



<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>026/023</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S2k</b>
--------------------------	----------------	----------------	------------

## **S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrischen Pneumologie**

Autoren: L. Naehrlich<sup>a</sup>, M. Stuhmann-Spangenberg<sup>f</sup>, J. Barben<sup>o</sup>, J. Bargon<sup>i</sup>, O. Blankenstein<sup>d</sup>, W. Bremer<sup>n</sup>, F. Brunsmann<sup>n</sup>, T. Buchholz<sup>j</sup>, H. Ellemunter<sup>m</sup>, C. Fusch<sup>h</sup>, U. Gembruch<sup>e</sup>, J. Hammermann<sup>a</sup>, J. Jacobeit<sup>b</sup>, A. Jung<sup>a</sup>, V. Keim<sup>k</sup>, S. Loff<sup>c</sup>, S. Mayr<sup>e</sup>, S. Pfeiffer-Auler<sup>n</sup>, R. Rossi<sup>l</sup>, H. Sitter, M. Stern<sup>m</sup>, C. Straßburg<sup>k</sup>, N. Derichs<sup>a</sup>.

### Beteiligte Fachgesellschaften und Institutionen:

- a) Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) = federführende Fachgesellschaft
- b) Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)
- c) Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH)
- d) Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) -Screeningkommission
- e) Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie
- f) Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)
- g) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
- h) Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS)
- i) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP)
- j) Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)
- k) Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS)
- l) Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)
- m) Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)
- n) Mukoviszidose e.V. (Patientenvertreter)
- o) Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (SGPP)

Die Leitlinie wurde erarbeitet mit Unterstützung der AWMF (Fr. Prof. I. Kopp, PD Dr. H. Sitter), des Leitlinien-Entwicklungsportals ([www.leitlinienentwicklung.de](http://www.leitlinienentwicklung.de), einem gemeinsamen Projekt der Charité-Universitätsmedizin und der Telematikplattform für medizinische Forschungsnetze (TMF e.V.)).

### Korrespondenz:

Dr. med. Lutz Naehrlich  
 Justus-Liebig-Universität Giessen  
 Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
 Abteilung Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie  
 Funktionsbereich Päd. Pneumologie und Allergologie  
 Feulgenstrasse 12  
 35385 Gießen  
 Tel: +49 641 985 57620  
 Fax: +49 641 985 57629  
 email: [lutz.naehrlich@paediat.med.uni-giessen.de](mailto:lutz.naehrlich@paediat.med.uni-giessen.de)

**Inhaltsverzeichnis**

S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrischen Pneumologie.....	1
Teil 1 Einführung, Methodik, Definitionen .....	4
Vorbemerkungen .....	4
Ziele der Leitlinie und Gültigkeitsdauer .....	4
Methodik .....	4
Glossar.....	7
Teil 2 Definitionen .....	7
1. Welche Kriterien müssen für die Diagnosestellung einer Mukoviszidose erfüllt sein? .....	7
2. Welche Kriterien müssen für die Diagnosestellung einer CFTR-assoziierten Erkrankung erfüllt sein?.....	8
3. Wie kann eine Mukoviszidose ausgeschlossen werden? .....	8
Teil 3 Klinische Hinweise auf eine Mukoviszidose.....	9
4. Welche klinische Hinweise sind wegweisend für die Diagnose einer Mukoviszidose?.....	9
5. Welche Erkrankungen können CFTR-assoziiert sein?.....	10
Teil 4 Schweißtest .....	10
6. An welcher Stelle im Diagnoseprozess steht der Schweißtest? .....	10
7. Wie ist ein Schweißtest durchzuführen und zu bewerten?.....	10
Teil 5 Genetik.....	12
8. An welcher Stelle im Diagnoseprozess steht die molekulargenetische Diagnostik?.....	12
9. Welche CFTR-Mutationen sind krankheitsverursachend für eine Mukoviszidose?.....	13
10. Welche CFTR-Mutationen sind bei CFTR-assoziierten Erkrankungen bekannt?.....	14
11. Wie ist die molekulargenetische Diagnostik durchzuführen und zu bewerten? .....	14
12. Sollte die molekulargenetische Diagnostik die ethnische Herkunft der Testperson berücksichtigen?.....	16
13. Welche gesetzlichen Vorgaben sind bei der molekulargenetischen Diagnostik zu befolgen? .....	17
Teil 6 Elektrophysiologie .....	18
14. An welcher Stelle im Diagnoseprozess stehen elektrophysiologische Messungen?.....	18
15. Wie ist die Nasale Potentialdifferenzmessung durchzuführen und zu bewerten? .....	18
16. Wie ist die Intestinale Kurzschlussstrommessung (ICM) durchzuführen und zu bewerten? .....	19
Teil 7 Algorithmus .....	20
17. Algorithmus bei klinischem Verdacht auf Mukoviszidose .....	20
Teil 8 Konsequenzen der Diagnose.....	21
18. Welche Konsequenzen ergeben sich aus der Diagnose der Mukoviszidose? .....	21
19. Welche Konsequenzen ergeben sich aus der Diagnose einer CFTR-assoziierten Erkrankung? .....	22
Teil 9 Ausblicke und Implementierung.....	22

Teil 10	Danksagung .....	23
Teil 11	Leitliniengruppe (alphabetisch) .....	24
Teil 12	Literatur .....	25

## Teil 1 Einführung, Methodik, Definitionen

### Vorbemerkungen

Die Mukoviszidose ist die häufigste lebensverkürzende, autosomal-rezessive Erkrankung in Deutschland mit einer Häufigkeit von 1: 3300 (1). Der Median des Überlebens hat sich durch Fortschritte in der medizinischen Versorgung auf 40,1 Jahre (2) und der Anteil erwachsener Mukoviszidosepatienten in Deutschland auf 51,3% (2) stetig erhöht. Eine optimale Prognose hängt von einer frühzeitigen und sicheren Diagnosestellung und der Einleitung einer adäquaten Behandlung ab. Nur 59% der Patienten in Deutschland werden im ersten Lebensjahr und 6,8% mit 18 Jahren oder später diagnostiziert (2). Der überwiegende Anteil der Patienten in Deutschland wird aufgrund unterschiedlichster respiratorischer und gastrointestinaler Symptome bei exokriner Pankreasinsuffizienz diagnostiziert. Ein geringer, aber zunehmender Anteil wird erst im Erwachsenenalter aufgrund chronisch sino-pulmonaler Erkrankungen, männlicher Subfertilität oder chronischer Pankreatitis bei exokriner Pankreassuffizienz als Mukoviszidosepatient erkannt. Die Abklärung dieser Patienten, die häufig keinen eindeutig auffälligen Schweißtest aufweisen, stellt eine diagnostische Herausforderung dar. Ein nationales Neugeborenencreening gibt es seit 1997 in Österreich und seit 2011 in der Schweiz. In Deutschland wird ein bundesweites Neugeborenencreening auf Mukoviszidose zur Zeit vom Gemeinsamen Bundesausschuss beraten. Eine geringe Anzahl von asymptomatischen Patienten wird durch regionale Neugeborenencreeningprogramme oder über eine positive Familienanamnese erkannt.

Unterschiedliche klinische Symptome und das unterschiedliche Alter der Patienten bei Verdacht auf Mukoviszidose stellen eine Herausforderung für die weitere Abklärung und die behandelnden Ärzte da. Die Möglichkeiten, aber auch Grenzen der diagnostischen Methoden haben sich in den letzten Jahren erheblich verändert.

### Ziele der Leitlinie und Gültigkeitsdauer

Die Leitlinie richtet sich an alle an der Diagnostik beteiligten Berufsgruppen (Allgemeinmediziner, Andrologen, Chirurgen und Kinderchirurgen, Gynäkologen und Geburtshelfer, HNO-Ärzte, Internisten, Humangenetiker, Kinder- und Jugendmediziner, Pneumologen, Reproduktionsmediziner) sowie Betroffene und Leistungserbringer (Krankenkassen) und ist für alle Patientengruppen mit dem V.a. eine Mukoviszidose anwendbar. Durch eine Vereinheitlichung der Diagnosekriterien und eine Qualitätssicherung der diagnostischen Verfahren soll die Leitlinie eine frühzeitige und sichere Diagnose der Mukoviszidose ermöglichen. Die vorliegende Leitlinie entbindet den Einzelnen nicht von seiner Verpflichtung, unter Würdigung aller relevanten Informationen die bestmögliche Vorgehensweise für den einzelnen Patienten zu wählen.

Die Gültigkeit dieser Leitlinie wird auf 5 Jahre geschätzt, so dass eine Revision durch die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (Koordinator L. Naehrlich) 2018 geplant ist. Sollte in dieser Zeit relevante neue Erkenntnisse bekannt werden, wird die Leitlinie zu einem früheren Zeitpunkt revidiert. Kommentare können an den Koordinator gerichtet werden.

### Methodik

Die Initiative zur Durchführung dieser Leitlinie wurde vom Vorstand der Arbeitsgemeinschaft für Ärzte im Mukoviszidose e.V. (AGAM) an die Vorsitzenden und Leitlinienbeauftragten der beteiligten Fachgesellschaften und der Patientenvertretung (Mukoviszidose e.V.) herangetragen. Nach positiven Rückmeldungen wurde unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (Koordination: L. Naehrlich) ein erstes Treffen am 04.02.2009 in Frankfurt am Main durchgeführt und Arbeitsgruppen gebildet (Klinische Symptomatik, Schweißtest, Algorithmus: L. Naehrlich; Genetik: M. Stuhmann-Spangenberg; Elektrophysiologie: N. Derichs). Weitere

Fachgesellschaften wurden angesprochen und die Leitlinie im April 2009 bei der AWMF angemeldet (Nr. 026/023). Das Portal „Leitlinienentwicklung.de“ der Charité Berlin wurde als Informationsplattform genutzt und im Mai 2009 eine Leitlinienrecherche (Suchstrategie siehe Tab 1) durchgeführt. Im Juni 2009 wurden die Fragen erstellt und gemeinsam diskutiert. Im August 2009 wurden die Literaturrecherche der Arbeitsgruppen durchgeführt (Suchstrategie siehe Tab 1), Statements basierend auf den Quellleitlinien (Tab 2) erstellt und diskutiert und ein Manuskript erstellt, das jedem Mitglied der Leitliniengruppe vor der Konsensuskonferenz per elektronischer Post zugestellt wurde. Am 11.09.2009 fand in Hannover unter Moderation von PD Dr. Sitter (AWMF) und Protokollierung durch Frau Dr. Bend (Mukoviszidose Institut gGmbH) die Konsensuskonferenz statt. Der nominale Gruppenprozess wurde wie folgt durchgeführt:

- Einführung zum geplanten Vorgehen durch den Moderator
- Stille Generierung von Ideen durch die Teilnehmer
- Registrierung der Ideen im Einzel-Umlaufverfahren per Flipchartdokumentation
- Reihendiskussion zur Klarstellung
- Abstimmung aller Statements durch die Teilnehmer

Teilnehmer der Konsensuskonferenz waren: Dr. N. Derichs, damals Hannover, Dr. A. Jung, damals Davos/Schweiz, Frau PD Dr. T. Buchholz, München, J. Hammermann, Dresden, Prof. V. Keim, Leipzig, Prof. H. Ellemunter, Innsbruck/Österreich, Prof. M. Stuhmann-Spangenberg, Hannover, Dr. L. Naehrlich, damals Erlangen. Dabei wurde der gesamte Text durchgearbeitet, Ideen generiert und über alle Aussagen (vorgelegte, neugenerierte) abgestimmt. Das überarbeitete Manuskript wurde einer Bearbeitung durch den Koordinator unterzogen, eine erneute Literaturrecherche im Mai 2012 angeschlossen und im August 2012 an alle Teilnehmer versandt. Im November 2012 wurde das Manuskript den Fachgesellschaften zur Verabschiedung vorgelegt. Die Leitlinie soll auf der Homepage der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, des Mukoviszidose e.V. und der AWMF für alle Beteiligten einsehbar sein. Eine Patientenversion der Leitlinie ist geplant.

**Tabelle 1: Suchstrategien:**

MEDLINE in PubMed		Treffer <i>Ausgewählte Literatur</i>
Leitlinien	(Guideline OR Consensus OR algorithms) AND ("Cystic Fibrosis/diagnosis"[Mesh]) OR ("Cystic Fibrosis/genetics"[Mesh])	243 -> 10
Schweißtest	"Cystic Fibrosis/diagnosis"[Mesh] AND sweat test; Limit: Since 01.01.2003	130-> 28
Elektrophysiologie	"Cystic Fibrosis"[Mesh] AND (nasal potential difference OR electrophysiology OR intercurrent measurement) Limits: Humans	257 -> 31
Genetik	"Cystic Fibrosis/diagnosis"[Mesh] AND ("Cystic Fibrosis/genetics"[Mesh]) Limits: Humans	776 -> 20

**Tabelle 2 : Quelleitlinien**

<b>Abschnitt</b>	<b>Quelleitlinien</b>
<i>Definitionen</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De Boeck. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax 2006 (3)</li> <li>• Farrell. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Ped. 2008 (4)</li> <li>• Dequeker. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders – updated European recommendation. Eur J Hum Genet 2008 (5)</li> <li>• Bombieri. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. J Cyst Fibros 2011 (6)</li> </ul>
<i>Klinische Hinweise</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De Boeck. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax 2006 (3)</li> <li>• Farrell. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Ped. 2008 (4)</li> </ul>
<i>Schweißtest</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De Boeck. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax 2006 (3)</li> <li>• Green. Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. Ann Clin Biochem 2007. (7)</li> <li>• Farrell. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Ped. 2008 (4)</li> <li>• CLSI. Sweat testing: Sample collecting and quantitative analysis; Approved guidelines-third edition; C34-A3. 2009 (8)</li> </ul>
<i>Genetik</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De Boeck. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax 2006 (3)</li> <li>• Farrell. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Ped. 2008 (4)</li> <li>• Castellani. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. J Cyst Fibros 2008 (9)</li> <li>• Dequeker. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders – updated European recommendation. Eur J Hum Genet 2008 (5)</li> <li>• Deutsche Gesellschaft für Humangenetik. Leitlinie zur Molekulargenetischen Diagnostik der Cystischen Fibrose. Medgen 2009 (10)</li> </ul>
<i>Elektro-physiologie</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De Boeck. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax 2006 (3)</li> <li>• Farrell. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Ped. 2008 (4)</li> </ul>
<i>Algorithmus</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De Boeck. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax 2006 (3)</li> <li>• Farrell. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Ped. 2008 (4)</li> <li>• Dequeker. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders – updated European recommendation. Eur J Hum Genet 2008 (5)</li> </ul>
<i>Konsequenzen</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kerem. Standards of care for patients with Cystic fibrosis: a European consensus. J Cyst Fibros 2005 (11)</li> <li>• De Boeck. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax 2006 (3)</li> <li>• CF-Trust: Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic fibrosis in the UK. Second edition. December 2011. (12)</li> </ul>

## Glossar

ABPA: Allergisch bronchopulmonale Aspergillose  
 ACMG: American College of Medical Genetics, USA (www.acmg.net)  
 CBAVD: Congenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens  
 CFF: Cystic fibrosis Foundation (www.cff.org)  
 CF-Network: Cystic Fibrosis Network (www.cf.eqascheme.org)  
 CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator  
 CF-Trust: Cystic Fibrosis Trust, UK (www.cftrust.org.uk)  
 CLSI: Clinical and Laboratory Standard Institute, USA (www.clsi.org)  
 DGH: Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (www.gfhev.de)  
 ECFS: European Cystic Fibrosis Society (www.ecfs.eu)  
 ICM: Intestinale Kurzschlußstrommessung  
 MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification  
 NIH: National Institute of Health, USA (www.nih.gov)  
 NPD: Nasale Potentialdifferenzmessung  
 NSGC: National Society of Genetic Counselors, USA (www.nsgc.org)

## Teil 2 Definitionen

### 1. Welche Kriterien müssen für die Diagnosestellung einer Mukoviszidose erfüllt sein?

#### Statement

*Für die Diagnose Mukoviszidose*

*muss mindestens ein diagnostischer Hinweis vorliegen **und** eine CFTR-Funktionsstörung nachgewiesen sein.*

*Diagnostische Hinweise sind*

- 1. ein positives Neugeborenencreening oder*
- 2. Geschwister mit Diagnose einer Mukoviszidose oder*
- 3. mindestens ein klinischer Hinweis auf eine Mukoviszidose*

*Der Nachweis einer CFTR-Funktionsstörung erfolgt durch*

- 1. erhöhte Schweißchloridwerte ( $\geq 60$  mmol/l) bei mindestens zwei unabhängigen Messungen oder*
- 2. Nachweis zweier Mukoviszidose-verursachenden CFTR-Mutationen (in trans) oder*
- 3. Nachweis einer charakteristischen Abnormalität der CFTR-Funktion mittels nasaler Potentialdifferenzmessung (NPD) oder Intestinaler Kurzschlussstrommessung (ICM).*

#### Kommentar

Die Diagnose Mukoviszidose umfasst ein weites Spektrum klinischer Ausprägungen (vom asymptomatischen Neugeborenen oder Geschwisterkind über Patienten mit exokriner Pankreassuffizienz und sinopulmonaler Erkrankungen hin zu Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz und chronisch progredienter Lungenerkrankung). Eine Unterteilung der Mukoviszidose in typisch und atypisch, wie sie von der European Cystic Fibrosis Society Diagnostic Network Working Group anhand des Schweißchloridwertes ( $\geq$  bzw.  $< 60$  mmol/l) empfohlen wird (3), hat aus Sicht der Leitliniengruppe eine wissenschaftliche, aber keine individuelle Bedeutung für den Patienten, da die Lungenerkrankung unabhängig vom Schweißchloridwert schwer verlaufen kann und die Bedeutung für den Langzeitverlauf noch offen

ist.

Da die klinischen Hinweise für die Mukoviszidose häufig unspezifisch sind, ist der Nachweis einer CFTR-Funktionsstörung im Sinne der Mukoviszidose zur Vermeidung von Fehldiagnosen für die Diagnosestellung eine unbedingte Voraussetzung.

## 2. Welche Kriterien müssen für die Diagnosestellung einer CFTR-assoziierten Erkrankung erfüllt sein?

### Statement

*Für die Diagnose einer CFTR-assoziierten Erkrankung müssen eine der folgenden **klinischen Diagnosen isoliert** vorliegen*

*obstruktive Azoospermie oder  
chronische Pankreatitis oder  
disseminierte Bronchiektasien*

**und ein bis zwei CFTR-Mutationen nachgewiesen**

*entweder zwei CFTR-Mutationen unabhängig vom Schweißchlorid  
oder eine CFTR-Mutation und ein Schweißchlorid zwischen 30-59 mmol/l  
davon max. eine Mukoviszidose-verursachende Mutation und  
min. eine für eine CFTR- assoziierte Erkrankung beschriebene Mutation*

**und es dürfen die Diagnosekriterien für eine Mukoviszidose nicht erfüllt sein.**

### Kommentar

Die Definition der CFTR-assoziierten Erkrankungen entspricht weitgehend der Definition von Bombieri et. al. (6) und Dequeker et. al. (5) und damit einer engeren Auslegung des Begriffes CFTR-assoziierte Erkrankung. Die chronische Rhinosinusitis, die allergische bronchopulmonale Aspergillose, die diffuse Panbronchiolitis, die sklerosierende Cholangitis, die neonatale Hypertrypsinogenämie wurden aus der WHO-Diagnosenliste für isolierte Organerkrankungen in Assoziation mit einer CFTR-Mutation (13) nicht übernommen, da bei diesen Erkrankungen der Nachweis zweier Mutationen nur in Einzelfällen beschrieben ist.

## 3. Wie kann eine Mukoviszidose ausgeschlossen werden?

### Statement

*Die Diagnose Mukoviszidose ist bei fehlendem Nachweis einer CFTR-Funktionsstörung unwahrscheinlich, aber nicht ausgeschlossen, wenn*

*- keine zwei Schweißchloridwerte  $\geq 60$  mmol/l **und***

*- kein Nachweis zweier Mukoviszidose verursachender Mutationen bei einer Kompletanalyse des CFTR-Gens **und***

*- kein Nachweis einer charakteristischen Abnormalität der CFTR-Funktion mittels NPD und/oder ICM*

*erfolgt.*

### Kommentar

Die Methoden zur Beurteilung der CFTR-Funktionsstörung haben sich in den letzten 20 Jahren verändert und unterliegen einer ständigen Weiterentwicklung. Dies gilt insbesondere für die Genetik, aber auch für die elektrophysiologischen Techniken. Beide Quellleitlinien (3, 4) tragen dieser Tatsache Rechnung, indem sie statt dem Ausschluss der Diagnose Mukoviszidose den Begriff „Mukoviszidose unwahrscheinlich“ wählen. Dies kann zu einer Verunsicherung der Patienten führen, hält aber den Behandler dazu an, die Möglichkeit der Diagnose der Mukoviszidose im Lichte neuerer Erkenntnisse oder Befunde neu zu evaluieren.



### Teil 3 Klinische Hinweise auf eine Mukoviszidose

#### 4. Welche klinische Hinweise sind wegweisend für die Diagnose einer Mukoviszidose?

##### Statement

*Bei Vorliegen einer oder mehrerer der folgenden klinischen Hinweise bei Kindern und Erwachsenen ist eine Diagnostik auf Mukoviszidose zu veranlassen:*

*Chronische sinopulmonale Erkrankungen, charakterisiert durch*

- *Chronischen (> 3 Mon) Husten und/oder Sputumproduktion und/oder pfeifendes Atemgeräusch und/oder Trommelschlegelfinger*
- *Persistierende pathologische Bildgebungsbefunde (Bronchiektasien/ Atelektasen/ Infiltrate/ Überblähung)*
- *Persistierenden Nachweis von Staphylokokkus aureus/ Haemophilus influenzae/, Pseudomonas aeruginosa/ Burkholderia cepacia-Komplex in Atemwegssekreten,*
- *Beidseitige, chronische Rhinosinusitis mit/ohne Nasenpolypen mit häufigen Exazerbationen im Kindes- und Jugendalter*

*Gastrointestinale Erkrankungen, charakterisiert durch*

- *Pankreas: exokrine Pankreasinsuffizienz bei Kindern, akut rezidivierende und/oder chronische Pankreatitis*
- *Intestinal: pränatal echogener Darm (Ultraschall), Mekoniumileus, Mekoniumpfropfsyndrom, Rektumprolaps, Distal intestinales Obstruktionsyndrom*
- *Leber: Chronische Lebererkrankung, insbesondere bei klinischem oder histologischem Nachweis einer fokal biliären oder multilobulären Zirrhose und/oder portaler Hypertension, Cholelithiasis ohne hämatologische Erkrankung, verlängerter Neugeborenenikterus.*
- *Ernährungsstatus: Dystrophie, Hypoproteinämie und Ödeme, Komplikationen aufgrund eines Mangels an fettlöslichen Vitaminen und/oder Zink.*

*Salzverlustsyndrom: Hypochlorämische Alkalose ohne Erbrechen bei Kindern*

*Genitale Erkrankung: Obstruktive Azoospermie.*

*Im Erwachsenenalter sind insbesondere die o.g. Ausprägungen einer chronisch sinopulmonalen Erkrankung, einer rezidivierenden oder chronischen Pankreatitis (nicht-biliär, nicht-alkoholisch) und/oder einer obstruktiven Azoospermie Anlass für eine Diagnostik auf Mukoviszidose.*

##### Kommentar

Alle im Zusammenhang mit der Diagnose Mukoviszidose auftretenden Komplikationen oder Symptome können theoretisch erster und einziger klinischer Hinweis einer Mukoviszidose sein. Die klinischen Hinweise sind mit den ECFS- (3) und CFF-Leitlinien (4) abgestimmt. Abweichend von den ECFS- und CFF-Leitlinie wurden, die chronisch metabolische Alkalose, der atypische Diabetes mellitus, die sklerosierende Cholangitis und die Osteopenie/Osteoporose vor dem 40. Lebensjahr und die allergisch bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) nicht aufgeführt, da sich in der Literatur nur ein Einzelfallbericht (chronisch metabolische Alkalose), in Kohortenstudien nur ein Einzelfall (ABPA) fand bzw. weder Einzelfallberichte noch Kohortenstudien (Diabetes mellitus, Cholangitis, Osteopenie/Osteoporose, Pankreasauffälligkeit in der Bildgebung) zu ermitteln waren. Die chronische Rhinosinusitis wurde im Einklang mit der internationalen EPOS

Leitlinie 2007 definiert (14). Der Begriff der Congenitalen bilateralen Aplasie der Vas deferens (CBAVD) wurde durch den Begriff der obstruktiven Azoospermie ersetzt (15).

## 5. Welche Erkrankungen können CFTR-assoziiert sein?

### Statement

Folgenden Erkrankungen können isoliert CFTR-assoziiert vorliegen:

- obstruktive Azoospermie*
- chronische Pankreatitis*
- disseminierte Bronchiektasien*

## Teil 4 Schweißtest

### 6. An welcher Stelle im Diagnoseprozess steht der Schweißtest?

#### Statement

Der Schweißtest steht aufgrund der Verfügbarkeit, der altersunabhängigen Durchführbarkeit, der Kosteneffizienz bei hoher Sensitivität und Spezifität an erster Stelle im Abklärungsprozess bei einem Verdacht auf Mukoviszidose.

#### Kommentar

Die Sensitivität des Schweißtests liegt bei 96,5% und die Spezifität bei 99%. Der Stellenwert des Schweißtests wird von allen Quelleitlinien in gleichem Sinne beantwortet (3, 4, 7, 8).

### 7. Wie ist ein Schweißtest durchzuführen und zu bewerten?

#### Statement

Der Schweißtest ist als Pilocarpin-Iontophorese gemäß der Leitlinie des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (CLSI-Guideline 2009) durchzuführen und dabei sind folgende Punkte einzuhalten:

- Durchführung nach Gibson-Cook oder mittels Macroduct-System®
- Stimulation der Haut mit Pilocarpin (Dauer 5 min) mittels batteriebetriebener Spannungsquelle
- Schweißsammelzeit (30 min)
- Schweißmindestmenge ( $\geq 1\text{g/qm}$  Sammelfläche/min Sammelzeit)
  - Mindestmenge für Gibson-Cook-System : z.B. 71  $\mu\text{l}$  bei Filterpapier mit einem Durchmesser von 5,5 cm, Mindestmenge für Macroduct-System®: 15  $\mu\text{l}$*
- Analyse auf Chlorid mittels manueller oder coulometrischer Titration
- Beurteilung des Chloridwertes
  - $\leq 29\text{ mmol/l}$ : unauffällig = Mukoviszidose unwahrscheinlich
  - $30\text{-}59\text{ mmol/l}$ : Kontrollbereich = Weitere Diagnostik auf Mukoviszidose erforderlich
  - $\geq 60\text{ mmol/l}$ : vereinbar mit der Diagnose Mukoviszidose

Der Schweißtest kann ab dem 3. Lebensjahr, optimal ab dem 14. Lebensjahr, bei Kindern mit einem Körpergewicht  $> 3000\text{g}$  und einem postmenstruellen Alter  $\geq 36$ . SSW. durchgeführt werden. Die Patienten sollten gut hydriert sein, kein Ödem oder Ekzem an den untersuchten Hautstellen aufweisen. Eine bilaterale Durchführung erhöht die Rate auswertbarer Untersuchungen und erhöht die Praktikabilität insbesondere beim Neugeborenenenscreening. Am selben Tag

durchgeführte Tests sind nicht als unabhängige Tests im Sinne der Diagnosekriterien zu beurteilen.

Ausschließlich für Screeninguntersuchungen kann die Messung der Leitfähigkeit herangezogen werden. Ein Leitfähigkeitswert  $< 50$  mmol/l (Einheit Natrium-Chlorid-Äquivalent) ist unauffällig, ein Wert  $\geq 50$  mmol/l als Hinweis auf eine Mukoviszidose anzusehen und eine Schweißchloridmessung zu veranlassen. Zur Diagnosesicherung der Mukoviszidose ist nur die Chloridmessung zulässig. Die alleinige Bestimmung von Natrium und/oder der Osmolarität sind obsolet.

Zur **Qualitätskontrolle** sollten folgende Punkte beachtet werden:

- ausreichende Erfahrung des Personals ( $>50$  Untersuchungen pro Zentrum pro Jahr,  $>10$  Untersuchungen pro Untersucher pro Jahr)
- Mitführen von Kontrollproben bei der Chloridbestimmung
- Kontrolle der Anzahl unzureichender Schweißstimulationen (Ziel  $<5\%$  unzureichende Schweißsammlungen bei Patienten älter als 3 Monaten)

### **Kommentar**

Die Aussagekraft des Schweißtests hängt entscheidend von der Qualität der Durchführung des Schweißtests, der Messung des Chloridwertes und dessen Beurteilung ab. In Deutschland und der Schweiz werden diese internationalen Empfehlungen nur unzureichend umgesetzt (16, 17). Dies erhöht unnötig das Risiko für falsch-positive (18), aber auch falsch-negative Befunde (19). Aus diesen Gründen beschreibt diese Leitlinie ausführlich die Qualitätsanforderungen.

Bezüglich der Beurteilung des unteren Grenzwertes des Schweißchlorids (Bereich: Weitere Diagnostik auf Mukoviszidose notwendig) geben beide Quellleitlinien unterschiedliche Werte an: Europa: 30 mmol/l (3); USA: 30 mmol/l ( $< 6$  Monate), 40 mmol/l ( $\geq 6$  Monate) (4). Dies beruht auf unterschiedlichen Interpretationen von Kohorten- und epidemiologischen Studien. Der Chloridgrenzwert von 30 mmol/l anstelle von 40 mmol/l führt zu einer höheren Zahl von Abklärungsfällen, erfasst aber eine relevante Anzahl von Mukoviszidosepatienten mit einem Schweißchlorid  $\leq 59$  mmol/l (laut amerikanischem CF-Register von 2005 insgesamt 3,5% aller Mukoviszidosepatienten).

Erhöhungen des Schweißchlorids im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen wurde in Einzelfällen berichtet (20). Die Erkrankungen sind aber gegen die Mukoviszidose gut abgrenzbar und spielen für die Differentialdiagnose keine Rolle. Bei der Malnutrition z.B. im Rahmen der Anorexia nervosa und der atopischen Dermatitis kommt es nach Optimierung des Ernährungs- bzw. des Hautzustandes zu einer Normalisierung des Schweißchloridwertes.

Da die Leitfähigkeitsmessung weit verbreitet und aufgrund ihrer einfachen Handhabung als Screeningtest gut geeignet ist, wurde sie im Gegensatz zu den Quellleitlinien (3, 4) als Screeningtest aufgenommen. Da die Differenz zwischen Leitfähigkeit und Chlorid im Median bei 26 mmol/l (21) bzw. 21 mmol/l (22) liegt, entspricht eine Leitfähigkeit von 50 mmol/l am ehesten einem Chloridwert von 30 mmol/l bzw. eine Leitfähigkeit von 80 mmol/l am ehesten einem Chloridwert von 60 mmol/l. In Unkenntnis der verwandten Methode kommt es zu Verwechslungen der Chloridkonzentration mit der Leitfähigkeit. Dies kann über die Anwendung falscher Referenzwerte zu Fehldiagnosen führen. Die Messung der Leitfähigkeit mit einem integrierten Schweißstestsystem speziell für Neugeborene ist in Studien sehr zuverlässig, aber noch nicht als diagnostische Methode international akzeptiert (23, 24). Dies gilt ebenfalls für evaporimetrische Messung der  $\beta$ -adrenergen Schweißsekretion, die sensitiv den Graubereich zwischen PS-CF und gesunden Genträgern erfasst (25). Vor der Durchführung sollten die Eltern vom Arzt über die Durchführung und die Bedeutung des Schweißtests aufgeklärt werden.

## Teil 5 Genetik

### 8. An welcher Stelle im Diagnoseprozess steht die molekulargenetische Diagnostik?

#### Statements

**8.1** *Bei klinischer Verdachtsdiagnose Mukoviszidose steht die molekulargenetische Diagnostik erst an zweiter Stelle nach dem Schweißtest. Vor der molekulargenetischen Untersuchung ist der Patienten bzw. dessen Eltern vom behandelnden Arzt aufzuklären und dem Patienten bzw. dessen Eltern eine genetische Beratung anzubieten, spätestens bei einem auffälligen Untersuchungsergebnis ist dem Patienten bzw. dessen Eltern eine genetische Beratung (dringend) zu empfehlen.*

#### Kommentar

Bei Verdacht auf Mukoviszidose stellt der Schweißtest den diagnostischen Goldstandard dar (3, 4). Bei Werten  $\geq 60$  mmol/l dient die molekulargenetische Diagnostik der Diagnosesicherung und ermöglicht eine gezielte Untersuchung weiterer Familienmitglieder. Bei grenzwertigen Schweißtestergebnissen (30-59 mmol/l) kann durch den Nachweis zweier CFTR-Mutationen in trans die Diagnose gesichert werden. Bei Werten  $\leq 29$  mmol/l ist eine Mukoviszidose unwahrscheinlich (3). Abhängig vom klinischen Bild kann eine molekulargenetische Diagnostik aber indiziert sein, um eine Mukoviszidose gegebenenfalls molekulargenetisch zu bestätigen. Die Verpflichtung zur genetischen Beratung ergibt sich aus dem deutschen Gendiagnostikgesetz (26) und aus der S2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung (27).

**8.2** *Bei Verdacht auf Vorliegen einer CFTR-assoziierten Erkrankung ist die molekulargenetische Diagnostik parallel mit dem Schweißtest durchzuführen. Vor der molekulargenetischen Untersuchung ist der Patienten bzw. dessen Eltern vom behandelnden Arzt aufzuklären und dem Patienten bzw. dessen Eltern eine genetische Beratung anzubieten, spätestens bei einem auffälligen Untersuchungsergebnis ist dem Patienten bzw. dessen Eltern eine genetische Beratung (dringend) zu empfehlen.*

#### Kommentar

Wenn nach sorgfältiger klinischer Diagnostik (6) die Verdachtsdiagnose einer CFTR-assoziierten Erkrankung besteht, ist eine molekulargenetische Untersuchung indiziert. Das weitere Vorgehen hängt dann vom molekulargenetischen Befund in Verbindung mit dem klinischen Erscheinungsbild ab. Die Verpflichtung zur genetischen Beratung ergibt sich aus dem deutschen Gendiagnostikgesetz (26) und aus der S2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung (27).

**8.3.** *Bei der Mukoviszidose-Heterozygotentestung handelt es sich um die molekulargenetische Untersuchung klinisch gesunder Personen. Die betroffenen Personen sind vor der molekulargenetischen Untersuchung und danach genetisch zu beraten.*

#### Kommentar

Die Verpflichtung zur genetischen Beratung ergibt sich aus dem deutschen Gendiagnostikgesetz (26). Heterozygotentestung fällt dort unter den Punkt „prädiaktive genetische Untersuchung“. Die Mukoviszidose-Heterozygotentestung ist indiziert bei Eltern von Mukoviszidosepatienten mit nachgewiesenen CFTR-Mutationen zur Bestätigung der vermuteten Homozygotie oder compound-Heterozygotie des Patienten. Weiterhin kann eine Mukoviszidose-Heterozygotentestung bei weiteren Familienmitgliedern (erwachsene Geschwister, Onkel, Tante, etc.) oder bei Partnern von Patienten oder Heterozygoten indiziert sein. Auch ohne positive Familienanamnese kann im Einzelfall eine Mukoviszidose-Heterozygotentestung sinnvoll sein.

Ein allgemeines Mukoviszidose-Heterozygotenscreening oder ein Heterozygotentest von Kindern (z.B. gesunden Geschwisterkindern von Mukoviszidose-Patienten) sind laut Gendiagnostikgesetz nicht zulässig (26).

## 9. Welche CFTR-Mutationen sind krankheitsverursachend für eine Mukoviszidose?

### Statements

**9.1.** *CFTR-Mutationen können als krankheitsverursachend angesehen werden, wenn*

- *die CFTR -Synthese und/oder -Funktion deutlich beeinträchtigt wird*
- *ein vorzeitiges Stopp-Kodon eingefügt wird (Insertionen, Deletionen, Nonsense-Mutationen)*
- *eines der invarianten Nukleotide GT/AG intronischer Spleißstellen betroffen ist*
- *ein oder mehrere Exons deletiert sind.*

### Kommentar

Nur für einen Bruchteil der 1932 CFTR-Mutationen, die in der „Cystic Fibrosis Mutation Database“ (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>) gelistet sind (Stand 20.11.2012), existieren experimentelle Daten, die einen krankheitsverursachenden Zusammenhang eindeutig beweisen. In vielen Fällen kann aufgrund empirischer Evidenz oder aufgrund der Art der Mutation (9.1.2. bis 9.1.4.) eine krankheitsverursachende Relevanz mit großer Sicherheit angenommen werden (5, 28, 29). Insbesondere bei Missense-Mutationen oder möglichen Spleißmutationen kann oft keine eindeutige Aussage zur Krankheitsrelevanz getroffen werden. Biometrische Analysen mit speziellen Vorhersageprogrammen wie *mutationtaster* (<http://www.mutationtaster.org>) oder *SIFT* (Sorting Intolerant From Tolerant; <http://www.sift-dna.org>) können hilfreich sein, liefern aber nur Hinweise und keine Beweise für die Krankheitsrelevanz (5, 28, 29)

**9.2.** *Nicht alle CFTR-Mutationen, die mit den derzeit gängigen kommerziellen CFTR-Test-Kits entdeckt werden können, sind stets krankheitsverursachend für eine Mukoviszidose.*

### Kommentar

Die gängigen kommerziellen CFTR-Test-Kits enthalten zumeist die 23 Mutationen des 2004 revidierten Vorschlags des American College of Medical Genetics (ACMG) (30) sowie einige weitere CFTR-Mutationen. Die im ursprünglichen ACMG 25 Panel (31) vorhandene Mutation I148T wird inzwischen nicht mehr als krankheitsverursachend angesehen und wurde daher aus dem ACMG Panel (30) und den gängigen CFTR-Test-Kits entfernt. Die im ACMG Panel und den gängigen CFTR-Test-Kits enthaltene Mutation R117H führt nur selten zu einer Mukoviszidose. Zumeist findet sich diese Mutation bei Betroffenen einer CFTR-assoziierten Erkrankung (siehe 10.1.), mitunter auch bei gesunden Personen. Eine Liste häufiger krankheitsverursachender CFTR-Mutationen findet sich in der Konsensarbeit von Castellani (9) und in den Leitlinien des Europäischen CF-Networks (5).

**9.3.** *In vielen Fällen sind die „Cystic Fibrosis Mutation Database“ und die Webseite „Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2)“ bei der Einschätzung der Relevanz gefundener Mutationen hilfreich.*

### Kommentar

Die „Cystic Fibrosis Mutation Database“ (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>) enthält zunehmend mehr Information über den mit den gelisteten Mutationen verbundenen Phänotyp. Diese Informationen sollten insbesondere bei der Identifizierung seltener Mutationen zurate gezogen werden. Über die Webseite *Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2)* (<http://www.cftr2.org>) werden schrittweise auch die Ergebnisse funktioneller in vitro Analysen

und klinischer Registerauswertungen mit Angaben von epidemiologischen Lungenfunktions- und Wachstumsdaten verfügbar gemacht.

## 10. Welche CFTR-Mutationen sind bei CFTR-assoziierten Erkrankungen bekannt?

### Statements

**10.1** *Einige CFTR-Mutationen finden sich zumeist bei CFTR-assoziierten Erkrankungen. Diese Mutationen gehen nur selten oder gar nicht mit einer klassischen Mukoviszidose einher.*

### Kommentar

Typische Beispiele für CFTR-Mutationen bei CFTR-assoziierten Erkrankungen sind die Mutation R117H und das sog. 5T-Allel (5, 9, 29). Diese Mutationen können auch in cis (d.h. auf einem CFTR-Allel) vorliegen (32). Im Gegensatz zum häufigeren R117H(7T) Allel, das sich zumeist bei Patienten mit CFTR-assoziierten Erkrankungen findet (der Genotyp F508del/R117H(7T) ist der häufigste CFTR-Genotyp bei deutschen Patienten mit obstruktiver Azoospermie (33), geht das seltenere R117H(5T) Allel (in compound-Heterozygotie mit einer typischen CFTR-Mutation) mit einer deutlich höheren Wahrscheinlichkeit für eine „klassische“ Mukoviszidose einher (32). Bei Nachweis eines 5T-Allels sollte auf jeden Fall auch eine Untersuchung des benachbarten TG-Repeats erfolgen, da dessen Länge die klinische Relevanz des 5T-Alles bestimmt (34). Ausführliche Diskussionen dieser beiden CFTR-Mutationen und weiterer Mutationen bei CFTR-assoziierten Erkrankungen findet sich in der Konsensarbeit von Castellani (9) und in den Leitlinien des Europäischen CF-Networks (5).

**10.2.** *Mutationen, die bei CFTR-assoziierten Erkrankungen beobachtet werden und die in compound-Heterozygotie mit einer typischen Mukoviszidose-Mutation nicht zu einer klassischen Mukoviszidose führen, sollten bei der Mukoviszidose-Heterozygotentestung nicht untersucht werden.*

### Kommentar

Die Mukoviszidose-Heterozygotentestung (siehe 1.3.) dient als prädiktive Testung zur Ermittlung der Wahrscheinlichkeit für eine Mukoviszidose bei Nachkommen der Testperson. Ob z. B. Heterozygotie für eine Mutation wie das 5T-Allel vorliegt, spielt für diese Frage keine Rolle (5, 9, 29). Die Entdeckung von Mutationen, die nur bei CFTR-assoziierten Erkrankungen beobachtet werden, geht mit einem hohen Risiko einher, falsch interpretiert zu werden, d. h. heterozygote Träger des 5T-Allels könnten fälschlicherweise annehmen, heterozygote Anlageträger der Mukoviszidose zu sein (30). In einzelnen Fällen ist es aufgrund der fehlerhaften Einschätzung der Auswirkungen des 5T-Allels auch schon zu Schwangerschaftsabbrüchen gekommen unter der Annahme, der Fetus sei von einer Mukoviszidose betroffen.

## 11. Wie ist die molekulargenetische Diagnostik durchzuführen und zu bewerten?

### Statements

**11.1.** *Es ist zwingend erforderlich, den Umfang der Untersuchung der Fragestellung anzupassen.*

### Kommentar

Wegen der großen Anzahl der Mutationen und ihrer unterschiedlichen Häufigkeit und populationspezifischen Verteilung (siehe 12.) ist eine Stufendiagnostik sinnvoll, die sich an der individuellen Fragestellung orientieren muss und vom spezifischen Testen einer einzigen Mutation bis hin zur Komplettuntersuchung des gesamten CFTR-Gens reichen kann (5, 28, 29).

**11.2.** *Das spezifische Testen einer einzigen Mutation (oder von zwei Mutationen) ist zumeist ausreichend, um bei einem gesunden Familienmitglied eines Mukoviszidosepatienten oder eines Mukoviszidose-Heterozygoten dessen Heterozygotenwahrscheinlichkeit zu präzisieren.*

#### **Kommentar**

Bei gesunden Eltern oder gesunden erwachsenen Geschwistern eines Mukoviszidosepatienten reicht das Testen der bei dem Patienten im vermutlich homozygoten oder compound-heterozygoten Zustand nachgewiesenen Mutation(en) aus, um eine Heterozygotie zu beweisen oder auszuschließen (5, 28, 29). Bei weiter entfernten Verwandten ist gegebenenfalls das zusätzliche Testen weiterer häufiger Mutationen indiziert, um eine familiär bedingte erhöhte Heterozygotenwahrscheinlichkeit auf einen Wert abzusenken, der mit einer Wahrscheinlichkeit für eine Mukoviszidose bei Nachkommen einhergeht, die im Bereich der Erkrankungswahrscheinlichkeit in der Durchschnittsbevölkerung liegt.

**11.3.** *Mittels der gezielten Untersuchung der häufigsten Mutationen (Häufigkeit > 1%) lässt sich bei etwa 81% der Mukoviszidosepatienten deutscher Herkunft die Diagnose molekulargenetisch sichern.*

#### **Kommentar**

Bei dringendem Verdacht auf Vorliegen einer Mukoviszidose bei einem Patienten deutscher Herkunft ist es aus Kostengründen prinzipiell sinnvoll, eingangs auf das Vorliegen der Mutation F508del zu testen, da fast die Hälfte der deutschen Mukoviszidosepatienten homozygot für diese Mutation sind (29). Alternativ kann auch gleich auf das Vorhandensein der häufigsten CFTR-Mutationen untersucht werden. Mittels der meisten Diagnostik-Kits (kommerziell oder „hausgemacht“) oder mittels gezielter Testung einiger weniger Mutationen und gezielter Sequenzierung einiger weniger Exons (siehe Leitlinie zur Molekulargenetischen Diagnostik der Cystischen Fibrose (29)) lassen sich in der deutschen Population etwa 90% der Mukoviszidose-Allele nachweisen, d.h. bei etwa 81% der deutschen Mukoviszidosepatienten findet sich Homozygotie für eine oder compound-Heterozygotie für zwei krankheitsverursachende CFTR-Mutationen. Etwa 18% der Mukoviszidosepatienten sind compound-heterozygot für eine der häufigsten CFTR-Mutationen und eine durch diesen Test nicht nachweisbare Mutation, und etwa ein Prozent der deutschen Mukoviszidosepatienten tragen keine der häufigsten CFTR-Mutationen (diese Patienten sind homozygot für eine oder compound-heterozygot für zwei mittels dieser Untersuchung nicht nachweisbarer Mutationen). Wenn nur eine oder keine CFTR-Mutation nachgewiesen wird, kann abhängig vom klinischen Befund und der familiären Situation eine weiterführende Mutationsanalyse (Komplettuntersuchung) indiziert sein (5, 29)

**11.4.** *Bei Verdacht auf Vorliegen einer Mukoviszidose bei einem Schweißchlorid  $\leq 59$  mmol/l, bzw. bei CFTR-assoziierten Erkrankungen lässt sich mittels Untersuchung der häufigsten Mutationen (Häufigkeit > 1 %) oft nur eine oder keine CFTR-Mutation nachweisen.*

#### **Kommentar**

Das Spektrum und die Detektionsrate von CFTR-Mutationen unterscheiden sich bei Patienten mit atypischen Verläufen oder bei Patienten mit CFTR-assoziierten Erkrankungen wie obstruktiver Azoospermie oder Pankreatitis deutlich von denen bei Patienten mit klassischer Mukoviszidose (33). Ausgehend von der klinischen Verdachtsdiagnose kann anhand des Ergebnisses der molekulargenetischen Untersuchung allerdings eine deutliche Präzisierung der posterioren Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Mukoviszidose oder einer CFTR-assoziierten Erkrankung erfolgen. Wenn nur eine oder keine CFTR-Mutation nachgewiesen wird, kann abhängig vom klinischen Befund und der familiären Situation eine weiterführende Mutationsanalyse (Komplettuntersuchung) indiziert sein (5, 29).

**11.5.** *Eine Komplettuntersuchung des CFTR-Gens kann indiziert sein, wenn bei Verdacht auf Mukoviszidose oder CFTR-assoziiierter Erkrankung mittels vorangegangener Untersuchung der häufigsten Mutationen nur eine oder keine CFTR-Mutation nachgewiesen werden konnte.*

#### **Kommentar**

Die Komplettuntersuchung des CFTR-Gens beinhaltet die Sequenzierung der gesamten kodierenden Sequenz inklusive flankierender Intronsequenzen, die Suche nach größeren Deletionen oder Insertionen (z. B. mittels MLPA) und (sofern nicht bereits erfolgt) die Suche nach bekannten häufigen Intronmutationen wie 3849+10KbC>T (29). Mittels dieser Untersuchung lässt sich eine Detektionsrate von bis zu 99% erreichen, d.h. bei 98% der Mukoviszidosepatienten lässt sich die Diagnose durch den Nachweis zweier Mutationen sichern. Bei Patienten mit Verdacht auf CFTR-assoziierte Erkrankungen ist die Detektionsrate deutlich geringer, da es sich bei diesen Erkrankungen zumeist um multifaktorielle Erkrankungen handelt und CFTR-Mutationen oft nur als Dispositionsfaktor und nicht als Ursache der Erkrankung anzusehen sind (5, 29).

**11.6.** *Im Falle einer Pränataldiagnostik muss sichergestellt sein, dass fetales und nicht maternales Material untersucht wird.*

#### **Kommentar**

Wenn bei einer Pränataldiagnostik auf Mukoviszidose der mütterliche und der fetale Genotyp identisch sind (z.B. jeweils Heterozygotie für F508del), muss eine Untersuchung bezüglich maternalen Zellkontamination erfolgen. Ein hoher Anteil maternalen Zellen im Untersuchungsgut (Chorionzotten, Fruchtwasser) könnte z.B. bei einem homozygoten Fetus ein heterozygotes Ergebnis vortäuschen. Mittels geeigneter polymorpher Marker lässt sich sicher testen, ob eine Kontamination der fetalen DNA mit maternaler DNA vorliegt, welche die Aussagekraft des Ergebnisses beeinträchtigen könnte (10, 27).

**11.7.** *Die molekulardiagnostische Diagnostik beinhaltet eine Befunderstellung inklusive einer wissenschaftlich begründeten humangenetischen Beurteilung.*

#### **Kommentar**

Der humangenetische Befund muss das Untersuchungsergebnis und eine an der diagnostischen Fragestellung des Einzelfalls orientierte Interpretation des Ergebnisses enthalten (5, 10, 27, 28). Die klinische Bedeutung gefundener Sequenzveränderungen sollte erläutert werden. Ist diese Bedeutung mangels vorhandener Informationen nicht beurteilbar, muss gegebenenfalls darauf hingewiesen werden (5, 28, 29). In der S2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung (27), in den Leitlinien zur molekulargenetischen Diagnostik der Mukoviszidose (5, 28, 29) und im Gendiagnostikgesetz (26) finden sich ausführliche Angaben über die Informationen, die in einem humangenetischen Befund gegeben werden müssen. Eine Teilnahme an Ringversuchen als Qualitätskontrolle ist nach dem deutschen Gendiagnostikgesetz (26) und der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (35) verpflichtend. Informationen über die Teilnahme der Labore an den Ringversuchen (<http://cfeqascheme.org>) sind auf der Homepage von Orphanet und EuroGentest zu finden (<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ClinicalLabs.php?Ing=DE>).

## **12. Sollte die molekulargenetische Diagnostik die ethnische Herkunft der Testperson berücksichtigen?**

#### **Statement**

*Die molekulargenetische Diagnostik muss die ethnische Herkunft der Testperson berücksichtigen.*



**Kommentar**

Da das Mutationsspektrum und die Mutationsverteilung je nach ethnischer Herkunft sehr unterschiedlich sind, sollte die molekulargenetische Diagnostik die ethnische Herkunft der Testperson berücksichtigen, um eine gezielte Mutationssuche und eine sinnvolle Interpretation des erhaltenden Untersuchungsergebnisses vornehmen zu können (5, 28, 29). Die Testung der häufigsten Mutationen muss mindestens die Mutationen beinhalten, die in der entsprechenden Population eine Häufigkeit von 1% erreichen (29), nach europäischer Leitlinie sogar 0,5% (5). Mutationen mit einer Häufigkeit von  $\geq 1\%$  sind nach dem WHO-Report von 2004 (1) (Reihenfolge nach Häufigkeit):

Deutschland, Schweiz, Österreich: F508del, G542X, R553X

und zusätzlich für

Deutschland: N1303K, G551D, CFTRdele2,3 (21kb), R347P, 1717-1G>A, 3849+10kbC>T,

Österreich: R1162X, G551D, CFTRdele2,3 (21kb), 457 TAT>G

Schweiz: 3905insT, 1717-1G>A, N1303K, W1282X, 2347delG

Für Patienten aus anderen Ländern der Welt enthält der WHO-Report Informationen über CFTR-Mutationen und deren Häufigkeiten (1). Türkische Mukoviszidosepatienten weisen eine geringere Häufigkeit von F508 (15% - 25% in der Türkei im Gegensatz zu circa 70% in Deutschland (1)) und eine ausgeprägte Heterogenität der Mutationen (36) auf. Da mit den kommerziellen Testkits nur circa 45% dieser CFTR-Mutationen nachgewiesen werden können (37), ist ein Komplettuntersuchung häufig indiziert.

**13. Welche gesetzlichen Vorgaben sind bei der molekulargenetischen Diagnostik zu befolgen?****Statement**

*Bei der molekulargenetischen Diagnostik muss das Gendiagnostikgesetz (Deutschland), bzw. das Gentechnikgesetz (Österreich) bzw. das Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (Schweiz) berücksichtigt werden.*

**Kommentar**

Das am 31.7.2009 unterzeichnete und am 4.8.2009 ausgegebene Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG) beinhaltet umfangreiche Regelungen zur Durchführung genetischer Diagnostik (26). Für die molekulargenetische Diagnostik der Mukoviszidose sind insbesondere die Paragraphen bezüglich Arztvorbehalt, Einwilligung, Aufklärung, genetische Beratung, Mitteilung, Aufbewahrung und Vernichtung der Ergebnisse, Verwendung und Vernichtung genetischer Proben, Untersuchung bei nicht einwilligungsfähigen Personen, Pränataldiagnostik und genetische Reihenuntersuchungen zu beachten (§ 7 – 16).

Entsprechende Gesetze sind für Österreich (§64-79 des Gentechnikgesetzes von 1994) und die Schweiz (Artikel 4-20 des Bundesgesetzes über genetische Untersuchungen beim Menschen vom 08.10.2004) zu beachten.

## Teil 6 Elektrophysiologie

### 14. An welcher Stelle im Diagnoseprozess stehen elektrophysiologische Messungen?

#### Statement

*Bei Patienten, die nach Schweißtest und Screening auf die häufigsten CFTR-Mutationen noch nicht eindeutig einer der Kategorien „Mukoviszidose“ oder „Mukoviszidose unwahrscheinlich“ zugeordnet werden können, ist eine elektrophysiologische Messung der CFTR-Chloridkanalfunktion (Nasale Potentialdifferenz, Intestinale Kurzschlußstrom-Messung) zur weiteren diagnostischen Einordnung empfohlen.*

#### Kommentar

Insbesondere bei Schweißchloridkonzentration im Kontrollbereich (30-59 mmol/l) und fehlendem Nachweis von 2 Mukoviszidose-verursachenden CFTR-Mutationen (4, 9) helfen nasale Potentialdifferenz (NPD) und Intestinale Kurzschlußstrom-Messung (ICM), eine Unterscheidung zwischen „Mukoviszidose“ oder „Mukoviszidose unwahrscheinlich“ anhand des Diagnosealgorithmus zu erreichen (3, 4, 38, 39). Informationen über durchführende Zentren in Deutschland sind bei Bedarf beim Mukoviszidose e.V. (<http://www.muko.info>) erhältlich.

### 15. Wie ist die Nasale Potentialdifferenzmessung durchzuführen und zu bewerten?

#### Statements

##### 15.1 Durchführung

*Eine Messung der NPD soll in einem mit der Methode erfahrenen Zentrum und anhand eines standardisierten Protokolls erfolgen. Es wird die in vivo Potentialdifferenz zwischen einem Katheter im unteren Nasengang und einer kutanen Referenzelektrode in Ruhe und nach Superfusion von Substanzen, die Natrium- und Chloridkanäle beeinflussen, registriert.*

#### Kommentar

Seit der Entwicklung der Methode sind fast 30 Jahre vergangen (40). In europäischem Rahmen wurden inzwischen optimierte Konsensusprotokolle für die Messung der NPD entwickelt (41-43). Zu beachten ist, dass die Methode bei jungen Kindern, Rhinitis und Nasenpolypen nicht durchführbar ist bzw. falsch interpretiert werden kann (44). Wesentliche Risiken liegen nicht vor.

##### 15.2 Diagnostische Bewertung

*Eine Unterscheidung zwischen Mukoviszidose ohne CFTR-Restfunktion und Nicht-Mukoviszidose kann sicher getroffen werden. Aufgrund von überlappenden NPD-Antworten bei Mukoviszidose mit CFTR-Restfunktion und Nicht-Mukoviszidose ist die Methode jedoch nicht immer wegweisend.*

#### Kommentar

Es liegen mehrere Studien vor, welche die NPD auf ihren diagnostischen Wert überprüft haben (45-48). Einzelne Daten zu CBAVD (49) und Untersuchungen zu Reproduzierbarkeit und Langzeit-Validität existieren (50, 51). Ein NPD-durchführendes Zentrum sollte eigene Referenzwerte auf Basis einer ausreichenden Anzahl von Kontrollen, Heterozygoten und bekannten Mukoviszidose-Patienten mit Schweißchlorid  $\geq 60$  mmol/l und  $\leq 59$  mmol/l erheben, offenlegen und für die diagnostische Beurteilung nutzen. Zentrumsunabhängige Referenzwerte existieren bisher nicht, werden aber im Rahmen der ECFS Diagnostic Network Working Group erarbeitet.

## **16. Wie ist die Intestinale Kurzschlussstrommessung (ICM) durchzuführen und zu bewerten?**

### **Statements**

#### **16.1 Durchführung**

*Bei der ICM erfolgt eine ex vivo Messung des Kurzschlußstromes an Rektumbiopsaten in einer Ussingkammer nach pharmakologischer Stimulation der CFTR-Chloridkanalfunktion. Die ICM soll in einem mit der Methode erfahrenen Zentrum und anhand eines standardisierten Protokolls erfolgen.*

### **Kommentar**

Die Probenentnahme kann in allen Altersgruppen schmerzfrei ohne Sedierung stattfinden. Ein sehr geringes Risiko kann eine kurzzeitige oberflächliche Schleimhautblutung sein. Es wurden zentrumsinterne diagnostische Protokolle für eine standardisierte Durchführung der ICM beschrieben (52, 53), inzwischen liegt auch eine multizentrische europäische Verfahrensweisung (ECFS ICM SOP) vor ([http://www.ecfs.eu/ecfs\\_dnwg](http://www.ecfs.eu/ecfs_dnwg)).

#### **16.2. Diagnostische Bewertung**

*Mit der ICM kann eine eindeutige Unterscheidung zwischen Mukoviszidose ohne CFTR-Restfunktion und Nicht-Mukoviszidose getroffen werden.*

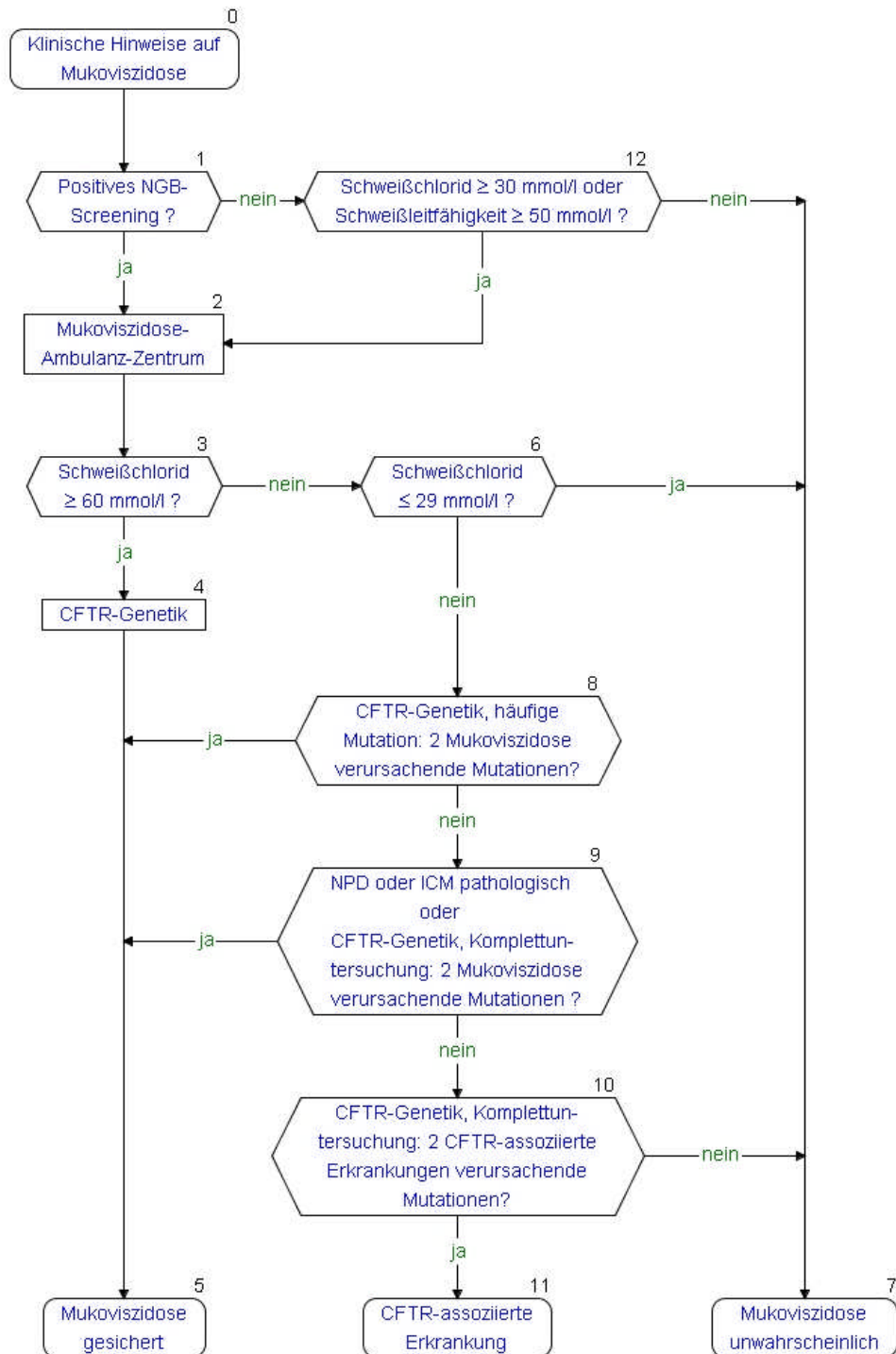
### **Kommentar**

Umfangreiche ICM-Untersuchungen bei CF (54-58), CBAVD (59) und Pankreatitis (60) bestätigen den ergänzenden Wert der Methode zur Analyse der CFTR-Funktion. Inzwischen ist eine Validierung und Referenzwertbeschreibung bei ICM (Protokoll de Jonge (52)) erfolgt (61), die bei Kombination verschiedener Parameter bisher eine Sensitivität und Spezifität der Methodik von 100% zeigt. Daher findet auch die ICM-Methode erstmals Eingang in den diagnostischen Algorithmus. Ein ICM-durchführendes Zentrum sollte eigene Referenzwerte auf Basis einer ausreichenden Anzahl von Kontrollen, Heterozygoten und bekannten Mukoviszidose-Patienten mit Schweißchlorid  $\geq 60$  mmol/l und  $\leq 59$  mmol/l erheben, offenlegen und für die diagnostische Beurteilung nutzen. Zentrumsunabhängige Referenzwerte existieren bisher nicht, werden aber im Rahmen der ECFS Diagnostic Network Working Group ([http://www.ecfs.eu/ecfs\\_dnwg](http://www.ecfs.eu/ecfs_dnwg)) gerade erarbeitet.

## Teil 7 Algorithmus

## 17. Algorithmus bei klinischem Verdacht auf Mukoviszidose

## Algorithmus bei klinischem Verdacht auf Mukoviszidose



**Kommentar**

Beim klinischen Verdacht auf eine Mukoviszidose steht der Schweißtest an erster Stelle im diagnostischen Algorithmus. Bei einem Schweißchlorid  $\geq 30$  mmol/l oder einer Schweißleitfähigkeit  $\geq 50$  mmol/l bzw. einem nicht erfolgreich durchführbaren Schweißtest oder einem –sofern verfügbar- positiven Neugeborenenenscreening sollte die weitere Diagnostik durch eine Mukoviszidoseambulanz bzw. ein Mukoviszidosezentrum erfolgen. Sollte der Schweißchloridwert zwischen 30-59 mmol liegen, sind eine CFTR-Genetik, eine NPD und/oder eine ICM erforderlich. Die Untersuchung auf die häufigsten Mukoviszidose verursachenden CFTR-Mutationen sollte wegen der guten Verfügbarkeit und der raschen Befundrückmeldung als nächste Untersuchung folgen. In Ausnahmefällen kann eine Komplettuntersuchung des CFTR-Gens auch ohne vorangegangene Untersuchung der häufigsten Mutationen sinnvoll sein, wenn ansonsten aufgrund der ethnischen Herkunft des zu Untersuchenden eine sehr geringen Detektionsrate zu erwarten wäre. Bei fehlender Diagnosebestätigung sind als nächste Schritte die CFTR-Komplettanalyse und die elektrophysiologischen Untersuchungen NPD und/oder ICM durchzuführen (Knotenpunkt 9). Die Reihenfolge der Untersuchungen hängt von der Verfügbarkeit der Methode ab. Eine CFTR-Komplettuntersuchung sollte auch bei Patienten mit einer unauffälligen Elektrophysiologie durchgeführt werden, da in einzelnen Fällen Patienten mit zwei krankheitsverursachenden Mutationen trotz unauffälliger Elektrophysiologie beschrieben wurden (62). Im Gegenzug sollte bei Patienten, deren CFTR-Komplettuntersuchung keine zwei krankheitsverursachende Mutationen ergab, eine elektrophysiologische Untersuchung erfolgen. Für den Algorithmus bei CFTR-assoziierten Erkrankungen verweisen wir auf die differenzierten Algorithmen im Europäischen Konsensdokument (6) .

**Teil 8 Konsequenzen der Diagnose****18. Welche Konsequenzen ergeben sich aus der Diagnose der Mukoviszidose?****Statement**

*Der betroffene Patient sollte in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose in einer Mukoviszidoseambulanz bzw. einem Mukoviszidosezentrum für Kinder- und Jugendliche oder Erwachsene (Deutschland: <http://www.muko.info>; Österreich: <http://www.cf-austria.at/home.html>; Schweiz: <http://www.spgg-schweiz.ch/go2/de/swgcf/zentren>) betreut werden. Die Diagnose ist möglichst rasch nach Diagnosebestätigung möglichst von einem Arzt und Psychologen der Mukoviszidoseambulanz bzw. des Mukoviszidosezentrums dem Patienten bzw. beiden Eltern zu erläutern. Dabei sollte die sich verbessernde Prognose, die Hoffnung auf neue Therapiemöglichkeiten und die Notwendigkeit einer konsequenter Langzeittherapie und –betreuung in der Mukoviszidoseambulanz bzw. dem Mukoviszidosezentrum betont werden. Die Patienten sind auf Ausprägung und Komplikationen der Erkrankungen zu untersuchen, die Therapie festzulegen und ein schriftlicher Therapieplan, sowie Notruftelefonnummern mitzugeben. Eine genetische Untersuchung des betroffenen Patienten sollte – sofern nicht bereits erfolgtdurchgeführt werden. Eine Schulung der Patienten bzw. der Familie sollte im ambulanten oder stationären Rahmen durchgeführt werden und die Diskussion der Erkrankung, Pathophysiologie, Organbeteiligungen, Komplikationen, Therapiemöglichkeiten, Genetik, Hygiene und Prognose umfassen. Der Patient und die Familie sollten psychologisch mitbetreut werden. Eine Beratung über sozialrechtliche Aspekte ist notwendig. Bei Geschwistern ist ein Schweißtest durchzuführen. Eine genetische Untersuchung minderjähriger Geschwisterkinder ist indiziert, wenn der genetische Befund, aber nicht der Schweißchloridwert ( $\leq 59$ mmol/l) die Diagnose beim Indexpatienten sicherte.*

**Kommentar**

Diese Empfehlungen sind an den „Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus“ (11) und die „Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK 2011“ (12) angelehnt. Die komplexe Erkrankung Mukoviszidose setzt ein auf Mukoviszidose spezialisiertes multidisziplinäres Team (Ärzte, Pflegepersonal, Physiotherapeuten, Sozialpädagogen, Psychologen, Ernährungsberater, Mikrobiologen) voraus, wie es in Mukoviszidoseambulanzen und Mukoviszidosezentren vorgehalten wird. Die Betreuung in den Mukoviszidoseambulanzen und Mukoviszidosezentren hat zu einer Verbesserung der Prognose beigetragen (63-65).

**19. Welche Konsequenzen ergeben sich aus der Diagnose einer CFTR-assoziierten Erkrankung?****Statement**

*Der betroffene Patient sollte unter Beteiligung einer Mukoviszidoseambulanz bzw. einem Mukoviszidosezentrum auf klinische Ausprägungen der Mukoviszidose untersucht werden. Gemeinsam mit dem behandelnden Arzt sollte die weitere Betreuung und Verlaufsbeobachtung festgelegt werden, da sich der klinische Verlauf von einer isolierten Erkrankung zu einer Multiorganerkrankung entwickeln kann und die klinische Erfahrung über die Bedeutung der CFTR-assoziierten Erkrankungen erweitert werden sollten.*

**Kommentar**

Diese Empfehlung ist an die Quelleitlinie (3, 6) angelehnt und unterstreicht die Notwendigkeit der weiteren Verlaufsbeobachtung, um mit Hilfe dieser Erfahrungen eine bessere Beratung und Betreuung dieser Patienten in der Zukunft zu ermöglichen.

**Teil 9 Ausblicke und Implementierung**

Der Schweißtest steht an erster Stelle der Mukoviszidosedagnostik. Umfragen in Deutschland (16) und der Schweiz (17) zeigten erhebliche qualitative Mängel in der Durchführung in Mukoviszidoseambulanzen in Deutschland bzw. Krankenhäusern in der Schweiz im Gegensatz zu Österreich (Naehrlich, persönliche Mitteilung) auf. Für die Implementierung der Leitlinie und die Erreichung der formulierten Ziele ist daher in Ermangelung einer etablierten Qualitätskontrolle die Verpflichtung zum qualitätskontrollierten Schweißtest eine wichtige Voraussetzung. Für Deutschland ist daher dieses Kriterium als Zertifizierungs- bzw. Anerkennungsvoraussetzung für die freiwillig durch den Mukoviszidose e.V. zertifizierten bzw. anerkannten Mukoviszidoseambulanzen und -zentren und eine Überprüfung zu fordern. Dieses Qualitätsmerkmal muss für den Zuweiser und den Patient und seine Eltern klar erkennbar sein (z.B. Veröffentlichung auf einer Homepage analog der länderspezifischen Ambulanzlisten).

Die genetische Untersuchung einschließlich deren Beurteilung ist von einer engen Kooperation zwischen Behandler und Genetiker und dem gegenseitigen Verständnis um die Grenzen der Aussagekraft der genetischen Ergebnisse abhängig. Die Teilnahme an internationalen Ringversuchen sollte daher ein wichtiges Qualitätskriterium für die anfordernden Behandler sein. In Deutschland ist die Teilnahme an Ringversuchen eine gesetzliche Verpflichtung im Rahmen u.a. des Gendiagnostikgesetzes.

Die elektrophysiologischen Techniken wie NPD und ICM stellen hohe Anforderungen an die Durchführung und Beurteilung. Nur durch standardisierte Protokolle, einheitliche Beurteilungskriterien und umfangreiche Referenzwerte können die durchführenden Zentren

diesem Anspruch gerecht werden. In Deutschland wurde mit Unterstützung des Mukoviszidose e.V. ein standardisiertes NPD-Protokoll an mehreren Zentren in Deutschland etabliert und damit die Kapazitäten für die konsequente Abklärung bereitgestellt. Für die ICM sind ebenfalls Zentren in Deutschland vorhanden. In der Schweiz wird die NPD-Messung am Inselspital in Bern angeboten, ein ICM-Messplatz besteht nicht. In Österreich wird die NPD-Messung am AKH in Wien vsl. 2013 angeboten. Ein ICM-Messplatz besteht nicht.

Alle beteiligten Fachgesellschaften sind aufgerufen, die in dieser Leitlinie festgehaltenen Grundsätze in ihrer Gesellschaft zu vertreten, um eine einheitliche Abklärung zu ermöglichen. In einigen Jahren sollte die Umsetzung in den Mukoviszidoseambulanzen und –zentren mittels Umfrage und Sonderauswertung der deutschen Qualitätssicherung Mukoviszidose die frühzeitige und sichere Diagnose erfasst werden.

## **Teil 10      Danksagung**

Wir bedanken uns beim Mukoviszidose e.V., Bonn für die vollständige Übernahme der Kosten für die Erstellung der Leitlinie. Frau Dr. rer. nat. Jutta Bend vom Mukoviszidose Institut gGmbH, Bonn möchten wir für die Leitlinienbeurteilung nach DELBI und die Protokollierung der Konsensustreffen danken. Es wurde kein Einfluss auf die Erstellung der Leitlinie genommen. Interessenkonflikte aller Autoren wurden schriftlich mittels Formblatt der AWMF abgefragt, beim Koordinator hinterlegt und können auf begründeten Antrag beim Koordinator eingesehen werden. Es wurde kein Interessenskonflikt seitens der Autoren angegeben.

**Teil 11 Leitliniengruppe (alphabetisch)**

**Barben, PD Dr. med. Jürg**, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen/Schweiz

**Bargon, Prof. Dr. med. Joachim**, St. Elisabethen-Krankenhaus, Frankfurt

**Blankenstein, Dr. med. Oliver**, Institut für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie, Charité Berlin

**Bremer, Wilhelm**, Patientenvertreter (Mukoviszidose e.V., Bonn), Osnabrück

**Brunsmann, Dr. rer.med. Frank**, Patientenvertreter (Mukoviszidose e.V., Bonn), Münster

**Buchholz, PD Dr. med. Tina**, Zentrum für Polkörperdiagnostik, Praxis für Gynäkologie und Genetik, München

**Derichs, Dr. med. Nico**, Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie, CFTR-Biomarker Center, Charité Universitätsmedizin, Berlin

**Ellemunter, Prof. Dr. Helmut**, Departement Kinder und Jugendliche, Medizinische Universität Innsbruck/Österreich

**Fusch, Dr. med. Christoph**, Jack Sinclair Chair of Neonatology, NICU, McMaster University Hamilton/Kanada

**Gembruch, Prof. Dr. med. Ulrich**, Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Abteilung für Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Universitätsklinikum Bonn

**Hammermann, Dr. med. Jutta**, Universitätskinderklinik, Dresden

**Jacobeit, Dipl.-Med. Jens**, Endokrinologikum Hamburg

**Jung, Dr. med. Andreas**, Kinderspital Zürich, Universitäts-Kinderkliniken, Zürich/Schweiz

**Keim, Prof. Dr. med. Volker**, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Departement für Innere Medizin und Dermatologie am Universitätsklinikum Leipzig

**Kopp, Prof. Dr. med. Ina**, AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Philipps-Universität, Marburg

**Loff, Prof. Dr. Steffan M.Sc.**, Kinderchirurgie, Klinikum Stuttgart

**Mayr, Dr. med. Susanne**, Hals-Nasen-Ohren-Praxis, Erlangen

**Naehrlich, Dr. med. Lutz**, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Justus-Liebig-Universität Gießen

**Pfeiffer-Auler, Susanne**, Patientenvertreterin (Mukoviszidose e.V.), Saarbrücken

**Rossi, Prof. Dr. med. Rainer**, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin

**Sitter, PD Dr. med. Helmut**, AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Philipps-Universität, Marburg

**Stern, Prof. Dr. med. Martin**, Universitätskinderklinik, Tübingen

**Strassburg, Prof. Dr. med. Christian P.**, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn

**Stuhrmann-Spangenberg, Prof. Dr. med. Manfred**, Institut für Humangenetik der Medizinischen Hochschule Hannover



**Teil 12      Literatur**

1. World Health Organization. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis 2004. Available from: <http://www.who.int/genomics/publications/reports/en/index.html>.
2. Sens B, Stern M. Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011. Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen, Mukoviszidose e.V. und Mukoviszidose Institut gGmbH, editors. Bad Honnef: Hippocampus Verlag; 2012.
3. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006;61:627-35.
4. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008;153:S4-S14.
5. Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders--updated European recommendations. *Eur J Hum Genet*. 2008;1-15.
6. Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros*. 2011;10 Suppl 2:S86-102.
7. Green A, Kirk J. Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem*. 2007;44:25-34.
8. CLSI. Sweat Testing: Sample Collection and Quantitative Chloride Analysis; Approved Guideline-Third Edition. Wayne, PA, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
9. Castellani C, Cuppens H, Macek M, Jr., et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros*. 2008;7:179-96.
10. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V., Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. Leitlinie zur molekulargenetischen Diagnostik der Cystischen Fibrose. *medgen*. 2009;21:268-75.
11. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros*. 2005;4:7-26.
12. Cystic Fibrosis Trust. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK -Second Edition 2011. Available from: [http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/CF\\_Trust\\_Standards\\_of\\_Care\\_2011\\_%28website\\_Apr\\_12%29.pdf](http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/CF_Trust_Standards_of_Care_2011_%28website_Apr_12%29.pdf).
13. World Health Organization. Classification of Cystic fibrosis and related disorders 2000. Available from: <http://www.who.int/genomics/publications/reports/en/index.html>.
14. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl*. 2007;1-136.
15. Tuttmann F, Werny F, Cooper TG, Kliesch S, Simoni M, Nieschlag E. Clinical experience with azoospermia: aetiology and chances for spermatozoa detection upon biopsy. *Int J Androl*. 2011;34:291-8.
16. Naehrlich L. [Sweat testing practices in German cystic fibrosis centres]. *Klin Padiatr*. 2007;219:70-3.
17. Barben J, Casaulta C, Spinass R, Schoni MH. Sweat testing practice in Swiss hospitals. *Swiss Med Wkly*. 2007;137:192-8.
18. Shwachman H. Reliability of sweat test in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1979;95:661-2.
19. LeGrys VA, Wood RE. Incidence and implications of false-negative sweat test reports in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1988;4:169-72.
20. Ruddy RM, Scanlin TF. Abnormal sweat electrolytes in a case of celiac disease and a case of psychosocial failure to thrive. Review of other reported causes. *Clin Pediatr (Phila)*. 1987;26:83-9.

21. Lezana JL, Vargas MH, Karam-Bechara J, Aldana RS, Furuya ME. Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. *J Cyst Fibros.* 2003;2:1-7.
22. Mastella G, Di Cesare G, Borruso A, Menin L, Zanolla L. Reliability of sweat-testing by the Macroduct collection method combined with conductivity analysis in comparison with the classic Gibson and Cooke technique. *Acta Paediatr.* 2000;89:933-7.
23. Barben J, Ammann RA, Metlagel A, Schoeni MH. Conductivity determined by a new sweat analyzer compared with chloride concentrations for the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005;146:183-8.
24. Desax MC, Ammann RA, Hammer J, Schoeni MH, Barben J. Nanoduct sweat testing for rapid diagnosis in newborns, infants and children with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr.* 2008;167:299-304.
25. Quinton P, Molyneux L, Ip W, et al. beta-adrenergic sweat secretion as a diagnostic test for cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:732-9.
26. Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (Gendiagnostikgesetz-GenDG), (2009).
27. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH), Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH). S2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung. *medgen.* 2011;23:281-323.
28. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros.* 2009;8:153-73.
29. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik, Berufsverband Deutscher Humangenetiker. Leitlinie zur Molekulargenetischen Diagnostik der Cystischen Fibrose. *medgen.* 2009;21:268-75.
30. Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, et al. Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genet Med.* 2004;6:387-91.
31. Richards CS, Bradley LA, Amos J, et al. Standards and guidelines for CFTR mutation testing. *Genet Med.* 2002;4:379-91.
32. Kieseletter S, Macek M, Jr., Davis C, et al. A mutation in CFTR produces different phenotypes depending on chromosomal background. *Nat Genet.* 1993;5:274-8.
33. Dork T, Dworniczak B, Aulehla-Scholz C, et al. Distinct spectrum of CFTR gene mutations in congenital absence of vas deferens. *Hum Genet.* 1997;100:365-77.
34. Groman JD, Hefferon TW, Casals T, et al. Variation in a repeat sequence determines whether a common variant of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene is pathogenic or benign. *Am J Hum Genet.* 2004;74:176-9.
35. Bundesärztekammer-Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen 2011.
36. Kilinc MO, Ninis VN, Dagli E, et al. Highest heterogeneity for cystic fibrosis: 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in Turkish patients. *Am J Med Genet.* 2002;113:250-7.
37. Lakeman P, Gille JJ, Dankert-Roelse JE, et al. CFTR mutations in Turkish and North African cystic fibrosis patients in Europe: implications for screening. *Genet Test.* 2008;12:25-35.
38. Goubau C, Wilschanski M, Skalicka V, et al. Phenotypic characterisation of patients with intermediate sweat chloride values: towards validation of the European diagnostic algorithm for cystic fibrosis. *Thorax.* 2009;64:683-91.
39. Mayell SJ, Munck A, Craig JV, et al. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2009;8:71-8.

40. Knowles MR, Paradiso AM, Boucher RC. In vivo nasal potential difference: techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. *Hum Gene Ther.* 1995;6:445-55.
41. Schuler D, Sermet-Gaudelus I, Wilschanski M, et al. Basic protocol for transepithelial nasal potential difference measurements. *J Cyst Fibros.* 2004;3 Suppl 2:151-5.
42. Bronsveld I, Sinaasappel M, Southern KW, et al. Evaluation of European protocols for measuring nasal potential differences. *J Cyst Fibros.* [Abstract]. 2009;8:10.
43. De Boeck K, Derichs N, Fajac I, et al. New clinical diagnostic procedures for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros.* 2011;10 Suppl 2:S53-66.
44. Gaillard EA, Shaw NJ, Subhedar NV, Wallace HL, Southern KW. Employing the nasal potential difference as a diagnostic test for cystic fibrosis in neonates: potential pitfalls. *J Pediatr.* 2002;141:295-6.
45. Delmarco A, Pradal U, Cabrini G, Bonizzato A, Mastella G. Nasal potential difference in cystic fibrosis patients presenting borderline sweat test. *Eur Respir J.* 1997;10:1145-9.
46. Wilson DC, Ellis L, Zielenski J, et al. Uncertainty in the diagnosis of cystic fibrosis: possible role of in vivo nasal potential difference measurements. *J Pediatr.* 1998;132:596-9.
47. Wilschanski M, Famini H, Strauss-Liviatan N, et al. Nasal potential difference measurements in patients with atypical cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2001;17:1208-15.
48. Wilschanski M, Dupuis A, Ellis L, et al. Mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator gene and in vivo transepithelial potentials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:787-94.
49. Pradal U, Castellani C, Delmarco A, Mastella G. Nasal potential difference in congenital bilateral absence of the vas deferens. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:896-901.
50. Jaron R, Yaakov Y, Rivlin J, et al. Nasal potential difference in non-classic cystic fibrosis-long term follow up. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:545-9.
51. Yaakov Y, Kerem E, Yahav Y, et al. Reproducibility of nasal potential difference measurements in cystic fibrosis. *Chest.* 2007;132:1219-26.
52. De Jonge HR, Ballmann M, Veeze H, et al. Ex vivo CF diagnosis by intestinal current measurements (ICM) in small aperture, circulating Ussing chambers. *J Cyst Fibros.* 2004;3 Suppl 2:159-63.
53. Mall M, Hirtz S, Gonska T, Kunzelmann K. Assessment of CFTR function in rectal biopsies for the diagnosis of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2004;3 Suppl 2:165-9.
54. Veeze HJ, Halley DJ, Bijman J, de Jongste JC, de Jonge HR, Sinaasappel M. Determinants of mild clinical symptoms in cystic fibrosis patients. Residual chloride secretion measured in rectal biopsies in relation to the genotype. *J Clin Invest.* 1994;93:461-6.
55. Bronsveld I, Mekus F, Bijman J, et al. Residual chloride secretion in intestinal tissue of deltaF508 homozygous twins and siblings with cystic fibrosis. The European CF Twin and Sibling Study Consortium. *Gastroenterology.* 2000;119:32-40.
56. Hirtz S, Gonska T, Seydewitz HH, et al. CFTR Cl<sup>-</sup> channel function in native human colon correlates with the genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Gastroenterology.* 2004;127:1085-95.
57. Stanke F, Ballmann M, Bronsveld I, et al. Diversity of the basic defect of homozygous CFTR mutation genotypes in humans. *J Med Genet.* 2008;45:47-54.
58. Derichs N, Mekus F, Bronsveld I, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-mediated residual chloride secretion does not protect against early chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in F508del homozygous cystic fibrosis patients. *Pediatr Res.* 2004;55:69-75.
59. Dohle GR, Veeze HJ, Overbeek SE, et al. The complex relationships between cystic fibrosis and congenital bilateral absence of the vas deferens: clinical, electrophysiological and genetic data. *Hum Reprod.* 1999;14:371-4.

60. Ockenga J, Stuhmann M, Ballmann M, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene, but not cationic trypsinogen gene, are associated with recurrent or chronic idiopathic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2061-7.
61. Derichs N, Sanz J, Von Kanel T, et al. Intestinal current measurement for diagnostic classification of patients with questionable cystic fibrosis: validation and reference data. *Thorax.* 2010;65:594-9.
62. Lebecque P, Leal T, De Boeck C, Jaspers M, Cuppens H, Cassiman JJ. Mutations of the cystic fibrosis gene and intermediate sweat chloride levels in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:757-61.
63. Johnson C, Butler SM, Konstan MW, Morgan W, Wohl ME. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis: a center-based analysis. *Chest.* 2003;123:20-7.
64. Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *Bmj.* 1998;316:1771-5.
65. Lebecque P, Leonard A, De Boeck K, et al. Early referral to cystic fibrosis specialist centre impacts on respiratory outcome. *J Cyst Fibros.* 2009;8:26-30.

**Erstellungsdatum:** 06/2013

**Nächste Überprüfung geplant:** 06/2018

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie  
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online