

## Was läuft an der Front?

### Aktuelle Entwicklungen

In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich nicht nur die Lebenserwartung der Patienten mit cystischer Fibrose (CF), sondern auch ihre Lebensqualität deutlich verbessert. Diese eindrücklichen Veränderungen haben verschiedene Gründe, die nicht nur durch effektivere Medikamente erklärbar sind, sondern auch durch eine verbesserte Ernährungssituation und eine spezialisierte Betreuung durch CF-Teams in kleineren und grösseren CF-Zentren.

Das möglichst frühzeitige Erkennen von Problemen, wie zum Beispiel die Besiedelung der Atemwege mit *Pseudomonas aeruginosa* ist immer mehr in den Fokus geraten. Entsprechend wurde und wird immer noch in vielen Studien untersucht, mit welchen Methoden wir effektiv bereits kleine Veränderungen oder eine frühe Infektion erkennen können, um frühzeitig und rasch effiziente Therapien einleiten zu können.

Immer noch greifen wir dennoch zu spät ein. Was verstehe ich, mit «zu spät Eingreifen». Ich meine damit, dass wir zwar die Folgen der CF-Erkrankungen immer früher erkennen und immer effektiver behandeln können, aber es sind immer noch die Folgen und nicht die Ursachen, die wir anpacken. In dem wir «erst» die Krankheitsmanifestationen angehen, betreiben wir in anderen Worten «Symptomtherapie». Unser Ziel ist es und muss es sein, präventive Therapieformen zu entwickeln, die es uns erlauben, die Grundlagen der Krankheit zu behandeln und so die Entwicklung von Schäden, die im Verlauf zu den Symptomen und zum Fortlauf der Krankheit führen, zu verhindern. In der Presse konnte man in den letz-

ten Jahren immer wieder Mitteilungen lesen, man hätte eine Therapie für CF gefunden – Sie erinnern sich vielleicht an den Artikel im «Stern» über das Curry-Gewürz Kurkuma.

### Doch was läuft aktuell an der Forschungsfront? Können wir in den nächsten Jahren mit neuen Medikamenten rechnen?

Durch die immer detaillierteren Kenntnisse der Grundlagen der CF, der Abläufe und Mechanismen, die vom Gendefekt zu den Krankheitsmanifestationen führen, kann man heute mit speziellen Methoden nach neuen Wirkstoffen suchen, die in der Therapie eingesetzt werden könnten. Dies ist zum Beispiel das High-throughput screening. Unter der Verwendung von Analyseautomaten wird dabei eine grosse Zahl von Wirkstoffen geprüft und dann wie mit immer feineren Rechen die Spreu vom Weizen getrennt. Diese neuen Wirkstoffe greifen an verschiedenen Stellen an und die meisten haben das Ziel, den gestörten Salzhauhalt der Zellen zu verbessern oder bestenfalls zu normalisieren.

Es sind heutzutage über 1500 verschiedene Mutationen (Erbgutveränderungen) bekannt, die zu einer CF führen. Dabei können fünf verschiedene Klassen von Mutationen unterschieden werden. Sie unterscheiden sich in der Ausprägung der Störung des CFTR-Proteins. Dieses Eiweiss bildet den Kanal für den Salzaustausch an der Oberfläche der Zellen, zum Beispiel der Schleimhautzellen der Atemwege, genauer den Kanal für Chlorid-Ionen (d.h. einen Teil des Natrium-Chlorids, also Kochsalz). Bei einer dieser Klassen von Mutationen wird das durch die Genveränderung nicht richtig geformte CFTR-Protein durch



die zellinterne Qualitätskontrolle, einer Art Polizei, aus dem Verkehr gezogen und vernichtet. Mit so genannten «Korrektoren» kann versucht werden, mutationsbedingte Fehler bei der Produktion des CFTR-Eiweiss in der Zelle zu reparieren. Bei anderen Klassen von Mutationen wird das CFTR-Protein zwar gebildet, es funktioniert aber nicht genügend, das heisst, die Chloridionen-Transportfähigkeit ist stark reduziert. Durch Einsatz sog. «Potentioren» soll die Funktion des CFTR-Proteins wiederhergestellt oder verbessert werden.

Die Firma Vertex Pharmaceutical in den USA hat einen Wirkstoff mit dem Code VX-770 entwickelt. Dieser Wirkstoff soll als «Potentiator» die Funktion des CFTR bis um 50% erhöhen können. Aktuell ist eine Studie im Abschluss, welche die Wirkung und Sicherheit bei 20 CF-Patienten untersucht (also eine so genannte Phase II Studie). Die Resultate sind recht beeindruckend. Die Lungenfunktion konnte bis zu 10% verbessert werden und es konnte eine klare Verbesserung des Schweisstests während der 14-tägigen Therapie nachgewiesen werden. Allerdings hat man vorerst nur eine Gruppe von Patienten mit einer ganz spezifischen Mutation untersucht (G551D).

Die Firma Actelion in Allschwil in der Schweiz untersucht aktuell eine andere Wirkstoffkomponente, das Miglustat. Diese ist ein «Korrektor», der die Funktion des CFTR bei Patienten mit der Mutation DeltaF508 korrigieren soll. Durch Miglustat soll der Magnesium-Gehalt in der Zelle erhöht werden. Dadurch kann sich

offenbar das CFTR-Protein normal falten. Dadurch entgeht es der Zellpolizei und kann an die Zelloberfläche gelangen und dort funktionieren. Dieser Wirkstoff wird aktuell im Rahmen auch in einer Phase II-Studie bei 25 Patienten auf seine Wirksamkeit hin geprüft. Die Resultate dieser Studie werden Ende 2008 erwartet.

Bei einer Gruppe von Mutationen kann praktisch gar kein CFTR-Protein gebildet werden. Eine dem Antibiotikum Gentamycin ähnliche Substanz, das PTC124, erlaubt der Zelle, ein annähernd normal geformtes CFTR-Eiweiss zu bilden. Jetzt im August 2008 wurden Resultate einer israelischen Studie im renommierten Journal «Lancet» publiziert. In dieser Studie wurden insgesamt 23 erwachsene Patienten, alle mit einer schweren Form der CF, über 14 Tage mit diesem neuen Wirkstoff behandelt. Es konnten eine deutliche Verbesserung des Salztransports wie auch Verbesserungen in der Lungenfunktion gezeigt werden. Bisher waren in den klinischen Studien die Effekte dieser Therapie sehr unterschiedlich ausgeprägt.

Am weitesten fortgeschritten in der klinischen Entwicklung scheint das Medikament Denufosol. Dieser Wirkstoff wird durch die Firma Inspire Pharmaceutical aus den USA hergestellt und untersucht. Der Wirkstoff dockt an den so genannten P2Y2-Rezeptor an der Zelloberfläche an und aktiviert so einen Ersatz-Kanal für Chlorid-Ionen auf der Zelle. Dadurch kann der Salzhaushalt trotz der fehlenden CFTR-Eiweiss-Funktion verbessert werden. Dies führt zu einer besseren Schleimförderung. Im Gegensatz zu den bisher vorgestellten Wirkstoffen wird das Denufosol inhaliert. Die ersten Studien zeigten eine gute Wirkung mit Verbesserung der Lungenfunktion und dass eine dreimal tägliche Inhalation sicher ist. Seit Juli 2006 läuft eine grosse Studie mit dem Na-

men: «TIGER» (Transport of Ions to Generate Epithelial Rehydration). Der Abschluss der Studie wird im Laufe dieses Jahres erwartet. Patienten berichten über extrem unterschiedliche Erfolge: von keiner Wirkung bis zu sehr stark gestiegenen Lungenfunktionen.

Ein anderer Wirkstoff, der diesen Salzkanal aktivieren kann, ist Moli1901. Moli1901 wurde ursprünglich als Antibiotikum entwickelt und man hat erst später herausgefunden dass dieser Wirkstoff auch Salzkanaäle aktivieren kann. Eine erste Studie bei Patienten mit CF konnte zeigen, dass die Salz-Ionenleitfähigkeit in der Nasenschleimhaut verbessert werden konnte. Erwachsene CF-Patienten zeigten eine deutliche Verbesserung ihrer Lungenfunktion während einer 28-tägigen Therapie mit Moli1901. Weitere, bereits laufende Studien sollen nun zeigen, ob dieser Wirkstoff sich als Therapieoption für CF-Patienten wirklich eignet.

## Wo steht die Gen-Therapie?

Bei der Gentherapie wird versucht, die normale Erbinformation mittels eines gesunden CFTR-Gens in die Atemwegzellen hineinzubringen und so die Produktion von funktionierendem CFTR-Protein zu ermöglichen. Im Labor konnten Zellen von CF-Patienten erfolgreich dazu gebracht werden, ein normales CFTR-Eiweiss zu produzieren, indem «gesundes» Genmaterial in diese Zellen eingebracht (transferiert) wurde. Im realen Leben gibt es aber noch grosse Probleme zu bewältigen. Die Idee ist zum Beispiel, diese an Viren angehängten gesunden Gene zu inhalieren. Die Atemwegsschleimhaut weist aber eine Serie von sehr effizienten Abwehrfunktionen auf, welche das Hineinbringen dieser Gene in die Zellen massiv behindern. Diese Abwehrfunktionen haben sich über Millionen von Jahren entwickelt, um die In-

vasion von Erregern, wie zum Beispiel Viren, in die Lunge zu verhindern. Eine zusätzliche Barriere bildet das dicke Sekret auf der Oberfläche der Atemwegzellen, welches das Eindringen der «Gentransporter», die sogenannten Vektoren in die Zellen noch weiter erschwert. Das Durchbrechen dieser Abwehrfunktionen ist denn auch die grösste und bisher nicht zufriedenstellend gelöste Herausforderung. Zwei klinische Studien sind abgeschlossen worden. Die erste sollte vor allem die Sicherheit der Gentherapie erforschen. Was auch gelang, es zeigte sich gleichzeitig und erfreulicherweise bei den Patienten eine Verbesserung der Lungenfunktion. In einer zweiten, grösseren Studie konnte ebenfalls die Sicherheit der Therapie gezeigt werden, allerdings konnte keine Verbesserung der Lungenfunktion erzielt werden.

In Grossbritannien haben sich drei Hochschulen zu einem Forschungs-Konsortium zusammengeschlossen. Dieses «UK Gene Therapy Consortium» ist die wichtigste Forschungsgruppe für die weitere Erforschung und Etablierung der Gentherapie für die CF. Seit dem August 2007 werden Patienten in eine grosse klinische Studie eingeschlossen, bei der über 100 Patienten mittels Gen-Therapie behandelt werden sollen. Die Daten dieser Studie sind bis 2010 zu erwarten.

Eine andere, viel diskutierte Therapieoption ist die Stammzelltherapie. Stammzellen sind junge, unreife Zellen, die das Potenzial haben, sich in verschiedene Zellen zu entwickeln, so zum Beispiel zu Atemwegsschleimhautzellen. Das Ziel ist es, diese Stammzellen zu züchten und ihnen ein gesundes CFTR-Gen einzusetzen. Man stellt sich vor, diese Zellen den Patienten dann wieder in das Blut zu geben (transfundieren), in der Hoffnung, dass die Zellen in die Atemwege einwandern und sich dort einnisten. Man stellt sich vor, dass falls genügend dieser Zellen sich



in den Atemwegen festsetzen würden, diese die Produktion von Zellen mit normaler CFTR-Funktion ankurbeln und so die CF heilen. Gewisse Versuche bei Tieren haben interessante Ergebnisse produziert. Die Stammzellforschung steckt im Bereich der CF aber noch in den Kinderschuhen. Es wird noch Jahre dauern, bis eine klinische Anwendung denkbar wird.

### Was wird in naher Zukunft kommen?

Die Firma Novartis hat ein Tobramycin-Trockenpulver (TIB) entwickelt, welches viel einfacher und schneller inhaliert werden kann, als zum Beispiel das TOBI®. Eine grosse Wirksamkeitsstudie (die letzte Phase vor der Zulassung) läuft noch bis im Juli 2009. Gleichzeitig ist auch ein Colistin-Trockenpulver in Erprobung. Für ein neues inhalierbares Antibiotikum, das Aztreonam lysate (AZLI®), welches vor allem bei Patienten mit gegen TOBI resistenten Pseudomonas-Bakterien eingesetzt wird, laufen bereits die Zulassungsanträge bei der Europäischen Zulassungsbehörde und eine grosse Vergleichsstudie (TOBI® gegen AZLI®) wird demnächst gestartet.

Die australische Firma Pharmaxis hat ein Medikament zur Schleimförderung entwickelt. Dies ist ein so genannter Alkohol-Zucker, das Mannitol. Es wirkt ähnlich wie konzentrierte Kochsalzlösung, indem es auf dem Weg der Osmose Wasser aus der Zelle in das Sekret «saugt» und so den Schleim verdünnt. In Australien, Neuseeland, Grossbritannien, Irland, Deutschland läuft eine Doppelblind-Studie über je 6

Monate. In diese Studie wurden bis am 18. August dieses Jahres insgesamt 325 Patienten eingeschlossen. Die ersten Daten werden wir bis Mitte 2009 zu sehen bekommen.

Es laufen also viele Studien an allen «Fronten» und die Erfolgsmittelungen mehren sich erfreulich. In den nächsten Jahren werden wir uns aber weiterhin mit den mehr symptomorientierten Therapien, die die Folgen der CF behandeln, «begnügen» müssen. Allerdings stehen auch hier einige neue Medikamente und Therapieoptionen vor der Zulassung. Einige Therapieansätze, die die Basisproblematik der CF angehen, sind sehr erfolgsversprechend, es wird aber noch einige Jahre brauchen, bis sie klinisch anwendbar werden.

**Dr. med. Alexander Möller**  
Leiter Fachbereich Pneumologie  
Kinderspital Zürich