



Die zystische Fibrose im Wandel der Zeit

Teil 1

Alexander Möller^a, Markus Hofer^b, Johannes H. Wildhaber^a, Annette Böhler^c

^a Pädiatrische Klinik, Abteilung Pneumologie, Kinderspital Zürich

^b Medizinische Klinik, Kantonsspital Winterthur

^c Departement Innere Medizin, Abteilung Pneumologie, Universitätsspital Zürich

Quintessenz

- Grundsätzlich gibt es zwei Behandlungskonzepte der zystischen Fibrose (CF): einerseits eine grundsätzlich präventive Strategie, die in der Beeinflussung der pathogenetischen Grundlagen der Krankheit besteht, andererseits eine prinzipiell symptomorientierte Strategie, welche die frühzeitige und konsequente Therapie von Krankheitsmanifestationen beinhaltet.
- Die erste (präventive) Gruppe umfasst Massnahmen, die das Genprodukt bzw. das Gen selber modulieren (Stimulation alternativer Chloridionenkanäle und medikamentöse Modifikation des CFTR [cystic fibrosis transmembrane conductance regulator]) oder das defekte Gen ersetzen. Die Therapieansätze, die das Genprodukt CFTR angehen, befinden sich noch in frühen Entwicklungsstadien und sind entsprechend noch nicht im klinischen Alltag einsetzbar.
- Die symptomatische Strategie hat primär zum Ziel, die Krankheitsfolgen zu reduzieren. Hierbei stehen die Reduktion der Atemwegentzündung und die Kontrolle der bakteriellen Besiedelung der Atemwege sowie des ihr zugrundeliegenden viskösen Sekrets im Vordergrund.
- Obwohl in den letzten Jahrzehnten durch die Verbesserung der therapeutischen Interventionen eine eindruckliche Verbesserung des Überlebens von CF-Patienten erreicht werden konnte, ist die Lungentransplantation nach wie vor die einzige mögliche Therapie der CF-Lungenerkrankung im Endstadium.

Summary

Cystic fibrosis then and now. Part 1

- *Two basic principles govern the treatment of cystic fibrosis (CF) of the lung. The first aims at influencing the pathogenetic basis of the disease, and is thus a preventive strategy. The second is geared to early and persevering treatment of disease manifestations and is thus a symptom-based strategy.*
- *The first strategy includes interventions on the gene product or the gene itself. Examples are stimulation of alternative chloride ion channels or modification of CFTR by drugs. Another option is to replace the gene by gene therapy. The treatments interacting with the gene product CFTR are still in the preliminary stages of development and do not yet form part of clinical management.*
- *The primary aim of the symptom-based strategy is to palliate the consequences of CF of the lung. The most important options are reduction of airway inflammation, infection control and mobilisation of the highly viscous mucus.*
- *Despite an impressive increase in survival due to better treatment modes in recent decades, lung transplantation is the only effective treatment option in end-stage CF of the lung.*

Einleitung

Die Lebenserwartung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) hat sich vor allem in den letzten zwei Jahrzehnten deutlich verbessert. Früher war die Diagnose einer zystischen Fibrose meist mit der Erwartung eines kurzen leidvollen Lebens verbunden. Heutzutage überlebt der Grossteil der CF-Patienten die Kindheit und führt ein mehr oder weniger normales Erwachsenenleben, sei dies mit oder ohne Lungentransplantation.

Die Gründe für diese verbesserte Prognose sind vielfältig:

- effektivere Behandlungskonzepte;
- spezialisierte Betreuung durch CF-Teams;
- verbesserte Kommunikation und Information;
- positivere Einstellung der Patienten.

Die zystische Fibrose ist eine komplexe Erkrankung, die neben einer spezialisierten medizinischen Versorgung auch eine kompetente Betreuung in physiotherapeutischen, ernährungstechnischen und sozialen Fragen braucht. Dieses umfassende Behandlungskonzept ist nur durch ein Team von Spezialisten möglich, die sich hauptberuflich mit dem Krankheitsbild der CF befassen und sich im nationalen und internationalen Austausch auf dem neuesten Forschungsstand halten. In der Schweiz findet diese Kommunikation im Rahmen der SWGCF (Swiss Working Group for Cystic Fibrosis) statt, die sich als eigenständige Arbeitsgruppe bemüht, medizinische Fragestellungen und Probleme zu diskutieren und zu koordinieren. Die Verbesserung der Prognose und die Einführung neuer Behandlungskonzepte hat zu vermehrter Hoffnung bei den Patienten und deren Betreuern geführt. Ein wichtiger Punkt ist, dass Erkenntnisse genetischer und molekularer Mechanismen der Krankheit zu neuen Therapieansätzen geführt haben. Trotz dieser Fortschritte ist der Weg von der Forschung zur klinischen Umsetzung lang und schwierig. Zwar hat sich die Lungentransplantation als Behandlungsmodell klar etabliert, hingegen bleiben andere Ansätze medikamentöser Art häufig vorerst wissenschaftliche Theorie.

Zum Teil lässt sich durch den langen Weg, den ein Medikament geht, um im klinischen Alltag Anwendung zu finden, erklären. So ist der Zugang zu neuen medikamentösen Therapien für den Patienten häufig nur im Rahmen von Studien möglich. Zudem sind die neuen Therapien häufig sehr teuer und werden nur zögerlich eingesetzt oder sind in vielen Ländern gar nicht erhältlich.

Der folgende Artikel soll aufzeigen, welche neuen Behandlungskonzepte sich bei der CF aufgrund neuer Erkenntnisse in der Genetik und Molekularbiologie ergeben haben und welche davon sich in der Klinik etablieren konnten.

Von der Forschung zur Klinik

Grundsätzlich gibt es zwei Behandlungskonzepte der zystischen Fibrose: einerseits eine grundsätzlich präventive Strategie, die in der Beeinflussung derjenigen pathophysiologischen Defekte besteht, welche der Krankheit zugrunde liegen, andererseits eine prinzipiell symptomorientierte Strategie, welche die frühzeitige und konsequente Therapie von Krankheitsmanifestationen, namentlich der Atemwegentzündung, der bakteriellen Besiedelung der Atemwege sowie des dafür verantwortlichen viskösen Sekrets beinhaltet.

Beeinflussung der Krankheit zugrundeliegender pathophysiologischer Defekte

Durch die wissenschaftlichen Erkenntnisse und das Verständnis des Strukturdefekts auf molekularer und genetischer Ebene sowie durch die Klärung der pathophysiologischen Mechanismen, welche zur komplexen Klinik der betroffenen Patienten führen, liessen sich Behandlungsstrategien entwickeln, die das Genprodukt bzw. das Gen selber modulieren oder ersetzen. Solche Interventionen sollen zu einem Zeitpunkt im Leben der betroffenen Patienten geschehen, zu dem noch keine irreversiblen Schäden entstanden sind und sich keine chronische bakterielle Besiedelung etablieren konnte.

Therapien, welche die grundsätzliche Problematik angehen, zielen darauf, die Funktion des defekten CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) zu verbessern oder zu ersetzen. Alle Therapieansätze, welche das Genprodukt CFTR angehen, befinden sich noch in frühen Entwicklungsstadien. Viele Ansätze, welche im Labor erfolgreich sind (z.B. auf Zellkulturbasis), lassen sich bisher nicht in brauchbare Medikamente umsetzen.

Stimulation alternativer Ionenkanäle

Das normale respiratorische Epithel hat zwei für Chlorionen durchlässige Kanäle an der apikalen Membran: einen cAMP-abhängigen, vom CFTR-Proteinkomplex gesteuerten und einen «alternativen» Chloridkanal. Aus dieser Erkenntnis her-

aus wurde nach Möglichkeiten gesucht, andere Chloridionenkanäle als den CFTR-gesteuerten zu stimulieren und so den defekten Kanal zu umgehen. Ein Kandidatenmedikament hierfür ist Denufosal tetrasodium, INS37217, welches den sogenannten P2Y₂-Rezeptor auf den Atemweg-epithelzellen aktiviert [1]. Dies führt einerseits zu einer vermehrten Chlorid- und Wassersekretion sowie zu einer erhöhten Zilienschlagfrequenz und konsekutiv zu einer verbesserten mukoziliären Clearance. Erste klinische Untersuchungen zeigen, dass zumindest die Inhalation dieses P2Y₂-Rezeptoragonisten gut toleriert wird [1]. Ob diese «Ersatzkanäle» den gestörten epithelialen Salz-Wasser-Haushalt in klinisch relevantem Ausmass beeinflussen können, ist noch ungeklärt.

Das CFTR-Protein als Ziel oder Verbesserung der Genfunktion durch Modulation des Genprodukts

Die strukturelle Beschaffenheit und Funktionsweise des CFTR ist weitgehend erforscht. Diese detaillierten Kenntnisse werden dazu verwendet, um nach therapeutischen Möglichkeiten zu suchen, das CFTR in seiner Funktion zu beeinflussen respektive seine Expression an der Epithelzelloberfläche zu ermöglichen. Es ist bisher nicht klar, wie viel funktionierendes CFTR-Protein es braucht, um einen relevanten klinischen Effekt zu erreichen. Möglicherweise genügen bereits 10–35% der Aktivität des Chloridionenkanals [2].

In ungefähr 69% aller CF-Allele findet sich die DeltaF508-CFTR-Mutation, und fast 90% der Patienten tragen zumindest eine Kopie des DeltaF508-CFTR. Diese Mutation führt zu einem fehlgefalteten CFTR-Protein, welches noch innerhalb des endoplasmatischen Retikulums (ER) durch die zelleigene Qualitätskontrolle der sogenannten Chaperone erkannt, zurückgehalten und in den Proteosomen degradiert wird. Stoffe, welche diese Kontrollfunktion reduzieren, das heisst die Chaperonfunktion hemmen, erlauben dem DeltaF508-CFTR, dem ER zu entinnen und an die Zelloberfläche zu gelangen. Dort kann das CFTR-Protein eine, wenn auch durch die nicht optimale Struktur deutlich verringerte, Funktion aufrechterhalten. Inhibitoren der sarkoplasmatisch/endoplasmatischen Retikulumkalziumpumpen (SERCA) haben eine entsprechende DeltaF508-CFTR mobilisierende Wirkung. Beispiele für solche Stoffe sind MPB, Thapsigargin oder Curcumin. Letzteres hat ein grosses Medienecho ausgelöst, handelt es sich dabei doch um eine Komponente des Currygewürzes Curcuma, das weltweit in grossen Mengen verzehrt wird und dementsprechend billig ist [3]. Eine korrigierende Funktion konnte in Zelllinien und im Mäuseversuch nachgewiesen werden, aber leider zeigten die ersten Resultate aus Phase-I-Studien bei CF-Patienten keine Wirkung.

Eine andere Möglichkeit, das Genprodukt zu verändern, sind Modifikatoren-gene. Dieser Teil der Forschung profitiert ganz massgeblich vom «Gene mapping»-Prozess. Dass Modifikatoren-gene vorhanden sein müssen, bezeugt die phänotypische Variabilität bei demselben Genotyp. Es gibt Patienten mit der klassischen homozygoten Mutation des DeltaF508, welche einen sehr milden pulmonalen Verlauf zeigen, andere hingegen leiden an einem raschen und unaufhörlichen Abfall ihrer Lungenfunktion. Man nimmt an, dass protektive Modifikatoren-gene spezifisch medikamentös stimuliert werden könnten.

Eine weitere Option ist die eigentliche Gentherapie, die versucht, ein normales CFTR-Gen in die Atemwegzellen hineinzubringen und so die Produktion von funktionierendem CFTR-Protein zu ermöglichen. Das aktuelle Konzept der somatischen Gentherapie bei CF basiert auf der Beobachtung, dass von CF-Patienten entnommene respiratorische Epithelzellen durch das Einbringen exogener Plasmid-cDNA, codierend für das Wildtyp-CFTR-Protein, ihr CF-typisches gestörtes Ionensekretionsmuster verloren und eine physiologische Ionensekretion zeigten. Entsprechend konnten immunhistochemisch eine Expression und korrekte Faltung des CFTR-Proteins sowie dessen zytoplasmatischer Transport an die Zellmembran nachgewiesen werden. Diese Zellen liessen sich somit phänotypisch korrigieren. Der Transfer von Genmaterial ist kein wesentliches Problem mehr. Das Atemwegepithel weist jedoch eine Serie von Abwehrfunktionen auf, welche das Einbringen von modifizierter DNA in die Zelle massiv behindern. Diese haben sich über Millionen von Jahren entwickelt, um die Invasion von Erregern in die Lunge zu verhindern. Eine zusätzliche Barriere bildet das dicke Sekret auf der Oberfläche der Atemwegzellen, welches das Eindringen der Vektoren in die Zellen noch weiter erschwert. Das Durchbrechen dieser Abwehrfunktionen ist denn auch die grösste und bisher nicht zufriedenstellend gelöste Herausforderung [4].

Stammzellen: Auch bei der CF ein Zukunftsthema?

Eine DeltaF508-homozygote Zelllinie aus embryonalen Stammzellen wurde bereits generiert und charakterisiert. Andererseits lassen sich adulte Stammzellen auch aus dem Knochenmark gewinnen. Das Ziel ist es, diese Zellen zu isolieren und zu züchten, um sie genetisch zu modifizieren, zum Beispiel indem ein gesundes CFTR-Gen implantiert wird. Man stellt sich vor, diese Zellen den Patienten wieder zu transfundieren, in der Annahme, dass sie wieder in die Atemwege einwandern und diese besiedeln. Falls sich genügend Zellen in den Atemwegen festsetzen würden, könnten diese die Basis für eine Produktion von Zellen mit normaler CFTR-Funktion bilden [5].

Frühzeitige Therapie von Krankheitsmanifestationen

Bereits bei Säuglingen mit CF kann in der bronchoalveolären Lavage (BAL) eine ausgeprägte bronchiale Entzündung nachgewiesen werden. Gleichzeitig findet sich eine frühzeitige Besiedelung des Bronchialsystems mit Bakterien. Die frühe und chronische Besiedelung mit Pathogenen, insbesondere mit *Pseudomonas aeruginosa* ist ein wichtiger prognostischer Faktor für das Fortschreiten der CF-spezifischen Lungenerkrankung [6].

Ein frühes Erkennen der Atemwegentzündung und -besiedelung ermöglicht ein besseres therapeutisches Management und damit eine bessere Prognose. Die Diagnose der Atemwegentzündung und -besiedelung wird mittels BAL gestellt. Diese invasive Methode ist in ihrer Anwendung limitiert. Alternativ kann die Besiedelung mit Bakterien im angehusteten Rachenabstrich gesucht werden. Kulturen aus dieser Untersuchung haben zwar einen hohen prädiktiven Wert, allerdings kommen im Vergleich zu BAL-Untersuchungen sowohl falsch-negative als auch falsch-positive Resultate vor.

Spezifische nichtinvasive Marker der Atemwegentzündung können in der Ausatemungsluft und im Atemkondensat gemessen werden. Der klinische Nutzen dieser Entzündungsmarker sowohl für die primäre Beurteilung als auch für die Verlaufskontrolle der Krankheit ist jedoch noch unklar.

Das durch das Fehlen des Chloridkanals in der Rheologie veränderte Bronchialsekret ist die Grundlage der chronischen Kolonisation und des Infekts der Atemwege sowie der daraus resultierenden Lungendestruktion.

Therapie der Atemwegentzündung

Verschiedene antiinflammatorische Therapie-modalitäten wurden bisher untersucht. Orale Steroide zeigten zwar eine gute Wirkung, haben aber signifikante Langzeitnebenwirkungen. Für inhalative Steroide liess sich bisher keine klare Wirksamkeit nachweisen, möglicherweise verhindert das zähe Sekret der Atemwege dessen Absorption. Ibuprofen zeigt ebenfalls eine positive Wirkung, wobei aber gastrointestinale Nebenwirkungen sowie die Notwendigkeit von Blutspiegelkontrollen einen Langzeiteinsatz limitieren. Die vielversprechendste entzündungshemmende Therapie ist diejenige mit Makroliden (Azithromycin [Zithromax®]). Makrolide weisen eine gute Gewebepenetration und eine hohe Konzentration im Bronchialsekret auf. Durch die Hemmung der Muzinproduktion führen die Makrolide neben ihrem antiinflammatorischen Effekt zu einer verbesserten Rheologie des Sputums und vermindern Virulenzfaktoren von *Pseudomonas aeruginosa*. Im Langzeitverlauf verbessert eine Therapie mit Azithromycin die Lungenfunktion [7].

Therapie der Atemwegbesiedelung

Sind es zu Beginn der Erkrankung vor allem *Staphylococcus aureus* und *Haemophilus influenzae*, so spielt mit zunehmendem Alter die chronische Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* eine wichtige Rolle. Pseudomonaden haben die Tendenz, im Verlauf einen mukoiden Biofilm zu bilden, welcher eine Eradikation sehr erschwert. Ein frühzeitiges und effektives antibakterielles Management ist daher für den klinischen Verlauf entscheidend [8].

Eine prophylaktische Antibiotikatherapie gegen *Staphylococcus aureus* und *Haemophilus influenzae* zeigt hinsichtlich des Krankheitsverlaufs keinen Vorteil. Im Gegenteil kommt es durch diese Therapie sogar zu einer früheren Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*. Hingegen ist eine frühzeitige, aggressive, resistenzgerechte Behandlung einer Infektexazerbation Standard. Zur effektiven Behandlung respiratorischer bakterieller Infekte sind jedoch sehr hohe Antibiotikadosen notwendig. Dies lässt sich einerseits durch eine erhöhte Abbaurate dieser Medikamente im Rahmen der CF, andererseits durch die Schwierigkeit für das Antibiotikum, durch das zähe Sekret in genügender Hemmkonzentration an die Keime zu gelangen, erklären. Inhalativ verabreichte Antibiotika stellen aufgrund des Vorteils, dass sie hochdosiert direkt in den Atemwegen deponiert werden können, eine Alternative dar [9]. Die frühzeitige Diagnose und die Eradikation der Besiedelung der Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa* ist schwierig. Die spezifische Impfung mit einer von der Firma Berna Biotech entwickelten polyvalenten Konjugatvaccine ist vielversprechend. Eine jährliche Impfung führte während der Beobachtungszeit von 10 Jahren zu einer Reduktion der *Pseudomonas*-Infektionen, einer Verbesserung der Lungenfunktionswerte sowie zu einer verbesserten Gewichtszunahme der behandelten Kinder und jungen Erwachsenen [10]. Die hohe Viskosität der Atemwegoberflächenschicht ist die

Grundlage der pulmonalen Manifestationen der zystischen Fibrose (von lat. *mucus viscidus* = Mukoviszidose). Das Sekret, bestehend aus Glykoproteinen, Wasser, Lipiden, Salzen sowie Makromolekülen und Debris, ist durch den CFTR-bedingten Wasserentzug hochviskös. Dies fördert die Besiedelung mit Bakterien und Pilzen, nicht nur indem es einen idealen Nährboden darstellt, sondern auch dadurch, dass die körpereigenen Abwehrmechanismen sowie die zugeführten Antibiotika die Keime schlecht erreichen können. Schon früh hat man bei der CF mit intensiver Physiotherapie die Sekretclearance des zähen Schleims zu verbessern versucht. Die Inhalation rekombinanter humaner Desoxyribonuklease (rhDNase, Pulmozyme®) erreicht eine Verminderung der Sputumviskosität, bei einem Teil der Patienten eine Verbesserung der Lungenfunktion und scheint eine Reduktion von pulmonalen Exazerbationen zu ermöglichen. Langfristig ist der Effekt dieses sehr teuren Medikaments jedoch enttäuschend [11]. Die Verbesserung der therapeutischen Interventionen hat zu einer signifikanten Verlangsamung des Fortschreitens der CF-Lungenerkrankung geführt. Die Lungenerkrankung ist jedoch immer noch die wichtigste Ursache für ein frühzeitiges Versterben der Patienten mit CF. Deshalb ist die Lungentransplantation nach wie vor die einzige mögliche Therapie der CF-Lungenerkrankung im Endstadium und ist mittlerweile eine etablierte Behandlung. Die perioperative Mortalität konnte drastisch gesenkt werden und die Lebensqualität der Patienten liess sich signifikant erhöhen. Die Langzeitresultate haben sich in den letzten Jahren deutlich verbessert [12].

Danksagung

Wir danken Prof. Dr. med. Martin H. Schöni, Bern, Präsident der SWGCF, für die Durchsicht des Manuskripts.

Literatur

- 1 Deterding R, Retsch-Bogart G, Milgram L, et al. Safety and tolerability of denufosal tetrasodium inhalation solution. A novel P2Y2 receptor agonist: results of a phase 1/phase 2 multicenter study in mild to moderate cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:339–48.
- 2 Kerem E. Pharmacologic therapy for stop mutations: how much CFTR activity is enough? *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:547–52.
- 3 Egan ME, Pearson M, Weiner SA, et al. Curcumin, a major constituent of turmeric, corrects cystic fibrosis defects. *Science* 2004;304:600–2.
- 4 Parsons D. Airway gene therapy and cystic fibrosis. *J Pediatr Child Health* 2005;41:94–6.
- 5 Wang G, Bunnell BA, Painter RG, et al. Adult stem cells from bone marrow stroma differentiate into airway epithelial cells. Potential therapy for cystic fibrosis. *PNAS* 2005;102: 186–91.
- 6 Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, et al. Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001;138:699–704.
- 7 Dinwiddie R. Anti-inflammatory therapy in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005;4:45–8.
- 8 Ramsey DM, Wozniak DJ. Understanding the control of *Pseudomonas aeruginosa* alginate synthesis and the prospects for management of chronic infections in cystic fibrosis. *Mol Microbiol* 2005;56:309–22.
- 9 Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *NEJM* 1999;340:23–30.
- 10 Lang ABP, Rudeberg AMD, Schöni MH, et al. Vaccination of cystic fibrosis patients against *Pseudomonas aeruginosa* reduces the proportion of patients infected and delays time to infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:504–10.
- 11 Davis PB. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev* 2001;22:257–64.
- 12 Boehler A, Weder W. Lungentransplantation – Indikation, Vorgehen, Chancen und Probleme. *Ther Umsch* 2005;62: 468–72.

Korrespondenz:

PD Dr. med.

Johannes H. Wildhaber

Pädiatrische Klinik

Abteilung Pneumologie

Kinderspital Zürich

Universitäts-Kinderkliniken

Steinwiesstrasse 75

CH-8032 Zürich

johannes.wildhaber@kispi.unizh.ch