



CF und Inhalation:

Vortrag von Dr. Alexander Möller

Zerstörte Lungen sind das Hauptproblem der meisten CF-Betroffenen. Die Inhalation von Medikamenten stellt einen wirksamen und effizienten Weg dar, Lungenschäden vorzubeugen und zu bekämpfen, weil die Medikamente in hoher Konzentration genau dorthin gelangen, wo sie gebraucht werden, ohne dass der restliche Körper damit überschwemmt wird. Der/die Betroffene muss dadurch weniger Nebenwirkungen in Kauf nehmen.

Den Erfolg der Inhalation beeinflussen einerseits das Inhalationsgerät und die Formulierung des Medikaments (Tröpfchengröße, physisch-chemische Eigenschaften), andererseits die Atemmuster, die Anatomie, der Fortschritt der Krankheit und die Kooperation des Patienten. Letztere ist von eminenter Bedeutung. So nimmt zum Beispiel ein ruhig atmendes Kind 30-40 Mal mehr Wirkstoffe in ihre Lungen auf, als ein schreiendes.

Je weiter fortgeschritten die Krankheit ist, und je entzündeter die Atemwege sind, desto schwieriger wird es für den/die Betroffene/n, eine wirksame Menge des Medikaments bis in die Lungen zu inhalieren und dort breit zu verteilen. Denn die durch die CF hochviskösen Atemwegssekrete sind der Therapie abträglich, weil Substanzen im Schleim bestimmte Medikamente, wie zum Beispiel Aminoglykosid-Antibiotika, inaktivieren. Zudem schützen sich die Bakterien bei chronischen Infektionen durch die Bildung eines Biofilms, durch den die Wirkstoffe nur schlecht diffundieren können. So ist zum Beispiel im Falle des Wirkstoffs Tobramycin eine enorm hohe Konzentration (25fache minimale hemmende Konzentration) nötig, um die Bakterien im Sputum eines/r CF-Betroffenen effizient abzutöten.

Die Inhalationstherapie bietet verschiedene Optionen bei der Wahl der Medikamente, die jeweils an verschiedenen Punkten der Kette von Ursachen und Folgen der CF ansetzen.

Die Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung beispielsweise führt zu einer Anreicherung der durch CF verminderten periziliären Flüssigkeitsschicht. Dies führt zu einer Verbesserung der Schleimhautreinigung und somit zu weniger Entzündungen und Infektionen. In zwei aktuellen Studien erwiesen sich die Lungenfunktionswerte über 48 Wochen als stabilisiert, und Infektkrisen waren seltener.

Eine andere Option, die weiter hinten in der Ursachen- und Folgenkette der Krankheit ansetzt, ist die Inhalation von bronchienerweiternden Medikamenten, zum Beispiel Ventolin®. Das einige Stunden lang wirksame Ventolin® wird von den meisten Betroffenen verwendet und bringt fast immer eine Symptomverbesserung mit sich. Langwirksame bronchienerweiternde Medikamente, allerdings recht hoch dosiert, haben bei einigen Betroffenen eine Optimierung der Lungenfunktion erwirkt. Die Medikamente scheinen eine zusätzlich entzündungshemmende Wirkung zu haben, und man diskutiert gar einen positiven Effekt auf das bei CF defekte Enzym CFTR.

Eine Verbesserung der Schleimhautreinigung kann auch durch Verdünnen des Schleims selbst erreicht werden. Das DNA-schneidende Medikament Pulmozyme® hat in einigen Studien die Lungenfunktion verbessert oder zu mindest stabilisiert. Seine Wirkung scheint jedoch mit der Dauer der Therapie abzunehmen.

Für die schleimverdünnende Therapie stellt sich auch die Frage, ob die Inhalation vor oder nach der Physiotherapie, welche bekanntlich vermehrtes Abhusten des Schleims ermöglicht, durchgeführt werden soll. Gemittelt über alle Kinder einer Studie war kein wesentlicher Unterschied zu erkennen. Bei Kindern mit Pseudomonas-Besiedelung aber hat *nach* der Physiotherapie inhaliertes Pulmozyme® einen besseren Effekt erzielt.

Im Vergleich mit der oben erwähnten Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung, scheint Pulmozyme® nach dreimonatiger Behandlung betreffend Lungenfunktion überlegen zu sein.

Eine dritte Option stellt inhaliertes Kortison dar, welches direkt die starken zellulären Entzündungen bekämpft, die CF-Betroffene aufweisen.. Auch wenn weltweit sehr viele Patienten mit Kortison inhalieren sind die Daten zum Nutzen der Kortison-Inhalation nicht überzeugend. Dies kann einerseits an einer Inaktivierung des Medikaments im Schleim oder andererseits an einer generell zu tiefen Dosierung liegen.

Antibiotika sind unumgänglich in der Behandlung von CF-Betroffenen. Antibiotika töten die Bakterien ab und bekämpfen daher direkt die Infektionen. Man versucht so, den Teufelskreis von Infektionen und Entzündungen zu durchbrechen. Durch das Inhalieren der Antibiotika TOBI® oder Colistin®, die beide gegen Pseudomonas-Bakterien eingesetzt werden, können sehr hohe Antibiotikakonzentrationen am Wirkungsort der Lunge erreicht werden, im Falle von TOBI® wird ein mehr als 25 fache minimale hemmende Konzentration von Tobramycin im Sputum erreicht. Aufgrund seiner mittleren Halbwertszeit von nur circa zwei Stunden, nimmt jedoch die Tobramycin-Konzentration im Sputum nach sechs bis acht Stunden soweit ab, dass weiteres Bakterienwachstum nicht mehr effektiv vermindert werden kann. Diesen Nachteil kann man aber mit zweimaligem Inhalieren pro Tag aufheben. Allgemein werden Inhalationsantibiotika sehr gut vertragen und haben nur wenig Einfluss auf den Rest des Körpers. Colistin® erfreut sich einer guten Situation betreffend Bakterienresistenzen, während zu TOBI® mehr Daten existieren und ein besserer Effekt auf die Lungenfunktion nachgewiesen wurde als bei Colistin®. Um also die bestmögliche Wirkung zu erzielen und einer Resistenzbildung gegen TOBI® vorzubeugen, werden heute in der Praxis oft die beiden Antibiotika im Wechsel inhaliert.

Für die Zukunft beschäftigt sich die Forschung stark mit Wegen zur Behebung des Gendefektes. Leider wurden die großen, in die Gentherapie gesteckten Hoffnungen bis heute enttäuscht. Um das defekte Gen durch ein funktionelles zu ersetzen, muss letzteres in die Zellen transferiert werden. Als „Transportmittel“ hierfür werden bisher Adenoviren oder Liposome benutzt. Der für den Organismus an sich schädliche Adenovirus schafft es aber nur schwer, die Schleimschicht zu durchqueren und wird außerdem vom Organismus bekämpft. Bei den Liposomen bleibt der grosse Erfolgsdurchbruch bis anhin unerreicht, jedoch sind weitere Studien im Gange.

Es wird auch versucht, die periziliäre Flüssigkeitsschicht durch die Aktivierung von alternativen Ionenkanälen nebst demjenigen, der durch den Proteinddefekt blockiert ist, zu verdünnen. Zusätzliche Ionen in der Flüssigkeitsschicht machen diese dünnflüssiger, erlauben den Zilien (Flimmerhärchen) ein freieres Schlagen und tragen so zur besseren Schleimhautreinigung bei. P2Y2-Agonisten scheinen den gewünschten Effekt zu

produzieren. Das aussichtsreichste Produkt dieser Klasse, Denufusol®, zeigt in laufenden klinischen Studien, dass es den Zilienschlag verbessert, die Lungenfunktion erhöht und zudem gut toleriert wird.

Auch setzt man Hoffnung in die Inhalation von Antioxidantien, weil sie Entzündungen vorbeugen. Glutathion, das für verschiedene Entgiftungsprozesse bereits eingesetzt wird, konnte inhaliert aber noch nicht die gewünschte Wirkung zeigen.

Fortlaufend weiterentwickelte Inhalationsgeräte werden für die Effizienz der Inhalation, wie auch für die Lebensqualität der Betroffenen weiterhin eine große Rolle spielen. Verschiedene neue Optionen drängen auf den Markt. Allen voran der e-Flow®rapid der Firma Pari in Deutschland, der eine hohe Effizienz und Geschwindigkeit aufweist. Aber es sind bei diesem Gerät noch viele Fragen offen, so dass eine Anschaffung eines solchen Geräts gut überlegt und klinisch indiziert sein muss.

Auch wenn der ganz grosse Durchbruch, neue therapeutische Möglichkeiten, das grundlegende Problem der cystischen Fibrose, den Gendefekt und seine unmittelbaren Auswirkungen anzugehen, noch nicht geschafft ist, zeigt sich, dass die klassischen Therapien sehr effektiv sind. Viele dieser Therapien, die wir seit Jahren anwenden, wurden betreffend ihrer Effektivität im letzten und um laufenden Jahr erneut überprüft. Die Resultate dieser Untersuchungen sind erfreulich und zeigen uns, dass wir auf dem richtigen Weg sind.

Dr. med. Alexander Möller
Oberarzt Pneumologie und allgemeine Pädiatrie
Universitäts-Kinderkliniken Zürich