



Rückblick auf 40 Jahre (Teil I) **Beruhend auf der ‘Joseph Levy Memorial’ und der ‘Ettore Rossi Medal’ Vorlesung von 2004**

James Littlewood
OBE MD MB ChB FRCP FRCPE FRCPCH DCH
Vorsitzender des CF-
Trusts in Großbritannien

Herr Joseph Levy CBE BEM war 20 Jahre lang Vorsitzender des CF-Forschungstrusts von kurz nach seiner Gründung in 1964 bis 1984. Er und John Panchaud stellten die Weichen für den CF-Forschungstrust und wurden schnell zu Vorläufern für die Mitteleinwerbung.



Professor Ettore Rossi 1915-1999

Professor Ettore Rossi war von 1956 bis zu seiner Pensionierung im Jahre 1985, Professor und Vorsitzender der pädiatrischen Abteilung der Universität Bern in der Schweiz. Er war einer der Hauptfiguren, die an der Entwicklung vieler Bereiche der Pädiatrie in Europa beteiligt waren, einschließlich der zystischen Fibrose.

JAHRZEHNTELANGER FORTSCHRITT

Die Verbesserung der Prognose für Menschen mit CF ist bemerkenswert, angefangen beim Tod im frühen Kindesalter bis hin zu Überlebensraten bis ins mittlere Alter und selbst darüber hinaus. Das jedoch konnte nur durch immer aufwendigere, anspruchsvollere und teurere Behandlungsregimen erreicht werden. Aus diesem Grund ist es angebracht, unsere Bemühungen zu intensivieren, um den grundlegenden Defekt zu verbessern oder gar zu korrigieren und so die kaum zumutbare Belastung heutiger Behandlungsweisen zu erleichtern.

DIE DREISSIGER, VIERZIGER & FÜNFZIGER JAHRE

“Der wesentliche klinische Fortschritt in den fünfziger Jahren war die Erkennung von erhöhtem Salzgehalt im Schweiß bei CF”

Dorothy Andersen, die Pathologin des ‘New York Babies Hospital’ veröffentlichte 1938 die erste übersichtliche Beschreibung der zystischen Fibrose und beschrieb vor allem die charakteristischen Pankreasanomalien – „*Zystische Fibrose des Pankreas und ihre Beziehung zur Zöliakie: eine klinische und pathologische Studie*“. Anfänglich wurde das Wasting und die Thoraxinfektion als sekundär zur

Malabsorption, besonders von Vitamin A, betrachtet, dann wurde CF allerdings bald als generalisierte Erkrankung anerkannt, die rezessiv vererblich ist. Bis zur Mitte der vierziger Jahre gab es keine Antibiotika, bis dann Paul di Sant'Agnese sowohl intramuskuläres Penizillin als auch Penizillin als Aerosol einsetzte, um von CF betroffene Kinder mit „*dramatischen*“ Resultaten zu behandeln, wobei damals das am weitesten verbreitete Pathogen der penizillinempfindliche *Staphylococcus Aureus* war.

Der wesentliche klinische Fortschritt in den fünfziger Jahren war Paul di Sant' Agneses Erkennung von erhöhtem Salzgehalt im Schweiß bei CF als Folge von Salzdepletion bei Kleinkindern mit CF während der New Yorker Hitzewellen Anfang der fünfziger Jahre. Schweißstimulierung durch die Pilocarpin-Iontophorese (Schweißtest) war ein wesentlicher Fortschritt und wird auch heute noch angewandt.

"Es gab Hinweise auf die günstige Auswirkung der Pankreasenzymtherapie"

1958 veröffentlichten Shwachman und Kulczycki ihre klassische Abhandlung über Erfahrungen mit 105 Patienten.. Mit der Verfügbarkeit von weiteren Antibiotika während der fünfziger Jahre, wurden sowohl ihre guten als auch ihre schlechten Wirkungen erkannt. Es gab Hinweise auf die günstige Auswirkung der Pankreasenzymtherapie aber viele Patienten waren trotzdem nicht in der Lage, eine normale Einnahme von Fett zu tolerieren. Physiotherapie und Lagerungsdrainage waren seit langem traditionelle Behandlungsmethoden für CF-Kinder mit Bronchiektase in Großbritannien und wurde von Shwachman für seine Patienten empfohlen.

1957 wurde LeRoy Matthews von CF-Eltern in Cleveland damit beauftragt, ein „umfassendes und prophylaktisches (vorbeugendes) Behandlungsprogramm“ für die Behandlung von CF zu planen und zu initiieren.

DIE SIEBZIGER & ACHZIGER JAHRE

"...Zystische Fibrose – keine so tödliche Krankheit"-

Die beeindruckenden Ergebnisse von LeRoy Matthews umfangreichem Behandlungsprogramm wurden 1964 veröffentlicht und diese Handhabungs- und Behandlungsmethoden bildeten schließlich, ab 1961, die Basis für das Netzwerk der CF-Zentren der CF-Stiftung. In Großbritannien wurden viel versprechende Resultate aus einer britischen Klinik berichtet, und David Lawson war Pionier für die frühzeitige und kontinuierliche Einnahme von Anti-Staphylokokken-Antibiotika. Die ersten CF-Organisationen wurden in den USA (1955), Kanada (1959) und Großbritannien (1964) gegründet. Die 'International Cystic Fibrosis (Mucosviscidosis) Association' (Internationaler Verein für Zystische Fibrose (Mukoviszidose)),– jetzt 'CF Worldwide' (CF-Weltweit) wurde 1965 etabliert. Professionelle Organisationen wurden ebenfalls gegründet, wie zum Beispiel 1960 die 'European Working Group for CF' (Europäische Arbeitsgruppe für CF) – jetzt die Europäische CF-Gesellschaft und 1960 der 'North American CF Club' (Nordamerikanischer CF-Klub), gefolgt von den nordamerikanischen CF-Konferenzen 1986.

Ein zunehmend positives Leitbild wurde 1974 in einem Artikel von Douglas Crozier aus Toronto veranschaulicht – „*Zystische Fibrose – keine so tödliche Krankheit*“ - in welchem er darauf hindeutete, dass *“der Erfolg der Behandlung von einer vollständigen Beurteilung des Patienten sowie von den weiterführenden Versuchen, eine normale Körperfunktion zu erhalten und beizubehalten“*, abhängt. Crozier war der erste, der 1972 von der fettarmen Kost abgesehen hat.

“ eine aggressivere antibiotische Therapie zur Behandlung von chronischer Pseudomonas-aeruginosa-Infektion wurde begonnen ”

Dass die *Status quo*- Methode nicht weiter akzeptiert wurde, ist auch in der Copenhagener CF-Klinik ersichtlich, in der 1976 mit einer aggressiveren antibiotischen Therapie zur Behandlung von chronischer *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektion begonnen und Kohortenisolation praktiziert wurde, bei der Patienten mit *Pseudomonas aeruginosa* von Patienten ohne Infektion getrennt wurden.

“ die neuen säureresistenten Pankreas-Enzyme wurden bald erhältlich ”

Eines der verschiedenen Versuche, Ernährung zu verbessern, bezog sich auf ein Präparat aus Rinderserum Protein-Hydrolysat, Glukosepolymer und mittelkettigen Triglyceriden – der so genannten „Allan-Diät“. Obwohl sich der Zustand von einigen Patienten verbesserte, wurden die ersten der neuen säureresistenten Pankreas-Enzyme bald erhältlich, die den meisten Patienten eine normale Fetteinnahme ermöglichte. Viele Autoren verzeichneten in den sechziger Jahren bis zur Gegenwart abnormale Werte von essenziellen Fettsäuren (EFS), die bei Ersetzen Verbesserungen aufwiesen. Interessanterweise konnte die genau Rolle der essenziellen Fettsäuren bis heute nicht festgestellt werden.

DIE SECHZIGER & SIEBZIGER JAHRE – Wissenschaft

“Diese verschiedenen CF-Faktoren zu isolieren und weiter zu identifizieren, war mit großen Bemühungen verbunden”

Bis Ende der siebziger Jahre konnten drei abnormale “CF-Faktoren” im Serum erkannt werden, deren Vorkommen zu einer Reihe von Untersuchungen und Spekulationen geführt haben – es handelte sich dabei um:

- Den Spock-Faktor, der das Schlagen von Zilien bei Süßwassermuscheln beeinflusste
- Den Mangos-Faktor, der die Resorption von Natrium in Rattenspeichel verhindert
- Den Lieberman-Faktor – ein Lektin, das im CF-Serum vorhanden ist.

Spock berichtete über ziliare Dyskinesie (eingeschränkte Ziliarbewegung), sobald das Serum von Personen mit CF einer Aufbereitung von Süßwassermuscheln zugegeben und unter dem Mikroskop beobachtet wurde. Diese verschiedenen „CF-Faktoren“ zu isolieren und weiter zu identifizieren, war mit großen Bemühungen verbunden, die leider nicht dazu beigetragen haben, das CF-Gen zu lokalisieren oder die ernstzunehmenden pathophysiologischen Effekte des Gens zu erklären.

DIE ACHZIGER JAHRE

“ unsere ersten CF-Begutachtungen schienen sich, als sehr effektiv auf den Gebieten zu erweisen, auf denen die Behandlung verbessert werden konnte ”

Die achtziger Jahre waren ein Jahrzehnt, das durch außergewöhnlichen Fortschritt in der klinischen Betreuung und in der Wissenschaft geprägt war. Die enttäuschenden Ergebnisse einer kleinen ernährungsbezogenen Studie, über die wir in Toronto berichtet haben, war ein ausschlaggebender Faktor für unsere so genannten „**Umfassenden CF-Begutachtungen**“ im St James’s in Leeds. Diese wurden durchgeführt, um andere Gebiete festzustellen, auf denen unsere Behandlung suboptimal waren, und um Verbesserungspotenzial ermitteln zu können – analog zu den Vorschlägen von Crozier. Da unsere ersten Begutachtungen sich als sehr effektiv auf den Gebieten erwiesen, auf denen Behandlungen verbessert werden konnten, haben wir anderen Pädiatern diesen Service für ihre Patienten in unserer Region angeboten (Einwohnerzahl beträgt 3,5 Millionen). Mehr als 600 Kinder und Erwachsene mit CF aus unserer Region und darüber hinaus hatten folglich mindestens eine Umfassende Begutachtung in Leeds. Vorher haben wir die Entwicklung dieses Services in allen Einzelheiten beschrieben. Die ersten 250 Patienten, die in unserem regionalen pädiatrischen CF-Zentrum in Leeds zwischen Mai 1980 und September 1987 empfangen wurden, spiegelten den damaligen Stand der CF-Betreuung in Großbritannien wider und eine wesentliche Unterbehandlung von sowohl Brustkorb als auch Ernährungszustand konnten beobachtet werden. Einfachen Richtlinien folgend, konnten 15 Monate später, bei Folgeuntersuchungen der CF-Patienten, auf vielen Gebieten wesentliche Fortschritte festgestellt werden.

“ der grundlegende Unterschied (in der Behandlung) lag eher im Ausmaß als an der Art. ”

1960 hinterfragte Terrence Gillespie, der Direktor des CF-Zentrums in Halifax, Nova Scotia, warum die Ergebnisse des LeRoy Mathews CF-Zentrums in Cleveland weitaus besser waren, als die in Halifax, da beide Kliniken ähnliche Behandlungen verschrieben. Nachdem er in beiden Örtlichkeiten gearbeitet hatte, kam er zu dem Schluss, dass „der grundlegende Unterschied (in der Behandlung) eher im Ausmaß als an der Behandlung lag. Dr. Matthews hatte ein Konzept entwickelt, bei dem bei jedem Patienten, ungeachtet des klinischen Befundes, mit der vollen Behandlung am Tag der Diagnose begonnen wurde“. Das scheint die wahrscheinlichste Erklärung für diese fortdauernden Unterschiede zwischen den Zentren zu sein, die selbst jetzt noch einen wesentlichen Grund zur Besorgnis darstellen.

“folglich Vorschlag, dass alle Patienten ein gewisses Maß an Kontakt zu einem spezialisierten CF-Zentrum haben sollten”

Ein wichtiges Dokument aus Australien berichtete über bessere Überlebensraten in Victoria als in England und Wales, was dazu führte, dass der Verband der ‘British Paediatric Association UK Working Party on Cystic Fibrosis’ (Britischer Verband für Pädiatrie, Arbeitsgruppe für Zystische Fibrose in Großbritannien) über die Situation in Großbritannien berichtete. Erstaunlicherweise wurde der darauf folgende Vorschlag der Arbeitsgruppe, alle Patienten, so wie auch in Victoria, ein gewisses Maß an Kontakt zu einem spezialisiertem CF-Zentrum haben zu lassen, anfänglich

von dem Britischen Verband für Pädiatrie abgelehnt (Bericht der CF-Arbeitsgruppe in Großbritannien, 1982) aber glücklicherweise von dem CF-Forschungstrust angenommen, der folglich die Ernennung von wichtigen Mitarbeitern in den sich entwickelnden CF-Zentren befürwortete.

In den achtziger Jahren haben wichtige Fortschritte in der klinischen Betreuung stattgefunden. Dazu gehörten die Einführung von Antibiotika in Aerosolform für die Behandlung von chronischer Pseudomonas-Infektion durch Margaret Hodson und der Bericht aus Leeds über die erfolgreiche frühe Ausrottung von Pseudomonas, indem der Einsatz von Colomycin zum Inhalieren wiederbelebt wurde. Erfolgreiche Ausrottung resultierte in einer rückläufigen Verbreitung chronischer *P. Aeruginosa*-Infektionen in Kliniken, in denen das Inhalieren mit Colomycin eingeführt wurde, sodass sie z.B. bei Kindern in Leeds und Copenhagen unter 4% gefallen sind.

Es gab einen früheren, häufigeren und „professionelleren“ Einsatz von einer wachsenden Anzahl an intravenösen Antibiotika für alle Infektionsstadien. Verbesserte Verabreichungssysteme und intravenöse Zugänge, wie zum Beispiel vollständig implantierbare Vorrichtungen für venöse Zugänge wurden entwickelt. EMLA, eine Creme zur örtlichen Betäubung, wurde zum Gebrauch vor Venenpunktur eingeführt (was viele Kinder bestimmt zu einem der wichtigeren Fortschritte des Jahrzehnts zählen würden!). Schmetterlingskanülen, lange Zugänge und konstante intravenöse Infusionspumpen, um IV- Zugänge bei kleinen Kindern über viele Tage bei einer langsamen Tropfgeschwindigkeit beizubehalten, werden jetzt routinemäßig eingesetzt. Die steigende Abhängigkeit von intravenösen Antibiotika und deren häufigeren Gebrauch, resultierten in einem ansteigenden Einsatz von intravenösen Antibiotika für zu Hause, die von auf CF spezialisierten Krankenschwestern überwacht werden.

Für diejenigen, die fortgeschrittenere Stadien ihrer Krankheiten erreicht hatten, kam jetzt 1985 die Herz-Lungen-Transplantation in Frage, danach die ***doppelte Lungentransplantation und seit kurzem Lungentransplantationen von lebenden Spendern.*** Lebertransplantationen und selbst Herz-Lunge-Leber-Transplantationen und Lunge-Leber-Transplantationen wurden bei CF-Patienten erfolgreich eingesetzt.

Während der achtziger Jahre wurden verschiedene neue Vorrichtungen und Techniken für Physiotherapie bei CF beschrieben und bewertet, und eine steigende Anzahl von Personen mit CF konnten von Physiotherapeuten mit Erfahrung in der Behandlung von zystischer Fibrose effektiv behandelt werden.

Durch die Mitwirkung von immer mehr Diätspezialisten verbesserte sich der Ernährungszustand vieler Patienten merklich. Es konnten individuelle Beratungen in der Ermittlung stattfinden, die folglich eine angebrachte Verbesserung der unzureichenden Kalorieneinnahme und Wiederaufnahme einer normalen oder hohen Fetteinnahme durch die Einnahme der neuen säureresistenten Enzyme ***Pancrease und Creon*** mit sich brachten. Zweifellos stellten diese neuen Enzyme eine der wichtigsten Fortschritte in der Behandlungsweise in den achtziger Jahren dar und verbesserte sowohl die Ernährung als auch das Leben vieler Patienten merklich, die früher unter unkontrollierten und stark unfähig machenden Darmsymptomen litten.

“Gegen Ende der achtziger Jahre wurden allmählich Zentren für Erwachsene gegründet, um die zunehmende Anzahl von Erwachsenen mit CF zu versorgen ”

Enterale (Sonden-) Ernährung zuerst durch eine Nasen-Magen-Sonde und dann durch Gastrostomie (Öffnung in den Magen durch die Haut des Abdomens) ermöglichte eine intensive Ernährungsrehabilitation bei denjenigen mit schwerwiegenderen Problemen. Mangel an fettlöslichen Vitaminen wurde durch angemessene Dosen geeigneter ergänzender Präparate identifiziert und korrigiert, die allerdings immer noch heftig debattiert werden. 1989 berichtete Carla Colombo über die nützliche Wirkung einer regulären Behandlung mit Ursodesoxycholsäure, um CF bezogene Lebererkrankungen zu verbessern – die erste spezifische Behandlung für diejenigen mit Leberbefall.

Durch die zunehmende Anzahl und das zunehmende Alter von Personen mit CF in Großbritannien, entstanden pädiatrische CF-Zentren in den meisten großen Städten. Gegen Ende der achtziger Jahre wurden allmählich Zentren für Erwachsene gegründet, um die zunehmende Anzahl von Erwachsenen mit CF zu versorgen.

DIE ACHTZIGER JAHRE - Wissenschaft

Das war das erste wirklich produktive Jahrzehnt hinsichtlich des Verstehens des fundamentalen Defekts. Zuerst wurde eine Abnormalität im Elektrolyttransport (Natriumchlorid) über die Zellmembranen vorgeschlagen. Michael Knowles brachte direkte Belege dafür, indem er Abweichungen im Nasalpotenzial im Vergleich zu Personen mit CF nachwies, und schließlich zeigte Paul Quinton, dass ihre Schweißdrüsen für Chlorid undurchlässig waren. Beeindruckender Fortschritt in nur 3 Jahren!

“1989 wurde das CF-Gen schließlich identifiziert”

Ebenfalls versuchten verschiedene Gruppen in den frühen achtziger Jahren das CF-Gen zu identifizieren, darunter auch die von Bob Williamson am St. Mary Hospital in London, indem sie ‚Rückwärtsgenetik‘ anwendeten, da das Protein nicht bekannt war. Sie beobachteten Familien, in denen mehr als ein Kind betroffen war. 1985 wies Eiberg mit dieser Technik in Kopenhagen eine Verbindung zu dem Enzym Paraoxinase nach. Paraoxinase besteht in zwei Formen, war aber bei 90% aller CF-Geschwister in der gleichen Form anwesend. Im gleichen Jahr wies Lap-Chee Tsui aus Toronto, in einer Reihe von Experimenten mit Maushybriden, einen Marker auf dem 7. Chromosom nach, der sowohl mit Paraoxinase als auch zystischer Fibrose verbunden war. Zwei weitere Marker, die auf Chromosom 7 liegen, waren eng mit CF verbunden. Es handelt sich dabei um die Met-Onkogene, Met H und Met D von Ray White in Salt Lake City und der DNA-Tester pJ3.11 aus Bob Williamsons Labor in London. Diese Ergebnisse wurden in der gleichen ‚Nature‘- Ausgabe am 29. November 1985 veröffentlicht. 1989 wurde das CF-Gen schließlich von Teams identifiziert, die von Lap-Chee Tsui, Francis Collins und Jack Riordan geleitet wurden und Leitfähigkeitsregulator für zystische Fibrose genannt. Bis heute beinhalten die praktischen Vorteile für Patienten und deren Familien.

- Bestätigung der Diagnose,
- Akkurater Trägernachweis,
- Pränatale Diagnose, und

- Verbessertes neonatales Screening.

DIE NEUNZIGER JAHRE

Die Erkennung der Kreuzinfektion zwischen Personen mit zystischer Fibrose stellte ein neues wesentliches Problem dar.

1979 wurde *Pseudomonas* (jetzt *Burkholderia*) *cepacia* und sein Potenzial, sich unter Patienten auszubreiten, und das gefährliche "Cepacial-Syndrom" erstmalig in Nordamerika und später in Großbritannien aufgezeichnet. Die Ernsthaftigkeit und teils tödlichen Eigenschaften der verbundenen Krankheit im Verhältnis zu mit CF infizierten Patienten und seine Neigung, sich unter Patienten auszubreiten, resultierte in radikalen Veränderungen im klinischen Umgang und den sozialen Angewohnheiten von Personen mit CF. Erst kürzlich sind Kreuzinfektionen mit so genannten 'hoch übertragbaren' Stämmen von *Pseudomonas aeruginosa* vermehrt berichtet worden und mittlerweile gibt es viele Berichte über Kreuzinfektion mit *P. aeruginosa* in CF-Zentren. Als Folge dieser Entwicklungen wird es zurzeit empfohlen, dass Personen mit CF ihrem mikrobiologischen Status nach getrennt werden.

Unterstützung für den routinemäßigen Einsatz von prophylaktischen Antistaphylokokken-Antibiotika (Flucloxacillin) bei kleinen Kindern, kam 1994 von einer kontrollierten Studie mit vorqualifizierten Kleinkindern aus East Anglia in Großbritannien. Wegen ihrer entzündungshemmenden Eigenschaften stellte der Gebrauch von Makroliden (Azithromycin) die neue weit verbreitete Behandlung für Patienten mit chronischer *P. Aeruginosa* Infektion dar. Mit ihrem Einsatz wurde begonnen, nachdem ihre heilsame Wirkung in einer Reihe ausgezeichnete klinischer Studien bestätigt wurde.

Rekombinante humane DNase (Pulmozyme) ist ein wichtiges neues Medikament zur Inhalation und ist das erste wirklich effektive Mukolytikum (Expektorans) sogar bei nur leicht betroffenen Patienten. Ein spezielles Tobramycin-Präparat zur Inhalation (TOBI) wurde in den neunziger Jahren erhältlich. Obwohl inhalierte Aminoglycoside (wie zum Beispiel Gentamicin und Tobramycin als IV-Präparate) seit Margaret Hodsons Bericht im Jahre 1981 in Großbritannien weit verbreitet waren, war eine wichtige, gut durchgeführte, kontrollierte Studie, die die heilsame Wirkung dieses speziellen Tobramycin-Präparats zur Inhalation (TOBI) bestätigte, willkommen.

Viele Patienten benötigen eine große Menge an Enzymkapseln, wenn sie ein normales Fett zu sich nehmen, sodass es nicht verwunderlich war, dass Patienten und deren professionelle Ratgeber, die Einführung des neuen „hoch-lipase“ Präparats im Jahre 1992 willkommen hießen. Dennoch wurde 1993 erstmalig in Liverpool eine neue Komplikation beobachtet, die ***fibrosierende Kolonerkrankung*** (Verdicken der Auskleidung des Dickdarms) und daraufhin in anderen Städten Großbritanniens und den Vereinigten Staaten. Es wurde angenommen, dass diese Erkrankung mit den sehr hohen Enzymdosen, die von einigen Patienten eingenommen wurden, in Zusammenhang stand. Studien in Großbritannien und den USA bestätigten einen Zusammenhang zwischen sehr hohen Lipasedosen, die durch die neuen Enzyme

erreicht wurden, sich aber bezüglich der Rolle der Kopolymerbeschichtung einiger Präparate in einigen Personen unterschieden.

Andere neue Probleme sind mit zunehmendem Alter der Personen mit CF aufgetreten, darunter auch die Entstehung von Diabetes, Lebererkrankungen und Osteoporose. Schwangerschaft und Fertilität sind mit einigen damit in Zusammenhang stehenden wichtigen Managementproblemen immer häufiger geworden.

DIE NEUNZIGER JAHRE -Wissenschaft

Nach der Identifizierung des CF-Gens im Jahre 1989 wurde der Defekt bald in kultivierten Laborzellen korrigiert. Bis 1992 wurden drei CF-Mausmodelle produziert, was für die weitere Forschung in der Funktion des CFTRs und Gentransfers unbedingt notwendig war.

Es zeigte sich, dass der Gendefekt den Salztransport in die Zellen und aus den Zellen beeinflusste, was in einem reduzierten Chloridtransport aus den Zellen heraus und einer übermäßigen Natriumretention resultierte. In normalen Zellen reguliert CFTR diese Funktion aber in Personen mit CF ist das Gen nicht in der Lage, diese Aufgabe richtig auszuüben, sodass der Wassergehalt in der Atemwegssekretion verringert wird. Dieser Zustand führt zu einer Verdickung des Schleims, was wiederum den Schleimtransport und die Expektoration nachteilig beeinflusst und die Neigung zu Infektionen erhöht, die dazu tendieren chronisch zu werden.

Anfänge in der Gentherapie

“...es wird immer noch angenommen, dass erfolgreiche Gensatztherapie innerhalb 5 bis 10 Jahren zur Realität wird”

1993 wurde von dem ersten erfolgreichen indirekten adenoviralen Gentransfer bei einem Mann mit zystischer Fibrose berichtet. Anschließend wurden über Nasenstudien berichtet, bei denen virale Träger (Viren, die das korrigierte Gen in die Zellen der CF-Patienten transportieren) eingesetzt wurden, die keinen Beleg für einen wesentlichen Gentransfer erbracht haben, außer bei hohen Dosen, die Inflammationen hervorgerufen haben. Wiederholte Anwendungen führten zu verstärkter Inflammation und Antikörperbildung. Drei Studien aus Großbritannien, die sich auf Anwendungen in der Nase beziehen, benutzten Liposome als Träger; eine weitere bezog sich auf wiederholte nasale Anwendungen und die neueste, von der ‚Royal Brompton‘ in London, bezog sich auf den Transfer auf Nase und Lungen. Obwohl der Fortschritt definitiv langsamer war als zunächst erwartet wurde, wird immer noch angenommen, dass erfolgreiche Gensatztherapie innerhalb 5 bis 10 Jahren zur Realität wird. Gentherapie und die Recherche nach geeigneteren Trägern hat mittlerweile hohe Priorität in der Forschung des CF-Trusts in Großbritannien und vielen anderen.

Eine alternative Strategie zur Gentherapie ist die Verbesserung der CFTR-Funktion durch andere Mittel und über eine Reihe von Medikamenten werden Nachforschungen angestellt und sind eine vielversprechende Alternative oder ein ergänzendes Verfahren zur Behandlung. Verbesserter CFTR-Handel mit einer gesteigerten CFTR-Funktion des Nasenepithels von Personen mit DF508, wurde mit oralem Natrium 4-Phenylbutyrat (4-PBA) erreicht; andere Möglichkeiten sind unter

anderem Genstein und CPX. Zu weiteren potenziellen Strategien zählen die Inhibition der Natriumabsorption durch Medikamente, wie zum Beispiel Amilorid oder seine aktiveren analogen Aktivatoren der Chloridsekretion, wie UTP und INS 365, die über P2Y(2) extrazelluläre Rezeptoren transportiert werden.

Neuere Möglichkeiten bieten der korrektive Effekt von Gentamicin in Personen mit Stoppmutation, von Sildenafil auf DF508 Mutationen und der Korrektur des Fettsäureungleichgewichts. Andere Möglichkeiten sind vor kurzem überprüft worden. Leider konnte der positive Effekt von Curcumin auf für DF508 homozygotische Mäuse nicht für Personen mit CF bestätigt werden.

Eine neue Studie von Erwachsenen mit CF, die von Dr. Sarah Walters durchgeführt wurde, ergab einen Überblick auf die jetzige Situation in Großbritannien. Das durchschnittliche Alter von 1246 Antwortenden war 25,5 Jahre, davon hatten 30% einen Partner, die Selbsteinschätzung der Krankheit war mild in 29%, gemäßigt in 64% und stark in 7%, 47% waren in bezahlenden Jobs eingestellt und 13% als Freiwillige. Gesundheitliche Probleme wurden bei 42% als Grund für Arbeitslosigkeit angesehen und 40% waren Studenten. Sie berichteten über die folgenden gesundheitlichen Probleme – Diabetes 20%, Arthritis 23%, Sinusitis 20%, Unfruchtbarkeit 19%, Leberprobleme 14%, wiederkehrende Darmprobleme und allergische bronchopulmonale Aspergillose (10% in beiden Fällen), 58% fehlten weniger als 2 Wochen wegen Krankheit im vorangegangenen Jahr.

Eine neue Studie des CF-Trusts in Großbritannien zeigte, dass Patienten und deren Familien Bedenken haben zu:

- Dem Standard der Betreuung, den sie erhalten,
- Einrichtungen und Leistungen, die zur Verfügung stehen,
- der Person, die letztendlich für ihre Pflege zuständig ist,
- “wer macht was”, wenn die Pflege zwischen zwei Krankenhäusern geteilt wird,
- Mangel an Fachpersonal in kleineren Kliniken der örtlichen Krankenhäuser,
- dürftiger Verständigung zwischen Fachpersonal,
- inadäquater Versorgung für Erwachsene und
- Kreuzinfektion betreffenden Themen.

Jim Littlewood Juni 2004

Anmerkungen des Herausgebers: *Teil II, Was die Zukunft mit sich bringt und die Fortsetzung, wird in der nächsten Ausgabe des CFW-Newsletter im Januar 2005, zu lesen sein.*

Die vollständige Levy-Vorlesung und Liste mit Referenzen sind auf unserer Website zu finden: www.cfw.org.