

Levy Lezing



Terugblik op 40 jaar (deel 1) Gebaseerd op de Joseph Levy Memorial Lezing en de Ettore Rossi Medal Lezing 2004

James Littlewood
OBE MD ChB FRCP FRCPE FRCPCH DCH
Chairman, UK Cystic Fibrosis Trust

Dhr Joseph Levy CBE (Commander of the order of the British Empire) **BEM** (British Empire Medal) heeft 20 jaar lang, van de start in 1964 tot 1984, de positie van voorzitter van het Cystic Fibrosis onderzoeksfonds bekleed. Samen met John Panchaud is hij het CF onderzoeksfonds begonnen en ze werden al snel de belangrijkste fondsenwerfers.



Professor Ettore Rossi 1915-1999

Professor Ettore Rossi was, van 1956 tot aan zijn pensionering in 1985, professor en voorzitter van de afdeling kinderziekten van de universiteit van Bern, Zwitserland. Hij was een van de belangrijkste personen die zich bezighield met de ontwikkeling van de vele kanten van kindergeneeskunde waaronder ook Cystic Fibrose.

Vooruitgang door de jaren

De verbeterde vooruitzichten voor mensen met CF zijn zeer opvallend te noemen: van fataal tijdens kinderjaren tot overlevingskansen op middelbare leeftijd en zelfs ouder. Dit is echter alleen maar mogelijk door steeds complexere, veeleisende en duurdere behandelingen. Het is daarom ook terecht dat onze pogingen om de basis stoornissen te verbeteren worden uitgebreid om de bijna ondraaglijke last van hedendaagse behandelingen te verlichten.

De jaren dertig, veertig en vijftig

“De belangrijkste klinische vooruitgang in de jaren vijftig is de ontdekking van een verhoogde zoutwaarde in het zweet bij CF”

Dorothy Anderson, patholoog in het New York kinderziekenhuis, heeft in 1938 de eerste duidelijke omschrijving van cystic fibrose gepubliceerd. In het bijzonder beschreef zij de karakteristieke afwijkingen aan de alveesklier - “*Cystic fibrose in de alveesklier en de relatie met coeliakie: een klinisch en pathologisch onderzoek*”. In eerste instantie werd de waisting en borst infectie als bijkomend verschijnsel beschouwd van de slechte opname van met name vitamine A, maar men realiseerde zich al snel dat het een algemene erfelijke aandoening was. Tot midden jaren veertig was er geen antibiotica, zodat Paul di Sant’ Agnese zowel intramusculair als door inhalatie penicilline toediende aan kinderen met CF, met

opvallende resultaten. De meest voorkomende ziektekiem was toen de voor penicilline gevoelige bacterie *Staphylococcus aureus*.

De belangrijkste medische vooruitgang die in de jaren vijftig werd geboekt is de vaststelling van het verhoogde zoutgehalte van zweet bij CF door Paul di Sant'Agnese, die bij jonge kinderen een verhoogde afname van zout constateerde tijdens hittegolven in New York in het begin van de jaren vijftig. Zweet stimulatie door middel van de pilocarpine iontophoresis methode (de zweet-test) betekende een grote vooruitgang en wordt nog steeds gebruikt.

“ Het bleek dat een enzymenkuur een bevorderlijk effect sorteerde”

In 1958 hebben Shwachman en Kulczycki hun klassiek geworden bevindingen gepubliceerd, opgedaan met 105 patiënten. In de jaren vijftig kwam steeds meer antibiotica beschikbaar, waardoor er ook meer bekend werd over de voordelen en bijwerkingen. Het bleek dat een enzymenkuur een bevorderlijk effect sorteerde, alhoewel veel patiënten nog steeds geen gewone vetopname konden verdragen. Fysiotherapie om slijm te verwijderen is lang de traditionele methode geweest om kinderen met bronchinctasie (verwijding van de luchtpijp) te behandelen in Engeland, en werd door Shwachman aangeraden.

In 1957 werd LeRoy Matthews benoemd om “een omvangrijk en preventief behandelingsprogramma” op te starten voor de behandeling van CF, in opdracht van ouders van CF patienten in Cleveland, USA.

De jaren zestig en zeventig

“.....Cystic fibrose- een minder fatale ziekte ”-

De indrukwekkende resultaten die LeRoy Matthew's omvangrijke behandelprogramma werden gepubliceerd in 1964 en deze behandelmethodes zijn uiteindelijk vanaf 1961 de basis gaan vormen voor het netwerk van CF centra's van de CF stichting. In Engeland werden bemoedigende resultaten geboekt in kliniek en David Lawson verrichte baanbrekend werk met het eerste en continue gebruik van anti-staphylococcusl antibiotica. De eerste CF organisatie werd opgestart in de Verenigde Staten (1955), Canada (1959) en Engeland (1964). De internationale Cystic Fibrosis (Muciviscidosis) organisatie – tegenwoordig CF Worldwide, werd in 1965 opgericht. Ook kwamen professionele organisaties van de grond, waaronder de European Workgroup for CF- tegenwoordig de European CF Society, in 1960 en de Noord Amerikaanse CF Club in 1959, gevolgd door de North American Conferences in 1986.

Een toenemende positieve aanpak werd toegelicht in een artikel van Douglas Crozier uit Toronto in 1974 – “*Cystic fibrose- een minder fatale ziekte*”- waarin hij voorstelt, “ *Een succesvolle behandeling hangt af van een algehele beoordeling van de patiënt om daarna aanhoudend pogingen te ondernemen het lichaam normaal te laten functioneren en te handhaven*”. Crozier was de eerste die afzag van een vetarm dieet in 1972.

“er werd begonnen met agressievere antibiotica kuren tegen chronische Pseudomonas aeruginosa infecties”

Ook in de CF kliniek in Kopenhagen was er behoefte om de *status quo* benadering te aanvaarden en er werd begonnen met agressievere antibiotica kuren tegen chronische Pseudomonas aeruginosa infecties in 1976. Tevens werden patiënten met Pseudomonas aeruginosa infecties apart behandeld van de ongeïnfecteerde patiënten.

“ de nieuwe zuurbestendige alvleesklier enzymen zouden spoedig beschikbaar zijn”

Er werden verschillende pogingen ondernomen om de voedingswaarde te verhogen, zoals een supplement bestaande uit een serum met runder-eiwit hydrolysate, een glucose polymeer en medium chain triglyceriden – het zogenaamde “Allen-dieet”. Hoewel sommige patiënten hier baat bij hadden, zouden nieuwe zuurbestendige alvleesklier enzymen spoedig beschikbaar zijn, die voor de meeste patiënten een normale vetopname mogelijk maakte. De abnormaal hoge waarde van essentiële vetzuren (EFA) werd sinds de jaren zestig door verscheidene auteurs opgemerkt en verbeteringen werden geconstateerd wanneer deze via supplementen werden toegediend. De precieze rol van essentiële vetzuren is nog steeds niet duidelijk.

De jaren zestig en zeventig - Wetenschap

“Veel moeite werd gedaan om de verschillende factoren van CF te isoleren en te identificeren”

Eind jaren zeventig werden drie afwijkende “CF factoren” ontdekt in het serum en daar werd veel studie aan besteed. Deze drie factoren zijn:

- De Spock factor, die van invloed was op het kloppen van de trilharen van zoetwater mossels
- De Mangos factor, die de opname van zout uit rattenspeeksel belemmerd.
- De Lieberman factor, -een lectin, (plantaardige proteïne) aanwezig in CF serum

Spock constateerde met microscopisch onderzoek ciliary dyskinesia (aantasting van de trilharenbeweging) als het serum van personen met CF werd toegevoegd aan een geprepareerde levende zoetwater mossel. Veel moeite werd gedaan om de verschillende factoren van CF te isoleren en te identificeren wat helaas niet leidde tot de ontdekking van de locatie van het CF gen of een verklaring voor de ernstige kenmerkende fysiologische gevolgen.

De jaren tachtig

“onze eerste CF onderzoeken bleken zeer effectief te zijn in het aangeven waar behandelingen voor verbetering vatbaar zijn”

Gedurende de jaren tachtig is er een verbazingwekkende progressie gemaakt in de medische zorg en wetenschap. De teleurstellende resultaten van een kleinschalig voedingsonderzoek, waarover in Toronto bericht werd, bleek een belangrijke factor te zijn om met regelmatige uitvoerige CF onderzoeken (***Comprehensive CF assessments***) te starten in het St James ziekenhuis in Leeds, Engeland. Dit werd uitgevoerd om vast te stellen waar onze behandeling nog niet optimaal genoeg was en waar ze voor verbetering vatbaar was – vaak volgens de

methodes van Crozier. Omdat onze eerste CF onderzoeken zeer effectief bleken te zijn in het aangeven waar behandeling voor verbetering vatbaar kan zijn, werd deze methode ook aangeboden aan patiënten van andere kinderartsen in onze regio (3,5 miljoen inwoners). Meer dan 600 kinderen en volwassenen met CF in en buiten onze regio hebben minstens een onderzoek ondergaan in Leeds. We hebben al eerder uitgebreid bericht over deze methode en de ontwikkelingen daarvan. De eerste 250 patiënten die onderzocht werden in het CF centrum in Leeds, tussen mei 1980 en september 1987, gaven duidelijk de stand aan van de CF zorg in Groot Brittannië in die periode, minder aandacht voor zowel de borstkas als voedingswaarde. Toen patiënten na 15 maanden voor een vervolg behandeling terugkwamen, bleek dat eenvoudige adviezen voor een belangrijke vooruitgang had gezorgd.

“de fundamentele verschillen (in behandeling) waren meer een kwestie van graad dan van inzicht”

Terrence Gillespie, directeur van het CF centrum in Halifax, Nova Scotia Canada, vroeg zich in 1960 af waarom de behandelresultaten zoveel beter waren in Leroy Mathews' CF kliniek, terwijl ze identieke behandelmethoden voorschreven. Nadat hij in beide plaatsen had gewerkt concludeerde hij: *“de fundamentele verschillen (in behandeling) waren meer een kwestie van graad dan van inzicht”*. Dr. Mathews is van het concept uitgegaan om voor elke patiënt met een volledige behandeling te beginnen op de dag van diagnose, ongeacht de medisch conditie”. Dit blijkt de meest aannemelijke verklaring te zijn voor de aanhoudende verschillen tussen centra's, hetgeen ook nu nog een belangrijke zorg is.

“vervolgens een aanbevelingen dat alle patiënten op een of andere wijze met een gespecialiseerd CF centrum in contact komen”

Een belangrijk artikel uit Australië waarin betere overlevingskansen in Victoria dan in Engeland en Wales werd vermeld, zette aan tot de oprichting van de *Britse Paediatric Association UK workgroup on Cystic fibrosis*, om de situatie in Engeland te onderzoeken. Verassend genoeg werd vervolgens de aanbevelingen dat alle patiënten op een of andere wijze met een gespecialiseerd CF centrum in contact moeten komen, zoals in Victoria, door de Britse Gezondheidsraad afgewezen (UK CF werkgroep rapport 1982) maar gelukkig geaccepteerd door het CF onderzoeksfonds, die vervolgens de benoeming ondersteunde van belangrijke stafleden in de te ontwikkelen CF centra.

Er werd grote vooruitgang geboekt in de medische zorg tijdens de jaren tachtig. De introductie door Margaret Hodson van vernevelbare antibiotica voor chronische Pseudomonas infecties en het rapport uit Leeds over de succesvolle verdelging van Pseudomonas door het opnieuw in gebruik nemen van Colomycin inhalatie. Succesvolle verdelging heeft geresulteerd in een dalende verspreiding van chronische P. aeruginosa infecties in klinieken waar Colomycin inhalatie werd toegepast, tot minder dan 4% bij kinderen in Leeds en Kopenhagen.

“Er werd al eerder, vaker en “vakkundig” gebruik gemaakt van een toenemend aantal intraveneuze antibiotica bij alle fases van een infectie” Verbeterde toediening en intraveneuze toediening, zoals een geheel geïmplanteerde ader toegang werden ontworpen. EMLA zalf voor pijnbestrijding werd in gebruik genomen voor venepunctie (prikken van de ader) Veel kinderen beschouwen dit als dé vooruitgang van laatste tien jaar. Butterfly canules, lange lijn en permanent lopend intraveneus infuus met een pompje om IV lijnen voor meerdere dagen aan te brengen voor kleine kinderen, worden nu regelmatig gebruikt. Men

vertrouwt steeds meer op het gebruik van intraveneuze antibiotica wat een verhoogd thuisgebruik onder toezicht van een CF specialist mogelijk maakt.

Voor diegene in een meer gecompliceerde fase van hun ziekte werd in 1985 een hart-long transplantatie mogelijk en daarna een **dubbele long transplantatie en sinds kort long transplantaties van levende donoren**. Lever transplantaties en zelfs hart-long-lever transplantaties en long-lever transplantaties zijn allen met succes toegepast op CF patiënten.

Verskillende nieuwe apparatuur en technieken voor fysiotherapie werden beschreven en beproeft in de jaren tachtig en een toenemend aantal mensen met CF werden met succes behandeld door fysiotherapeuten met Cystic fibrose ervaring.

“De voedingstoestand van veel patiënten verbeterde doordat steeds meer diëtisten zich met hen bezighielden. Hierdoor werd het ook mogelijk om individueel advies te geven en om een juiste aanpassing te doen bij onvoldoende energieopname om een normale of hoge waarde te verkrijgen met nieuwe de zuurresistente enzymen **Pancrease en Creon**. Deze nieuwe enzymen, een van de grootste medische vooruitgangen in de jaren tachtig, hebben de voedingstoestand en het leven van veel patiënten met ernstige darmstoornissen verbeterd.

“Eind jaren tachtig komen er enkele CF centra voor de groeiende groep volwassenen”

Sondevoeding, als eerste via de neus en later via een gastrostomiesonde (een opening in de buik naar de maag) maakt intensieve behandeling voor diegene mogelijk met ernstige voedingstoestand problemen. Vetoplosbare vitamine gebreken werden onderkend en behandeld met een juiste dosis of geschikte supplementen, maar niet iedereen is het hier over eens. Carla Combo berichtte in 1991 over het bevorderlijk effect van ursodeoxycholzuur behandelingen bij CF patiënten met leveraandoeningen – de allereerste behandeling voor patiënten met leveraandoeningen.

De ontwikkeling van Jeugd CF Centra in de grote steden, hield gelijke tred met de stijging in aantal en leeftijd van mensen met CF in Engeland. Om het groeiend aantal volwassenen met CF te behandelen.

De jaren tachtig – Wetenschap

Tijdens dit decennium werd pas voor het eerst echt vooruitgang geboekt in het begrip van de basiselementen van de ziekte. Er werd eerst gedacht aan een afwijking in het elektrolyt (zout) doorlaten van de celmembraan. Michael Knowles bewees dit door de verschillen in nasale mogelijkheden bij mensen met CF en Paul Quinton tenslotte toonde aan dat hun zweetklieren ondoordringbaar zijn voor zout. Een geweldige vooruitgang in slechts drie jaar!

“in 1989 werd uiteindelijk het CF gen ontdekt”

In het St Mary's ziekenhuis in Londen was Bob Williamson een van de velen die sinds beginjaren tachtig zich in groepsverband bezighield met het identificeren van het CF gen, en hij gebruikte de *reverse genetics* methode omdat het eiwit onbekend was. Ze onderzochten gezinnen met meerdere kinderen met CF. Eiberg toonde met deze techniek in 1985 in Kopenhagen aan dat er een verband bestaat met het paraoxinase enzym. Paraoxinase komt in twee vormen voor, maar bleek slechts in één vorm voor te komen bij 90% van alle kinderen. Nog datzelfde jaar toonde Lap-Chee uit Toronto een marker (klein extra chromosoom) aan op chromosoom 7 die verband hield met zowel paraoxinase als Cystic

fibrose. Twee andere markers waarvan bekend is dat ze zich op chromosoom 7 bevinden, hebben een duidelijke link met CF. Dat zijn de Met oncogenen , Met H en Met D van Rat White in Salt Lake City en het DNA-onderzoek pJ3.11 van het laboratorium van Bob Williamson in Londen. Hun bevindingen werden gepubliceerd in de zelfde uitgave van *Nature*, op 29 november 1985. In 1989 werd het CF gen uiteindelijk geïdentificeerd door een aantal teams onder leiding van Lap-Chee Tsui, Francis Collins en Jack Riordan en werd er de naam cystic fibrosis conductance regulator aan gegeven. Hiervan zijn de praktische voordelen voor patiënten en hun familie:

- Bevestiging van de diagnose
- Dragerschaponderzoek
- Prenatale diagnose
- Verbeterd neonataal onderzoek

De jaren negentig

Een nieuw groot probleem was de erkenning van onderlinge besmetting tussen mensen met CF.

In 1979 werd voor het eerst in Noord Amerika en later in Engeland, over *Pseudomonas* (nu *Burkholderia* genoemd) *cepacia* bericht en het besmettingsgevaar tussen patiënten, met kans op het ernstige “cepacia syndrome”. De hevigheid en soms fatale afloop van de bijbehorende ziekte voor een aantal besmette patiënten met CF en het besmettingsgevaar tussen patiënten onderling hebben geleid tot een radicale verandering in zowel behandelpraktijken in klinieken als ook sociale gewoontes van mensen met cystic fibrose. Er zijn de laatste tijd meer gevallen bekend van besmetting met zogenaamde ‘sterk overdraagbare’ sporen van *Pseudomonas aeruginosa* en er nu zijn vele gevallen bekend van besmetting met *P. aeruginosa* in CF centra. Als gevolg hiervan wordt tegenwoordig aangeraden om mensen met CF af te zonderen vanwege hun microbiologische status.

Steun voor het veelvuldig gebruik van preventieve antistafylokok antibiotica voor kinderen, kwam via een onderzoek met Cf kinderen in East Anglia, Engeland, in 1994. Het gebruik van macrolides (azithromycin), vooral door hun ontstekingsremmende werking is een nieuwe veel gebruikte behandelmethode voor patiënten met chronische *P. aeruginosa* infectie. Dit is de bevestiging van het positieve resultaat van bijzonder klinisch onderzoek.

Recombinant menselijk Dnase (Pulmozyme) is een belangrijk nieuw inhalatiemedicijn en is de eerste echt goed werkende mucolytic (slijmoplossend), zelfs voor minder zieke patiënten. Een special samenstelling van tobramycin om te inhaleren (TOBI) kwam beschikbaar in de jaren negentig. Hoewel aminoglycosides voor inhalatie (zoals de IV preparaten met gentamicin en tobramicin) al werd gebruikt in Engeland sinds Margaret Hodson erover schreef in 1981, werd een gedegen onderzoek om de heilzame werking van een speciaal preparaat tobramicin voor inhalatie (TOBI) te bevestigen erg belangrijk gevonden.

Veel patiënten hebben veel capsules met enzymen nodig wanneer zij gewone vetten eten en het was dan ook niet verwonderlijk dat veel patiënten en hun medische begeleiders zeer waren te spreken over de nieuwe “high lipase” (vetafbrekend enzym) preparaten in 1992. In 1993 echter werd in Liverpool en later in Amerika, een nieuwe complicatie ontdekt, ***fibrosing colonopathy*** (verdikking van de binnenkant van de dikke darm). Het lijkt erop dat dit het gevolg is van de inname van grote hoeveelheden enzymen. Onderzoek in Engeland en Amerika tonen aan dat er een verband bestaat tussen de zeer hoge doses lipase en de inname

van de nieuwe enzymen voor sommige patiënten, maar de onderzoeksresultaten verschilden als het ging om de rol van de copolymere laag van sommige preparaten. Problemen die kunnen ontstaan bij CF patiënten die ouder worden zijn diabetes, leveraandoeningen en soteoporosis. Zwangerschap en vruchtbaarheid zorgen steeds vaker voor bijkomende behandelproblemen.

De jaren negentig – Wetenschap

Na de ontdekking van het CF gen in 1989, werd al gauw in een laboratoriumopstelling de afwijking gecorrigeerd. In 1992 waren er drie *muis-modellen* gemaakt die van essentieel belang waren voor het verder onderzoek naar CFTR (Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator) en gentherapie.

Het defect in het gen veroorzaakt een verstoring in het transport van zout in en uit de cellen, waardoor er te weinig chloride uit de cellen wordt getransporteerd en te veel natrium achterbleef. In gewone cellen wordt dit geregeld door het CFTR eiwit, maar bij mensen met CF werkt dit gen niet naar behoren, waardoor de waterhuishouding van de cel is verstoord en taaie slijmen ontstaan. Daardoor is er geen slijmafvoer of slijm ophoesten, wat de kans vergroot op vaak chronische infecties.

Eerste gentherapie

“ ...wordt gentherapie nog steeds als een reële mogelijk gezien binnen 5 tot 10 jaar”

In 1993 vond de eerste succesvolle gen overbrenging met een adeno virus vector plaats in een man met CF. Daaropvolgende studies naar de neus berichtten over het gebruik van virus vectoren (de drager van het genetisch materiaal dat bij genoverdracht in de lichaamscellen van de CF patiënt wordt gebracht), waaruit bleek dat alleen bij hoge doses kans op ontstekingen bestaat. Herhaalde toepassing leidde tot een verhoogde kans op ontstekingen en aanmaak van antistoffen. Drie Engelse onderzoeken naar nasale toepassing maakten gebruik van liposomen als vectoren, een ander onderzoek handelde over herhaald gebruik en het meest recente onderzoek van het Royal Brompton in Londen, gaat over inbrengen in zowel neus als longen. Hoewel er minder vooruitgang wordt geboekt dan in eerste instantie werd verwacht, wordt gentherapie nog steeds als een reële mogelijk gezien binnen 5 tot 10 jaar en het onderzoek naar andere, betere vectoren heeft nu de hoogste prioriteit voor het UK CF Trust en anderen.

Een alternatief voor gentherapie is het op een andere manier verbeteren van de werking van CFTR, een aantal medicijnen worden onderzocht en laten veelbelovende resultaten zien als een alternatieve of aanvullende behandeling. Verbeterde werking van CFTR en een betere werking van CFTR in epitheel van de neus van mensen met DF508 werd bereikt door oraal sodium 4-phenylbutyrate (40-PBA) toe te dienen; andere medicijnen zijn genistein en CPX. Tot de aanvullende toekomstige methodes behoren remming van de sodium opname door medicijnen zoals amiloride of een variant met een werkzame structuur van chloride afscheiding, UTP en INS 365 werkzaam door P2Y(2) extra cel receptoren.

De meest recente mogelijkheid is het herstellend vermogen van gentamicin voor mensen met een *stop-mutation* of sildenafil voor DF508 mutaties en het herstellen van de vetzuur balans.

En meer mogelijkheden zijn recent onderzocht. Helaas is de positieve uitwerking die curcumin heeft op muis homozygous voor DF508 niet van toepassing op mensen met CF.

Een recent onderzoek onder volwassenen door dr. Sarah Walters geeft een goed beeld van de huidige situatie in Engeland. De gemiddelde leeftijd van de 1246 deelnemers was 25,5 jaar, 30% had een partner, op de vraag hoe de ziekte in hevigheid werd ingeschat antwoordde 29% met laag, 64% met gemiddeld en 7% met hoog. Een betaalde baan had 47%, terwijl 13% vrijwilligerswerk deed. Gezondheidsproblemen werd door 42% als reden opgegeven voor het niet hebben van een baan en 40% was student. De volgende medische problemen werden genoemd – diabetes 28%, artritis 23%, voorhoofdsholteontsteking 20%, onvruchtbaarheid 19%, leveraandoeningen 14%, terugkerende darmproblemen en allergische longaandoeningen (beiden) 10%. En 58% heeft zich het afgelopen jaar op het werk minder dan twee weken ziek gemeld.

Uit een recent onderzoek van de Engelse CF Vereniging naar de vraag waar patiënten en hun familie zich zorgen over maken bleek:

- Het niveau van de geboden zorg
- Aanwezige faciliteiten en diensten
- Wie is verantwoordelijk voor de geboden zorg
- “Wie doet wat”, wanneer er twee ziekenhuizen worden bezocht
- Te weinig gespecialiseerde medewerkers in kleine klinieken, lokale ziekenhuizen
- Gebrekkige communicatie tussen specialisten onderling
- Onvoldoende toegerust op volwassenen
- Besmettingsgevaar

Jim Littlewood juni 2004

Editor's note: Deel 2, Wat de toekomst brengt, en de conclusie verschijnt in de volgende aflevering van de CFW nieuwsbrief in januari 2005.

De volledige versie van de *Levy lezing* en een complete lijst met verwijzingen is te vinden op onze website: www.cfww.org.

Indien u geen toegang heeft tot internet, kunt u contact opnemen met de uitgever (zie voor het adres pagina 1) onder vermelding van “Levy lezing, terugblik op 40 jaar” en de informatie wordt u per post toegezonden.