

Familienplanung mit CF

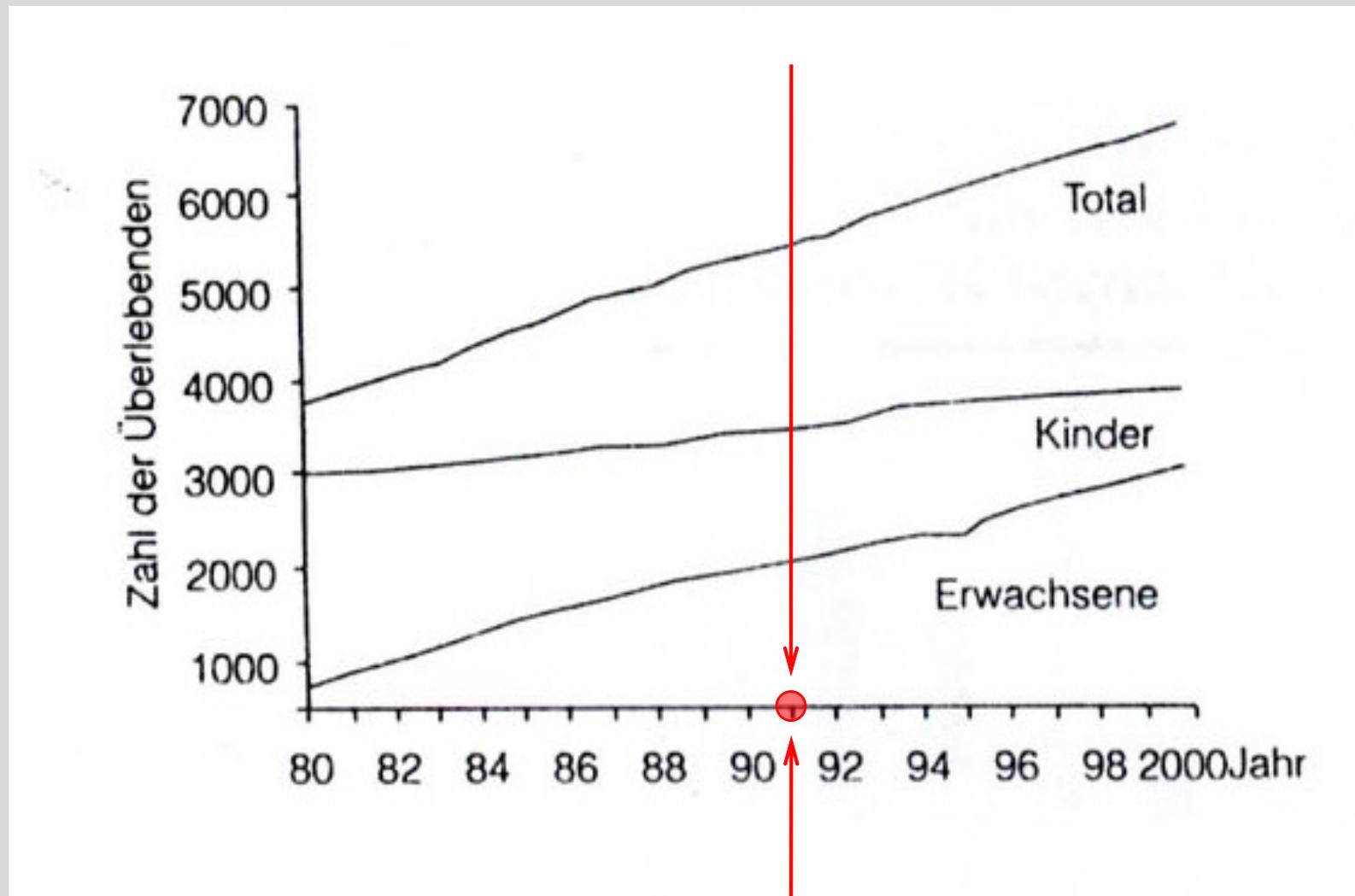
Onlineseminar, 23.04.2022



Christina Smaczny

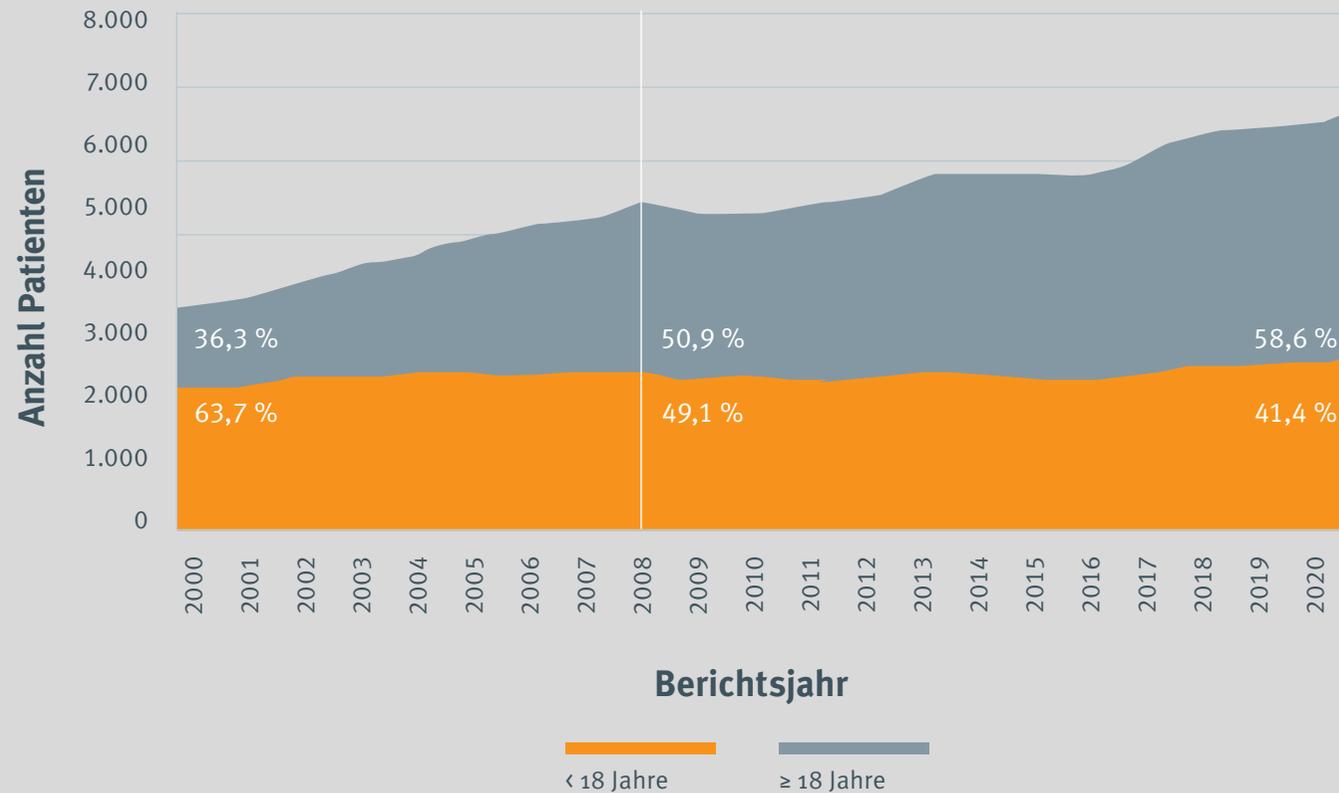


Geschätzte Zahl der Patienten mit CF für die Jahre 1980-2000





Altersstruktur





Vom Traum zur Wirklichkeit

Durchgeplant... ???

- ✓ Familienwunsch
- ✓ Fertilität
- ✓ Infertilitätsbehandlung
- ✓ Schwangerschaft
- ✓ Entbindung
- ✓ Stillen
- ✓ Mutter sein, Vater sein

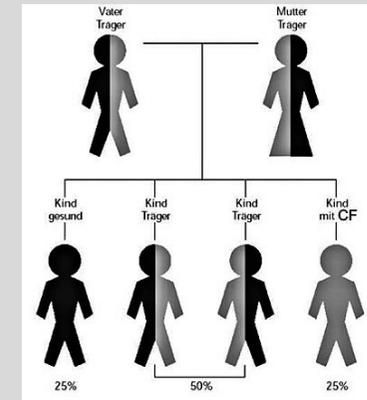




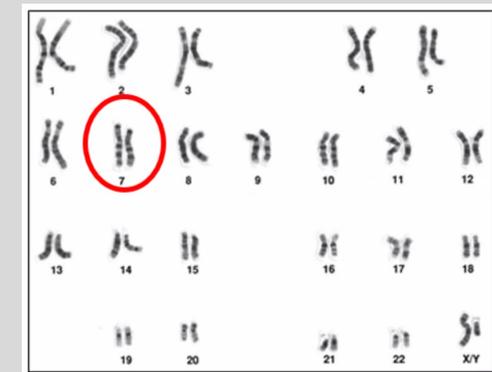
Familienplanung

Professionelle Begleitung

- CF-Ambulanz
- Humangenetische Beratung
 - Wie wird CF vererbt?
 - Mutationen, die eine CF verursachen können
 - Testung des Partners auf Anlageträgerschaft
 - CBAVD als „leichte“ Form von CF
- Gynäkologische Beratung und Betreuung
- ggf. Kinderwunschzentrum



Autosomal rezessiver Erbgang



Defekt am langen Arm des
7. Chromosoms



E-Mail

Liebe Frau Smaczny,

Ich betreue eine CF Patientin, die nach Hormonbehandlung jetzt in der 7. Woche schwanger ist. Lungenfunktion im Anhang. Die Medikamente habe ich schon mit ihr besprochen ...

Jetzt hat sie mich heute angerufen, dass sie Drillinge erwartet! Ich kümmere mich gerade um eine adäquate gyn. Betreuung und ...

Ich würde mich freuen, wenn Sie mich mal anrufen, denn diese Nachricht hat sowohl die Patientin wie auch mich etwas überrumpelt

Viele Grüße



Mukoviszidose ist erwachsen geworden



Pubertas tarda (Pubertät verspätet)

Ursachen:

- Untergewicht (erniedrigter Körperfettanteil am Körpergewicht)
- Veränderung im CF-Gen

Fertilität herabgesetzt

aber

Sexualität nicht gestört





Fertilität herabgesetzt

CF-Frauen Fertilität um 20% herabgesetzt

- **Untergewicht**

verminderte Zyklusstabilität
seltener Ovulationen

- **hohe Viskosität des Zervikalschleims**
gehemmte Spermienbeweglichkeit



CF-Männer 98% infertil

Azoospermie bei CBAVD

Congenital bilateral aplasia of vas deferens
(angeborene beidseitige Fehlanlage des Samenleiters)

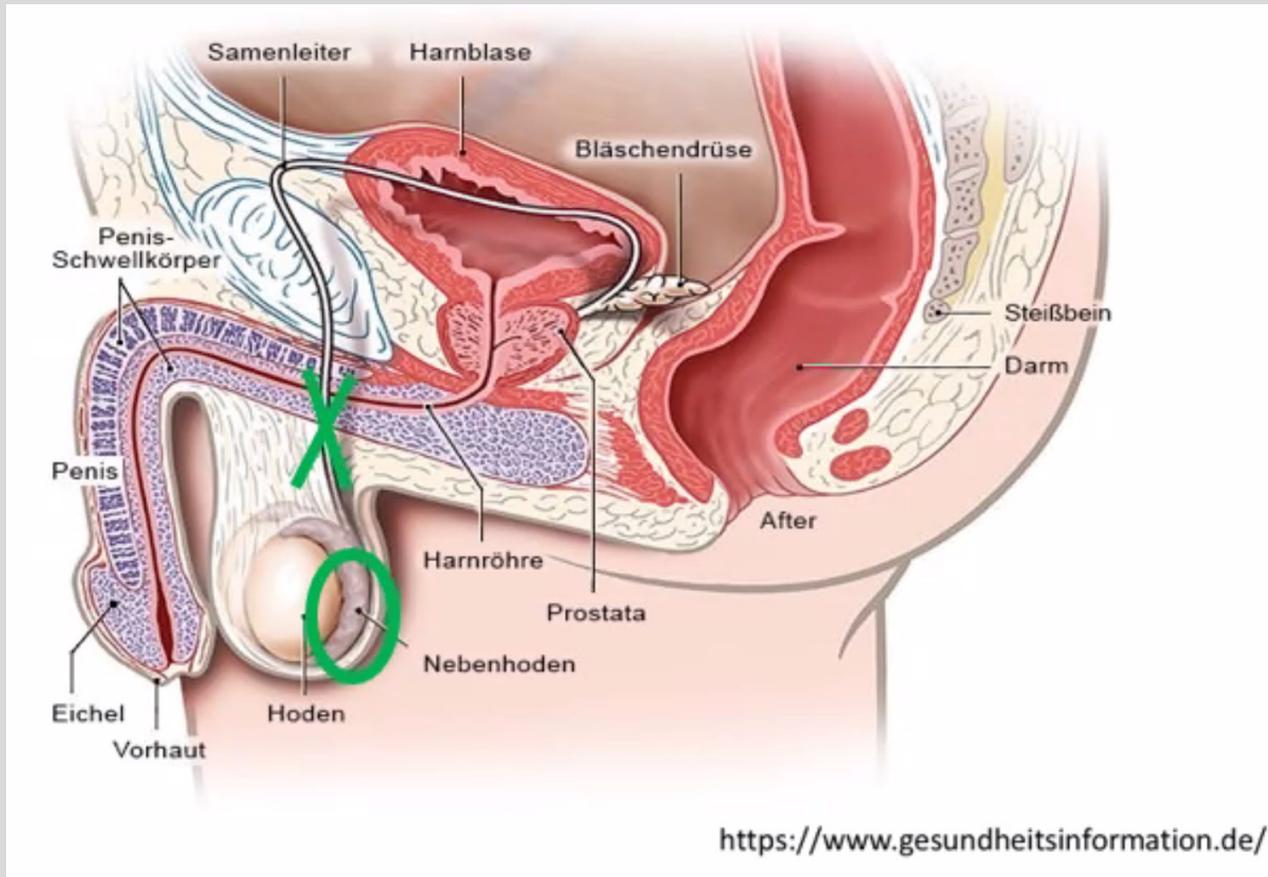
- Mildeste Form einer CF Erkrankung
- Jeder Mann mit dem Vollbild einer CF hat auch eine CBAVD





Azoospermie bei CBAVD

Congenital bilateral aplasia of vas deferens
(angeborene beidseitige Fehlanlage des Samenleiters)



- CBAVD mildeste Form einer CF Erkrankung beim Mann
- Jeder Mann mit dem Vollbild einer CF hat auch eine CBAVD



Infertilitätsbehandlung

In Vivo

hohe Viskosität des Zervixschleimes / reduzierte Spermienbeweglichkeit

- **intrauterine Insemination (IUI)**

verminderte Ovulationsfrequenz

- **Ovulationsinduktion** durch medikamentöse Behandlung (hormonelle Präparate) in Verbindung mit IUI oder Verkehr zum Optimum (VZO)

In Vitro

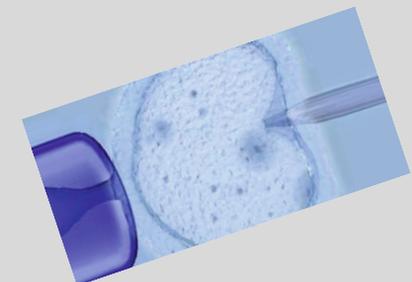
1. Schritt: Befruchtungsmethoden „im Reagenzglas“,
2. Schritt: Embryoübertragung (Transfer)

- **In-vitro-Fertilisation (IVF)**

Spermien müssen den Weg zur und in die Eizelle selber finden

- **Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)**

ein einzelnes Spermium wird in die Eizelle injiziert (gespritzt)





Spermientnahme (Spermienextraktion)

aus dem Hoden: **Testikuläre Spermienextraktion**

aus dem Nebenhoden: **Epididymale Spermienextraktion**

- **TESE = testikuläre Spermienextraktion**
 - **MESA = mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration**
-
- OP ambulant bzw. kurz stationär
 - Vollnarkose
 - Die Chance auf eine Schwangerschaft beträgt bei allen Methoden rund 30 %.
 - Die Kostenübernahme wird für jeden individuellen Fall von der Krankenkasse entschieden, es kommt jedoch immer ein Eigenanteil auf das Paar zu



Risiken für ICSI Kinder?

- **ICSI Kinder im Vergleich zur spontan gezeugten Kindern**
 - Frühgeburt
 - Niedrigeres Geburtsgewicht, kleinere Babylänge
- **Genetisches Risiko für Auffälligkeiten**
 - ICSI Kinder 8,3%
 - Spontan gezeugte Kinder 5,8%



Risikoschwangerschaft

Prognose Für Mutter und Kind

abhängig von

Allgemeinzustand

Fruchtbarkeit

(Fertilität und Konzeption)

Risiken

Lu-Fu < 50%

pCO₂ > 45 mmHg

Untergewicht

Cor pulmonale

Begleiterkrankungen

guter Verlauf für Mutter und Kind

wenn zur SS- Beginn

guter GZ und FEV₁ >80%



Vorbereitung einer MRSA-Übertragung von der Mutter auf ihr ebenfalls an CF erkranktes Kind

Kasuistik



C. Smaczny¹, O. Eickmeier², C. Hügel¹, G. Rohde¹
¹Christiane Herzog CF-Zentrum, Universitätsklinikum, J.W. Goethe Universität, Pneumologie, Frankfurt a.M.
²Christiane Herzog CF-Zentrum, Universitätsklinikum, J.W. Goethe Universität, Pädiatrische Pneumologie, Frankfurt a.M.

Hintergrund

Pulmonale Infektionen sind bei Mukoviszidose (CF, Cystische Fibrose) maßgeblich für den Verlauf der Erkrankung verantwortlich. Bakterielle Infektionen der Atemwege bestimmen die Morbidität und haben maßgeblichen Einfluss auf die Mortalität der Patienten. Im Kindesalter werden für die Infektionserregern neben vielen Infekten vor allem Pneumokokken, Haemophilus influenzae und Staphylococcus aureus verantwortlich gemacht, im späteren Alter kommt es bei bis zu 85 % aller Patienten zu einer chronischen Infektion mit Pseudomonas aeruginosa, einem Keim, der zu wiederkehrenden Infekten mit Destabilisation des Lungengewebes führt. MRSA wird bei CF-Patienten, unabhängig vom Alter, aber mit großen regionalen Unterschieden nachgewiesen. Die Prävalenz reicht von einem Titelvwert von 3 bis 4% in einigen europäischen Ländern bis zu einem Höchstwert von etwa 28% in den Vereinigten Staaten [1]. Im Verlauf der Jahre wird ein allgemeiner Anstieg der MRSA-Prävalenz unter CF-Patienten beobachtet. Auch wenn sich MRSA-Stämme in ihren biologischen Eigenschaften nicht von sensiblen Staphylococcus aureus unterscheiden, sind die Infektionen mit MRSA durch deren Resistenzlage schwieriger zu behandeln und sie können bei chronischer Besiedlung die gleiche klinische Relevanz wie sensible Staphylococcus aureus haben. Die klinische Relevanz von MRSA-Infektionen bei CF-Patienten wird kontrovers diskutiert [4]. Wegen der bestehenden Übertragungsgefahr von Patient zu Patient und der schlechten Eradikationsfolge gelten in CF-Zentren strenge Hygienrichtlinien.

Diagnosen

Zystische Fibrose, ED im 1. LJ, Homozygotie N130K (p.Asn130Lys / c.390C>G)
 • Bronchiektasen, Verlauf FEV₁ 80-90 %SD
 • MRSA-Nachweis im Sputum einmalig 08/12, chronisch seit 02/13
 • Pseudomonas aeruginosa – Nachweis intermittierend, ED 08/12, erneut 03/13 und zuletzt im 04/15
 • exokrine Pankreasinsuffizienz
 • Diabetes mellitus, ED 04/15
 • Hypothyreose
 • Spontanentbindung im 06/17, Kind auch mit CF Heterozygotie: N130K (p.Asn130Lys / c.390C>G) (c.489T>C>T)

Problematik

• Differenzierung MRSA-Besiedlung und MRSA-Infektion
 • keine standardisierte Definition der chronischen MRSA-Infektion (3 positive Kulturen in den letzten 6-12 Monaten [?])
 • fehlendes evidenzbasiertes MRSA-Eradikations-Schema
 • psychische Problematik (Medikamentenphobie, fehlende Durchhaltekraft bei Therapie)
 • MRSA-Übertragungsgefahr und -Ängste (hier von Mutter auf Kind)

Fallbeschreibung

30-jährige CF-Patientin
 - chronische MRSA-Besiedlung seit 2012 (2013)
 - seit mindestens 2012 (24 J) massiver Kinderwunsch
 - Partner gesunder CF-Merkmalträger
 - Schwangerschaftseintritt (10/16) nach wiederholten künstlichen Befruchtungen
 - Spontanentbindung (06/17)
 - Kind auch an CF erkrankt (aktuell 6 Monate alt)
 - Krankheitsverlauf ungewöhnlich mild
 - Medikamenten-/Antibiotikaunverträglichkeiten
 - Medikamenten-Phobie
 - fehlende Durchhaltekraft bei Therapiedurchführung
 - postpartale Depression
 - massive Ängste vor MRSA-Übertragung aufs Kind, Kind bislang MRSA-frei
 - guter LuFu- und Gewichtsverlauf

Schlussfolgerung

chronischer MRSA bleibt eine Herausforderung für die Behandlung
 umweltbedingte und patientenspezifische Risikofaktoren bleiben unklar
 Prävention der Übertragung bleibt in Anbetracht der allgemeinen Problematik essentiell
 frühe Behandlung scheint laut aktueller Studienlage erfolgreich
 Einzelne Eradikations-Protokolle bei CF-Patienten fehlen
 MRSA-Eradikationsversuche erfordern komplexe und teure Hygiene- und Therapiemaßnahmen, die von den Patienten nicht gut angenommen werden
 MRSA-Nachweis muss nicht mit einer Verschlechterung der FEV₁ assoziiert sein [4]

MRSA-Therapie (Kasuistik)

08/12 MRSA-Erstnachweis (isoliert im Sputum), erstmalig keine Therapie
 02/13 MRSA erneuter Nachweis (isoliert im Sputum)
 Empfehlung:
 Hygienemaßnahmen und Linezolid p.o. (Saft) 2 Wochen
 keine suffiziente Therapieumsetzung
 04/13 wiederholter Nachweis (isoliert im Sputum)
 Empfehlung:
 Hygienemaßnahmen und Linezolid p.o. (Saft) 2 Wochen -> keine suffiziente Therapieumsetzung
 chronischer MRSA-Nachweis im Sputum seit 02/2013
 09/17 MRSA im Sputum und Nase
 Planung:
 Hygienische Mundspülung ProreOral (Chlorhexidin)
 Turin (Mupirocin) Nasensalbe 5 Tage
 Vancomycin oder Teicoplanin i.v. 2 Wochen + Linezolid p.o. (Saft) 2 Wochen, danach Rifampicin p.o. 4 Wochen
 -Realität:
 Vancomycin oder Teicoplanin wg. Unverträglichkeit Therapie nicht möglich
 Linezolid p.o. (Saft) eingenommen
 Rifampicin p.o. nicht sufficient eingenommen

MRSA-Therapie (Literatur)

MRSA-Eradikation nach Kappler [3]
 5-tägige Therapie:
 Stufe 1: 3 Wochen i.v. Doppelantibiose (Teicoplanin oder Vancomycin kombiniert mit Fosfomycin oder Linezolid oder Tobramycin)
 Zusätzlich 5 Tage topische Therapie
 Stufe 2: 6 Wochen orale Doppelantibiose p.o. nach Resistogramm, danach Stufe 3: 6 Wochen Instillation mit Vancomycin.
 3 Jahreseradikationsrate: 84%
 MRSA-Eradikation nach Muhlebach [2]
 2 Wochen p.o. Trimethoprim-Sulfamethoxazol TMP in Kombination mit Rifampin
 Zusätzlich topische Therapie: Chlorhexidin Mundspülung und Hautdesinfektion, nasal Mupirocin
 Am 28. Tag: 82% Sanierungsrate
 MRSA-Exazerbation nach Chmiel [5]
 Vancomycin i.v. oder Linezolid p.o.

Verlauf (Kasuistik)



Literatur

1. Muhlebach M.S., Curr Opin Pulm Med. 2017 Nov;23(6):544-550
 Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in cystic fibrosis: how should it be managed?
 2. Muhlebach M.S. et al., Thorax 2017, Apr;72(4):318-326
 Microbiological efficacy of early MRSA treatment in cystic fibrosis in a randomized controlled trial

3. Kappler M. et al., Pediatr Pulmonol. 2016 Oct;51(10):1010-1019
 Eradication of methicillin resistant Staphylococcus aureus detected for the first time in cystic fibrosis: A single center observational study.
 4. Sawicki G.S. et al., Pediatr Pulmonol. 2013 Oct;48(10):954-61.
 The impact of recent methicillin resistant Staphylococcus aureus detection on pulmonary function in cystic fibrosis
 5. Chmiel J.F. et al., Am J Respir Crit Care Med. 2014 Sep;190(6):1120-9
 Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis. I. The microbiome, methicillin-resistant Staphylococcus aureus, gram-negative bacteria, and multiple infections.

– Fallbeschreibung

– 30-jährige CF-Patientin

– chronische MRSA-Besiedlung

– seit mindestens d. 24 LJ massiver Kinderwunsch

– Schwangerschaftseintritt nach wiederholten

künstlichen Befruchtungen

– Partner gesunder CF-Merkmalträger

– Spontanentbindung (06/17)

– Kind auch an CF erkrankt

– Krankheitsbewältigungsproblematik

– Medikamenten-/Antibiotikaunverträglichkeiten

– Medikamenten-Phobie

– fehlende Durchhaltekraft bei Therapiedurchführung

– postpartale Depression

– massive Ängste vor MRSA-Übertragung aufs

Kind

– Kind bislang MRSA-frei

– guter LuFu- und Gewichtsverlauf



Schwangerschaft eingetreten **Worauf ist zu achten?**

Ernährung, Körpergewicht

- Ernährungsberatung
- Maximierung der Nahrungsaufnahme, Vitaminsubstitution
- Orale hochkalorische Zusatznahrung, Nahrungsergänzungsmittel
- Gewichtskontrolle

Physiotherapie, Atemtherapie, Muskeltraining

- Intensivierung in der Vorbereitungsphase
- Erhalt während der Schwangerschaft
- Frühzeitiges Fortsetzen nach der Geburt

Optimierung / Anpassung der medikamentösen Therapie



Schwangerschafts Probleme

- **Gewichtsentwicklung**
- **Infekte / Antibiotikatherapie**
- **Gestationsdiabetes**
- **Arterieller Hyperthonus**

Expertenratfrage

Medikamente/Impfung in der Schwangerschaft_05.10.2013

Sehr geehrtes Ärzteteam,

ich bin 30 Jahre, habe CF (DeltaF508), habe einen sehr guten Lungenzustand (FEV1 115%), dafür leide ich an einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus.

Nun habe ich gestern erfahren, dass ich in der 5. Woche schwanger bin (absolutes Wunschkind, Ehemann ist kein CF-Erbträger).

Nun wollte ich fragen, ich nehme ACC 600, Atrovent Fertiginhalat, Salbutamolfertiginhalat, Fluimucil Inhalat sowie Inusman basal und Liprolog, leider derzeit auch 10 mg Prednisolon da seit ca. 5 Tagen meine Bronchien etwas "zu" sind.

Darf ich diese Medikamente alle problemlos nehmen? Bronchitol habe ich abgesetzt.

Da jetzt der Herbst kommt und ich in einer HNO-Praxis arbeite, hatte ich eigentlich vor, mich impfen zu lassen. Ist dies sinnvoll, bzw. ab welcher SSW wäre dies ok?

*Vielen Dank für Ihre Bemühungen
CM*



ANTWORT

Liebe Frau CM,
zunächst will ich Ihnen zur Mutterschaft, Ihnen und Ihrem Mann zu Elternschaft herzlich gratulieren! Ihnen wie auch Ihrer Familie wünsche ich alles Gute!

Sie haben uns zwei Fragen gestellt. Einmal geht es um die Anwendung von Medikamenten während einer Schwangerschaft, zweitens wollen Sie sich über die Grippeschutzimpfung bei Schwangeren informieren.

Noch bevor ich auf die gestellten Fragen eingehe will ich Ihnen wärmstens aber auch dringend empfehlen, dass Sie sich während der Schwangerschaft auf jeden Fall von Ihrem CF-Arzt und Gynäkologen engmaschig betreuen lassen. Sehr wichtig ist eine Kooperation zwischen Ihrem CF-Arzt und dem Gynäkologen herzustellen, dann kann die Betreuung gemeinsam optimal geführt und Fragen kompetent beantwortet werden.

Nun zu Ihrer ersten Frage wo Sie wissen wollen, ob Sie die aufgezählten Medikamente unbedenklich einnehmen können:

- ACC, Flumucil (Acetylcystein): wenn die Basis-Inhalationsbehandlung und ausreichende Flüssigkeitszufuhr unzureichend erscheint, kann Acetylcystein (oral oder inhalativ) auch in der Schwangerschaft verwendet werden
- Atrovent (Ipratropiumbromid): darf in der Schwangerschaft als Bronchien erweiterndes Mittel verwendet werden
- Salbutamol: ist während der gesamten Schwangerschaft Mittel der 1. Wahl unter den kurz wirksamen β_2 -Sympathomimetika. Am Ende der Schwangerschaft müssen ggf. Wehenhemmung und β_2 -spezifische Effekte beim Fetus bedacht werden
- Humaninsulin (alle Präparate): bei bestehendem Diabetes ist in der Schwangerschaft ganz besonders auf eine gute Blutzuckereinstellung zu achten, daher ist die Anwendung von Insulin auch dringend erforderlich
- Prednisolon: falls eine systemische oder lokale Behandlung mit Prednisolon erforderlich ist, darf diese auch in der Schwangerschaft erfolgen. Es ist jedoch genau zu überprüfen, ob die Notwendigkeit dieser Behandlung tatsächlich besteht. Wenn es nicht abzusetzen ist, dann sollte versucht werden die Erhaltungsdosis zwischen Woche acht und elf möglichst unter 10 mg/Tag zu halten.



Inhalative Antibiotikatherapie Risikobewertung

Schwangerschaft

Arzneistoff	Fachinformation Schwangerschaft
Aztreonam(lysin)	strenge Ind.-Stellung
Colistin	strenge Ind.-Stellung
Levofloxacin	kontraindiziert
Tobramycin	kontraindiziert

*Diese Kategorisierungen beruhen auf intravenösen, d.h. systemischen Verabreichung der Substanzen



Inhalative Antibiotikatherapie Risikobewertung

Stillzeit

Arzneistoff	Fachinformation Schwangerschaft
Aztreonam(lysin)	Anwendung möglich
Colistin	kontraindiziert
Levofloxacin	kontraindiziert
Tobramycin	kontraindiziert

*Diese Kategorisierungen beruhen auf intravenösen, d.h. systemischen Verabreichung der Substanzen



Fachinformation

VERTEX

Kalydeco® 150 mg Filmtabletten

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

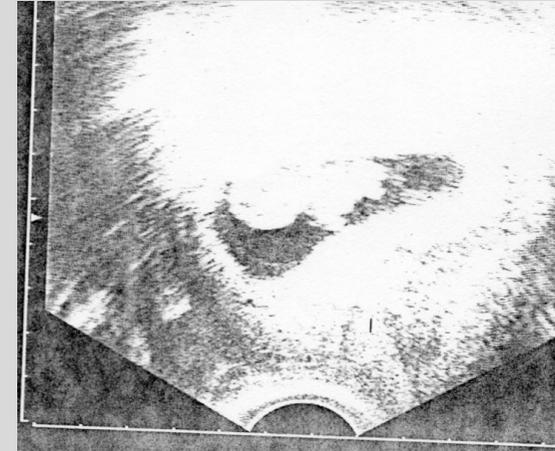
Bei Schwangeren wurden mit Kalydeco keine angemessenen und gut kontrollierten Studien durchgeführt. Studien zur Entwicklungstoxizität wurden bei Ratten und Kaninchen in Tagesdosen bis zum 5-Fachen der beim Menschen angewendeten Tagesdosis durchgeführt und ergaben keinen Anhalt für eine Ivacaftor-bedingte Schädigung des Fötus (siehe Abschnitt 5.3). Da tierexperimentelle Reproduktionsstudien für die Reaktion beim Menschen nicht immer prädiktiv sind, sollte Kalydeco während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es eindeutig benötigt wird.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ivacaftor und/oder seine Metaboliten beim Menschen in der Muttermilch ausgeschieden werden. Für Ivacaftor konnte gezeigt werden, dass es in die Milch laktierender weiblicher Ratten ausgeschieden wird. Die sichere Anwendung von Kalydeco während der Stillzeit ist nicht erwiesen. Kalydeco sollte während der Stillzeit nur dann angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.



Anwendung von CF-Modulatoren in der Schwangerschaft



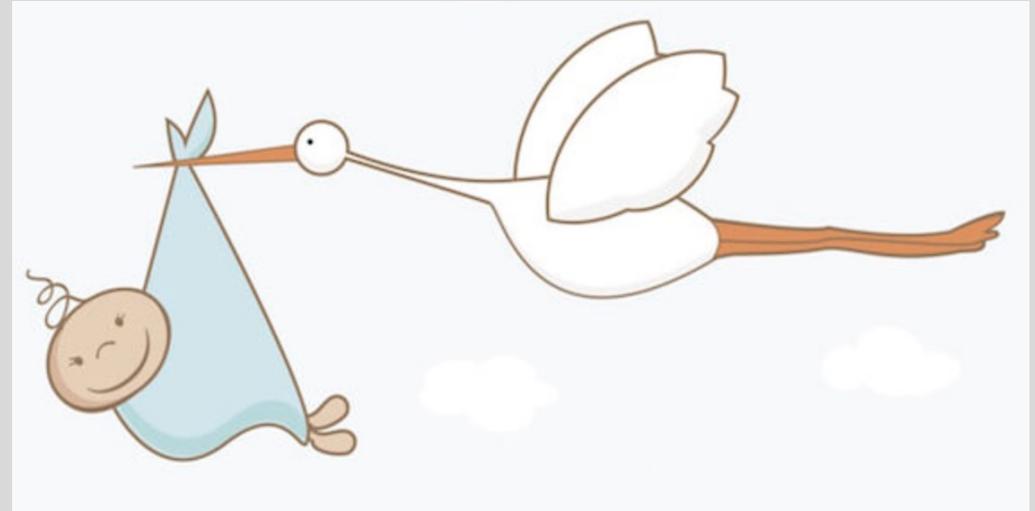
- Es wurden bisher **keine** adäquaten und gut kontrollierten Studien von Anwendung von CF-Modulatoren bei Schwangeren durchgeführt
- Als Vorsichtsmaßnahme empfiehlt es sich die Anwendung von CF-Modulatoren **während der Schwangerschaft** zu **vermeiden**, es sei denn die **klinische Verfassung der Mutter** macht die **Behandlung** mit dem CF-Modulator **erforderlich**



Eine Antwort auf Ihre Gripeschutzimpfungsfrage gibt in Deutschland die Ständige Impfkommission, so genannte STIKO. Hier kann man lesen, dass die Impfung gegen Grippe insbesondere für Schwangere ab dem vierten Schwangerschaftsmonat empfohlen wird. Bei einer erhöhten gesundheitlichen Gefährdung durch eine Grunderkrankung der Schwangeren wie beispielsweise Asthma, Diabetes oder Bluthochdruck sollte bereits im ersten Schwangerschaftsdrittel die Impfung vorgenommen werden. Zu schweren Grunderkrankungen zählt auch Mukoviszidose, daher sollte auch hier die Impfung entsprechend, wie oben genannt, vorgezogen werden.



Entbindung



Spontanentbindung

PDA

Sectio cesarea

periduralanästhesie oder intubations-Narkose

PDA

ITN



Wochenbett

frühe postpartale Mobilisation der Mutter

Thromboseprophylaxe

Prävention pulmonaler Verschlechterung

Rasche Mobilisation nach der Geburt
Körperliche Bewegung
Physiotherapie
Atemtherapie, Bronchialdrainage
Inhalation
Sonstige Medikation
Ernährung



Stillen

- **auch bei CF-Müttern möglich**
- **Muttermilchzusammensetzung wie bei Gesunden Frauen**
- **Erhöhung des Kalorienbedarfs erforderlich (+ 500 kcal/Tag)**
- **bei Antibiotikumeinsatz Stillen nicht möglich**



Überforderung



Hilfen im Alltag

- sich helfen lassen
- Großeltern, Familie
- Mutter-Kind/familienorientierte -Kur
- Soziale/finanzielle Hilfen
- Zeit und „Raum“ für sich
- ...



*mit der Zunahme an Freiheit
wächst die Verantwortung*