



Rückblick auf 40 Jahre: Die Zukunftsaussichten für CF (Teil II)

Beruhend auf die 'Joseph Levy Memorial' und der 'Ettore Rossi Medal'-Vorlesung von 2004

James Littlewood

OBE MD MB ChB FRCP FRCPE FRCPCH DCH

Vorsitzender des britischen CF-Trusts

Joseph Levy CBE BEM war 20 Jahre lang Vorsitzender des CF-Forschungstrusts – von kurz nach dessen Gründung im Jahr 1964 bis ins Jahr 1984. Er und John Panchaud stellten die Weichen für den CF-Forschungstrust und wurden schnell zu Vorreitern in der Mittelbeschaffung.



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. Er war eine der Hauptfiguren, die an der Entwicklung vieler Bereiche der Pädiatrie in Europa beteiligt waren, einschließlich der cystischen Fibrose.

FORTSCHRITTE WÄHREND DER VERGANGENEN JAHRZEHNTE

Die Verbesserung der Prognose für Menschen mit CF ist bemerkenswert. Wo vor einigen Jahrzehnten die Patienten meist im frühen Kindesalter starben, überleben sie heute bis ins mittlere Alter und sogar darüber hinaus. Dies konnte jedoch nur durch immer aufwändigere, anspruchsvollere und kostspieligere Behandlungsmethoden erreicht werden. Daher ist es angebracht, unsere Bemühungen zu intensivieren, um den Basisdefekt zu verbessern oder gar zu korrigieren, und so die kaum zumutbare Belastung heutiger Behandlungsweisen zu erleichtern.

Dieser zweite Teil der Levy-Vorlesung betrachtet den gegenwärtigen Stand des Forschungsaufwandes und die Zukunftsperspektiven dieser Krankheit.

WAS DIE ZUNKUNFT BRINGT

Die Frühdiagnose in den ersten Wochen durch neonatales CF-Screening, frühe fachkundige Beratung, Unterstützung und Beobachtung durch ein CF-Spezialistenteam, sowie eine frühe, angemessene Behandlung von Atemwegsinfektionen und Malabsorption sind mittlerweile gang und gäbe und sollten (was leider nicht immer der Fall ist) jetzt und in Zukunft allen Menschen mit CF zur Verfügung stehen.

Es ist wahrscheinlich, dass sowohl die derzeitige symptomatische Behandlung des Brustkorbs, sowie ernährungsbedingter Probleme weiterhin verbessert werden und mehr Menschen zur Verfügung stehen werden, was die Gesundheits- und Überlebensrate steigern wird. Die Mitarbeiter spezialisierter CF-Zentren werden effizienter pflegerisch tätig sein können. Festgeschriebene Behandlungsprotokolle werden die Regel sein.

Erwartete Verbesserungen

Neonatales Screening vor dem Auftreten von Lungenschädigungen oder ernsthafter Unterernährung sollte die Aussichten für viele Menschen weiterhin verbessern. Es wird wahrscheinlich mehr spezifische pharmakologische Behandlungsmethoden geben, die vermutlich von den momentanen Veränderungen abhängen, was wiederum die Aussichten für viele Patienten verbessern wird. Es ist wahrscheinlich, dass die derzeitigen aufwändigen und zeitintensiven Behandlungsmethoden durch eine Verzögerung chronischer pulmonaler Infektionen vereinfacht werden und dadurch die benötigten Therapie-Einheiten verringert werden. Darüber hinaus werden die heute angewendeten Behandlungsmethoden wahrscheinlich durch folgende Entwicklungen vereinfacht:

- leistungsfähigere Vernebler und Inhalatoren,
- Inhalationsmedikamente werden eher in Pulverform als flüssig verabreicht,
- Unterstützung durch physiotherapeutische Techniken,
- Durch länger wirkende Medikamente können die Dosen herabgesetzt werden (einmal statt dreimal täglich, wie am Beispiel des intravenös verabreichten Mittels Tobramycin deutlich wird).

Außerdem wird es immer wichtiger, die Unterstützung von psychosozialen Strategien zu verbessern. Die Versorgung mit Spenderorganen wird weiterhin ein Problem darstellen. Die Situation wird sich aber verbessern, da alle in Frage kommenden Spenderorgane genutzt werden.

Die Mitarbeiter in spezialisierten CF-Zentren können besser mit den Schwierigkeiten, die bei der Pflege auftreten, umgehen. Außerdem können sie besser auf die Probleme eingehen, die zunehmend dadurch entstehen, dass es immer mehr erwachsene CF-Patienten gibt. Diabetes, Lebererkrankungen, Osteoporose, Schwangerschaft und Unfruchtbarkeit, sowie komplexe psychosoziale Probleme werden an Bedeutung gewinnen, da auch die Zahl der erwachsenen Patienten weiterhin zunimmt.

“...durch gute Hygiene, Segregation und eine optimale, frühe antibiotische Eradikation, können und werden chronische Infektionen bei einem Großteil der Kinder zunehmend vermieden oder verzögert werden“

CF-Referenzlabore, wie sie bereits in Großbritannien, den USA und einigen anderen Ländern existieren, werden immer wichtiger für die Erkennung, Beobachtung und Betreuung neuer Infektionen. Es ist offensichtlich, dass bei früher Diagnose und Behandlung, guter Ernährung, guter Hygiene, Segregation und optimaler früher antibiotischer Eradikationsbehandlung chronische Infektionen bei einem Großteil der Kinder zunehmend vermieden oder verzögert werden können und werden. Natürlich müssen Hygiene- und Segregationsrichtlinien durch häufige mikrobiologische Beobachtung gemäß den Empfehlungen der CF-Foundation, des britischen CF-Trusts und anderer Organisationen von Patienten, Familien, Fachleuten und allen, die mit der CF-Pflege zu tun haben, mit zunehmendem Nachdruck durchgesetzt werden.

“... In East Anglia, einer Region in Großbritannien, in der es neonatales Screening schon seit über 20 Jahren gibt, wurde bereits ein Rückgang der CF-Erkrankungen bei Neugeborenen verzeichnet“

Die Untersuchung, ob Verwandte das Gen tragen, Präimplantationsdiagnostik, antenatales (vorgeburtliches) und neonatales Screening sollen und werden wahrscheinlich auch auf Anfrage zur Verfügung stehen. Es ist schwierig, vorauszusagen, welchen Einfluß diese Maßnahmen letztendlich auf die Anzahl der CF-Erkrankungen haben wird. In East Anglia, einer Region in Großbritannien, in der es neonatales Screening wahrscheinlich aufgrund des zunehmenden Bewusstseins bezüglich Cystischer Fibrose, schon seit über 20 Jahren gibt, wurde bereits ein Rückgang der CF-Erkrankungen bei Neugeborenen verzeichnet. In Leeds, wo neonatales Screening seit 1975 zur Routine gehört, fiel das Auftreten der CF von einer in 2220 Geburten zwischen 1975 und 1985 auf eine in 4307 Geburten zwischen 1996 und 2002.

“... Es wird zunehmend die Aufgabe der nationalen CF-Organisationen sein, diese Ungleichmäßigkeiten bekannt zu machen und zu bekämpfen“

Die persistenten Ungleichmäßigkeiten bei der Pflege, die in der Vergangenheit so deutlich offen gelegt wurden und doch immer noch so offensichtlich bestehen, wie sie von den CF-Registrierstellen in Nordamerika, Großbritannien und anderen Ländern aufgedeckt wurden, sind absolut unakzeptabel. In Zukunft werden Konsenstreffen stattfinden und Veröffentlichungen gemacht werden, die die besten zur Verfügung stehenden Behandlungsmethoden zusammenfassen und jedem zugänglich machen und es wird zur Routine werden dass durchgeführte Behandlungen erfasst und die Ergebnisse zugänglich gemacht werden. Es wird zunehmend die Aufgabe der nationalen CF-Organisationen sein, diese Ungleichmäßigkeiten bekannt zu machen und zu bekämpfen. Expertengruppen müssen Pflegestandards definieren und die Durchführung dieser Standards durch regelmäßige Akkreditierung (wie bereits in den USA der Fall ist) sicherstellen. Das sollte idealerweise in Zusammenarbeit mit der Regierung oder geeigneten Finanzbehörden geschehen.

Es ist sehr teuer, die bestmöglichen Behandlungsmethoden für CF zur Verfügung zu stellen und das wird wahrscheinlich auch so bleiben. Finanzierungsprobleme sind in vielen Ländern eine große Hürde bei der Erreichung optimaler Pflege. Es ist schwierig vorherzusagen, ob sich diese Situation in Zukunft verbessern wird.

“... Professionelle psychologische Hilfe ist eine große Unterstützung für Familien und Patienten, um mit der Vielzahl ihrer unterschiedlichen Probleme fertig zu werden.“

Auch wenn CF-Patienten jetzt eine bessere Prognose haben, bleibt die Tatsache, ein Familienmitglied mit dieser Krankheit zu haben, für Eltern, Geschwister und andere Verwandte trotzdem ein Umstand, der ihr Leben grundlegend ändert. Die meisten in der CF-Pflege beschäftigten Fachkräfte nehmen dies wahr und verhalten sich sehr mitfühlend gegenüber den Patienten und leisten eine Arbeit auf hohem Niveau. Es ist ausgesprochen wichtig, dass es bei der Behandlung von CF nicht zur Fließbandabfertigung kommt, wie es im Gesundheitssystem Großbritanniens leider oft der Fall ist, sondern dass die Mitarbeiter in CF-Zentren, besonders die Führungskräfte, weiterhin ansprechbar sind, wenn Hilfe benötigt wird. Professionelle psychologische Hilfe ist eine große Unterstützung für Familien und Patienten, um mit der Vielzahl ihrer unterschiedlichen Probleme fertig zu werden.

Die Möglichkeit, den Basisdefekt anstelle der Sekundäreffekte zu behandeln

Es ist gut, dass es zunehmende Bemühungen gibt, eine Behandlung (“Heilung”) zu entwickeln, die eventuell den Basisdefekt reparieren kann, sei es nun durch Genersetzung, Medikamente oder andere Möglichkeiten. Es ist sehr wahrscheinlich, dass innerhalb der nächsten 5 bis 10 Jahre, oder sogar erheblich früher entweder Genersetzung oder pharmakologische Behandlung oder beides (wahrscheinlich abhängig von den jeweiligen Veränderungen der Patienten) die gestörten physio-chemischen Bedingungen innerhalb der CF-Atemwege erfolgreich normalisieren oder bedeutend verbessern werden, so dass der Respirationstrakt sehr viel weniger behandelt werden muss oder sogar keine weitere Behandlung nötig ist.

“...Daher wurde beschlossen, die drei Forschungsgruppen zu bitten, zusammenzuarbeiten. Es wurde ihnen eine Finanzierung für fünf Jahre zugesichert, um die Kontinuität und Zusammenarbeit zu unterstützen“

In Großbritannien gibt es glücklicherweise in London, Oxford und Edinburgh drei der weltweit führenden CF-Forschungsteams, die im Bereich Gentherapie tätig sind. Wir sind uns dessen bewusst, dass sich die Forschung in den USA hauptsächlich auf pharmakologische Behandlungsansätze konzentriert. Daher wurde beschlossen, diese drei Forschungsgruppen zu bitten, dass sie zusammenarbeiten. Es wurde Ihnen eine Finanzierung für fünf Jahre zugesichert, um die Kontinuität und Zusammenarbeit zu unterstützen, damit so innerhalb dieser fünf Jahre ein Präparat bis zu Phase III der klinischen Tests am Menschen entwickelt werden kann. Die Vorsitzende des britischen CF-Trusts, Rosie Barnes, schlug das Konzept des britischen CF-Gentherapie Konsortiums (UKGTC) im Jahr 1999 vor. Es war ein wichtiger Aspekt, eine regelmäßige Finanzierung und Sicherheit zu gewährleisten, um hoch qualifizierte Wissenschaftler halten zu können.

“...Die gesamte komplexe Maschinerie für die Durchführung eines großen klinischen Tests an CF-Patienten steht bereit.“

Eine willkommene Großinitiative wurde 1998 von der amerikanischen CF-Foundation durchgeführt. Dabei kam ein Programm zur Therapeutik-Entwicklung zum Tragen, dass dafür eingesetzt wurde, die Zeit zu halbieren, in der neue Medikamente zum Patienten kommen und dabei die Kosten zu reduzieren. Die zu testenden Medikamente waren solche, die das Programm zum Medikamenten-Screening festgelegt hatte oder solche, die durch andere Verfahren festgelegt wurden und von denen einige bereits lizenziert sind und in anderen Bereichen eingesetzt werden. Die gesamte komplexe Maschinerie für die Durchführung eines großen klinischen Tests an CF-Patienten steht bereit. Es besteht ein speziell ausgebildetes Netzwerk von CF-Pflegezentren, das vom Kinderkrankenhaus und dem Regional Medical Centre in Seattle aus koordiniert wird. Diese Initiative stammt vom CFF und soll die Zusammenarbeit zwischen den Kliniken, Labors und der Industrie fördern. Dies ist ein großer Vorteil bei der Einführung neuer Behandlungsmethoden.

Als Teil der CFF-Initiative wird High Throughput Screening eingesetzt, das wahrscheinlich aktive Verbindungen feststellt, die dann so schnell wie möglich für Tests bei CF-Patienten eingesetzt werden. Eine automatisierte Methode zur Analyse potentieller Aktivität ermittelt unter vielen tausend getesteten schon eine geringe Anzahl potentiell aktiver Verbindungen.

FAZIT

“... Es hat noch nie zuvor mehr Hoffnung auf eine fortschrittliche Entwicklung in der CF-Pflege gegeben als heute“

Ich habe mich bemüht, einige der vielen Aspekte der Geschichte der CF abzudecken, wie sie von einem allgemein praktizierenden Kinderarzt gesehen werden, der sich ursprünglich auf andere Bereiche konzentriert hat, mit der Zeit aber immer mehr in die CF-Pflege einbezogen wurde und in letzter Zeit eng mit dem britischen CF-Trust zusammengearbeitet hat. Ich habe versucht, das in der Vergangenheit Gelernte, wie die absolut zentrale Rolle der CF-Spezialzentren und die Vorteile wissenschaftlicher Zusammenarbeit zu unterstreichen und darüber nachzudenken, wie die Entwicklungen in Zukunft weiterlaufen werden.

Ich bedanke mich bei allen Freunden und Kollegen, die zu zahlreich waren, um sie hier aufzuzählen, die im Laufe der Jahre zur Entwicklung des Leeds Regional CF Service beigetragen haben und jetzt daran weiter arbeiten. In den letzten Jahren seit meiner Pensionierung vom Leeds Centre war es mir eine große Freude, mit Rosie Barnes und ihren Mitarbeitern beim britischen CF-Trust zu arbeiten. Nicht zuletzt bedanken wir uns bei den hunderten von Patienten und Eltern, die im Laufe der Jahre eine solche Inspiration und ein solches Vorbild waren und die ohne zu klagen an unzähligen klinischen Tests und Forschungsstudien teilgenommen haben.

Es hat noch nie zuvor mehr Hoffnung auf eine fortschrittliche Entwicklung in der CF-Pflege gegeben als heute. Während die Forschung und Verbesserung von Diagnose und Behandlung, sowie die Versorgung der Patienten in allen Krankheitsstadien die höchste Priorität ist und natürlich auch weiterhin bleibt, ist überdeutlich, dass mit dem bis zum heutigen Tage erlangten Wissen und Fortschritt die gemeinsame Anstrengung unternommen werden muss, den Basisdefekt zu ändern, beeinflussen, behandeln oder sogar heilen zu können, nun da dies alles klar festgestellt wurde. Der Fortschritt kommt sowohl im Gegensatz als auch im pharmakologischen Bereich in Schwung und ich bezweifle nicht, dass es für dieses Treffen eine ermutigende und Optimismus verbreitende Nachricht geben wird.

Ich fühle mich sehr geehrt, diese beiden Preise zu erhalten und danke der Familie Levy, CF Worldwide und der European CF Society aus ganzem Herzen.

Anmerkungen des Herausgebers:

Hier finden Sie zusätzliche Informationen zu den Medikamenten, die in klinischen Studien untersucht wurden: www.cfww.org/pub/edition_3/CFW_Article_Update_CFF.asp

Teil I der Levy-Vorlesung, Rückblick auf 40 Jahre, wurde in der letzten Ausgabe des CFW-Newsletters veröffentlicht.

Die komplette Levy-Vorlesung und die vollständige Referenzliste finden Sie auf unserer Webseite: www.cfww.org