

Jubiläumsschlaglicht: Pädiatrie

Aktuelle und aufregende Fortschritte in der Pädiatrie

Prof. Dr. med. Klara M. Posfay-Barbe^a; Anne Mornand^b, dipl. Ärztin

Département de la Femme, de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève:

^a Service de Pédiatrie générale; ^b Service des spécialités pédiatriques

Revolutionäre Behandlung von Mukoviszidose, Früherkennung seltener, heilbarer Krankheiten, bessere Allgemeinversorgung von Kindern: viel Revolutionäres in der Pädiatrie!

Steigerung der Lebenserwartung von Personen mit Mukoviszidose

In den letzten 20 Jahren wurden in der Kinderheilkunde wichtige Fortschritte erzielt. Davon haben sich unserer Ansicht nach einige – subjektiv ausgewählt – spürbar auf das (Über-)Leben der Kinder ausgewirkt. Mukoviszidose ist weiterhin die häufigste genetische Erkrankung in der hellhäutigen Bevölkerung und betrifft rund 1 von 2500 bis 3000 Neugeborenen. Ursache der Multisystemerkrankung ist eine Genanomalie, die zu einer Funktionsstörung des Proteins CFTR («Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator») führt, eines Membrankanals, der Ionen transportiert und so die ordnungsgemässe Funktion diverser Organe gewährleistet. Die höchste Morbidität und Mortalität ist durch die Störung der Lungenfunktion bedingt, die sich daraus ergibt. In den vergangenen Jahrzehnten konnten die Lebenserwartung und -qualität der Betroffenen durch konstante Fortschritte verbessert werden (Organisation der Versorgung in Spezialkliniken, angepasste Ernährung, inhalierbare Antibiotika, etc.). Die meisten Betroffenen erreichen deshalb das Erwachsenenalter: Das mediane Überleben eines 2018 geborenen Kindes betrug rund 50 Jahre. Diese Fortschritte bezogen sich allerdings auf die symptomatische Behandlung, während es weiterhin keine Möglichkeit zur kurativen Behandlung gab. In den letzten Jahren wurden als völlig revolutionäre Wirkstoffe die CFTR-Modulatoren entwickelt: Sie zielen darauf ab, die Funktion des CFTR-Kanals wiederherzustellen und könnten somit das Versprechen einer kurativen Behandlung einlösen. Mehrere Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen wurden verfügbar, wodurch ihre Indikation bei einer wachsenden, jedoch aufgrund der Mutationsspezifität der Wirkstoffe immer noch begrenzten Patientenpopulation möglich wurde. Im

Dezember 2020 hat Swissmedic die Dreifachkombination Trikafta® (Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor) zugelassen, die besonders bei Personen wirksam ist, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Diese Mutation ist die häufigste bei Personen mit Mukoviszidose und kommt bei rund 50% der Betroffenen homozygot und bei 80% heterozygot vor. Dieses Arzneimittel führt zur raschen, spürbaren und anhaltenden Verbesserung der Atemfunktion (+10 bis 14 % des forcierten expiratorischen Volumens [FEV₁]), des Ernährungszustands, der Symptome und der Lebensqualität. Die Behandlung zeigt eine Wirksamkeit, die durch die Kombination aller bisher verfügbaren symptomatischen Wirkstoffe nicht erreicht werden konnte und welche die Behandelten als ein «Wunder» beschreiben, ohne jedoch die Therapielast zu erhöhen, und weist den Vorteil einer oralen Anwendung als Filmtablette auf (morgens und abends). Eingeschränkt wird die Zugänglichkeit durch bestimmte unerwünschte Wirkungen (Kopfschmerzen, Einfluss auf Leberfunktionstests, Hautausschlag, Bauchschmerzen), die ursprüngliche Zulassung für Personen ab 12 Jahren und seit Dezember 2021 ab 6 Jahren sowie die sehr hohen Kosten (rund 13300 CHF pro Monat). Für etwa 10% der Betroffenen ist das Arzneimittel aufgrund des Genotyps nicht geeignet.

Ausweitung des Neugeborenen-Screenings

Der Guthrie-Test wird in der Schweiz seit nunmehr rund 60 Jahren durchgeführt, er bestand allerdings lange in der Früherkennung von fünf Krankheiten, die zwar selten sind, deren frühzeitige Behandlung die Kinder aber vor schwerem oder gar tödlichem Verlauf bewahren konnte. Heute wird in der Schweiz jedes Neugeborene auf zehn Krankheiten untersucht: Phe-



Klara M. Posfay-Barbe



Anne Mornand

nylketonurie, Hypothyreose, Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (MCAD-Mangel), Galaktosämie, Adrenogenitales Syndrom, Biotinidase-Mangel, Mukoviszidose, Glutarazidurie Typ 1, Ahornsirupkrankheit sowie schwerer kombinierter Immundefekt (SCID) und schwere Lymphopenie. Von den rund 90 000 Proben, die 2020 analysiert wurden, wiesen 97 Kinder ein Ergebnis auf, das von der Norm abwich. Diese Tests werden natürlich durch Zusatzuntersuchungen bestätigt. Durch die Früherkennung ist es möglich, die Betroffenen umgehend fachärztlich zu behandeln und bisweilen Leben zu retten. Als beispielsweise das Neugeborenen-Screening noch nicht die Untersuchung auf SCID umfasste, wurde die Erkrankung häufig erst im Zuge einer Episode schwerer Sepsis oder gar post mortem diagnostiziert. Die frühzeitige Diagnose ermöglicht den Beginn einer engmaschigen Kontrolle und prophylaktischen antimikrobiellen Behandlung, aber auch die Erwägung einer Knochenmarktransplantation, bevor Komorbiditäten zur Grunderkrankung erschwerend hinzukommen.

Impfstoffe mit spektakulären Ergebnissen

Durch die Anwendung des Konjugatimpfstoffs gegen *Haemophilus influenzae* Typ b treten beinahe keine Fälle von durch *H. influenzae* bedingter Epiglottitis und Meningitis mehr auf. Das Ergebnis ist derart spektakulär, dass ein Grossteil der jüngeren Kinderärztinnen und -ärzte mit diesen Krankheiten noch nie konfrontiert war. Auch die Verfügbarkeit des Konjugatimpfstoffs gegen 7 und dann gegen 13 Serotypen von *Streptococcus pneumoniae* wirkte sich in den letzten 20 Jahren spürbar aus. Dieser Impfstoff wurde vor allem entwickelt, um invasiven Pneumokokken-Erkrankungen beim Kleinkind vorzubeugen, hat sich aber auch gegen weniger gravierende Krankheiten als nützlich erwiesen, etwa gegen akute Mittelohrentzündung. Ein weiterer Impfstoff, der in den letzten Jahren eingeführt wurde, ist jener gegen das Papillomavirus (HPV). Das Virus ist die häufigste Ursache sexuell übertragbarer Krankheiten und ist bei rund 70% der sexuell aktiven Personen nachweisbar. Die Mehrheit der Infektionen verläuft zwar asymptomatisch, gleichwohl tritt bei einer von fünf Frauen infolge der Infektion eine präkanzeröse oder kanzeröse Läsion auf. Bei einer von zehn Personen tritt zudem HPV-bedingt eine Genitalwarze auf. Durch die Impfung vor Beginn der sexuellen Aktivität konnte die Zahl der Zervixkarzinom-Fälle um rund 90% verringert werden, sie ist indes auch gegen Genitalwarzen sowohl bei der Frau als auch beim Mann wirksam.

Neue molekulare und genomische Diagnosemethoden

Die genomische Medizin ermöglicht durch die Anwendung neuer Methoden zur Hochdurchsatz-DNS-Sequenzierung das Stellen von Diagnosen und Personalisieren der Behandlung. Bei der Sequenzierung lassen sich das Exom, also der Teil des Genoms, in dem sich 85% der Mutationen befinden, die für durch einen einzigen Gendefekt verursachte Erbkrankheiten verantwortlich sind, oder auch das gesamte Genom sehr rasch analysieren. In vielen Fällen erspart diese Früherkennung den von seltenen Krankheiten Betroffenen eine mehrjährige medizinische Odyssee. Die Sequenzierung kann in bestimmten Fällen zudem eine gezielte Behandlung ermöglichen: In der Onkologie kann man dadurch eine genaue Diagnose stellen und die Aggressivität der Krankheit einschätzen, aber auch Tumormarker nachweisen, aufgrund derer beispielsweise die Wirksamkeit einer bestimmten Chemotherapie individuell vorhergesagt werden kann. Ein weiteres Einsatzgebiet ist die Mikrobiologie, wo durch Sequenzierung rasch festgestellt werden kann, ob ein Bakterium gegen ein Antibiotikum resistent ist und die Anwendung einer bestimmten antimikrobiellen Therapie zielführend ist. Die genomische Medizin hat in der Kinderheilkunde zu grossen Veränderungen geführt, da durch seltene Krankheiten diagnostiziert, aber auch Kinder, bei denen Arzneimittel oftmals wenig geprüft werden, besser behandelt werden können.

Darüber hinaus erwies sich die Schaffung zweier Schweizer Organisationen für die Kinderärztinnen und -ärzte als Wissenskatalysator: Seit 2017 besteht SwissPedDose, die nationale Datenbank zur Dosierung von Arzneimitteln bei Kindern, deren Ziel lautet, die Sicherheit des Arzneimittelensatzes bei Kindern und Neugeborenen zu erhöhen; und seit 2012 SwissPedNet, das Schweizer Netzwerk der pädiatrischen Forschungszentren, das die Qualität der pädiatrischen Versorgung steigern und pädiatrische klinische Studien fördern und koordinieren soll.

Ausblick

Die Kinderheilkunde wird in Zukunft noch stärker ganzheitlich und personalisiert sein, da die Kinder in Abhängigkeit von ihrer Entwicklung, ihrem Umfeld, ihrem Alter und ihren Erkrankungen besondere Bedürfnisse haben.

Disclosure statement

KPB hat erklärt, für ihre Beteiligung am «Advisory Board» von MSD und am «Research Prize Committee» von Pfizer Zahlungen an ihre Einrichtung erhalten zu haben. AM hat deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

Weiterführende Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2022.09050>.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Klara M. Posfay-Barbe
Hôpital des Enfants,
Hôpitaux Universitaires
de Genève
6, rue Willy-Donzé
CH-1205 Genève
[Klara.PosfayBarbe\[at\]
hcuge.ch](mailto:Klara.PosfayBarbe[at]hcuge.ch)