

Primäre Ziliendyskinesie in Österreich

Irena Lesic¹, Elisabeth Maurer², Marie-Pierre F. Strippoli², Claudia E. Kuehni², Angelo Barbato³, Thomas Frischer¹, ERS Taskforce on Primary Ciliary Dyskinesia in children*

¹ Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien, Österreich

² Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern, Schweiz

³ Department of Pediatrics, Universität Padua, Italien

Eingegangen am 4. September 2008, angenommen nach Revision am 27. April 2009

Primary ciliary dyskinesia (Pcd) in Austria

Summary. *Introduction:* Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare hereditary recessive disease with symptoms of recurrent pneumonia, chronic bronchitis, bronchiectasis, and chronic sinusitis. Chronic rhinitis is often the presenting symptom in newborns and infants. Approximately half of the patients show visceral mirror image arrangements (situs inversus). In this study, we aimed 1) to determine the number of paediatric PCD patients in Austria, 2) to show the diagnostic and therapeutic modalities used in the clinical centres and 3) to describe symptoms of children with PCD.

Patients, material and methods: For the first two aims, we analysed data from a questionnaire survey of the European Respiratory Society (ERS) task force on Primary Ciliary Dyskinesia in children. All paediatric respiratory units in Austria received a questionnaire. Symptoms of PCD patients from Vienna Children's University Hospital (aim 3) were extracted from case histories.

Results: In 13 Austrian clinics 48 patients with PCD (36 aged from 0–19 years) were identified. The prevalence of reported cases (aged 0–19 yrs) in Austria was 1:48000. Median age at diagnosis was 4.8 years (IQR 0.3–8.2), lower in children with situs inversus compared to those without (3.1 vs. 8.1 yrs, $p = 0.067$). In 2005–2006, the saccharine test was still the most commonly used screening test for PCD in Austria (45%). Confirmation of the diagnosis was usually by electron microscopy (73%). All clinics treated exacerbations immediately with antibiotics, 73% prescribed airway clearance therapy routinely to all patients. Other therapies and diagnostic tests were applied very inconsistently across Austrian hospitals. All PCD patients from Vienna ($n = 13$) had increased upper and lower respiratory secretions, most had recurring airway infections ($n = 12$), bronchiectasis ($n = 7$) and bronchitis ($n = 7$).

Conclusion: Diagnosis and therapy of PCD in Austria are inhomogeneous. Prospective studies are needed to learn more about the course of the disease and to evaluate benefits and harms of different treatment strategies.

Key words: Primary ciliary dyskinesia, mucociliary clearance, situs inversus, sinusitis, bronchiectasis, epidemiology, diagnosis, therapy.

Zusammenfassung. *Einleitung:* Die primäre Ziliendyskinesie (Primary Ciliary Dyskinesia, PCD) ist eine seltene, meist autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, mit den typischen Manifestationen rezidivierende Pneumonien, chronische Bronchitis, Bronchiektasien, chronische Sinusitis und, insbesondere bei Neugeborenen und Säuglingen, chronischer Rhinitis. Die Hälfte der Patienten haben einen Situs inversus. Die Ziele dieser Studie waren, 1) die Anzahl pädiatrischer PCD-Patienten in Österreich zu erfassen, 2) die diagnostischen und therapeutischen Modalitäten der behandelnden Zentren darzustellen und 3) die Symptomatik der Patienten zu beschreiben.

Patienten, Material und Methoden: Zur Beantwortung der ersten zwei Fragen analysierten wir die österreichischen Resultate einer Fragebogenuntersuchung der pädiatrischen PCD Taskforce der European Respiratory Society (ERS). Die klinischen Charakteristika der PCD-Patienten an der Universitätsklinik für Kinder-

* ERS Taskforce on Primary Ciliary Dyskinesia in children: I. Azevedo (Porto, PT); G. Baktai (Budapest, HU); A. Barbato (Padova, IT); J. de Blic (Paris, FR); A. Bush (London, UK); C. O'Callaghan (Leicester, UK); K-H. Carlsen (Oslo, NO); L. Larisa Dracea (Brasov, RO); E. Eber (Graz, AT); S. Elborn (Belfast, IE); A. Escribano (Valencia, ES); T. Frischer (Vienna, AT); E. Haarman (Amsterdam, NL); B. Hesselmar (Göteborg, SE); C. Hogg (London, UK); M. Jorissen (Leuven, BE); B. Karadag (Istanbul, TR); C. E. Kuehni (Bern, CH); M. Korppi (Tampere, FI); J. Lucas (Southampton, UK); E. Maurer (Bern, CH); P. Minic (Belgrade, SRB); K.G. Nielsen (Copenhagen, DK); H. Omran (Freiburg, DE); P. Pohunek (Prague, CZ); K. Priftis (Athens, GR); M-A. Riikjärv (Tallinn, EE); G. Petrova Stoyanova (Sofia, BG); V. Pohanka (Dolný Smokovec, SK); D. Snijders (Padova, IT); M-P. F. Strippoli (Bern, CH); P. Yiallourous (Nicosia, CY); Z. Zivkovic (Belgrade, SRB)

Korrespondenz: Prof. Dr. Thomas Frischer, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Währingergürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich, E-mail: thomas.frischer@meduniwien.ac.at

und Jugendheilkunde in Wien stellten wir anhand der Krankengeschichten zusammen.

Ergebnisse: In 13 österreichischen Krankenhäusern wurden 48 Patienten identifiziert (36 im Alter von 0–19 Jahre). Dies ergibt für Österreich eine Prävalenz diagnostizierter PCD-Patienten (0–19 Jahre) von 1:48000. Das mediane Alter bei Diagnose war 4,8 Jahre (IQR 0,3–8,2 Jahre). Patienten mit Situs inversus wurden früher diagnostiziert (3,1 Jahre versus 8,1 Jahre; $p = 0,067$). Das gebräuchlichste screening-Verfahren (2005–2006) war der Saccharintest (45%), zur Diagnosesicherung wurde meist die Elektronenmikroskopie eingesetzt (73%). Alle Kliniken behandelten Exazerbationen sofort antibiotisch, Atemphysiotherapie wurde in 73% der Zentren eingesetzt. Insgesamt waren Diagnostik und Therapie der PCD in Österreich uneinheitlich. Alle Patienten der Universitätsklinik Wien ($n = 13$) hatten eine verstärkte Sekretproduktion, die meisten rezidivierende Atemwegsinfekte ($n = 12$), Bronchiektasen ($n = 7$) und Bronchitis ($n = 7$).

Konklusion: Diagnostik und Therapie der PCD in Österreich sind uneinheitlich. Prospektive Studien sind notwendig, den Verlauf der Erkrankung zu erforschen sowie Nutzen und Schaden unterschiedlicher Therapiekonzepte darzustellen.

Schlüsselwörter: Primäre Ziliendyskinesie, mukoziliäre Clearance, Situs inversus, Sinusitis, Bronchiektasen, Epidemiologie, Diagnose, Therapie.

Einleitung

Die primäre Ziliendyskinesie (PCD) ist eine seltene heterogene, meist autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung [1, 2], verursacht durch eine meist morphologisch bedingte Funktionsbeeinträchtigung der Beweglichkeit der Zilien, die im Respirationstrakt zur Störung der mukoziliären Clearance führt [2–4]. Dadurch kommt es zu einer erhöhten Infektanfälligkeit der Atemwege [2, 4]. Zirka 50% der PCD-Patienten weisen einen Situs inversus (Kartagenersyndrom) auf [2–9]. Die Prävalenz der PCD wird zwischen 1:4000 und 1:40000 [1, 3, 4, 8] geschätzt. Zum Screening wurde früher der Saccharintest, heute zunehmend die Messung der nasalen NO-Konzentration benutzt [6, 10]. Die Bestätigung der Diagnose erfolgt über die elektronenmikroskopisch-morphologische Untersuchung sowie in vivo Visualisierung der Zilien mit Beobachtung von Schlagfrequenz und Schlagmuster [11–13]. Untersuchungsmaterial gewinnt man aus Biopsien der Bronchialmukosa, oder Bürstenabstrichen/Biopsien der Nasenschleimhaut [14]. Obwohl es Hinweise dafür gibt, dass die frühzeitige Diagnose und Therapie die Langzeitprognose verbessert, zeigen publizierte Fallserien, dass die Diagnose oft verspätet gestellt wird [1].

Die Therapie der PCD ist bisher nicht evidenzbasiert, sondern beruht auf Expertenmeinungen, basierend auf klinischer Erfahrung [15]. Das klinische Erscheinungsbild ähnelt in einigen Aspekten den Symptomen bei Zystischer Fibrose, weshalb viele Autoren ähnliche Therapieansätze benutzen [3, 7, 15].

Von der PCD betroffen sind vor allem die oberen und unteren Atemwege. So gehören chronische Rhini-

tis, produktiver Husten, Sinusitis, Polyposis nasi, rezidivierende Otitis media, chronische Bronchitis, Pneumonie und mit dem Alter zunehmend Bronchiektasen zu den Symptomen [1, 4–8, 10, 14, 16]. Die Motilitätsstörung der Zilien/Flagellen kann sich auch in anderen Organen manifestieren und führt zum Beispiel zu Infertilität (Flagellen der Spermien), Hydrocephalus (ependymale Zilien) oder komplexen Herzerkrankungen (nodale Zilien) [15, 17, 18].

Bisher ist sehr wenig zur Epidemiologie und zur klinischen Manifestation der PCD bei Kindern und Jugendlichen in Europa bekannt. Daher wurde die „Taskforce on Primary Ciliary Dyskinesia in children“ der Europäischen Lungengesellschaft (European Respiratory Society, ERS) gegründet. Gemeinsam wurde eine Fragebogenstudie und ein Consensus statement erarbeitet [15, 19, 20].

Die Ziele dieser Studie waren, 1) die Anzahl pädiatrischer PCD-Patienten in Österreich zu erfassen, 2) die diagnostischen und therapeutischen Modalitäten der behandelnden Zentren darzustellen und 3) die Symptomatik der Patienten der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Wien zu beschreiben.

Patienten, Material und Methoden

Die vorliegende Studie besteht methodisch und inhaltlich aus zwei Teilen, einer Fragebogenstudie der Europäischen Lungengesellschaft (ERS), sowie der Beschreibung einer Fallserie von PCD-Patienten der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Wien. Die anonymisierte Erfassung und Auswertung der Patientendaten aus Österreichischen Kliniken erfolgte mit der Zustimmung der Ethikkommission der medizinischen Universität Wien.

Fragebogenstudie der Europäischen Lungengesellschaft (ERS)

Im Rahmen der Europäischen Fragebogenstudie (Co-Chairs: Prof. Th. Frischer, Prof. A. Barbato, PD Dr. CE Kuehni) wurden auch in Österreich Fragebögen versendet. Angeschrieben wurden die Kollegen aller pädiatrischen Abteilungen in Krankenhäusern, in welchen pneumologische Patienten auf mindestens sekundärem Niveau betreut werden (d.h. wo zumindest ein Pädiater mit pneumologischer Erfahrung, der Mitglied der Arbeitsgruppe Pneumologie und Allergologie der ÖGKJ ist, arbeitet). Pro Krankenhaus wurde ein Fragebogen ausgefüllt. Es wurden die folgenden Informationen erhoben: Die Anzahl der zwischen 2005 und 2006 im Krankenhaus behandelten PCD-Patienten, ihr aktuelles Alter, ob sie einen Situs solitus oder inversus haben, das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und die im Zentrum üblicherweise benutzten diagnostischen und therapeutischen Verfahren. Im Abschnitt zur Diagnostik wurde zuerst nach den verwendeten Screeningtests gefragt, dann nach der Methode zur Materialgewinnung sowie nach der Art der Analyse der Biopsie und schließlich auch nach der Anwendung von genetischen Tests. Zu den Therapien wurde gefragt, wie häufig sie verschrieben werden, ob routinemäßig bei jedem Patienten, manchmal, oder nie.

Die Daten wurden auf mehrfach erfasste Patienten durchsucht, bereinigt und mit Hilfe der statistischen Software STATA (Version 10, STATA Corporation, College Station, TX) analysiert. Für die Berechnung der Prävalenz wurden Patienten im Alter 0–19 Jahre berücksichtigt. Die Prävalenz der PCD in Österreich wurde mit Hilfe der Populationszahlen der U.S. Census Bureau International Data Base für 2006 berechnet

(siehe www.census.gov/ipc/www/idb/). Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose war nicht normal verteilt, daher wurde der Medianwert und der Quartilsabstand (interquartile range, IQR) berechnet. Ob Patienten mit Situs inversus früher diagnostiziert wurden als Patienten mit Situs solitus, wurde mit dem Mann-Whitney Test verglichen. Die zur Diagnostik und Therapie der PCD verwendeten Methoden wurden nur aus den Fragebögen der Krankenhäuser ausgewertet, welche tatsächlich Patienten betreut hatten.

Symptome der Primären Ziliendyskinesie bei 13 Patienten

Der zweite Teil unserer Studie beinhaltete die Beschreibung der Symptomatik der PCD-Patienten an der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Wien. Die in der Klinik zwischen 1996–2006 betreuten und diagnostizierten PCD-Patienten wurden identifiziert. Da es keinen ICD-10 und ICD-9 Code für die Primäre Ziliendyskinesie gibt, wurden zur Identifizierung die Codes jener Krankheiten verwendet, welche die PCD am besten beschreiben. Folgende ICD-Codes wurden benützt: ICD-10 Codes: Q89.3 (Situs inversus) und Q34.8 (sonstige näher bezeichnete angeborene Fehlbildungen); ICD-9 Codes: 494 (Bronchiektasie), 748.6 (andere Anomalien der Lunge) und 759.3 (Situs inversus). Um sicher zu sein, dass auf diese Weise alle PCD-Patienten identifiziert worden waren, wurde in den Berichten des Klinischen Instituts für Pathologie des AKH Wien nach allen Patienten gesucht, bei denen Ziliendyskinesien elektronenmikroskopisch diagnostiziert worden waren. Anhand der erstellten Patientenlisten wurden die Krankengeschichten und Ambulanzkarten dieser Patienten durchsucht und mit der Hilfe einer, von den Autoren erstellten, Checkliste eine PCD-Diagnose identifiziert oder ausgeschlossen. Die Checkliste beinhaltete Informationen zu den Symptomen der Patienten, ihrem Alter, dem Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, Situs inversus und Daten zum Schweregrad.

Ergebnisse

Rücklaufquote der Fragebogenstudie und Anzahl Krankenhäuser, welche PCD-Patienten behandelt haben

Insgesamt wurden 17 Fragebögen an pädiatrische Abteilungen versendet. Alle 5 in Österreich vorhandenen Krankenhäuser mit auf pädiatrische Pneumologie spezialisierten Abteilungen (tertiäres Niveau) namen an der Studie teil. Die Rücklaufquote betrug 100% (5 Fragebögen) in den tertiären Zentren, oder 77% (13 Fragebögen) insgesamt. In 11 dieser 13 Krankenhäusern wurden

PCD-Patienten behandelt. Die meisten Fragebögen kamen aus Wien (n = 4), gefolgt von Oberösterreich und Salzburg (n = 2), sowie der Steiermark, Tirol, Niederösterreich, Vorarlberg und Kärnten (n = 1).

Studienpopulation der Fragebogenstudie und Prävalenz der PCD in der pädiatrischen Population Österreichs

Insgesamt wurden in den Jahren 2005 und 2006 in den 13 an der Studie teilnehmenden Österreichischen pädiatrischen Zentren 48 Patienten mit PCD behandelt (Tabelle 1). Darunter waren 36 Patienten (72%) von 0–19 Jahren. Bei einer Bevölkerung von 1.722.133 Kindern und Jugendlichen im Alter von 0–19 Jahren betrug die Prävalenz von diagnostizierten PCD Erkrankungen in dieser Altersgruppe 1:48000. Da sich die Fragebogenstudie auf pädiatrische Krankenhäuser beschränkt hatte, sind die Daten zu den erwachsenen (über 20-jährigen) Patienten nicht repräsentativ und wurden daher von der Prävalenzberechnung ausgeschlossen.

Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose bei pädiatrischen Patienten in Österreich lag bei 4,8 Jahren (IQR 0,3–8,2) (Tabelle 2). Bei den Patienten mit Situs inversus wurde die Diagnose früher gestellt als bei Patienten mit Situs solitus (3,1 vs. 8,1 Jahre, p = 0,067).

In Österreich 2005–2006 verwendete Methoden zur PCD-Diagnostik

Zum Screening von PCD wurde in etwa der Hälfte der Krankenhäuser (n = 5, 45%, 95% CI [10–81]) der Saccharintest benutzt, während die Messung der nasalen NO-Konzentration in 3 Krankenhäusern (27%, [0–59]) eingesetzt wurde. Zur Sicherung der Diagnose entnahmen alle 11 Krankenhäuser Biopsien, 6 (55%, [20–90]) eine Biopsie der Bronchialmukosa bzw. 8 (73%, [41–100]) einen Bürstenabstrich oder eine Biopsie der Nasenschleimhaut. Die Biopsien wurden mit den folgenden Methoden weiter analysiert: Elektronenmikroskopie in 8 Kliniken (73%, [41–100]), Visualisierung der Zilien mit Messung von Zilienschlagfrequenz (in je

Tabelle 1. Fallzahlen: PCD-Patienten in Österreich 2005–2006

	n ¹	%	95% CI ²
<i>Anzahl erfasste Patienten (insgesamt)</i>	48	100	
weibliche	21	45	[30–59]
mit Situs inversus	25	53	[38–68]
<i>Anzahl pädiatrische Patienten (<20-jährig)</i>	36	100	
weibliche	15	42	[25–59]
mit Situs inversus	19	53	[36–70]

¹Angaben zum Geschlecht sowie zum Situs fehlen bei einigen Patienten;
²95% CI Confidence Interval.

Tabelle 2. Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei pädiatrischen Patienten

	n ¹	Median (Jahre)	IQR (Jahre) ²
Pädiatrische Patienten (0–19-jährig)	28	4,8	[0,3–8,2]
mit Situs solitus	12	8,1	[2,1–10,8]
mit Situs inversus	16	3,1	[0,2–6,2]

¹ Diagnosedatum sowie Angaben zum Situs fehlen bei einigen Patienten;
² IQR Quartilsabstand (interquartile range).

2 PCD-Zentren: in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Innsbruck, werden die Tests im Haus gemacht; die Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg sendet die Biopsie zur Untersuchung der Zilienschlagfrequenz nach München, in die Hauersche Kinderklinik; 18%, [0–45]), und Zellkulturen aus zilienträgendem Epithel (1, 9%, [0–29]); die Kombination von Zilienschlagfrequenz und Zilienschlagmuster wurde nicht zur Diagnostik verwendet. Genetische Tests wurden in einem Krankenhaus diagnostisch eingesetzt.

In Österreich 2005–2006 verwendete Therapien bei PCD-Patienten

In Tabelle 3 sind die Therapien aufgeführt, die bei PCD-Patienten in Österreich verschrieben wurden. Es wurden auch Angaben zur Häufigkeit der Verschreibung gemacht (routinemäßig, manchmal, nie, keine Antwort). Dabei wird ersichtlich, dass in den Krankenhäu-

sern keine einheitlichen therapeutischen Schemata verwendet wurden.

Symptome der Primären Ziliendyskinesie bei 13 Patienten

Von 1996–2006 wurden an den Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Wien 13 Patienten mit PCD diagnostiziert, davon 9 Patienten mit Situs inversus. Das Alter bei Diagnose lag bei den 12 pädiatrischen Patienten bei 5,0 Jahren (IQR 0–13). Ein adulter, wegen seiner interessanten Symptomatik in die Beschreibung der Fallserie mit eingeschlossener Patient, wurde erst mit 29 Jahren diagnostiziert.

Die vielfältigen Symptome der 13 Patienten mit Primärer Ziliendyskinesie sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Bei 6 Säuglingen wurde die Diagnose bereits in den ersten Lebensmonaten gestellt. Fünf davon hatten einen Situs inversus. Der Säugling ohne Situs inversus wurde aufgrund eines Geschwisterkindes, bei dem die PCD

Tabelle 3. In Österreich verwendete Therapien bei PCD-Patienten

	Routine ¹		Manchmal ²		Nie		keine Antwort	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Befreiung d. Atemwege, Inhalantien</i>								
Atemphysiotherapie	8	73	1	9	1	9	1	9
Spezifisches Sportprogramm	1	9	5	45	2	18	3	27
RhDNase ³	0	0	6	55	2	18	3	27
Hypertone Kochsalzlösungen	1	9	6	55	2	18	2	18
Inhalative Corticosteroide	1	9	6	55	2	18	2	18
Inhalative Bronchodilatoren	5	45	6	55	0	0	0	0
<i>Antibiotika (AB)</i>								
Sofortige Beh. bei Verschlimmerung	11	100	0	0	0	0	0	0
Prophylaktische inhalative AB	0	0	4	36	4	36	3	27
Prophylaktische orale AB	0	0	7	64	1	9	3	27
Intermittierende orale AB	2	18	6	55	1	9	2	18
Regelmässige intravenöse AB	1	9	4	36	3	27	3	27
Intermittierende intravenöse AB	0	0	7	64	0	0	4	36
<i>Hals-, Nasen-, Ohrenbehandlungen</i>								
Quinolon Ohrentropfen	0	0	5	45	4	36	2	18
Aminoglycosid Ohrentropfen	0	0	6	55	3	28	2	18
Kochsalz-Nasentropfen oder Spray	3	27	7	64	0	0	1	9
Steroid-Nasentropfen oder Spray	0	0	8	73	1	9	2	18
Andere nasale Medikation	0	0	3	27	2	18	6	55
<i>Operationen und Impfungen</i>								
OP einer Lungen-Pathologie	0	0	8	73	1	9	2	18
OP einer Sinus-Pathologie	0	0	7	64	2	18	2	18
Tympanostomie oder Tubeninsertion	0	0	8	73	1	9	2	18
Pneumokokken-Impfung	7	64	3	27	0	0	1	9
Pertussis-Impfung	8	73	0	0	0	0	3	27
Influenza-Impfung	7	64	3	27	0	0	1	9
RSV-Impfung	1	9	4	36	1	9	5	45

¹ Routine verschrieben für alle Patienten; ² Manchmal häufig oder selten verschriebene Therapien; ³ rhDNase Recombinant human desoxyribonuclease.

Tabelle 4. Symptome von 13 Patienten mit Primärer Ziliendyskinesie

Symptome	n	%	95% CI
<i>Obere Atemwege</i>			
Verstärkte Sekretproduktion	13	100	–
Rezidivierende Atemwegsinfekte	12	92	[64–100]
Chronische Behinderung der Nasenatmung	4	31	[9–61]
Sinusitis	4	31	[9–61]
Polyposis nasi	2	15	[2–45]
<i>Untere Atemwege</i>			
Bronchiektasien	7	54	[25–81]
Bronchitis	7	54	[25–81]
Pneumonie	5	38	[14–68]
Rezidivierender Husten	3	23	[5–54]
Atelektasen	2	15	[2–45]
Asthma bronchiale	1	8	[0–36]
Bronchialaffektionen	1	8	[0–36]
Chronische Lungenveränderungen	1	8	[0–36]
<i>Weitere Symptome</i>			
Rezidivierende Fieberschübe	4	31	[9–61]
Infertilität	4	31	[9–61]
Rekurrenente Otitis media	3	23	[5–54]
Schwerhörigkeit	2	15	[2–45]
Inguinalhernie	2	15	[2–45]
Andere*	1	8	[0–36]

95% CI Confidence Interval; *Andere (je 1 Patient [8%] betroffen): Atrio-septaler Defekt, Asplenie mit sekundärer Thrombozytose, Gastritis, Refluxösophagitis, kariöse Zähne, Leberzyste, Kryptorchismus, Gesichtsdysmorphie, entwicklungsneurologische Auffälligkeiten, Schlafstörungen, Sprachstörungen.

schon diagnostiziert worden war, auf PCD untersucht. Bei einigen Säuglingen traten eine neonatale Pneumonie (n = 3), Atemnotsyndrom (n = 2) und erhöhter Sauerstoffbedarf (n = 2) auf.

Diskussion

Wir berichten erstmals über die Epidemiologie der PCD bei Kindern und Jugendlichen in Österreich. Insgesamt wurden 48 PCD-Patienten (36 im Alter von 0–19 Jahre und 12 Patienten über 20 Jahre) aus 13 pädiatrischen PCD-Zentren Österreichs identifiziert. Die Prävalenz der Erkrankung in Österreich (für <20-Jährige) betrug damit 1:48000. Das mediane Alter der Diagnose betrug 4,8 Jahre und war bei Patienten mit Situs inversus niedriger als bei solchen mit Situs solitus (3,1 vs. 8,1 Jahre). Diagnostik und Therapie wurden in Österreich sehr einheitlich gehandhabt.

Methodische Bemerkungen, Limitationen

Die vorliegende Studie enthält einige Limitationen. Es wurden ausschließlich pädiatrisch-pulmologische Institutionen kontaktiert, sodass einige Patienten mögli-

cherweise übersehen wurden. Die Prävalenz von 1:48000 wird wegen der Rücklaufquote von 77% in der Fragebogenstudie eher unterschätzt. Auffallend war auch die Tatsache, dass adulte Patienten (immerhin 12 von 48) weiterhin in den pädiatrischen Kliniken betreut werden. Obwohl ein Patient gefunden wurde, bei dem die PCD erst im Erwachsenenalter, durch das Auftreten der Bronchiektasien, diagnostiziert wurde, können durch diese Studie keine repräsentativen Aussagen über im Erwachsenenalter diagnostizierte Patienten gemacht werden. Andere Autoren haben gefunden, dass die PCD sich meist bereits im Kindesalter manifestiert [1, 8, 21].

Weiters war es durch die Fragebögen nicht möglich festzustellen, ob die PCD-Diagnose immer mit Hilfe heutiger diagnostischer Standards (Elektronenmikroskopie, Zilienschlaganalyse oder andere Tests) gestellt wurde, oder nur aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes (Bronchiektasien und Situs inversus).

Vergleich der Österreichischen Resultate mit denen aus anderen Ländern

Die Resultate zur Diagnostik und Therapie wurden durch die ERS Taskforce in allen Ländern Europas gleichermaßen erhoben [20]. Hier möchten wir die Resultate aus Österreich kurz mit denjenigen aus anderen Ländern vergleichen, insbesondere der Schweiz, als einem anderen deutschsprachigen Land mit guter Rücklaufquote. Dabei fand sich, dass in Österreich (1:48.000) etwas weniger PCD-Patienten diagnostiziert waren als in der Schweiz (1:27.000) oder in Dänemark (1:26.000) [20]. Österreich liegt aber trotzdem mit der Prävalenz im oberen Drittel unter den Europäischen Ländern [20], was sich wohl am ehesten durch einen vergleichsweise guten Rücklauf oder konzise Diagnostik erklärt, als durch eine tatsächlich höhere Inzidenz. Das Alter der Erstdiagnose liegt in Österreich ähnlich wie in der Schweiz (bei 4,8 vs. 3,9 Jahren) und deutlich tiefer als in Süd- und Osteuropäischen Ländern (z.B. Spanien 6,1, Türkei 7,3 Jahre) [20].

Die Symptomatik der PCD-Patienten der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Wien ist mit denen aus anderen PCD-Studien vergleichbar [1–5, 7, 8, 16, 21, 22]. Ausnahmen liegen beim Auftreten von rezidivierendem Husten, Otitis media und gastroösophagealen Reflux vor. Rezidivierender Husten ist in fast allen Literaturangaben als Hauptsymptom aufgelistet [1–5, 7, 8, 16, 21, 22], war jedoch nur bei 3 (23%) Patienten in Wien dokumentiert. Eine Otitis media wurde bei 3 Patienten (23%) angegeben, während Noone PG und Mitarbeiter in ihrer Studie bei allen 31 (100%) Kindern mit PCD eine Otitis media und rezidivierenden Husten gefunden haben [22]. Dies erklärt sich am ehesten durch die unterschiedliche Methodik (retrospektive Analyse der Krankenakten). „Ungefährliche Symptome“ (Husten, Rhinitis, Otitis) werden wohl in einer Krankengeschichte einer Universitätsklinik nicht speziell erwähnt, wenn der Patient gleichzeitig unter viel schwereren Symptomen wie Bronchiektasien oder Pneumonien leidet. Bei anderen (prospektiven) Studien hingegen wurde jedes Symptom speziell abgefragt. Die Häufigkeit von

Sinusitis, Polyposis nasi und Atemnotsyndrom stimmen mit den Daten aus der Literatur [3, 21, 22] überein. Auch unerwartete, nicht respiratorische Symptome, lassen sich pathophysiologisch erklären. Zum Beispiel Inguinalhernien und Refluxösophagitis durch das häufige Husten mit erhöhtem intraabdominalem Druck, Gastritis und kariöse Zähne durch die verschiedenen chronisch angewandten medikamentösen Behandlungen, Schlaf- und Sprachstörungen wegen der chronischen oberen und unteren Atemwegssymptome, entwicklungsneurologische Auffälligkeiten durch die gestörte Funktion der ependymalen Zilien, Herzfehler durch die nodalen Zilien. Auch weitere assoziierte Missbildungen (Asplenie, Leberzysten, Gesichtsdysmorphien, Retinitis pigmentosa) wurden beschrieben [4, 18].

Die diagnostischen Verfahren wurden in Österreich wie in vielen anderen Europäischen Ländern in verschiedenen Kliniken uneinheitlich eingesetzt. Obwohl man weiß, dass der Saccharintest als Screeningtest für Kinder nicht valide ist [7, 23, 24], wird er dennoch in vielen Zentren noch angewendet (in Österreich in 45%, in der Schweiz in 35% der Krankenhäuser), möglicherweise in Ermangelung an Alternativen. Die verlässlichere Messung der nasalen NO-Konzentration [6, 10] wird in Österreich in 27%, in der Schweiz in 59% der Krankenhäuser eingesetzt [15, 20]. Während in der Schweiz die *in vivo* Visualisierung der Zilien (in 59% der Krankenhäuser) mit Beobachtung von Schlagfrequenz und Schlagmuster (in 29%) häufig zur Diagnostik eingesetzt werden, spielen sie in Österreich nur eine untergeordnete Rolle (18% der Krankenhäuser führen eine Visualisierung durch, die Beobachtung von Schlagfrequenz und Schlagmuster wird nicht eingesetzt).

Es zeigen sich auch zahlreiche Unterschiede in der Therapie zwischen den Zentren (Tabelle 2), was vermutlich mit dem Fehlen evidenzbasierter internationaler Behandlungsrichtlinien zusammenhängt. Dies zeigt sich auch in der Schweiz und in allen anderen Europäischen Ländern.

Die Routinetherapie in der Schweiz (77%) ist genauso wie in Österreich (73%) die Atemphysiotherapie. Bronchodilatoren wurden in beiden Ländern annähernd ähnlich häufig (CH: 35%; OE: 45%) verschrieben. Therapeutische Regimes (wie zum Beispiel der Einsatz von rekombinanter humaner Desoxyribonuclease) werden oft den Therapieschemata der Cystischen Fibrose aufgrund einer teilweisen Ähnlichkeit der pulmonalen Manifestation (gestörte mukoziliäre Clearance) entlehnt [16]. In Österreich operiert man Sinus- und Lungen-Pathologien häufiger (64% und 73% der Österreichischen Kliniken) als in der Schweiz (53% und 29% der Kliniken) [20].

Zusammenfassend zeigte sich, dass sowohl in der Diagnostik wie auch in der Therapie der PCD-Patienten eine Vielfalt an Methoden sehr uneinheitlich angewendet werden.

Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der PCD

Die ERS Taskforce on Primary Ciliary Dyskinesia in children hat gemeinsam das erste internationale Con-

sensus-Statement entwickelt [15], welches im wesentlichen folgende Punkte enthält: Alle Kinder mit einem persistierenden produktiven Husten, chronischen Atemwegsinfekten, oder einem Situs inversus sollen auf das Vorliegen einer PCD untersucht werden. Als Screeningtest soll bei jedem Kind mit PCD-Verdacht eine Bestimmung der nasalen NO-Konzentration durchgeführt werden. Alle andere Screeningtests sind für Kinder nicht geeignet, wie zum Beispiel der Saccharintest [24]. An der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Wien kann dieser Test (auch bei Erwachsenen) durchgeführt werden. Um die Diagnose zu sichern, ist eine Probe des respiratorischen Epithels notwendig (durchgeführt mittels Biopsien der Bronchialmukosa, oder Bürstenabstriche/Biopsien der Nasenschleimhaut). Es wird vorgeschlagen, die definitive Diagnose durch zwei Verfahren zu sichern: a) Elektronenmikroskopie und b) Zilienschlaganalyse. Wenn die strukturelle Analyse keine Veränderungen zeigt, aber die klinischen Aspekte auf die PCD-Diagnose hinweisen, sollten weitere Abklärungen durchgeführt werden [15]. In Spezialfällen sind allenfalls Zellkulturen und genetische Tests sinnvoll. Die Diagnose sollte in einem Krankenhaus mit tertiärem Niveau gestellt werden.

Die zwei wichtigsten Stützpfeiler der Therapie sind die Reinigung der Atemwege mit Hilfe der Atemphysiotherapie und Förderung von sportlichen Aktivitäten, und die sofortige gezielte antibiotische Behandlung von Atemwegsinfekten. Der Stellenwert von prophylaktischen Antibiotika, inhalativen Corticosteroiden, Bronchodilatoren und der rhDNase (recombinant human desoxyribonuclease) muss durch zukünftige Studien noch gezeigt werden [15]. Zur Zeit werden diese je nach Fall eingesetzt. Operative Eingriffe, insbesondere im HNO-Bereich, sollten sehr sparsam eingesetzt werden [7]. Regelmäßige Nachkontrollen, ähnlich wie bei Mukoviszidosepatienten, werden empfohlen.

Diese diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen basieren größtenteils auf Expertenmeinungen und nur wenig Evidenz, daher sollten sie in den nächsten Jahren durch gezielte Studien ergänzt und überarbeitet werden [15].

Außerdem ist es dringlich, repräsentative prospektive Studien durchzuführen, um den Verlauf und die Langzeit-Prognose von PCD zu erforschen und den Stellenwert einer frühen Diagnose und gezielten Therapie zu untersuchen, im Hinblick auf Lungenfunktion, respiratorische Morbidität und Lebensqualität.

Interessenskonflikt

Es besteht kein Interessenskonflikt.

Literatur

1. Coren ME, Meeks M, Morrison I, Buchdahl RM, Bush A (2002) Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatr* 91: 667–669
2. Meeks M, Bush A (2000) Primary ciliary dyskinesia (PCD). *Pediatr Pulmonol* 29: 307–316
3. O'Callaghan C, Chilvers M, Hogg C, Bush A, Lucas J (2007) Diagnosing primary ciliary dyskinesia. *Thorax* 62: 656–657

4. Ahrens P, Lettgen B (2006) Die primäre ziliäre Dyskinesie – Klinik, Diagnostik und Differentialdiagnostik; review. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten: Zeitschrift für Diagnostik und Therapie* 32: 207–214
5. Biggart E, Pritchard K, Wilson R, Bush A (2001) Primary ciliary dyskinesia syndrome associated with abnormal ciliary orientation in infants. *Eur Respir J* 17: 444–448
6. Pifferi M, Caramella D, Cangiotti AM, Ragazzo V, Macchia P, Boner A (2007) Nasal nitrit oxide in atypical primary ciliary dyskinesia. *Chest* 131: 870–873
7. Bush A, Chodhari R, Collins N, Copeland F, Hall P, Harcourt J, et al (2007) Primary Ciliary Dyskinesia: current state of art. *Arch Dis Child* 92: 1136–1140
8. Bush A, Cole P, Hariri M, Mackay I, Phillips G, O’Callghan C, Wilson R, et al (1998) Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur Respir J* 12: 982–988
9. Kennedy MP, Noone PG, Leigh MW, Zariwala MA, Minnix SL, Knowels MR, et al (2007) High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia. *AJR Am J Roentgenol* 188: 1232–1238
10. Wodehouse T, Kharitonov SA, Mackay IS, Barnes PJ, Wilson R, Cole PJ (2003) Nasal nitrit oxide measurements for the screening of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 21: 43–47
11. Roomans GM, Ivanovs A, Shebani EB, Johansson M (2006) Transmission electron microscopy in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Ups J Med Sci* 11: 155–168
12. Ebsen M, Morgenroth K (2006) Elektronenmikroskopie bei der primären ziliären Dyskinesie; review. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten: Zeitschrift für Diagnostik und Therapie* 32: 188–193
13. Höfler H, Gruber K, Stockinger L (1992) The technique of taking brush biopsies of the nasal mucosa for electron microscopy. *Wien klin Wochenschr* 104: 320–321
14. Popper H, Jakse R (1982) Diagnose und Aspekte zur Pathogenese des Kartagener-Syndroms an Hand von Nasenschleimhautbiopsien. *Wien klin Wochenschr* 94: 370–372
15. Barbato A, Frischer Th, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, et al (2009) Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches and future perspectives. *Eur Respir J* (revision)
16. Steinkamp G, Seithe H, Nüßlein T (2004) Therapie der primären Ziliendyskinesie. *Pneumologie* 58: 179–187
17. Fliegauf M, Benzing T, Omran H (2007) Cilia: Hair-like organelles with many links to disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8: 880–893
18. Omran H, Horner N (2006) Genetische Defekte bei primärer ziliärer Dyskinesie; review. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten: Zeitschrift für Diagnostik und Therapie* 32: 194–200
19. Frischer Th, Barbato A, Maurer E, Strippoli MPF, Kuehni CE (2009) Diagnosis and management of Primary Ciliary Dyskinesia in children: a European survey. *Eur Respir J* (submitted)
20. Kuehni CE, Frischer Th, Strippoli MPF, Maurer E, Bush A, Nielsen KG, et al (2009) Prevalence and characteristics of primary ciliary dyskinesia in children: a European survey. *Eur Respir J* (submitted)
21. Jain K, Padley SP, Goldstraw EJ, Kidd SJ, Hogg C, Biggart E, et al (2007) Primary ciliary dyskinesia in paediatric population: range and severity of radiological findings in a cohort of patients receiving tertiary care *Clin Radiol* 62: 986–993
22. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, Minnix SL, Carson JL, Hazucha M, et al (2004) Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 459–467
23. Nüßlein TG, Rieger CHL (2005) Primäre Ziliendyskinesie: Diagnostik und Therapie. *Monatsschrift Kinderheilkd* 153: 255–261
24. Canciani M, Barlocco EG, Mastella G, De Santi MM, Gardi C, Lungarella G (1988) The saccharin method for testing mucociliary function in patients suspected of having primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol* 5: 210–214