

ERS European Respiratory Society 2008

Neue Perspektiven für die Behandlung bei zystischer Fibrose

Vor allem dank der Fortschritte in der Antibiotikatherapie ist die Lebenserwartung bei zystischer Fibrose erheblich gestiegen. Insbesondere in den letzten fünf Jahren haben sich eine Reihe neuer therapeutischer Ansätze ergeben, von denen man sich weitere Verbesserungen erhofft. An einer Pressekonferenz zur Verleihung des Maurizio Vignola Award am Kongress der European Respiratory Society in Berlin informierten Professor Matthias Griese und Dr. med. Dominik Hartl über neue Entwicklungen und Perspektiven für die Behandlung bei zystischer Fibrose.

In den Sechzigerjahren des letzten Jahrhunderts wurden Kinder mit zystischer Fibrose in der Regel nur 5 bis 7 Jahre alt, heute hingegen beträgt die durchschnittliche Lebenserwartung bereits 37 Jahre, und man hofft, dass Kinder, die heute mit zystischer Fibrose zur Welt kommen, noch mit wesentlich mehr Lebensjahren rechnen dürfen. Die Gentherapie, auf die man gerade auch bei Mukoviszidose grosse Erwartungen gesetzt hatte, brachte bisher nicht den erwünschten Erfolg: «Auf diesem Gebiet läuft zwar viel, aber es gibt bis jetzt keine grossen Erfolge zu vermelden», sagte Professor Matthias Griese von der Universitätskinderklinik München. Zwar schaffte es ein rekombinantes DNA-Fragment (Plasmin™), das via Inhalation in die Lungen von CF-Patienten appliziert wurde, bis in Phase-1-Studien, eine Expression des entsprechenden Gens war jedoch nicht nachweisbar, obwohl man gewisse Veränderungen im Chloridtransport der Nasenschleimhaut beobachtete. Diese Versuche sind vorerst gestoppt, und man versucht, die DNA-Nanopartikel für den Gentransfer zu optimieren.

Ebenfalls nahe an der Ursache der zystischen Fibrose, das heisst den genetisch bedingten Fehlfunktionen des Chloridtransportermoleküls in Schleimhautzellen wirken Substanzen, die das defekte Transporterprotein reparieren oder in seiner Funktion unterstützen sollen. Matthias Griese erwähnte in diesem Zusammenhang die Substanzen PTC124, VX-770, Curcumin und VX-809, die sich in unterschied-

lichen Entwicklungsphasen befinden. Andere Substanzen zielen auf die Wiederherstellung des zellulären Salztransports (Denufosal, Bronchitol), den Schleim in den Bronchien (NaCl-7%-Inhalation), die chronische Entzündung (Glutathion-Inhalation) oder die Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* (neue Darreichungsformen von Antibiotika, Antikörper). Eine Übersicht der aktuellen Forschungslinien und Studienphasen gibt die *Tabelle*.

Eine neues therapeutisches Ziel könnte die Wiederherstellung der Granulozytenfunktion in der Lunge von Patienten mit zystischer Fi-

brose werden, berichtete Dr. med. Dominik Hartl, der bei Matthias Griese promovierte und in seiner Zeit als Postdoc an der Yale University School of Medicine weiter an diesem Thema geforscht hat. Letztlich bestimmen chronische Lungenerkrankungen die Morbidität und Mortalität von Patienten mit zystischer Fibrose. Die Lungen von CF-Patienten sind infolge mangelnder Immunabwehr bakteriell besiedelt (*Pseudomonas aeruginosa*). Worin diese mangelnde Immunantwort gegenüber dem Bakterium begründet ist, war jedoch lange Zeit unklar, denn in der Lunge eines CF-Patienten fin-

Tabelle: Aktueller Entwicklungsstand neuer Substanzen zur Behandlung von CF-Patienten

Substanz	Wirkmechanismus	Studien und vorläufige Resultate
PTC124	repariert fehlerhaftes Ablesen der CFTR-mRNA	Phase 2 läuft in den USA und Israel: Effekte auf zellulären Chloridtransport nachweisbar
VX-770	verstärkt CFTR-Funktion	Phase 2: ermutigende Resultate, Verbesserung abnormer Schweißtests
Curcumin	korrigiert abnorme Prozessierung des CFTR-Proteins	nicht in allen Mausmodellen wirksam; Phase 1 abgeschlossen: keine Korrektur des CFTR nachweisbar; weitere Studien mit höherer Dosis geplant
VX-809	korrigiert CFTR-Protein	Phase 1 läuft
Denufosal	P2Y2-Rezeptor-Agonist, der die Chloridsekretion steigert und die Na ⁺ -Absorption senkt	Phase 3 (TIGER-Studie): FEV ₁ verbessert; Patienten für Nachfolgestudie TIGER-2 werden zurzeit rekrutiert
Bronchitol (Mannitol-Trockenpulver)	bessere Hydrierung der Bronchialschleimhaut	Phase 2 abgeschlossen: FEV ₁ verbessert Phase 3 läuft
NaCl-7%-Inhalation	wirkt schleimlösend	Dauer bis zur nächsten Exazerbation viermal länger als bei Plazeboinhalation
Glutathion-Inhalation	entzündungshemmend	Phase 2: bessere Lungenfunktion und weniger Entzündungszellen in der Lunge Phase 2b läuft
Bramitob (Tobramycin)	Antibiotikum zum Inhalieren	in einigen europäischen Ländern bereits zugelassen, noch nicht in der Schweiz
AZLI (Aztreonam)	Antibiotikum zum Inhalieren	im Zulassungsverfahren
TIP (Tobramycin-Puder)	Antibiotikum zum Inhalieren	Phase 3 in diesem Jahr abgeschlossen
SLIT-Amikacin (Liposomen)	Antibiotikum zum Inhalieren	Phase 2 läuft
BAY Q3939 (Ciprofloxacin)	Antibiotikum zum Inhalieren	Phase 2 läuft
MP-376 (Levofloxacin)	Antibiotikum zum Inhalieren	Phase 1 abgeschlossen
GS 9310/11 (Fosfomycin+Tobramycin)	Antibiotikum zum Inhalieren	Phase 1 abgeschlossen
KB001	Antikörper gegen <i>Pseudomonas-aeruginosa</i> -Lungeninfektion	Phase 1 abgeschlossen

Quelle: Vortrag von Professor Matthias Griese anlässlich einer Pressekonferenz am ERS-Kongress in Berlin, 6. Oktober 2008.



Professor Matthias Griese (links) und Dr. Dominik Hartl am Kongress der European Respiratory Society (ERS) in Berlin

den sich in der Regel massenhaft neutrophile Granulozyten, normalerweise hoch effiziente «Bakterienkiller». Schon bald wurde klar, dass lokale Faktoren in der Lunge für das Versagen der Neutrophilen verantwortlich sein mussten, denn aus dem Blut gewonnene Neutrophile unterschieden sich zwischen Gesunden und CF-Patienten hinsichtlich ihrer bakterientötenden Kapazität kaum.

In der CF-Lunge mit einer chronischen Infektion durch *Pseudomonas aeruginosa* hingegen sieht die Sache ganz anders aus: Das Bakterium schädigt die Neutrophilen durch Toxine und andere Substanzen, was zu einem vermehrten Absterben der einst so potenten Bakterienkiller führt. Gleichzeitig wird das Wegräumen der Zelltrümmer durch Makrophagen inhibiert. Inhaltsstoffe und Reste der abgestorbenen Neutrophilen bleiben länger im Gewebe liegen, als das normalerweise der Fall wäre. Doch damit nicht genug. Hartl und seine Kollegen fanden heraus, dass das aus den toten Neutrophilen freigesetzte Enzym Elastase einen für die Anti-Bakterien-Aktivierung der noch intakten Neutrophilen entscheidenden Zellrezeptor abschneidet. Die Folgen: Die Neutrophilen werden quasi «entwaffnet» und können ihrer Funktion als Bakterienkiller nicht mehr gerecht werden. Die abgeschnittenen Rezeptorfragmente ihrerseits binden an inflammatorisch aktivierende Rezeptoren der Schleimhaut und heizen die Migration von Neutrophilen in das Gewebe weiter an, die dort wiederum sterben und ihre noch lebenden Mitstreiter schädigen und so weiter. Ein Teufelskreis.

Um diesen zu durchbrechen, bedienten sich Hartl und seine Kollegen eines natürlichen Ge-

genspielers der Elastase, des alpha1-Antitrypsins. Und tatsächlich: Die Neutrophilen aus der Lunge von CF-Patienten, die alpha1-Antitrypsin inhaliert hatten, konnten die Bakterien in vitro erfolgreich abtöten, während die aus der Lunge gewonnenen Neutrophilen der gleichen Patienten vor der Behandlung noch versagt hatten.

Auch wenn viele Detailfragen noch zu klären sind, spezifische Antiproteasen könnten sich zu einer vielversprechenden Behandlungsstrategie bei zystischer Fibrose entwickeln. Wann die erste klinische Studie startet, ist noch ungewiss: «Es wird nicht gerade nächste Woche sein, aber auch keine fünf Jahre mehr dauern», sagte Dominik Hartl, der in diesem Jahr von der ERS für seine Forschung zur Funktionsstörung neutrophiler Granulozyten in der Lunge von CF-Patienten mit dem Maurizio Vignola Award ausgezeichnet wurde. Die nach dem bedeutenden italienischen Pneumologen benannte und mit 20 000 Euro dotierte Auszeichnung wird von der Chiesi Foundation gestiftet, einer Gründung des gleichnamigen italienischen Pharmaunternehmens. ♦

Renate Bonifer

Zystische Fibrose

Neue Informationsbroschüre erhältlich

In der Schweiz wird jedes 2000. Neugeborene mit zystischer Fibrose (CF) geboren. Die Lungenliga Schweiz und die Schweizerische Gesellschaft für Cystische Fibrose haben kürzlich eine neue Broschüre herausgegeben, die Eltern und Betroffene über diese Krankheit informiert.

Die zystische Fibrose ist die häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung der weissen Bevölkerung. Zwar gelang bereits 1989 die Identifizierung des Mukoviszidose-Gens, eine Korrektur des Gendefekts ist jedoch bis heute nicht gelungen. Die intensiven Forschungstätigkeiten in diesem Zusammenhang haben allerdings neue Therapiemöglichkeiten eröffnet, durch die sich die Prognose dieser Krankheit drastisch verbessert hat.

Zu den Leitsymptomen gehört eine vermehrte Bildung von zähem Schleim in verschiedenen Organen, vor allem in den Lungen und in der Bauchspeicheldrüse. Dadurch wird ihre Funktionsfähigkeit erheblich eingeschränkt. Besonders leiden die Betroffenen unter den Lungenproblemen, die zu rezidivierenden Infektionen und zunehmender Ateminsuffizienz führen können. Unter anderem trägt auch ein früher Therapiebeginn dazu bei, dass Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen deutlich verbessert werden konnten.

Eine neu überarbeitete, farbig illustrierte Broschüre, herausgegeben von der Lungenliga Schweiz und der Schweizerischen Gesellschaft für Cystische Fibrose, erklärt Symptome, Diagnose und Therapie dieser Stoffwechselerkrankung auf leicht verständliche Weise. Darüber hinaus gibt sie Antworten auf Fragen wie: Weshalb können gesunde Eltern ein CF-kran-



kes Kind haben? Welche Folgen hat CF für die Betroffenen? Können CF-Kranke Sport treiben? Die Broschüre: «Cystische Fibrose. Symptome, Diagnose, Behandlung» kann kostenlos in Deutsch, Französisch und Italienisch bei der Lungenliga (www.lung.ch) oder der Schweizerischen Gesellschaft für Cystische Fibrose (www.cfch.ch) angefordert werden. ♦