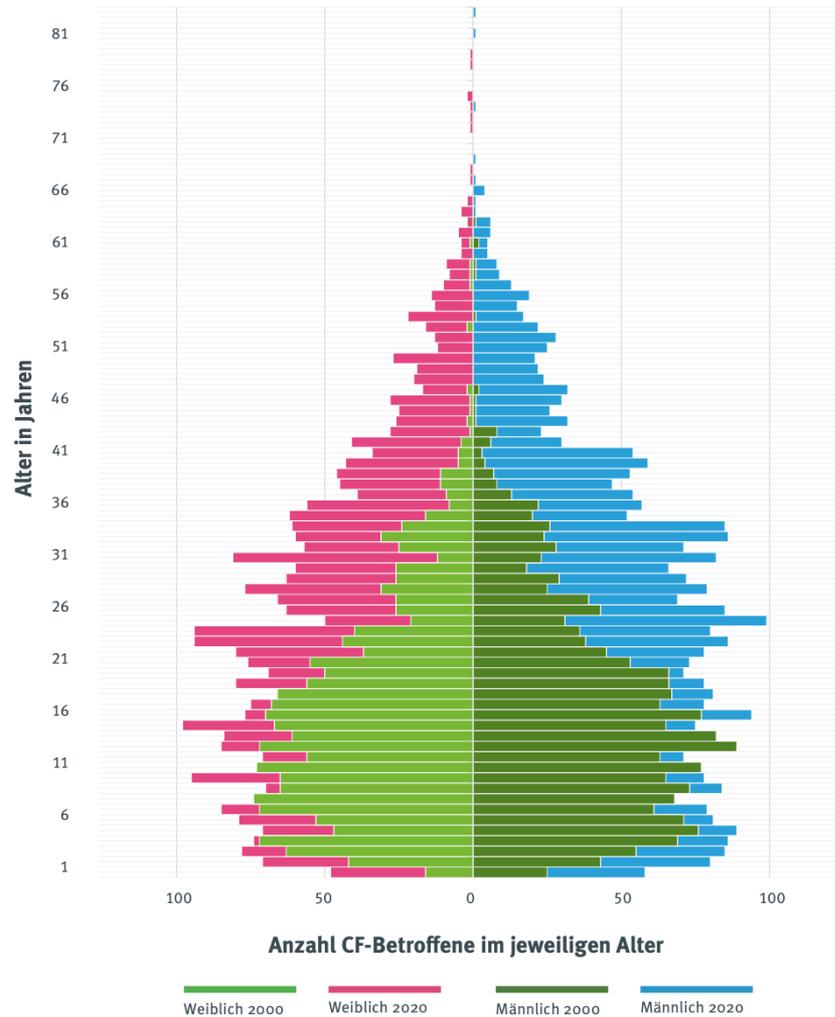


Abbildung 4: Alterspyramide Mukoviszidose-Patienten 2000 vs. 2020

Epidemiologie - Todesfälle



	2000	2005	2010	2015	2019	2020
Datenstand	09.12.2020	09.12.2020	09.12.2020	09.12.2020	09.12.2020	10.06.2021
Beteiligte Einrichtungen	78	83	81	89	87	88
Beteiligte Patienten mit Verlaufsdaten	3.595	4.700	5.102	5.682	6.473	6.648
davon Transplantierte	50	128	200	280	365	353
Alter in Jahren; Median	14	16	18	20	21	21
Anteil Erwachsener (≥ 18 Jahre) in %	36,3	45,7	51,3	56,4	58,2	58,7
Männliche Patienten in %	52,3	52,0	51,9	51,9	51,8	52,1
Neudiagnosen im Berichtsjahr¹	223	202	212	216	217	195
Alter bei Neudiagnose in Jahren; Median¹	1,34	0,83	0,92	0,84	0,16	0,08
davon Diagnose durch Neugeborenen-Screening in %	2,7	4	5,2	10,6	61,3	63,1
Todesfälle im Berichtsjahr¹	35	57	73	94	59	57
Todesfälle: % aller Patienten ¹	1	1,2	1,4	1,6	0,9	0,9
Sterbealter in Jahren; Median	22	27	28	30,5	35	35
(25. – 75. P)	(15 – 28)	(20 – 33)	(24 – 37)	(24 – 37)	(27 – 45)	(28 – 43)
Transplantierte im Berichtsjahr¹	8	35	33	32	46	27
Lungentransplantationen ²	6	31	29	29	41	23
Lebertransplantationen ²	2	3	4	6	6	5
Nierentransplantationen ²	0	1	1	0	0	1
Pankreastransplantationen ²	0	0	0	1	0	0
Transplantationen anderer Organe ²	0	1	0	0	0	0

Tabelle 1: Kurzübersicht Mukoviszidose-Patienten mit Verlaufsdaten, gültiger Einwilligungserklärung und Mukoviszidose-Diagnose in den Berichtsjahren 2000 – 2020 in Deutschland

¹ Die Angaben zu Neudiagnosen, Todesfällen und Transplantierten schließen auch Patienten ohne Verlaufsdaten ein

² Mehrfachnennungen möglich

Zentren in Deutschland



Abbildung 1: Teilnehmende Mukoviszidose-Einrichtungen 2019

Die Karte zeigt alle 87 am Register teilnehmenden CF-Einrichtungen 2019. Schreiben Sie uns, wenn Ihre Einrichtung nicht vertreten ist: mburkhart@muko.info

© Deutsches Mukoviszidose-Register

Zentrumsstrukturen

>90% pädiatrische Einrichtungen

! < 10 Internisten für erwachsene Patienten!

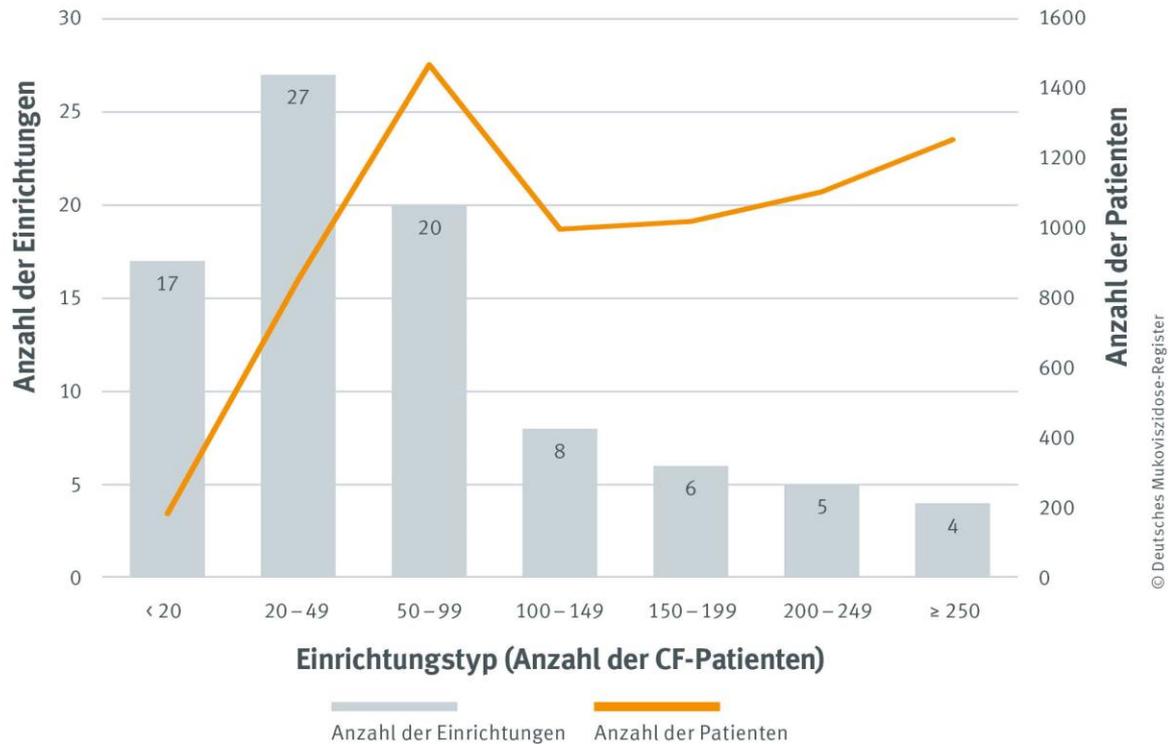


Abbildung 24: Zahl der dokumentierten Mukoviszidose-Patienten und Anzahl der Einrichtungen 2019

Zentren in Deutschland

Holland

UK

Dänemark

Schweden

Herkunft Patienten
CF Zentrum Potsdam

Polen

Ukraine

Portugal

Rumänien

Schweiz

Mazedonien

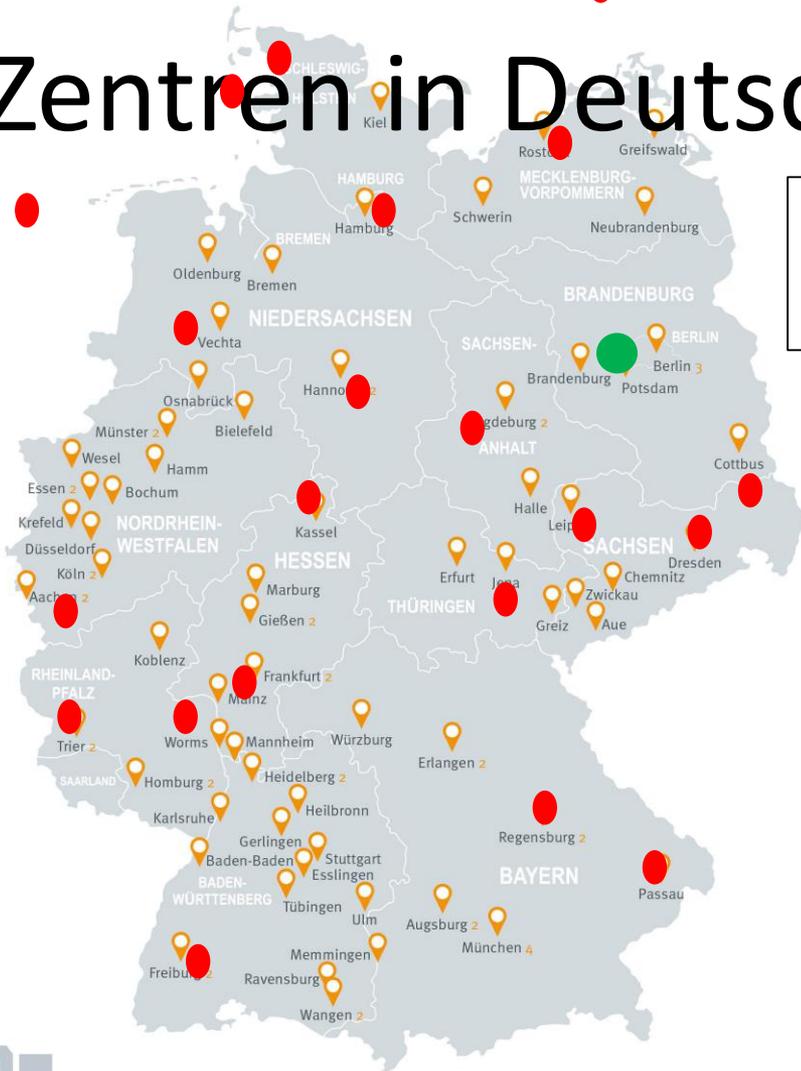
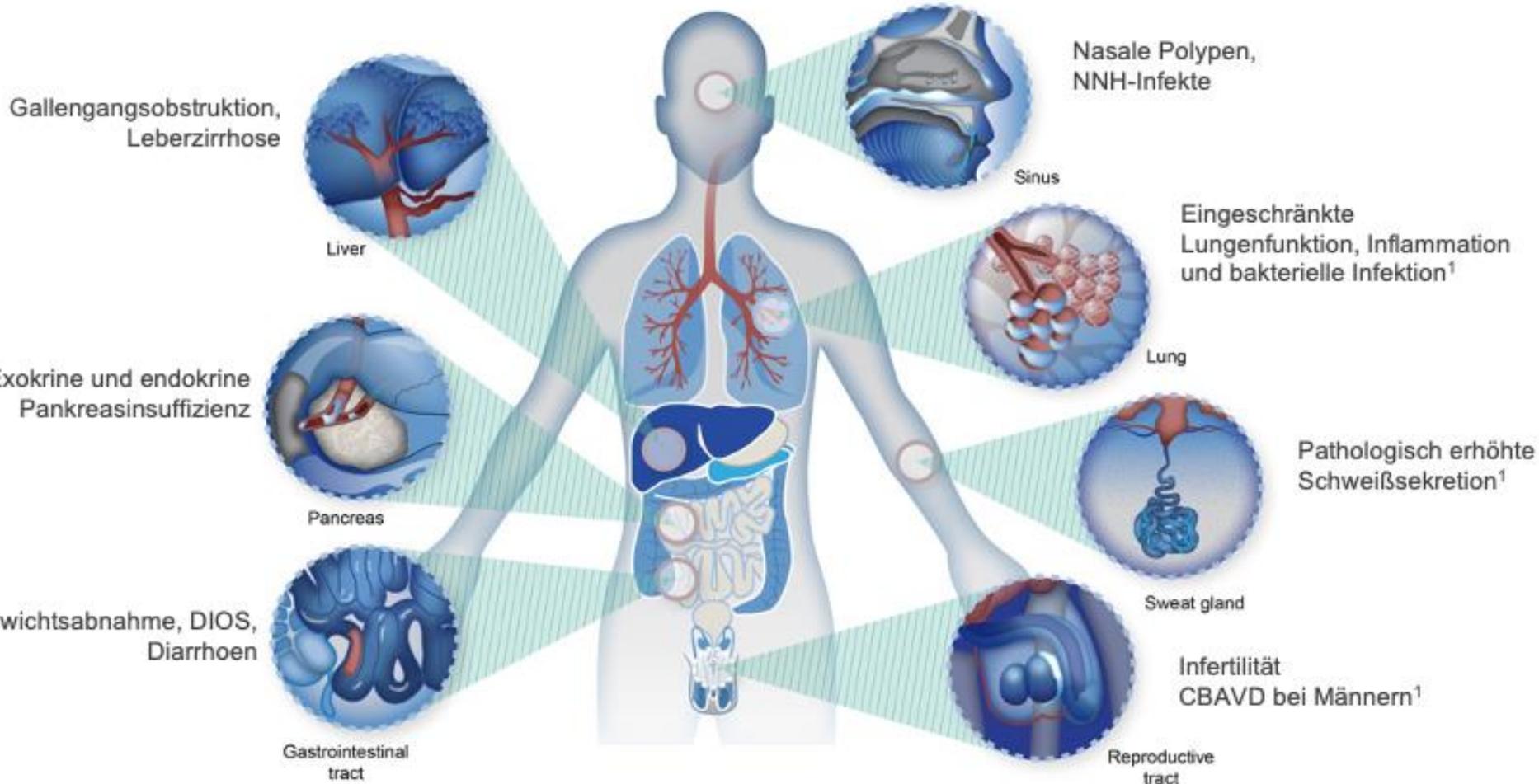


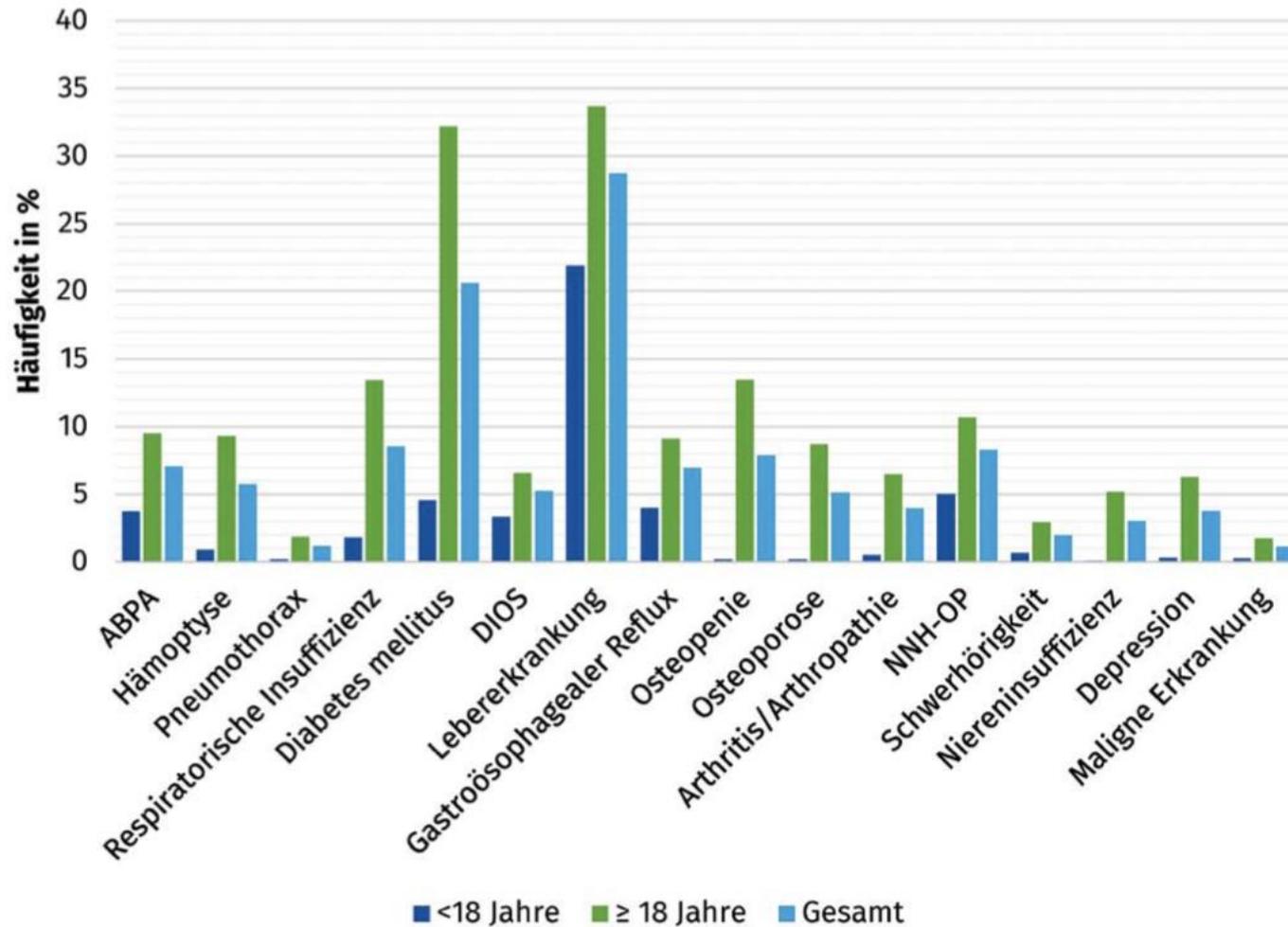
Abbildung 1: Teilnehmende Mukoviszidose-Einrichtungen 2019
Die Karte zeigt alle 87 am Register teilnehmenden CF-Einrichtungen 2019.
Schreiben Sie uns, wenn Ihre Einrichtung nicht vertreten ist: mburkhardt@muko.info

© Deutsches Mukoviszidose-Register

Multiorgankrankheit



Häufigkeit Komplikationen



bei respiratorischer Globalinsuffizienz

44,4

25,0

48,2

39,7

© Dr.

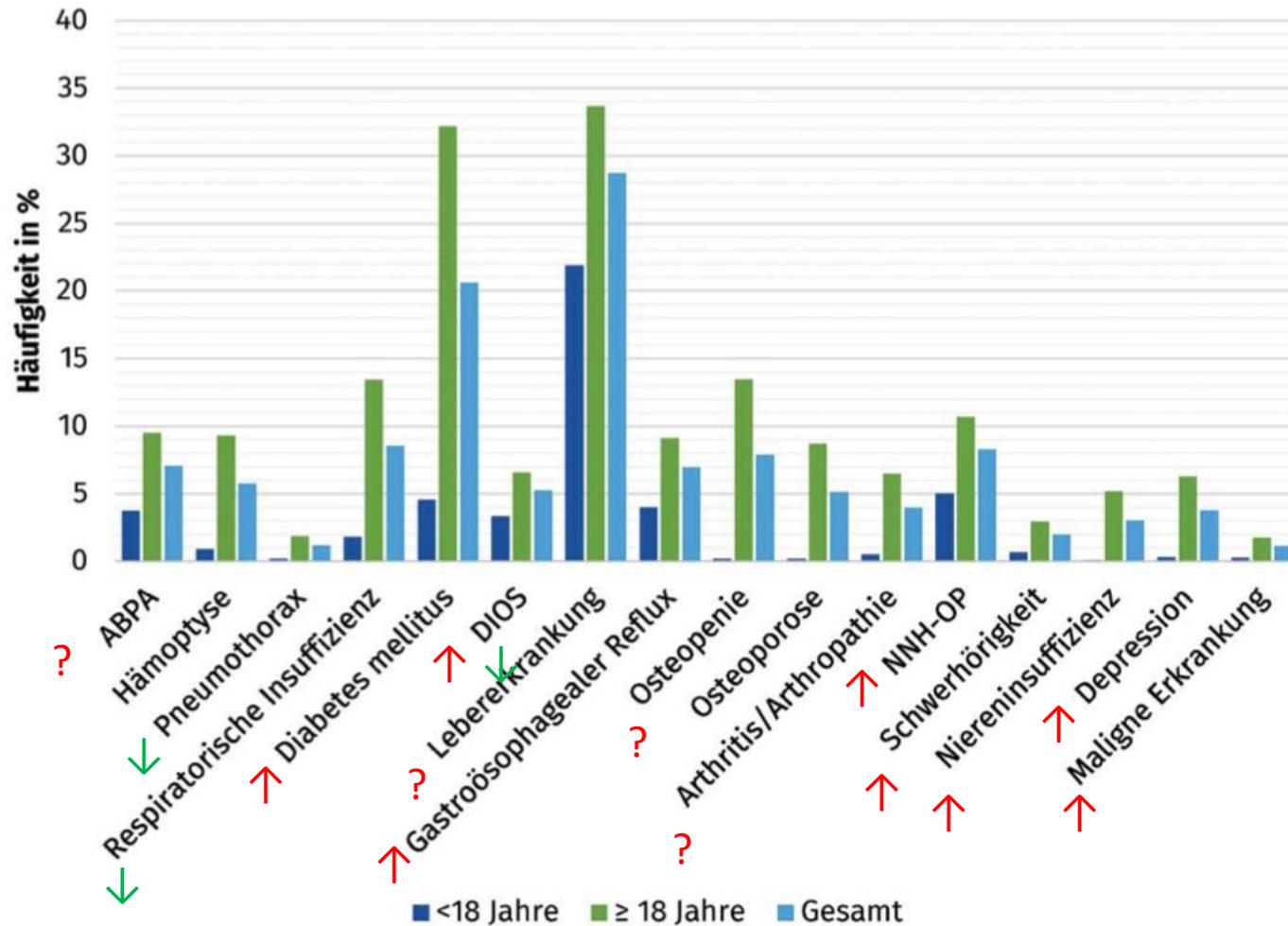
Was hat sich unter den neuen CFTRm Therapien geändert?

- Deutlich weniger Krankenhausaufenthalte
- Deutlich weniger Exacerbationen
- Deutlich bessere FEV1
- Deutliche Gewichtszunahme
- Deutlich bessere Lebensqualität
- Deutliche Abnahme des
Schweißchloridgehalts

Was hat sich unter den neuen CFTRm Therapien geändert?

- Deutlich weniger Krankenhausaufenthalte
- Deutlich weniger Exacerbationen
- Deutlich b
- Deutliche **ABER!!!**
- Deutlich bessere Lebensqualität
- Deutliche Abnahme des
Schweißchloridgehalts

Häufigkeit Komplikationen



bei respiratorischer Globalinsuffizienz

44,4

25,0

48,2

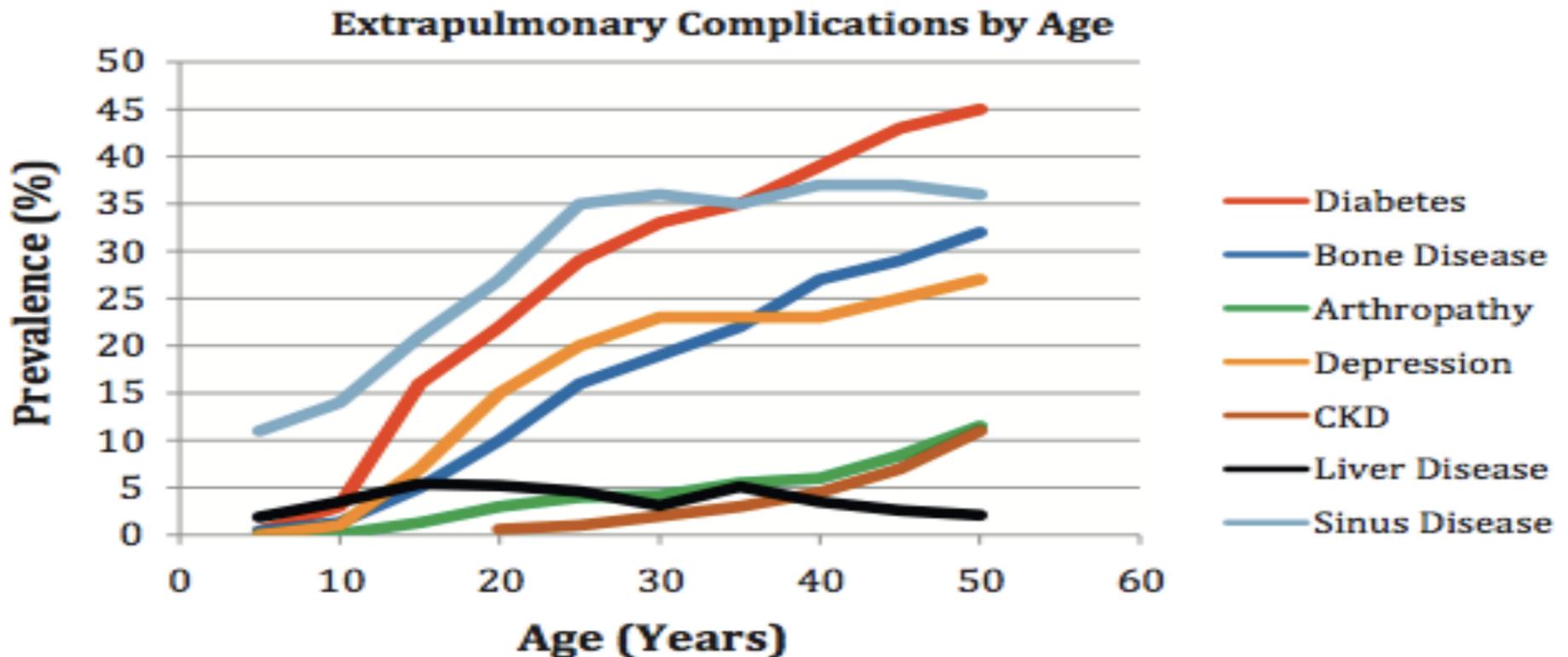
39,7

© Dr.

Welche Themen spielen in einer älter werdenden Gruppe von Menschen mit CF eine Rolle?

Was ändert sich mit dem Alter?

Erfassung der Krebserkrankungen bei CF bis jetzt nicht systematisch erfolgt.

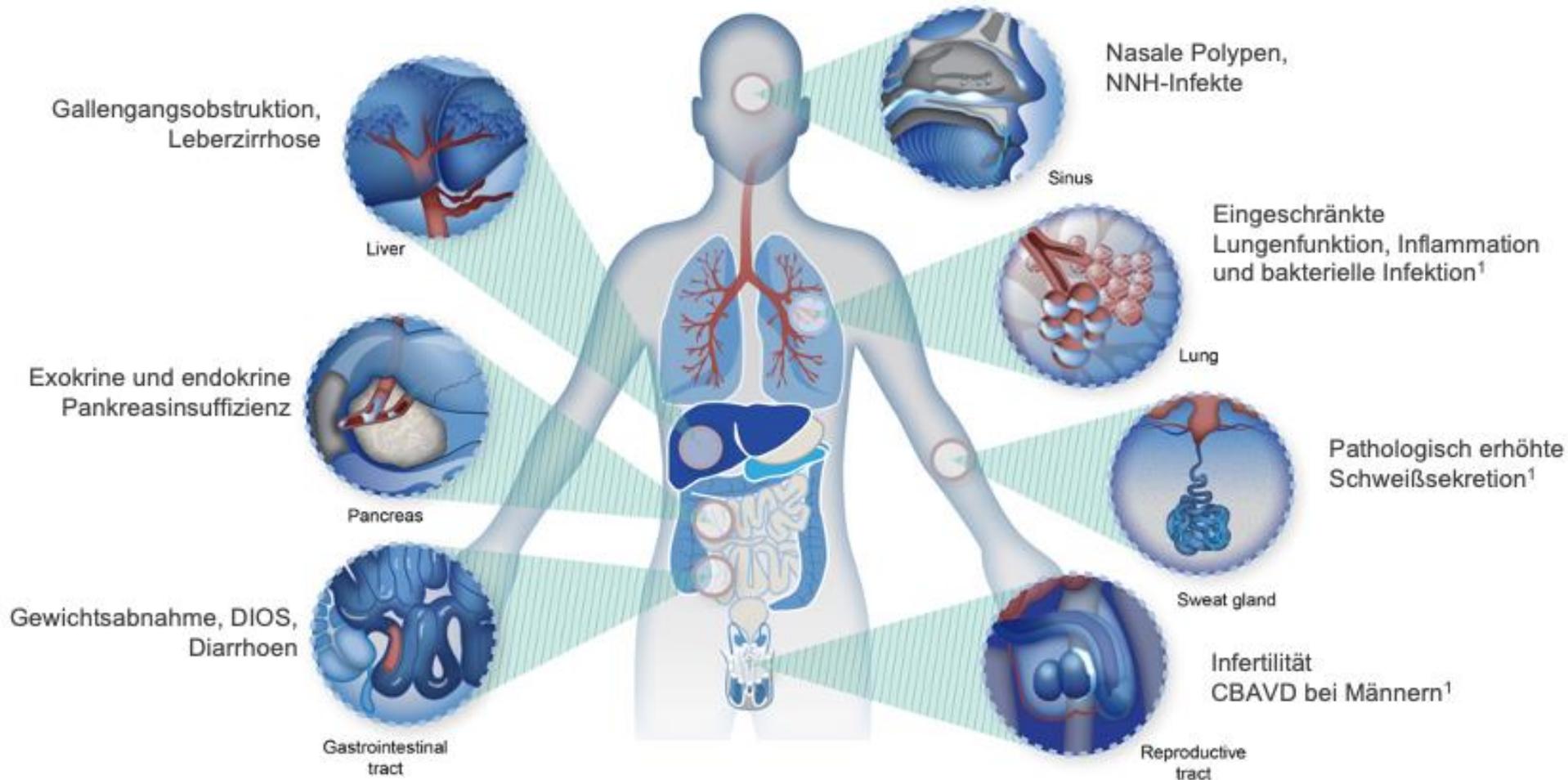


Was ändert sich mit dem Alter?

Erfassung der Krebserkrankungen bei CF bis jetzt nicht systematisch erfolgt.

Was ändert sich mit dem Alter?

Symptome und „Nebenerkrankungen“



Was ändert sich mit dem Alter?

Symptome und „Nebenerkrankungen“

Augen:

Visusverminderung

Glaukom (Erhöhter Augeninnendruck)

=Grüner Star

Katarakt (Linsentrübung)

=Grauer Star

Diabetische Retinopathie
(Netzhautschädigung)

Augenhintergrundveränderungen beim
Bluthochdruck



Was ändert sich mit dem Alter?

Symptome und „Nebenerkrankungen“

Nasennebenhöhlen:

Chronische Entzündung

Riechvermögen

Kopfschmerzen

Migräne

Schwindel

Unter CFTR Therapie:

Erst schlechter, dann häufiger besser.



Was ändert sich mit dem Alter?

Symptome und „Nebenerkrankungen“

Zähne:

Prophylaxe bei Zahn- oder Kieferinterventionen
Vermehrte Infektionsgefahr

NW durch Medikamente:

z.B.: Bisphosphonate bei Osteoporose:

- Gingivitis
- Osteonekrose Kiefer



Was ändert sich mit dem Alter?

Symptome und „Nebenerkrankungen“

Schilddrüse:

Hyperthyreose ↑

Hypothyreose ↑

Autoimmunthyreoiditis ↑



Was ändert sich mit dem Alter?

Symptome und „Nebenerkrankungen“

Lunge:

Infekte durch multiresistente Keime:

Bakterien

Pilze

Viren

Therapieversagen?

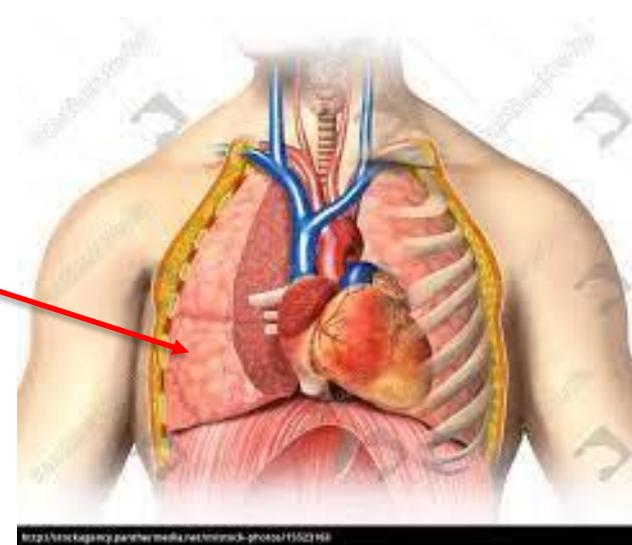
Nebenwirkungen?

-Niere

-Leber

-Gehör

Dosierungen der Antibiotika anpassen?!

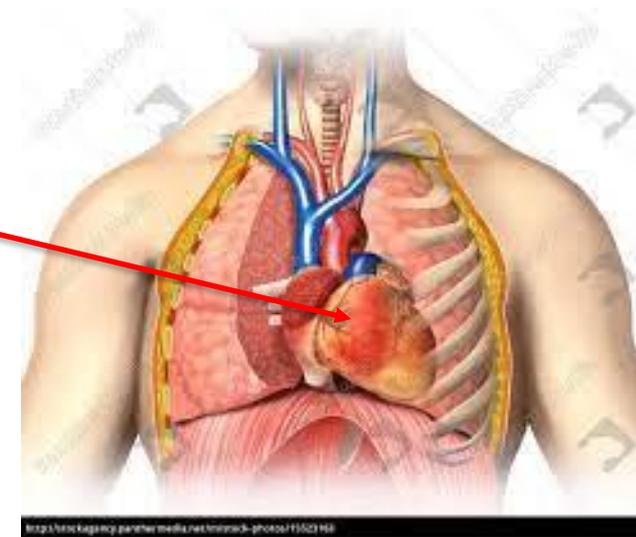


Was ändert sich mit dem Alter?

Symptome und „Nebenerkrankungen“

Herz:

Wahrscheinlichkeit für Cor pulmonale steigt
=Rechtsherzinsuffizienz
=Lungenhochdruck



Luftnot nicht nur durch die Lungenerkrankung bedingt!

Was ändert sich mit dem Alter?

Symptome und „Nebenerkrankungen“

Blutgefäße:

Autoimmunsyndrome

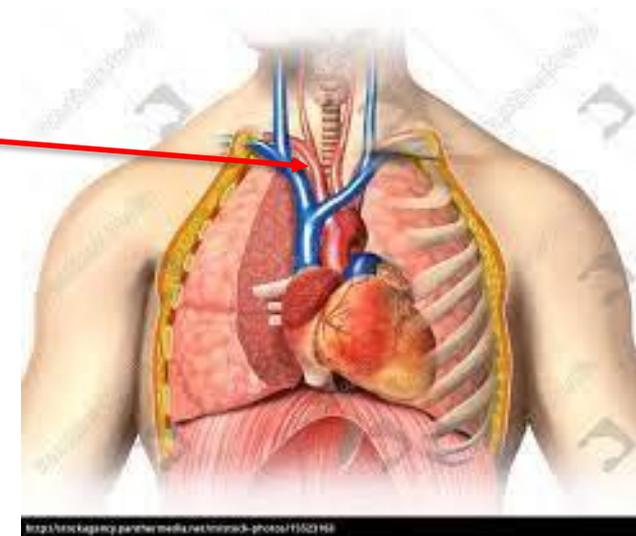
Entzündung der Blutgefäße

-Vaskulitis

Entzündung der Muskeln

-Myositis

Arterieller Hypertonus!



Was ändert sich mit dem Alter?

Symptome und „Nebenerkrankungen“

Leber:

Leberfibrose

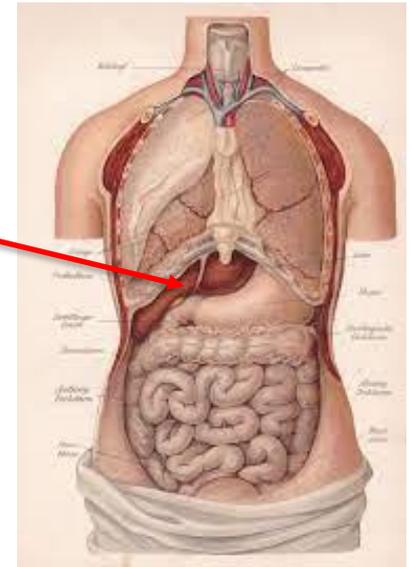
Leberzirrhose

Nebenwirkungen durch Medikamente

Nur bei Leberzirrhose gehäuftes

Vorkommen von Leberkrebs (HCC)

Screening auf HCC alle 6 Monate!



Was ändert sich mit dem Alter?

Symptome und „Nebenerkrankungen“

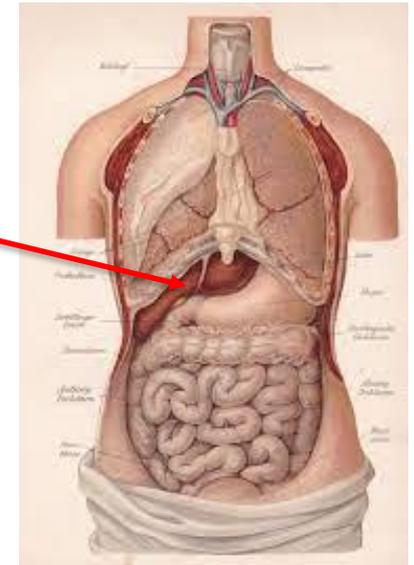
Gallen/Gallenblase:

Entzündung der Gallenblase

Gallensteine häufiger bei CF

Koliknen häufiger unter CFTRm?

Cholezystektomie häufiger unter CFTRm?



Was ändert sich mit dem Alter?

Symptome und „Nebenerkrankungen“

Darm:

Häufiger Dickdarmpolyphen (Ca in situ)

Dadurch häufiger Darmkrebs?

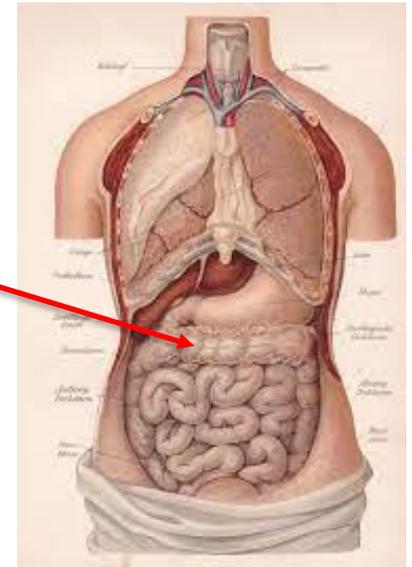
DIOS Gefahr steigt

Entzündliche Darmerkrankungen:

M. Crohn

Colitis ulzerosa

Hämorrhoiden, Anal-Fissuren



Was ändert sich mit dem Alter?

Symptome und „Nebenerkrankungen“

Nieren:

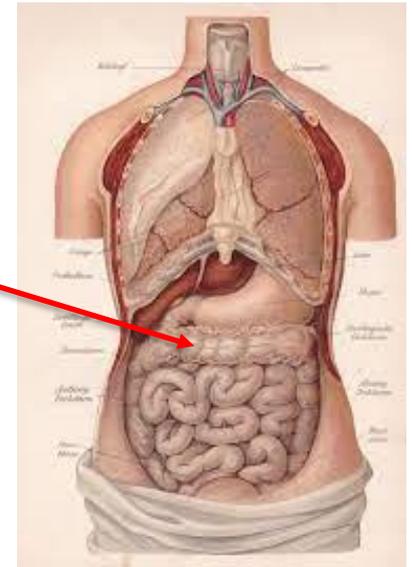
Niereninsuffizienz durch Antibiotikatherapien

Nierensteine

IgA Nephritis

Nierenbeckenentzündung

Amyloidose



Was ändert sich mit dem Alter?

Symptome und „Nebenerkrankungen“

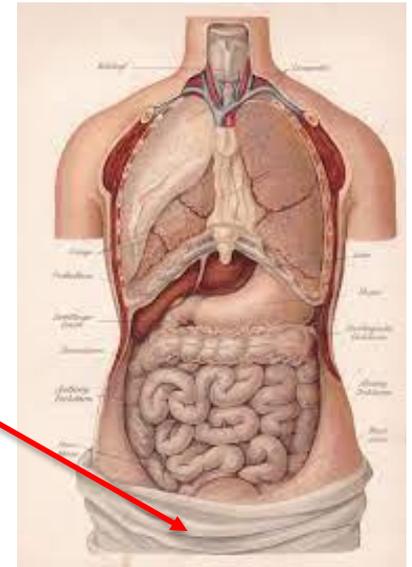
Geschlechtsorgane:

Erektile Dysfunktion?

Libidoverlust?

Hodenkrebs?

Inkontinenz?



Was ändert sich mit dem Alter?

Symptome und „Nebenerkrankungen“

Skelett:

Osteoporose

Bei Frauen erhöhte Wahrscheinlichkeit

CF assoziierte Arthropathie!

Hauptrisikofaktor: Alter.



Was ändert sich mit dem Alter?

Symptome und „Nebenerkrankungen“

Clinical manifestations and risk factors of arthropathy in cystic fibrosis.

Roehmel et al. 2019

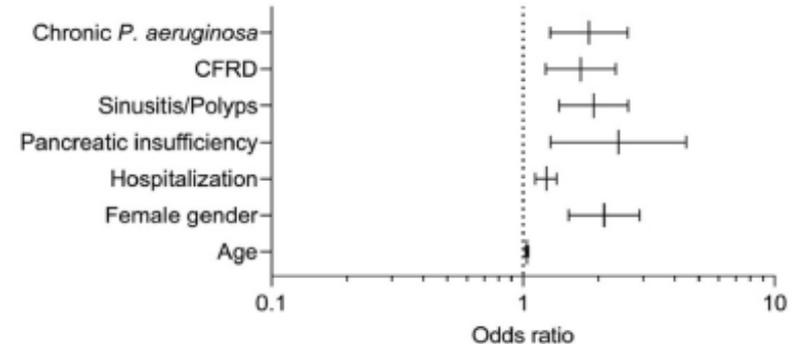
Table 3
Multivariate analysis of patients' characteristics with CF without (control) and with CFA) (total n = 186 patients). SD Standard Deviation; * < 0.05, ** < 0.005, *** < 0.0005.

Variable	P-value	Risk increase
Age at documentation, year,	0.0001***	7%/a
Gender, female	0.0121*	2.7
Total Serum $\mu\text{mol/l}$ IgG	0.0356*	7%/6.7 $\mu\text{mol/l}$
Number of pulmonary exacerbations, median,	0.0153*	17%/1 Exacerbation
Colonization with <i>A. fumigatus</i> , n (%)	0.0198*	4.0



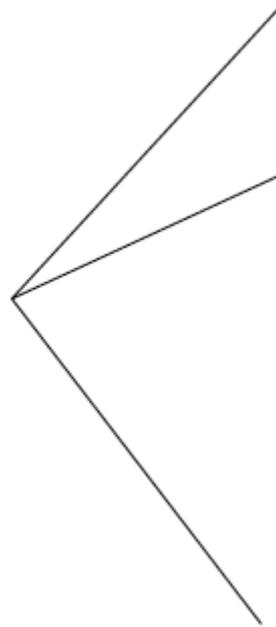
Risk factors for cystic fibrosis arthropathy: Data from the German cystic fibrosis registry

Grehn et al. 2021



Prospektive Studie zur Definition und Kategorisierung der CFA

Kohorte:
N = 98
Ambulant
Stationär
>18 Jahren



Joint ultrasound

- Scoring by radiologist

Clinical assessment

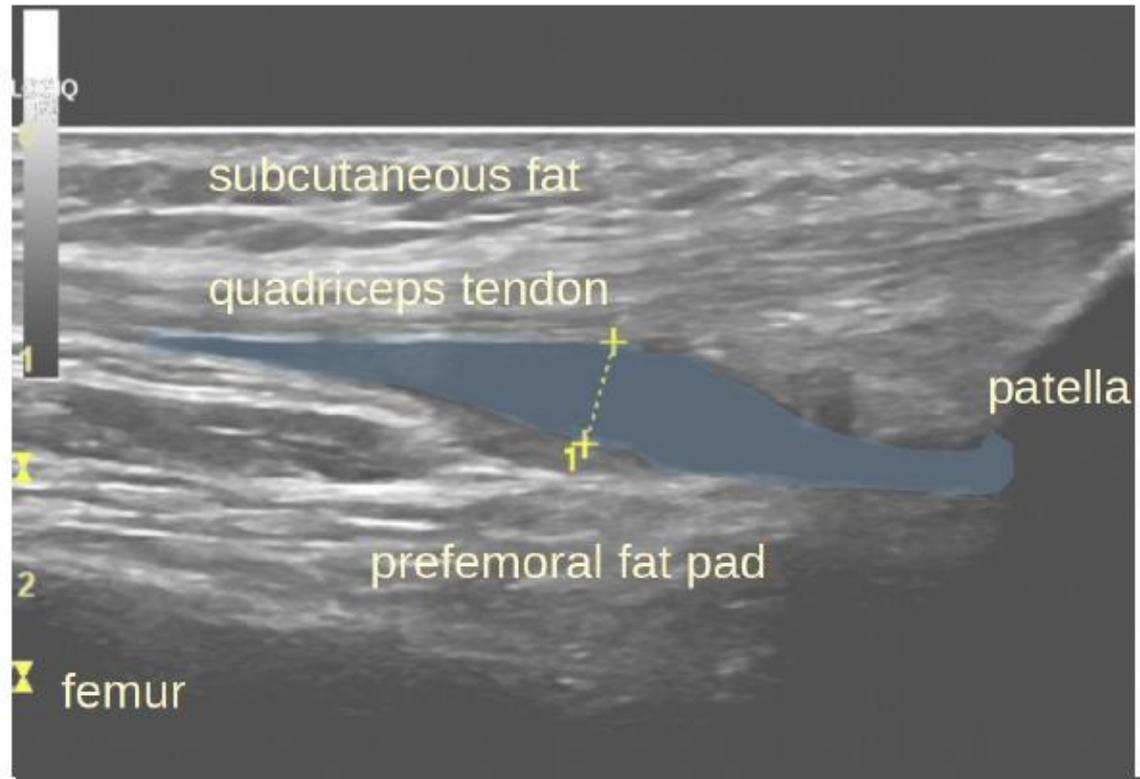
- Disease activity scores (arthritis)
- Clinical/rheumatological examination
- Medical history

Laboratory analysis

Ergebnisse: Ultraschall



Knee
suprapatellar longitudinal



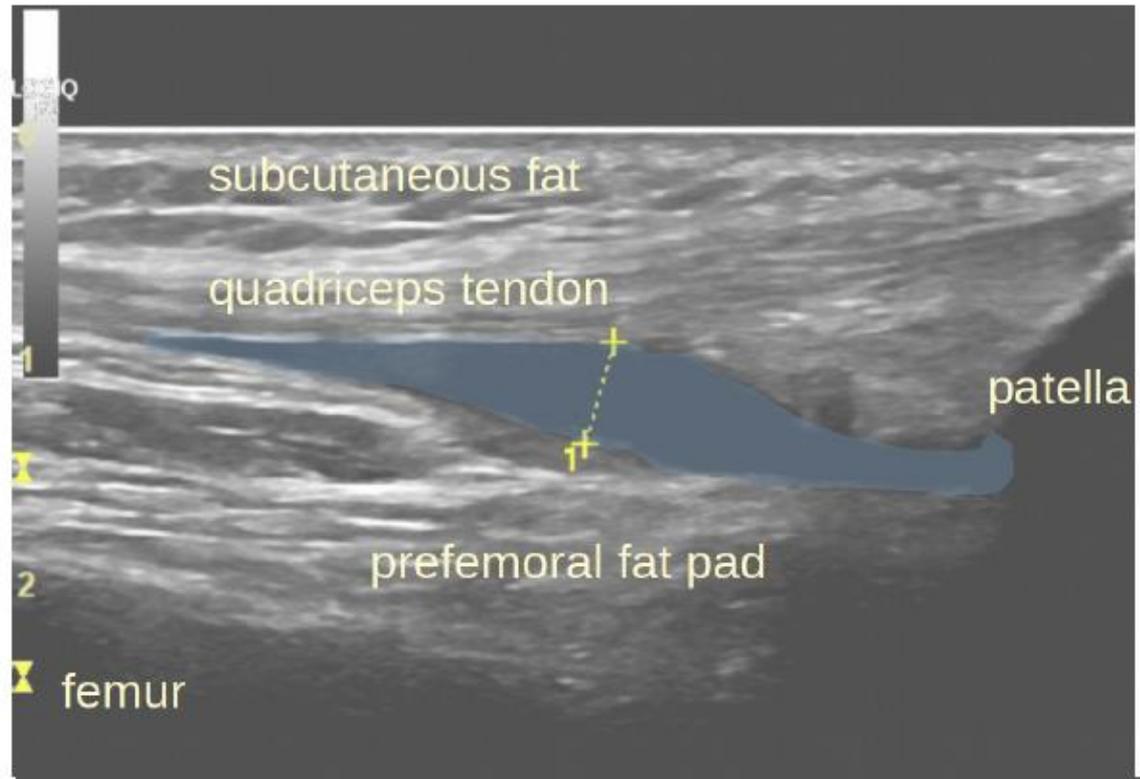
Holz, Schwarz ECFC 2019

Ergebnisse: Ultraschall

CFA= **Gelenkerguss**, Zeichen der **Entzündung**, **keine** Beteiligung der **Knochen**



Knee
suprapatellar longitudinal

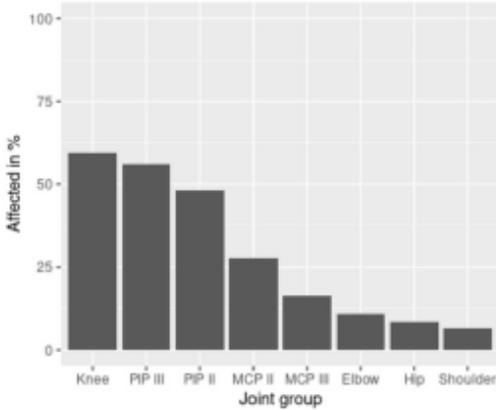


Holz, Schwarz ECFC 2019

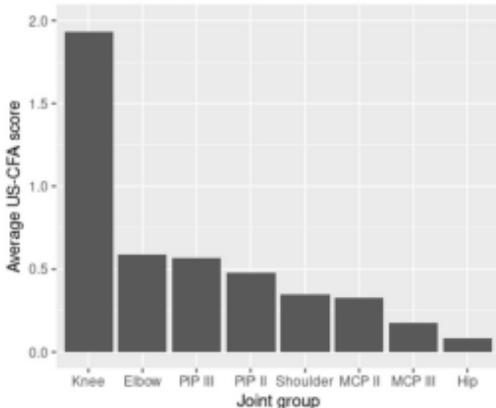
Ergebnisse: Ultraschall

CFA= **Gelenkerguss**, Zeichen der **Entzündung**, keine Beteiligung der Knochen

CFA Frequencies



CFA Scoring



Shoulder: 6.6%
(total n = 13/196)
US-CFA mean: 0.35

Elbow: 10.7%
(total n = 21/196)
US-CFA mean: 0.59

Hip: 8.2%
(total n = 16/196)
US-CFA mean: 0.08

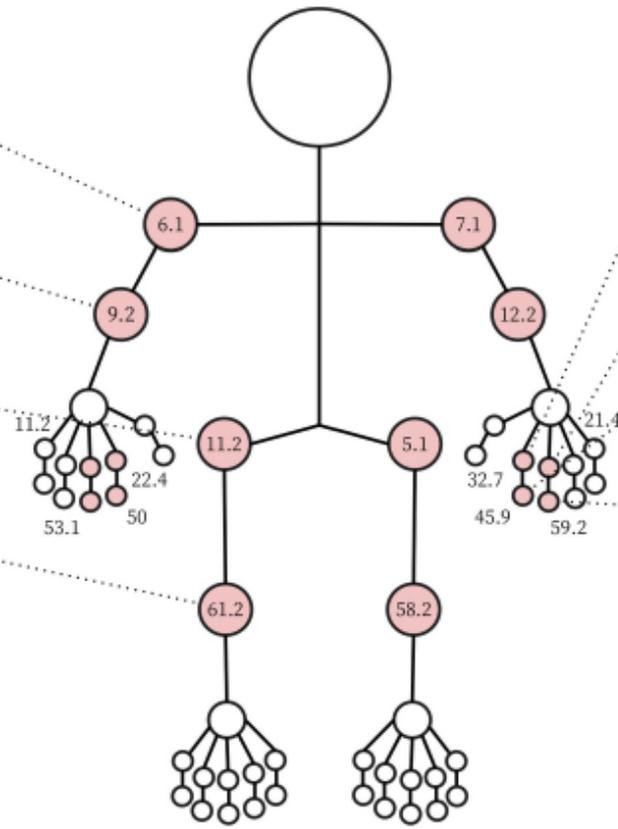
Knee: 59.7%
(total n = 117/196)
US-CFA mean: 1.93

MCP II: 27.6%
(total n = 54/196)
US-CFA mean: 0.37

MCP III: 16.3%
(total n = 32/196)
US-CFA mean: 0.17

PIP II: 47.9%
(total n = 94/196)
US-CFA mean: 0.48

PIP III: 56.1%
(total n = 110/196)
US-CFA mean: 0.57



Holz, Schwarz ECFC 2019

CF Arthropathie

1. Definition: Synovialitis, keine Knochendestruktion
2. Reduzierter US-CFA mit 4 Gelenken reflektiert den totalen US-CFA Score
3. Folgende CFA Gruppen können diskriminiert werden:
CFA II: US-CFA >10, schwer betroffen
CFA I: US-CFA 5-10, mittelmäßig betroffen
CFA 0: US-CFA <5, keine Relevanz
4. Gruppen zeigen gute Korrelation zu Symptomen und Krankheitsaktivität
5. Keine Korrelation zu klinischen Parametern bis auf
 - IgG,
 - Chlamydia trachomatis und Chlamydochilia pneumoniae

Holz, Schwarz ECFC 2019

Was ändert sich mit dem Alter?

Prävention

Erfassung der Krebserkrankungen bei CF bis jetzt nicht systematisch erfolgt.



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Neglia et al. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis and Cancer Study Group. N Engl J Med. 1995 Feb 23;332(8):494-9.

Was ändert sich mit dem Alter?

Cancer in patients with CF

registered and followed between 1985 and 1992

Total number:
76 pts with
cancer

The European Cohort:	
Austria, 500	Italy, 2400
Belgium, 600	the Netherlands, 800
Denmark, 330	Norway, 210
France, 5500	Romania, 120
Germany, 3850 (7 pts)	Spain, 1510
Hungary, 450	Sweden, 350
Iceland, 6	Switzerland, 800
Ireland, 1000	the United Kingdom, 6000
	Finland <100

Neglia et al. *The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis and Cancer Study Group. N Engl J Med. 1995 Feb 23;332(8):494-9.*

Was ändert sich mit dem Alter?

Erfassung der Krebserkrankungen bei CF bis jetzt nicht systematisch erfolgt.

German Center Study

- Data from registry programme MUKO.doc
- 290 pts with CF
- 193 adults and 97 children with CF
- Age (mean): 24,5 years
- FEV1 (mean): 70% predicted
- 2008-2013

Schwarz C et al ECFC 2014

Was ändert sich mit dem Alter?

Erfassung der Krebserkrankungen bei CF bis jetzt nicht systematisch erfolgt.

German Center Study

Gender	Histology
Male	Duodenal Ca
Female	Gastric Ca
Female	Uters Ca
Male	Esophagus Ca
Female	Colon Ca
Female	Glandula parotis Ca
Female	Breast Ca
Female	Uterus Ca
Female	Uterus Ca
Female	Colon Ca
Female	Cholangiocell Ca
Male	Gastric Ca
Female	Uterus Ca

Schwarz C et al ECFC 2014

Was ändert sich mit dem Alter?

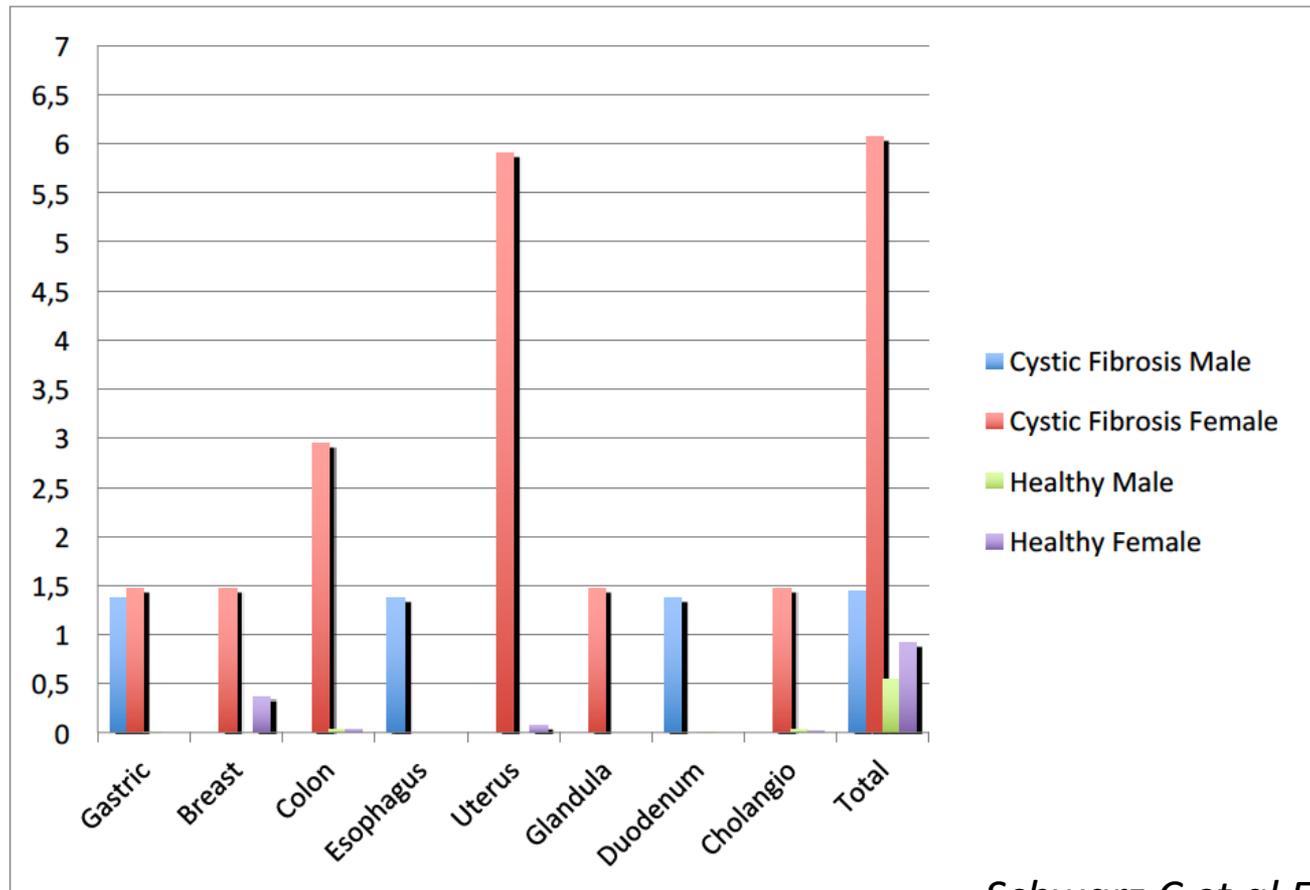
Erfassung der Krebserkrankungen bei CF bis jetzt nicht systematisch erfolgt.

German Center Study

Age: 10 female:	34,8 years	(20-45)
3 male:	41	(37-48)
all:	36,2	(20-48)

Schwarz C et al ECFC 2014

Was ändert sich mit dem Alter? Cancer Rate CF versus Non-CF



Schwarz C et al ECFC 2014

Was ändert sich mit dem Alter?

Cancer in patients with CF

- Total number: 13/290 pts in ONE centre!
- Germany registry: 4500 pts
- = 260 pts with CF in Germany???

- In 1995: 7 pts with CF and cancer in Germany!

Schwarz C et al ECFC 2014

Was ändert sich mit dem Alter?

Erfassung der Krebserkrankungen bei CF bis jetzt nicht systematisch erfolgt.



International Journal of
Molecular Sciences



Review

Cystic Fibrosis, CFTR, and Colorectal Cancer

Patricia Scott, Kyle Anderson, Mekhla Singhania and Robert Cormier *

Department of Biomedical Sciences, University of Minnesota Medical School, Duluth, MN 55812, USA;
pscott@d.umn.edu (P.S.); and03632@umn.edu (K.A.); singh724@d.umn.edu (M.S.)

* Correspondence: rcormier@d.umn.edu; Tel.: +1-218-726-8625

Received: 20 March 2020; Accepted: 19 April 2020; Published: 21 April 2020



Was ändert sich mit dem Alter?

Erfassung der Krebserkrankungen bei CF bis jetzt nicht systematisch erfolgt.

Received: 9 September 2020 | Revised: 5 November 2020 | Accepted: 24 November 2020

DOI: 10.1002/ijc.33431

CANCER GENETICS AND EPIGENETICS



Cystic fibrosis F508del carriers and cancer risk: Results from the UK Biobank

Zhuqing Shi¹ | Jun Wei¹ | Rong Na¹  | W. Kyle Resurreccion¹ |
S. Lilly Zheng¹ | Peter J. Hulick³ | Brian T. Helfand^{1,2} | Mark S. Talamonti^{1,2} |
Jianfeng Xu^{1,2} 

Was ändert sich mit dem Alter?

Prävention

Inzidenz der Tumorerkrankungen nimmt mit dem Alter zu (in der Normalbevölkerung).

Empfohlene Vorsorgeuntersuchungen:

Hautkrebsscreening ab 35 Jahren

Darmkrebsscreening Männer ab 50 Jahren

Darmkrebsscreening Frauen ab 55 Jahren

Brustkrebsscreening ab 50 Jahren

Gebärmutterhalskrebsscreening ab 20 Jahren (PAP)

Prostatakrebscreening ab 45 Jahren

Bauchaortenaneurysmascreening ab 65 Jahren

Was ändert sich mit dem Alter?

Prävention

Inzidenz der Tumorerkrankungen nimmt mit dem Alter zu (in der Normalbevölkerung).

Empfohlene Vorsorgeuntersuchungen:

Hautkrebsscreening ab 35 Jahren

Darmkrebsscreening Männer ab 50 Jahren, CF: ab 40 Jahren

Darmkrebsscreening Frauen ab 55 Jahren, CF: ab 40 Jahren

Brustkrebsscreening ab 50 Jahren, CF: ab 40 Jahren

Gebärmutterhalskrebsscreening ab 20 Jahren (PAP)

Prostatakrebscreening ab 45 Jahren

Bauchaortenaneurysmascreening ab 65 Jahren

Osteoporosescreening ab 18 Jahren

Magenscreening ab 40 Jahren

Hodenkrebs evtl. häufiger bei CF (4 Pat. In 5 Jahren)

Was ändert sich mit dem Alter?

Symptome und „Nebenerkrankungen“

Nebenwirkungen der Medikamente:

Kardiale NW:

Azithromycin Q/T Verlängerung

Chinolone Q/T Verlängerung

Nephrologische NW:

Antibiotika

Hepatische NW:

CFTRm

Interaktionen mit anderen Medis:

CFTRm, Azole, Antidepressiva

=Dosisanpassung

Bei vielen Medikamenten!



Was ändert sich mit dem Alter?

Symptome und „Nebenerkrankungen“

Psyche:

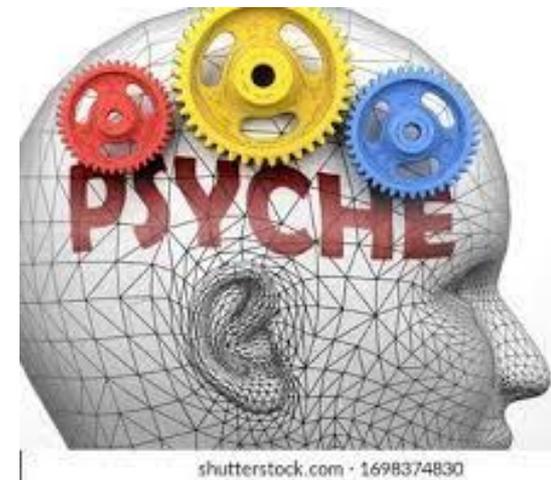
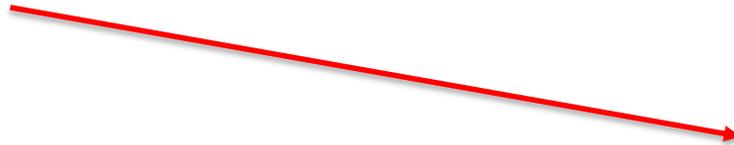
Depressionen

Ängste

Panik

Somatisierungsstörungen

Anpassungsstörungen



Was ändert sich mit dem Alter?

Soziale Themen

Beruf
Wohnung
Familie

Einsamkeit
Armut
Hilfsbedürftigkeit

Was ändert sich mit dem Alter?

Soziale Themen

Beruf
Wohnung
Familie

Einsamkeit
Armut
Hilfsbedürftigkeit

Neue Versorgungskonzepte?

Was ändert sich mit dem Alter?

Ernährung

Fett
Kohlenhydrate
Proteine

BMI
Adipositas

Neue Ernährungspläne?

Was ändert sich mit dem Alter?

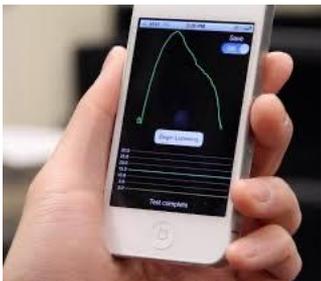
Sport/Physiotherapie

Was ist „noch“ möglich?
Was ist noch nötig?

Neue Physiotherapiepläne?

Was für Herausforderungen bestehen aktuell?

- **Gesündere Pat. möchten seltener in die Ambulanz kommen.**
- **Home monitoring**
- **Weitere Möglichkeiten?**



Lechtzin N et al AJRCCM 2017

Was ändert sich mit dem Alter?

Zusätzlich die jährlichen Check-ups

MRT/CT Thorax

Abdomensonographie

Herzecho

Knochenszintigraphie

Lungenfunktion

Blutabnahme

Oraler Glukose Toleranztest (OGTT)

Mental health Screening

Was ändert sich mit dem Alter?

Zusätzlich die jährlichen Check-ups

MRT/CT Thorax **nur MRT jährlich**

Abdomensonographie **jährlich?**

Herzecho nur, **wenn FEV1 <40% vom Soll**

Knochenszintigraphie, **nur bei bekannter Osteoporose**

Lungenfunktion

Blutabnahme, **jährlich**

Oraler Glukose Toleranztest (OGTT), **HbA1c ausreichend?**

Mental health Screening, **jährlich oder häufiger?**

Zusammenfassung

- Neue Ära
- Lebenserwartung ↑
- Lebensqualität ↑
- Neues Leben!!!
- Mehr Komplikationen
- Frühere Vorsorge
- Neue Herausforderungen
- Sind wir vorbereitet?

Zusammenfassung

- Neue Ära
- Lebenserwartung ↑
- Lebensqualität ↑
- Neues Leben!!!
- Mehr Komplikationen
- Frühere Vorsorge
- Neue Herausforderungen
- **Sind wir vorbereitet?**

Ausblick

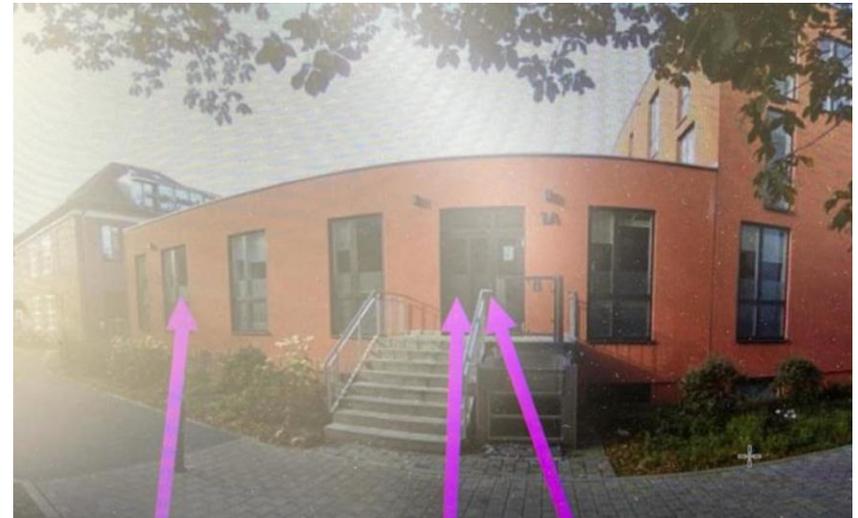
- Neue Wohnstrukturen ermöglichen
- Neue Betreuungsstrukturen erarbeiten
- Neue Unterstützungsmodelle erarbeiten
- Finanzierungsmöglichkeiten einfordern

Vielen Dank!

Schloss Sanssouci in Potsdam



Sektion Cystische Fibrose



Lungenfunktion Eingang CF Zentrum Studienzentrum
Behandlungsräume