

Journal für Pneumologie

Asthma – COPD – Imaging – Funktionsdiagnostik –
Thoraxchirurgie – Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) –
Schlafapnoe – Thoraxtumor – Infektiologie – Rehabilitation

Neues zur Therapie der zystischen Fibrose // News on the treatment of cystic fibrosis

Eber E, Krumschnabel G

Journal für Pneumologie 2024; 12 (2), 6-11

Homepage:

www.kup.at/pneumologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Journal für Pneumologie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Pneumologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Pneumologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Pneumologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Neues zur Therapie der zystischen Fibrose

E. Eber, G. Krumschnabel

Kurzfassung: Die zystische Fibrose (CF, Mukoviszidose) gilt als eine fortschreitende obstruktive Lungenerkrankung und ist mit dem Auftreten verschiedener Krankheitserreger assoziiert, deren Abundanz und Zusammensetzung zum einen den Krankheitsprogress widerspiegelt, zum anderen den Erfolg neuer CFTR-Modulatoren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen.

Dieser Artikel gibt einen Überblick über die wichtigsten Infektionen, die klinische Wirkung der neuen hochwirksamen Modulator-Therapien (HEMT) und die Erfahrungen und neuen Herausforderungen in

Hinsicht auf Nebenwirkungen und das fortlaufende Management im Lebensverlauf, die sich aus der Anwendung der HEMT in der Praxis ergeben haben.

Schlüsselwörter: zystische Fibrose, hochwirksame Modulator-Therapien, Transitions-Management

Abstract: News on the treatment of cystic fibrosis. Cystic fibrosis (CF, mucoviscidosis) is considered a progressive obstructive lung disease and is associated with the occurrence of various pathogens whose abundance and composition reflect both

disease progression and the success of new CFTR modulators that alter disease progression.

This article provides an overview of the most important infections, the clinical impact of the new highly effective modulator therapies (HEMT) and the experiences and new challenges in terms of side effects and ongoing management over the life course that have arisen from the use of HEMT in practice. **J Pneumolog 2024; 12 (2): 6–11.**

Keywords: cystic fibrosis, highly effective modulator therapies, transition management

■ Einleitung

Die zystische Fibrose (CF, auch Mukoviszidose) ist die häufigste, tödliche, genetische Erkrankung in der kaukasischen Bevölkerung und betrifft weltweit geschätzte 100.000 Menschen [1]. Dabei führt die funktionelle Störung des „Cystic Fibrosis“-Transmembranleitfähigkeitsregulators (CFTR), eines Chloridkanals, zu einem veränderten Natrium- und Bikarbonattransport über Epitheloberflächen und in der Folge zur Bildung eines zähen Schleims in der Lunge und dadurch zu einer Beeinträchtigung der mukoziliären Clearance. Dies macht das Organ für chronische bakterielle Infektionen und somit für die Entwicklung einer fortschreitenden und irreversiblen Atemwegserkrankung besonders empfänglich [2].

Die betroffenen Personen können dann zwischen Phasen einer relativen klinischen Stabilität wiederkehrende Zyklen ansteigender respiratorischer Symptome gekoppelt mit einer Reduktion der Lungenfunktion zeigen, die als pulmonale Exazerbationen bezeichnet werden [3]. Bei ca. einem Viertel dieser Personen kann trotz aggressiver antimikrobieller Therapie die ursprüngliche Lungenfunktion nach solchen Episoden nicht wiederhergestellt werden [4]. Die Entwicklung der sogenannten hochwirksamen Modulator-Therapien (HEMT) hat zwar strukturelle Schäden der Lunge und persistierende Infektionen nicht beseitigen können, aber dennoch sowohl die Atmung als auch das allgemeine Wohlbefinden der Patienten dramatisch verbessert [5].

Ein Überblick über die sich entwickelnde Landschaft der CF-Atemwegsinfektionen in der Ära der HEMT, die Erfahrungen mit den neuen Therapien und ihren Nebenwirkungen und das Transitions-Management, d.h. die Bewältigung der Erkrankung beim Übergang ins Erwachsenenalter sowie im weiteren Lebensverlauf, ist der Fokus der vorliegenden Arbeit. Bei Inte-

resse an Informationen zu nicht-tuberkulösen Mykobakterien, Pilzen und Virusinfektionen sei hiermit auf andere Übersichtsarbeiten verwiesen.

■ Die traditionelle Landschaft der Atemwegsinfekte bei zystischer Fibrose

Das mikrobielle Wachstum in den von CF betroffenen Atemwegen ist ein dynamischer Prozess, währenddessen die eingeatmeten Mikroorganismen in die unteren Bereiche einwandern und sich dort in Konkurrenz mit der ansässigen Mikroflora an die Gegebenheiten anpassen und damit eine chronische Infektion etablieren können [6]. Als Folge davon werden persistierende Entzündungsprozesse getriggert, die wiederum einen strukturellen Lungenschaden, eine Atemwegsobstruktion, strukturelle Umbauprozesse und damit eine weitere Verschlechterung der Lungenfunktion bedingen.

Die mikrobielle Besiedlung bzw. Infektion der Atemwege, die sich mit dem Alter und dem Krankheitsstadium der Betroffenen ändert, umfasst *Haemophilus influenzae* und *Staphylococcus aureus* im Säuglings- und Kleinkindalter, sowie später *Pseudomonas aeruginosa* und den *Burkholderia cepacia*-Komplex, deren Auftreten mit einem Fortschreiten und einer Verschlechterung der Erkrankung assoziiert werden [2, 7]. Neue Erkenntnisse zur Identität dieser Keime sowie zur Dynamik der mikrobiellen Gemeinschaften sollen im Folgenden beleuchtet und diskutiert werden.

Staphylococcus aureus

Sehr häufig ist der erste Erreger, der die Atemwege bei Menschen mit CF besiedelt, das Gram-positive Bakterium *S. aureus*, das seine höchste Prävalenz bereits in der frühen Kindheit und der Adoleszenz erreicht [8, 9]. In den letzten Jahren wurde *S. aureus* zum häufigsten Erreger bei Menschen mit CF, was die Wirksamkeit früherer Maßnahmen zur Bekämpfung anderer Erreger sowie die Fähigkeit, Aggregat- und Biofilmstrukturen zu bilden, die die Immunabwehr und antibiotische Therapien erschweren, widerspiegelt [10].

Prophylaxe und antibiotische Behandlung gegen *S. aureus* sind zwar wesentlich, aber herausfordernd. So hat sich z. B. früh ein

Eingelangt am: 14.11.2024, angenommen am: 22.11.2024

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Prim. Prof. Dr. Ernst Eber, Klin. Abteilung für Pädiatrische Pulmologie und Allergologie, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 34, E-mail: ernst.eber@medunigraz.at

Methicillin-resistenter *S. aureus* Stamm (MRSA) entwickelt, der weltweit bei 10–25 % der Menschen mit CF präsent ist und mit einer beschleunigten Verschlechterung der Lungenfunktion und erhöhter Sterblichkeit verbunden ist [8, 11, 12]. Die „Small Colony Variant“- (SCV-) Transformation des Erregers geht mit ernährungsbedingten Wachstumsdefiziten und einer erhöhten Antibiotikaresistenz einher. SCVs werden häufiger bei MRSA beobachtet und sind mit schlechterer Prognose und einer Proliferation in Gegenwart anderer Erreger assoziiert [13, 14].

Eine prophylaktische oder suppressive Behandlung des Methicillin-empfindlichen *S. aureus* (MSSA) bedingte nach Beginn einer Therapie im frühen Säuglingsalter zwar weniger positiv auf *S. aureus* getestete Kinder, die klinischen Auswirkungen blieben aber unklar [15]. Auch placebokontrollierte randomisierte Studien zur Wirksamkeit der frühzeitigen Eradikation von MRSA ergaben widersprüchliche Resultate [16, 17]. Eine Metaanalyse mit sechs klinischen Studien in Nicht-CF-Populationen fand die Daten zur Eradikationswirksamkeit unzureichend und eine hohe Rate behandlungsbedingter, unerwünschter Ereignisse [18]. Trotzdem zeigen diese Untersuchungen, dass eine Eradikation die Persistenz-Raten senkt und die Häufigkeit von Exazerbationen verringert, das Fortschreiten der Lungenerkrankung aber nur bedingt verzögert [16, 19, 20].

Haemophilus influenzae

Das auch bei gesunden Menschen zu findende Gram-negative Kokkobazillus *H. influenzae* gilt, da seine Besiedlung der unteren Atemwege mit lokalen Entzündungsprozessen verbunden ist, bei Menschen mit CF als Hinweis auf die Erkrankung [21]. Es ist mit einer Prävalenz von fast 30 % bei jüngeren Patienten die zweithäufigste Spezies und betrifft immerhin noch 10 % der erwachsenen Patienten [22]. Eine Hypermutabilität der phänotypischen Adaption ermöglicht die Ausbildung einer Resistenz gegen gleich mehrere Antibiotikaklassen [23, 24].

Die klinischen Implikationen des Nachweises des Bakteriums sind noch ungeklärt und Studien zur Wirksamkeit einer Keim-spezifischen Therapie im Vergleich zur derzeit gängigen abwartenden Beobachtung scheinen wünschenswert.

Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa ist mit einer Prävalenz von 60–80 % bei erwachsenen Personen mit CF der häufigste Erreger und seine Prävalenz nimmt mit dem Alter noch zu. Die Zunahme im jungen Alter ist durch die allgegenwärtige Präsenz des Keims in der Umwelt und möglicherweise durch wiederholte antibiotische Behandlung zur Eradikation anderer Atemwegserreger erleichtert [25, 26]. Einige Stämme von *P. aeruginosa* werden ausschließlich von Menschen auf andere Menschen mit CF übertragen, was die Ausbildung sehr widerstandsfähiger Stämme begünstigt [26]. Eine chronische Infektion mit dem Erreger wirkt negativ auf die Lungenfunktion, radiographische Scores und Symptom-Scores [27, 28], den Ernährungsstatus [29], beschleunigt den Krankheitsprogress [30, 31] und verringert die Lebenserwartung betroffener Kinder deutlich [32].

Eine frühe, aggressive Eradikation des Keims kann die durch ihn verursachte Entwicklung einer chronischen Erkrankung

bis ins Erwachsenenalter und möglicherweise sogar völlig verhindern [26, 33]. Entsprechend wird in den Leitlinien eine serielle Überwachung der Atemwege auf diesen Keim und die sofortige Eradikation bei seinem Neuauftreten durch inhalative Antibiotika-Therapien mit Tobramycin, Colistin und/oder Aztreonam empfohlen [34]. Studien zur Optimierung des Behandlungsregimes durch zusätzliche Antibiotika, eine längere Therapiedauer und andere Kombinationen zeigten keinen weiteren Benefit [35–37].

Burkholderia cepacia-Komplex

Der *B. cepacia*-Komplex umfasst mehr als 20 Gram-negative Stäbchenbakterien [38], wobei neben *B. multivorans* das bei Menschen mit CF am häufigsten gefundene *B. cenocepacia* mit einer schwereren Lungenerkrankung assoziiert scheint [39]. Weil der Komplex selten auftritt, die Antibiotikatherapie hochkompliziert ist und viele intrinsische und erworbene Resistenzen möglich sind, fehlen einheitliche Leitlinien zur Eradikation des Keims bei einem frühen Auftreten [40].

Stenotrophomonas maltophilia

Das Gram-negative *S. maltophilia* ist durch eine inhärente Multiresistenz gekennzeichnet und mit dem zunehmenden längeren Überleben von Menschen mit CF häufiger geworden [41]. Die Infektion mit dem Keim erfolgt oft im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium sowie bei starker Beeinträchtigung der Lungenfunktion [42]. Eine chronische Infektion mit *S. maltophilia* ist mit einer erhöhten Rate an Exazerbationsbedingten Krankenhausaufenthalten [43], einer beschleunigten Abnahme der Lungenfunktion [44], erhöhtem Bedarf für eine Lungentransplantation und erhöhter Mortalität assoziiert [45].

Das Management ist derzeit allein durch die klinische Erfahrung bestimmt und ein Bedarf für entsprechende Studien wird daher einhellig als dringlich anerkannt.

Achromobacter-Arten

Die Bakterien der Gattung *Achromobacter spp.* sind Gram-negativ und zeigen bedingt durch eine schwierige korrekte Identifizierung und Unterschiede in der Infektionskontrolle und im Gebrauch von Antibiotika eine stark variable Prävalenz [46, 47]. Die klinische Relevanz der Bakterien ist umstritten und ein standardmäßiges Eradikationsprotokoll fehlt. Die Wirksamkeit einer inhalativen Therapie mit Ceftazidim, Colistin oder Tobramycin zur Eradikation von *Achromobacter* ist nachgewiesen [48] und auch die Anwendung von Cefiderocol, einem parenteralen Siderophor-gebundenen Cephalosporin der neueren Generation, erwies sich bei kleinen Patientenkohorten zumindest über kürzere Zeiträume als wirksam [49, 50].

Andere Erreger bei Menschen mit CF

Neben den genannten klassischen Erregern wird vermehrt über das Auftreten bisher seltener Keime berichtet, wie z. B. *Chryseobacterium*, *Inquilinus*, *Pandoraea* und *Ralstonia*-Arten [51]. Generell wird ein Wandel der Prävalenz verschiedener Keime berichtet, der nicht zuletzt eine bessere klinische Versorgung und Infektionskontrolle widerspiegelt. Zur Erfassung tatsächlich neuer Keime scheint daher die Durchführung longitudinaler Studien unabdingbar.

■ Beeinflussung des Infektionsgeschehens durch CFTR-Modulatoren: Hinweise aus der Praxis

Die Einführung der HEMT war ein Meilenstein für die Behandlung und Kontrolle der CF bei vielen Patienten. Trotzdem wirft das fortwährende Bestehen von Infektionen eine Reihe von Fragen auf, für deren Beantwortung verschiedene Real-World-Studien zumindest erste Hinweise geben.

Der CFTR-Modulator Ivacaftor erbrachte in klinischen Studien bemerkenswerte Verbesserungen bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten und konnte tatsächlich auch in der klinischen Praxis die Infektion mit *P. aeruginosa* für einen großen Teil der Patienten nachhaltig vermindern [52], erreichte allerdings keine vollständige Eradikation des Keims [53].

Auch die Wirkstoffkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) erbrachte beeindruckende klinische Benefits wie die Verbesserung der Lungenfunktion mit sich und bedingte bereits nach einem Monat der Behandlung eine ca. 100-fache Abnahme pathogener Keime im Sputum, ohne dass aber weitere Änderungen während eines 2-jährigen Follow-up feststellbar waren [54]. Auch andere Studien zeigten eine deutliche Reduktion vieler Keime unter ETI, dies verhinderte aber keine fortwährende Bakterienkolonisation in Subgruppen der Patienten [55, 56] oder eine anhaltende Erhöhung vieler Entzündungsparameter [54] und führte zugleich zu einer Erhöhung der Diversität im Mikrobiom der behandelten Patienten [57]. Ein fortwährendes Monitoring und Behandeln der Infektionen mit einer entsprechenden, inhalativen Antibiotikatherapie wird daher als essentiell gesehen [55].

Zur Frage der Dauerhaftigkeit von HEMT-bedingten Veränderungen der Mikrobiologie der Atemwege wurde u.a. die multidisziplinäre prospektive PROMISE-Studie (NCT04038047) gestartet [58]. Erste Zwischenergebnisse zeigten Verbesserungen der Lungenfunktion, der Atemsymptome, des BMI, von Entzündungsmarkern, gastrointestinalen Symptomen und der Lebensqualität in einer heterogenen, Modulator-Therapie-naiven Population nach 1, 3 und 6 Monaten [59, 60]. Weitere Daten u.a. zum Einfluss kulturabhängiger und auch unabhängiger Maßnahmen auf die Häufigkeit von Pathogen- und Mikrobiom-Komponenten, auf Besiedlungsdichte, Pathogen-Persistenz und individuelle Zusammensetzung des Mikrobioms über 12 und 24 Monate sind noch ausständig.

Einfluss von CFTR-Modulatoren auf Atemwegsinfektionen bei CF

Die Wirkung von CFTR-Modulatoren erfolgt über verschiedene Mechanismen, wie etwa der Verbesserung der Hydratation der Schleimhaut, was die Keimbelastung reduziert [53] sowie über eine gewisse antimikrobielle Wirkung [61, 62]. Vor allem aber können sie synergistisch mit der herkömmlichen Antibiotikatherapie wirken, sodass z. B. Ivacaftor/Lumacaftor in Kombination mit Polymyxin B über 100-fach wirksamer war als jedes einzelne Mittel [63]. Ebenso kann die verbesserte CFTR-Funktion die Sensitivität gegen Tobramycin erhöhen [64] und Ivacaftor zeigte eine synergistische Wirkung mit Tobramycin gegen *S. aureus* [65], mit Ciprofloxacin gegen *P. aeruginosa* [66]. Nach vorläufigen Befunden verstärkt ETI

neutrophile antimikrobielle Mechanismen, die für die entzündungshemmende Reaktion des Wirts entscheidend sind [67].

Überwachung von Atemwegsinfektionen im Rahmen der hochwirksamen Modulator-Therapie (HEMT)

Die meistangewandte Methode zur Infektionsüberwachung und Mikrobiomuntersuchung ist die Analyse des Sputums. Allerdings ist dies bei nur leicht erkrankten und sehr jungen Patienten oft nicht möglich, weil diese nicht in der Lage sind, Sputum spontan abzuhusten. Auch die stark verminderte Sputum-Produktion unter HEMT macht eine nicht-invasive und von spontanem Sputum unabhängige Methode der Probenahme nötig.

Eine vielversprechende, leicht zugängliche Technik ist die Sputum-Induktion mittels inhalierter hypertoner Kochsalzlösung, die eine sehr gute bakteriologische Übereinstimmung mit durch bronchoalveoläre Lavage (BAL) gewonnenen Proben zeigt [68]. In Österreich ist mit Hyaneb® eine hypertone Kochsalzinhalationslösung mit Hyaluronsäure für eine sanfte Inhalation zum Abtransport von Sekreten erhältlich [69].

Alternativ werden zunehmend Methoden entwickelt, die eine Identifizierung flüchtiger organischer Verbindungen aus ausgeatmetem Atemkondensat ermöglichen, aus deren Zusammensetzung auf das Mikrobiom rückgeschlossen werden kann [70], wobei derzeit allerdings noch ein Mangel an Konsistenz und Standardisierung den routinemäßigen Einsatz solcher Methoden verhindern [71].

Erfahrungen zur Wirksamkeit und zu den Nebenwirkungen der Modulator-Therapie

Derzeit sind noch keine Langzeitbeobachtungen zur Wirksamkeit der Modulator-Therapien in der Gesamtpopulation der Menschen mit CF verfügbar, aber erste Daten zeigen, dass die Wirkstoffkombination ETI bei Kindern über 6 Jahre auch nach mehr als 96 Behandlungswochen als allgemein sicher und gut verträglich eingestuft werden kann [72]. Die in der Hauptstudie berichteten Verbesserungen der Lungenfunktion, der respiratorischen Symptome und der CFTR-Funktion blieben auch über diesen langen Zeitraum erhalten, während die expositionsbereinigten Raten an allgemeinen und schweren Nebenwirkungen sogar abnahmen und keine qualitativ neuen Nebenwirkungen auftraten.

Eine Reihe weiterer Studien beschäftigte sich explizit mit den möglichen Nebenwirkungen einer HEMT, v.a. nachdem einige Fallstudien das Auftreten unerwünschter psychiatrischer Wirkungen berichteten, wie einer Verschlechterung von Angstzuständen, Depressionen und vermehrte Selbstmordgedanken, die nach Beginn einer solchen Behandlung beobachtet wurden [73]. Eine umfassende Überprüfung von Sicherheitsdatenbanken, klinischen Versuchsdaten und Berichten über unerwünschte Ereignisse nach Einführung der Therapie in die klinische Praxis, die insgesamt mehr als 60.000 Menschen mit CF umfassten, ergab allerdings, dass die expositionsbereinigten Raten depressiver Ereignisse zwischen den mit ETI behandelten Patienten und einer gepoolten Placebogruppe sehr ähnlich waren [74]. Analysen über längere Zeiträume fanden zudem, dass eine Zunahme von Depres-

sionen in der Gesamtkohorte untersuchter Menschen mit CF bereits vor der Einführung der Modulator-Therapien erkennbar war und danach seine Fortsetzung fand [74]. Andererseits wurde von einigen Experten konstatiert, dass tatsächlich ein kleiner Anteil von Personen nach Beginn einer ETI-Behandlung besonders anfällig für psychische Probleme sein mag und dass es daher wichtig ist, diese Patienten im Vorfeld zu identifizieren, um möglicherweise Symptome einer Depression zu verhindern [75]. Es sind dafür allerdings größere Studien erforderlich, um Prävalenz, Verlauf und Risikofaktoren (z. B. Alter, Geschlecht, klinischer Status, Pharmakokinetik, Pharmakogenomik, Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln) für neuropsychiatrische unerwünschte Ereignisse zu identifizieren, die im Zusammenhang mit HEMT auftreten können [76].

Auf Basis solcher Untersuchungen sollen dann Behandlungsleitlinien erarbeitet werden, die sowohl die Modulator-Therapie selbst als auch das Management der möglichen Nebenwirkungen umfassen. Ein Beispiel dafür ist der von Southern und Kollegen erstellte Leitfaden, in dem die Bedeutung eines multidisziplinären Teams in der CF-Behandlung unterstrichen und zugleich die Entwicklung von Versorgungsmodellen einschließlich virtueller Konsultationen beschrieben wird [77]. Unter anderem wird darin ein viele Aspekte umfassendes Modell zur Stärkung der Allgemeingesundheit entwickelt, das auch die Notwendigkeit eines körperlich aktiven Lebensstils und des strikten Verzichts auf alle Inhalation zu Freizeitzwecken, einschließlich E-Zigaretten, umfasst. Des Weiteren sollte neben dem Screening und Monitoring der körperlichen Gesundheitsaspekte auch regelmäßig jenes der mentalen Gesundheit erfolgen [78].

■ Herausforderung Transition

Erwartungsgemäß wird die Verfügbarkeit neuer Therapien für Menschen mit CF nicht zuletzt von den Patienten selbst als überaus positiv gesehen. Zugleich tauchen damit aber bisher ungekannte neue Probleme auf, während einige alte Probleme bestehen bleiben, und ein besseres Verständnis dieser Übergänge ist das wesentliche Ziel einiger neuen Studien [79].

Ein wichtiges Merkmal der HEMT ist, dass damit erstmals auch die Ursache der CF und nicht nur deren Symptome behandelt werden können. Mit dieser Möglichkeit mögen zwar Erleichterung und Hoffnung verbunden sein, zugleich ändert sich aber auch die Beziehung der Patienten zur eigenen Erkrankung und bei manchen treten Unsicherheiten bezüglich der eigenen Zukunft und Zweifel über die Vergangenheit auf. Es sind Enttäuschungen über unerfüllte Erwartungen möglich und längere Zeiträume der Unsicherheit, ob die Therapie tatsächlich nachhaltig hilft [80].

Besonders ausgeprägte Probleme können sich dabei beim Übergang von jugendlichen Menschen mit CF ins Erwachsenenalter ergeben. So gehen mit dem Ende der Pubertät mentale und körperliche Unsicherheiten einher, es kommt zu Änderungen im sozialen Umfeld in Schule, Beruf und Freundeskreis, es werden Entscheidungen für die Zukunft getroffen, die Unabhängigkeit von den Eltern erlangt und oft steht auch der Umgang mit einem neuen medizinischen Team an. Ins-

gesamt ist der Übergang mit einem entscheidenden Wandel im Management der CF verbunden, der von einer familienzentrierten Pflege hin zu Eigenverantwortung und Unabhängigkeit des Patienten führt [81].

Neue Herausforderungen stellen sich aber auch im Erwachsenenleben, da sich mit dem verbesserten Gesundheitszustand auch neue Möglichkeiten eröffnen, das eigene Leben zu gestalten. So ist zwar etwa die Fähigkeit, Nachkommen zu zeugen, bei Menschen mit CF oft vermindert, doch belegen Berichte erhöhte Schwangerschaftsraten seit Einführung der CFTR-Modulator-Therapie [82]. Dabei zeigte sich, dass sich die Fruchtbarkeit bei Frauen mit CF einerseits durch den Einsatz assistierter Reproduktionstechnologien verbessern lässt und dass andererseits auch die bessere Allgemeingesundheit und die direkten Auswirkungen der HEMT auf die Physiologie der Gebärmutter und des Gebärmutterhalses dazu beitragen [82]. Daraus wiederum ergibt sich in der Folge die Notwendigkeit für das Betreuungsteam, in der Vorbereitung und während der Schwangerschaft unterstützend einzugreifen und die Menschen mit CF auch in der besonders anstrengenden Zeit nach der Geburt beratend und die Gesundheit überwachend zu begleiten.

Ein weiterer Aspekt, der sich aus der HEMT ergibt, betrifft den oft deutlich verbesserten Ernährungszustand von Menschen mit CF. Während in der Vergangenheit Menschen mit CF Probleme mit dem Wachstum und dem Ernährungszustand hatten und oft untergewichtig waren, hat sich dieses Problem mit Verbesserungen in der Ernährung und diätetischen Maßnahmen deutlich vermindert bzw. zum Teil sogar ins Gegenteil verkehrt. So zeigen Studien, dass die HEMT zu einer Zunahme des BMI bei Menschen mit CF beigetragen hat, sodass mittlerweile mehr als 40 % der erwachsenen Patienten als übergewichtig oder sogar fettleibig gelten [83]. Entsprechend ist zu erwarten, dass sich längerfristig die Raten an Fettstoffwechselstörungen sowie metabolischem Syndrom und die Häufigkeit von Diabetes erhöhen werden, was wiederum das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ansteigen lässt und daher in Zukunft besonderer Aufmerksamkeit bedarf.

Schließlich steigt durch HEMT mit der besseren Gesundheit auch die Lebenserwartung der Menschen mit CF und damit einhergehend die mit dem Älterwerden verbundenen Probleme. Neben der allgemein erwartbaren Zunahme von Komorbiditäten im Alter müssen bei Menschen mit CF der CF-bedingte Diabetes, die CF-bedingte Lebererkrankung, die CF-bedingte Knochenerkrankung, Steine und andere Nierenprobleme sowie Darmobstruktion und Krebs Beachtung finden [82]. Bei mit CFTR-Modulatoren behandelten, alternden Patienten wird zudem mit neuen Herausforderungen gerechnet, wie Komplikationen der Arthropathie, Fettleibigkeit und Bluthochdruck, gesundheitliche Probleme im Beckenbereich und mehr menopausale Probleme sowie die Wirbelsäule betreffende Beschwerden.

Insgesamt gehen also mit den Verbesserungen durch die HEMT sowohl für die Patienten als auch für das Behandlungsteam zahlreiche neue Herausforderungen einher, die vom Erwachsenwerden über das Erwachsensein bis hin zum Älterwerden reichen [82].

Literatur:

- Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet* 2021; 397: 2195–211.
- Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 918–51.
- Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci* 2016; 74: 129–40.
- Sanders DB, Bittner RCL, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 627–32.
- Saiman L. Improving outcomes of infections in cystic fibrosis in the era of CFTR modulator therapy. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54 (Suppl 3): S18–S26.
- Bergeron C, Cantin AM. Cystic Fibrosis: Pathophysiology of lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40: 715–26.
- Hoppe JE, Sagel SD. Shifting landscape of airway infection in early cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 528–9.
- Rumpf C, Lange J, Schwartzbeck B, Kahl BC. *Staphylococcus aureus* and cystic fibrosis – a close relationship. What can we learn from sequencing studies? *Pathogens* 2021; 10: 1177.
- Akil N, Muhlebach MS. Biology and management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2018; 53: S64–S74.
- Waters EM, Rowe SE, O’Gara JP, Conlon BP. Convergence of *Staphylococcus aureus* persister and biofilm research: can biofilms be defined as communities of adherent persister cells? *PLoS Pathog* 2016; 12: e1006012. [zuletzt gesehen: 14.11.2024].
- Esposito S, Pennoni G, Mencarini V, Palladino N, Peccini L, Principi N. Antimicrobial treatment of *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *Front Pharmacol* 2019; 10: 849.
- Dasenbrook EC. Update on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17: 437–41.
- Besier S, Smaczny C, Von Mallinckrodt C, Krahl A, Ackermann H, Brade V, Wichelhaus TA. Prevalence and clinical significance of *Staphylococcus aureus* small-colony variants in cystic fibrosis lung disease. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 168–72.
- Junge S, Görlich D, Reijer M, Den, Wiedemann B, Tümmler B, Ellemunter H, et al. Factors associated with worse lung function in cystic fibrosis patients with persistent *Staphylococcus aureus*. *PLoS One* 2016; 11: e0166220.
- Smyth AR, Rosenfeld M. Prophylactic anti-staphylococcal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4: CD001912.
- Muhlebach MS, Beckett V, Popowitch E, Miller MB, Baines A, Mayer-Hamblett N, et al. Microbiological efficacy of early MRSA treatment in cystic fibrosis in a randomised controlled trial. *Thorax* 2017; 72: 318–26.
- Neri S, Campana S, Dolce D, Ravenni N, Braggiotti C, Galici V. Early antibiotic treatment for MRSA eradication in cystic fibrosis patients: a multicenter RCT. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51 (Suppl): 309.
- Loeb MB, Main C, Eady A, Walkers-Dilks C. Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD003340.
- Dolce D, Neri S, Grisotto L, Campana S, Ravenni N, Miselli F, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* eradication in cystic fibrosis patients: A randomized multicenter study. *PLoS One* 2019; 14: e0213497.
- Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E, Ratjen F. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2012; 40: 61–6.
- Saliu F, Rizzo G, Bragonzi A, Cariani L, Cirillo DM, Colombo C, et al. Chronic infection by non-typeable *Haemophilus influenzae* fuels airway inflammation. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00614–02020.
- Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2019 Annual Data Report 2020. [zuletzt gesehen: 14.11.2024].
- Román F, Cantón R, Pérez-Vázquez M, Baquero F, Campos J. Dynamics of long-term colonization of respiratory tract by *Haemophilus influenzae* in cystic fibrosis patients shows a marked increase in hypermutable strains. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1450–9.
- Watson ME, Burns JL, Smith AL. Hypermutable *Haemophilus influenzae* with mutations in *mutS* are found in cystic fibrosis sputum. *Microbiology* 2004; 150: 2947–58.
- Frayman KB, Armstrong DS, Carzino R, Ferkol TW, Grimwood K, Storch GA, et al. The lower airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease: a longitudinal analysis. *Thorax* 2017; 72: 1104–12.
- Parkins MD, Somayaji R, Waters VJ. Epidemiology, biology, and impact of clonal *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2018; 31: e00019–18.
- Sawicki GS, Rasouliyan L, McMullen AH, Wagener JS, McColley SA, Pasta DJ, Qutniter AL. Longitudinal assessment of health-related quality of life in an observational cohort of patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 36–44.
- West SEH, Zeng L, Lee BL, Kosorok MR, Laxova A, Rock MJ, Splaingard MJ, Farrell PM. Respiratory infections with *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis: early detection by serology and assessment of risk factors. *JAMA* 2002; 287: 2958–67.
- Pamukcu A, Bush A, Buchdahl R. Effects of *Pseudomonas aeruginosa* colonization on lung function and anthropometric variables in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19: 10–5.
- Courtney JM, Bradley J, McCaughan J, O’Connor TM, Shortt C, Bredin CP, Bradbury I, Elborn JS. Predictors of mortality in adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 525–32.
- Somayaji R, Lam JC, Surette MG, Waddell B, Rabin HR, Sibley CD, Purighalla S, Parkins MD. Long-term clinical outcomes of “Prairie Epidemic Strain” *Pseudomonas aeruginosa* infection in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2017; 72: 333–9.
- Saiman L, Siegel J. Infection control in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 57–71.
- Davies JC. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: Pathogenesis and persistence. *Paediatr Respir Rev* 2002; 3: 128–34.
- Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Brady C, Guill M, Lahiri T, et al. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1640–50.
- Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165: 847–56.
- Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax* 2010; 65: 286–91.
- Langton Hewer SC, Smyth AR, Brown M, Jones AP, Hickey H, Kenna D, et al. Intravenous or oral antibiotic treatment in adults and children with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: the TORPEDO-CF RCT. *Health Technol Assess* 2021; 25: 1–128.
- Zemanick ET, Hoffman LR. Cystic fibrosis: microbiology and host response. *Pediatr Clin North Am* 2016; 63: 617–36.
- Zlosnik JEA, Zhou G, Brant R, Henry DA, Hird TJ, Mahenthalingam E, et al. *Burkholderia* species infections in patients with cystic fibrosis in British Columbia, Canada. 30 years’ experience. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 70–8.
- Gilligan PH. Infections in patients with cystic fibrosis: diagnostic microbiology update. *Clin Lab Med* 2014; 34: 197–217.
- Amin R, Jahnke N, Waters V. Antibiotic treatment for *Stenotrophomonas maltophilia* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 3: CD009249.
- Berdah L, Taytard J, Leyronnas S, Clement A, Boelle PY, Corvol H. *Stenotrophomonas maltophilia*: A marker of lung disease severity. *Pediatr Pulmonol* 2018; 53: 426–30.
- Waters V, Yau Y, Prasad S, Lu A, Atenafu E, Crandall I, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: serologic response and effect on lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 635–40.
- Barsky EE, Williams KA, Priebe GP, Sawicki GS. Incident *Stenotrophomonas maltophilia* infection and lung function decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52: 1276–82.
- Waters V, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E, Ratjen F. Chronic *Stenotrophomonas maltophilia* infection and mortality or lung transplantation in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 482–6.
- Parkins MD, Floto RA. Emerging bacterial pathogens and changing concepts of bacterial pathogenesis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2015; 14: 293–304.
- Tetart M, Wallet F, Kyheng M, Leroy S, Perez T, Le Rouzic O, Wallaert B, Prevotat A. Impact of *Achromobacter xylosoxidans* isolation on the respiratory function of adult patients with cystic fibrosis. *ERJ Open Res* 2019; 5: 00051–02019.
- Wang M, Ridderberg W, Hansen CR, Høiby N, Jensen-Fangel S, Olesen H, et al. Early treatment with inhaled antibiotics postpones next occurrence of *Achromobacter* in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 638–43.
- Warner NC, Bartelt LA, Lachiewicz AM, Tompkins KM, Miller MB, Alby K, et al. Cefiderocol for the treatment of adult and pediatric patients with cystic fibrosis and *Achromobacter xylosoxidans* infections. *Clin Infect Dis* 2021; 73: E1754–E1757.
- Gainey AB, Burch AK, Brownstein MJ, Brown DE, Fackler J, Horne B, et al. Combining bacteriophages with cefiderocol and meropenem/vaborbactam to treat a pan-drug resistant *Achromobacter* species infection in a pediatric cystic fibrosis patient. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55: 2990–4.
- Lipuma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 299–323.
- Heltshe SL, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Khan U, Baines A, Ramsey BW, Rowe SM. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR treated with ivacaftor. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 703–12.
- Hiserit KB, Heltshe SL, Pope C, Jorth P, Wu X, Edwards RM, et al. Restoring cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function reduces airway bacteria and inflammation in people with cystic fibrosis and chronic lung infections. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1617–28.
- Singh P, Nichols D, Drufey S, Kapnadak S, Pena T, Steele C, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) reduces sputum pathogen density and lung inflammation, but infection and inflammation persist. *J Cyst Fibros* 2023; 22 (S53): EPS6.04.
- Jeppesen M, Jensen-Fangel S, Jensen CB, Katzenstein T, Wang M, Olesen MF, et al. Pulmonary pathogen prevalence 12 months after elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor introduction: results from the Danish National Cystic Fibrosis Cohort. *J Cyst Fibros* 2023; 22 (S53): EPS6.03.
- It D, Fuchs T, Niedermayr K, Eder J, Siedl A, Ellemunter H. *Pseudomonas aeruginosa* in sputum cultures of patients with cystic fibrosis before and during one year of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *J Cyst Fibros* 2023; 22 (S61): EPS9.02.
- Sosinski LM, H CM, Neugebauer KA, Ghunaim LAJ, Guziar DV, Castillo-Bahena A, et al. A restructuring of microbiome niche space is associated with Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor therapy in the cystic fibrosis lung. *J Cyst Fibros* 2022; 21: 996–1005.
- Nichols DP, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD, Gelfond D, Hoffman LR, et al. PROMISE: Working with the CF community to understand emerging clinical and research needs for those treated with highly effective CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros* 2021; 20: 205–12.
- Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD, et al. Clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: a clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: 529–39.
- Schwarzenberg SJ, Vu PT, Skalland M, Hoffman LR, Pope C, Gelfond D, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and gastrointestinal outcomes in cystic fibrosis: Report of promise-GI. *J Cyst Fibros* 2023; 22: 282–9.
- Heeb S, Fletcher MP, Chhabra SR, Diggle SP, Williams P, Cámara M. Quinolones: from antibiotics to autoinducers. *FEMS Microbiol Rev* 2011; 35: 247–74.
- Reznikov LR, Abou Alaiwa MH, Dohrn CL, Ganssemer ND, Diekema DJ, Stoltz DA, Welsh MJ. Antibacterial properties of the CFTR potentiator ivacaftor. *J Cyst Fibros* 2014; 13: 515–9.
- Schneider EK, Azad MAK, Han ML, Zhou Q, Wang J, Huang JX, et al. An “unlikely” pair: the antimicrobial synergy of polymyxin B in combination with the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator drugs KALYDECO and ORKAMBI. *ACS Infect Dis* 2016; 2: 478–88.
- King JA, Kusumoto M, Murphy RA, Coates M, Allsopp LP, Davies JC. An in vitro model to predict the impact of CFTR functional restoration in the cystic fibrosis airway on *Pseudomonas aeruginosa* anti-microbial resistance, persistence and virulence. *J Cyst Fibros* 2023; 22 (S61): EPS9.01.
- Payne JE, Dubois AV, Ingram RJ, Weldon S, Taggart CC, Elborn JS, Tunney MM. Activity of innate antimicrobial peptides and ivacaftor

- against clinical cystic fibrosis respiratory pathogens. *Int J Antimicrob Agents* 2017; 50: 427–35.
66. Cho DY, Lim DJ, Mackey C, Skinner D, Zhang S, McCormick J, Woodworth BA. Ivacaftor, a cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator, enhances ciprofloxacin activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Rhinol Allergy* 2019; 33: 129–36.
67. Robledo F, Kopp B, Partida-Sanchez S. Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on antimicrobial functions of CF neutrophils. *J Cyst Fibros* 2021; 20: S233 (P493).
68. Ronchetti K, Tame JD, Paisey C, Thia LP, Doull I, Howe R, et al. The CF-Sputum Induction Trial (CF-SpIT) to assess lower airway bacterial sampling in young children with cystic fibrosis: a prospective internally controlled interventional trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 461–71.
69. Chiesi Pharmaceuticals. Hyaneb[®], Informationen für den Anwender 12/2015.
70. Sethi S, Nanda R, Chakraborty T. Clinical application of volatile organic compound analysis for detecting infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 462–75.
71. Lawal O, Ahmed WM, Nijssen TME, Goodacre R, Fowler SJ. Exhaled breath analysis: a review of “breath-taking” methods for off-line analysis. *Metabolomics* 2017; 13: 110.
72. Wainwright C, McColley SA, McNally P, Powers M, Ratjen F, Rayment JH, et al. Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged > 6 years with cystic fibrosis and at least one F508del allele: a phase 3, open-label clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 208: 68–78.
73. Spoletini G, Gillgrass L, Pollard K, Shaw N, Williams E, Etherington C, et al. Dose adjustments of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in response to mental health side effects in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022; 21: 1061–5.
74. Ramsey B, Correll CU, DeMaso DR, McKone E, Tullis E, Taylor-Cousar JL, et al. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor treatment and depression-related events. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 209: 299–306.
75. Piehler L, Thalemann R, Lehmann C, Stahl M, Mall MA, Graeber SY. Depression symptoms in patients with cystic fibrosis fluctuate at baseline and improve with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 210: 365.
76. Baroud E, Chaudhary N, Georgiopoulos AM. Management of neuropsychiatric symptoms in adults treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *Pediatr Pulmonol* 2023; 58: 1920–30.
77. Southern KW, Addy C, Bell SC, Bevan A, Borawska U, Brown C, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. *J Cyst Fibros* 2024; 23: 12–28.
78. Bathgate CJ, Muther E, Georgiopoulos AM, Smith B, Tillman L, Graziano S, et al. Positive and negative impacts of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: Healthcare providers’ observations across US centers. *Pediatr Pulmonol* 2023; 58: 2469–77.
79. van der Heijden E, van den Bor RM, van der Ent CK, Nijhof SL, van der Laan SEI. The RISE study protocol: resilience impacted by positive stressful events for people with cystic fibrosis. *ERJ Open Res* 2023; 9: 00535-2022.
80. Cysticfibrosis.org.uk. Kaftrio – complex and individual experiences.pdf. 2022; 1–12 [zuletzt gesehen 14.11.2024].
81. Dhochak N, Kabra SK. Transition care in cystic fibrosis. *Indian J Pediatr* 2023; 90: 1223–6.
82. Gramegna A, Addy C, Allen L, Bakkeheim E, Brown C, Daniels T, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF); Planning for a longer life. *J Cyst Fibros* 2024; 23: 375–87.
83. Blankenship S, Landis AR, Harrison Williams E, Peabody Lever JE, Garcia B, Solomon G, Krick S. What the future holds: cystic fibrosis and aging. *Front Med* 2023; 10: 1340388.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)