

# Neue Ansätze in der Mukoviszidose-Therapie

## Fortschritte in der Forschung an der Uni-Kinderklinik

Von Hermann Lindemann

Die Mukoviszidose (Zystische Fibrose) ist eine relativ häufige angeborene Stoffwechselerkrankung, die mit der Produktion zähen Schleims in lebenswichtigen Drüsen einhergeht. Die Behandlung ist bislang ausschließlich symptomatisch, sehr zeitaufwendig und wenig befriedigend. Nur ein Drittel der Patienten erreicht das Erwachsenenalter. Mehrere Ansätze zu einer kausalen Therapie deuten sich inzwischen an. Realisierbar ist bisher nur der Einsatz einer Natrium-blockierenden Substanz (Amilorid), durch die für begrenzte Zeit Wasser im Schleim der Atemwege zurückgehalten und der Schleim verflüssigt wird. Zur klinischen Wirksamkeit dieser Substanz, die als Medikament für Nierenkranke schon lange bekannt und im Handel ist, liegen jetzt erste ermutigende Erfahrungen vor. Ein Durchbruch in der Mukoviszidose-Therapie erscheint nicht ausgeschlossen.

Die Mukoviszidose (lateinisch: *mucus* = Schleim, *viscidus* = zäh, klebrig) ist eine der häufigsten Erbkrankheiten. Infolge des Rückstaus zähen Sekrets in den Ausführungsgängen vieler wichtiger Drüsen kommt es zu einer fortschreitenden Funktionsstörung an zahlreichen Organen (Abb. 1), die mit einer Gangerweiterung und Organverödung einhergeht, so daß auch die Bezeichnung „Zystische Fibrose“ (abgekürzt CF) gebräuchlich geworden ist. Bereits in der frühen Kindheit können schwere Krankheitserscheinungen auftreten. Die mittlere Lebenserwartung beträgt derzeit 14 Jahre; etwa ein Drittel der Patienten erreicht das Erwachsenenalter.

Die lebensbedrohende Gefährdung geht vor allem von den Schleimdrüsen der Bronchien aus, die einen abnorm zähen Schleim produzieren. Dieser führt zu einer Verstopfung der Atemwege, zu immer wiederkehrenden Infek-

tionen und zu fortschreitendem Verlust von Lungengewebe. Die Folgen sind Atemnot, Sauerstoffmangel und Herzmuskelschaden. Eine andere wichtige Krankheitsmanifestation der Mukoviszidose ist die Beteiligung der Bauchspeicheldrüse und der Gallenwege. Sie führt zur Beeinträchtigung der Verdauung von Fett- und Eiweißbestandteilen in der Nahrung sowie zu einer Störung der Vitaminversorgung des Körpers.

### Vererbung und Häufigkeit

Der Erbgang bei der Mukoviszidose ist autosomal rezessiv, d.h. gehen zwei Erbträger eine Verbindung ein, so ist theoretisch damit zu rechnen, daß jedes vierte Kind an Mukoviszidose erkrankt; 50 Prozent der Kinder sind – wie die Eltern – Merkmalsträger, aber gesund (Abb. 2).

5 Prozent unserer Bevölkerung (etwa drei Millionen) sind Merkmalsträger. In Mitteleuropa kommt auf etwa 3000 Geburten ein an Mukoviszidose erkranktes Kind. In Gießen werden z.Z. rund 80 „Muko“-Patienten aus dem Einzugsgebiet der Klinik und 30 weitere Patienten aus dem gesamten Bundesgebiet versorgt.

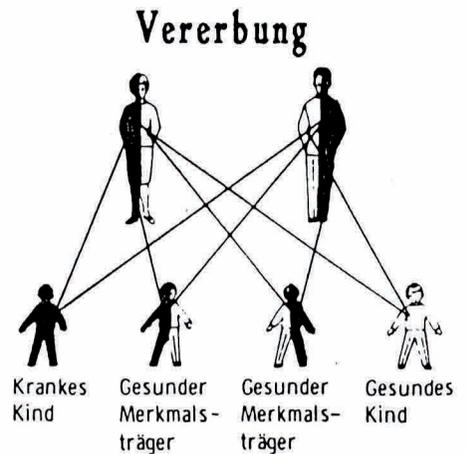


Abb. 2. Erbgang bei der Mukoviszidose (autosomal rezessiv); Statistisch betrachtet erkrankt jedes vierte Kind von Partnern, die beide Merkmalsträger sind; 50 Prozent der Kinder sind Merkmalsträger, aber gesund; 25 Prozent der Kinder haben eine gesunde Erbmasse.

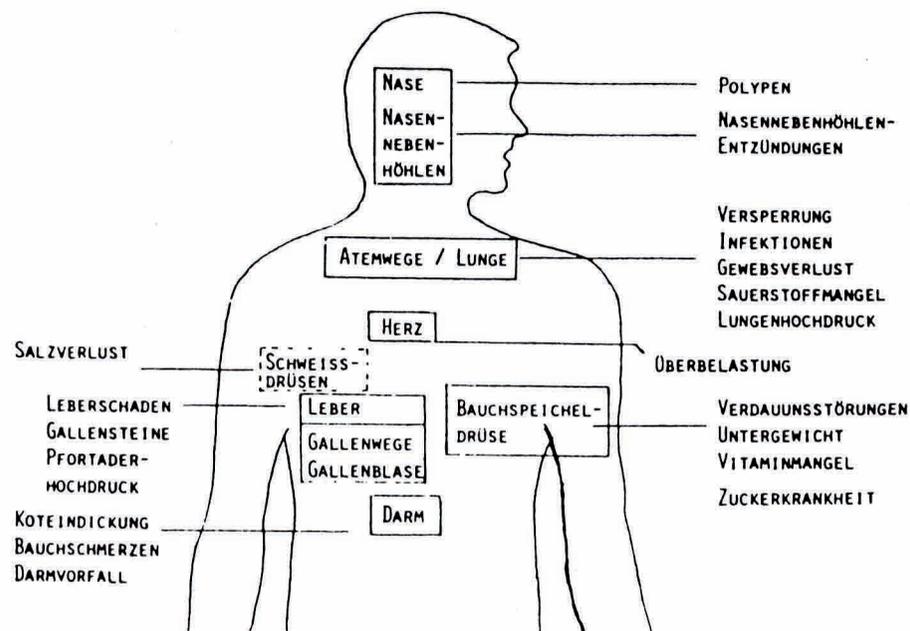


Abb. 1. Bei der Mukoviszidose (Zystische Fibrose = CF) in Mitleidenschaft gezogene Organe.

### Krankheitszeichen

Ein einzelnes Leitsymptom der Mukoviszidose gibt es nicht. Wichtige Hinweise sind:

- Verdauungsstörungen trotz guten Appetits
- häufiger Stuhlgang (fettglänzend, fauliger Geruch, dünnbreiige Konsistenz)
- Wachstumsverzögerung
- Untergewicht
- quälender Husten
- häufige Lungenentzündungen
- Atemnot
- starker Salzgehalt des Schweißes.

Husten und Auswurf legen den Verdacht auf eine Infektionskrankheit nahe. Es handelt sich jedoch nicht um eine ansteckende Krankheit.

### Konventionelle Behandlung der Mukoviszidose

Eine Möglichkeit der Heilung besteht noch nicht, obwohl die eigentliche Ursache der Mu-

koviszidose – ein Gendefekt – seit 1989 bekannt ist.

Die Mukoviszidose erfordert daher eine lebenslange medikamentöse Behandlung mit

- Antibiotika
- Verdauungsenzymen und Vitaminen, falls nötig auch mit Gallensäuren
- schleimlösenden Medikamenten
- regelmäßiger Inhalationsbehandlung zur Atemwegserweiterung und -befeuchtung
- spezieller Atemtherapie und krankengymnastischer Behandlung zur Schleimentfernung
- Sauerstofflangzeittherapie (möglichst zwölf Stunden pro Tag) bei fortgeschrittenem Krankheitsgeschehen.

In Ausnahmefällen ist bei zunehmender Beeinträchtigung der Patienten die beidseitige Lungentransplantation zu erwägen.

### Forschungsprojekte in Gießen

Die Mukoviszidose-Forschung gehört – obwohl sie fast ausschließlich auf eine Finanzierung durch Drittmittel angewiesen ist – seit langem zu den Schwerpunkten der Gießener Universitäts-Kinderklinik. Internationales Renommee genießen die Bemühungen um die Sauerstofflangzeittherapie, die Verbesserung bzw. Entwicklung von Selbsthilfe-Techniken zur Schleimentfernung, die den Patienten von der Hilfe anderer Personen bei der Physiotherapie weitgehend unabhängig macht, und die Erprobung eines neuartigen Medikamentes zur Verflüssigung des Schleims in den Atemwegen (Amilorid).

### Basisdefekt und Amilorid-Inhalationstherapie

Als basale Störung der Mukoviszidose, die durch den Gendefekt verursacht wird, wird heute eine Beeinträchtigung des Ionentransports angesehen. Normalerweise kommt es im menschlichen Organismus zu einem weitgehenden Konzentrationsausgleich von Elektrolyten, so daß im allgemeinen nur ein geringes Spannungsgefälle zwischen Zelläußerem und Zellinnerem besteht. Bei der Mukoviszidose ist nun vorrangig eine Hemmung des Chlor-Ionentransports in Richtung zum Zelläußeren nachgewiesen. Da Chlor negativ geladen ist, resultiert daraus eine erhöhte (negative) Spannungsdifferenz, die meßbar ist. Durch inhalative Verabreichung positiv geladener Ionen kann vorübergehend das Spannungsgefälle gesenkt, das heißt normalisiert werden. Noch eleganter und länger anhaltend geschieht dies durch Substanzen wie **Amilorid**, die das Abfließen vorhandener Elektrolyte, z.B. Natrium (Na<sup>+</sup>), und damit auch der Wassermoleküle in die Zelle blockieren können (Abb. 3 und 4).

Die erwähnte Ionentransportstörung hat an den Zellen der Bronchialschleimhaut zur Folge, daß dem Bronchialschleim Natrium, Chlor und Wasser verlorengehen und der Schleim sehr zäh wird. Dementsprechend läßt sich durch Natrium-Blocker für eine begrenzte Zeit eine Normalisierung der Situation und – unter Umgehung des basalen Defekts – eine wirksame Schleimverflüssigung erzielen (Abb. 4).

Bislang fehlte es an einer geeigneten Methode zur Objektivierung der Wirkung derartiger Substanzen an einzelnen Patienten, so daß beispielsweise auch der negative oder positive Einfluß anderer vom Patienten täglich einge-

nommener Medikamente auf den geschilderten Mechanismus nicht zu beurteilen war.

Nach langen Voruntersuchungen gelang vor einiger Zeit im eigenen Labor eine wesentliche methodische Verbesserung: Es ist jetzt möglich, auf schmerzfreie Weise das erwähnte Spannungsgefälle zwischen Zellinnerem und Zelläußerem zu messen, so daß nun Verlaufsbeobachtungen über einen längeren Zeitraum möglich sind (s. Abb. 4).

### Klinische Erfahrung mit Amilorid

Vorbedingung für die breite klinische Anwendung eines Medikamentes sind gute praktische Erfahrungen. An der günstigen *Kurzzeitwirkung* des Amilorids gibt es – auch nach Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen – keinen Zweifel. Die *Langzeitwirkung* wurde bisher erst in einer zwölf Monate dauernden Untersuchung in den USA an 14 erwachsenen Mukoviszidose-Patienten nachgewiesen. Weder Arzt noch Patient waren vorher darüber informiert, ob physiologische Kochsalzlösung oder Amiloridlösung inhaliert wurde („Doppelblindstudie“). Nach Abschluß der Studie ließ sich folgendes Fazit ziehen: Bei Muko-Patienten, die kein Amilorid inhalierten und auch auf die sonstige Therapie verzichteten, war ein durchschnittlicher Verlust des maximal für die Atmung zugänglichen Atemvolumens („Vitalkapazität“) zu beobachten, der doppelt so hoch lag wie bei Patienten, die viermal täglich Amilorid inhaliert hatten.

In einer eigenen offenen Studie, bei der sich Arzt und Patienten bzw. Angehörige unter Abwägung von erhofftem Nutzen und möglichem Risiko zur Amiloridbehandlung ent-

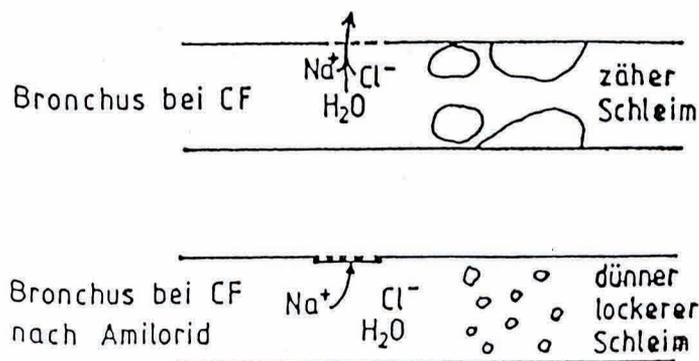


Abb. 3. Wirkungsweise des Amilorids in den Atemwegen: Es hemmt den Verlust von Natrium (und somit auch von Chlor und Wasser) und bewirkt auf diesem Wege eine Verflüssigung des abnorm zähen Schleims des „Muko“-Patienten. Infolgedessen kann der Schleim einfacher abgehustet und durch Physiotherapie leichter aus den Atemwegen entfernt werden.

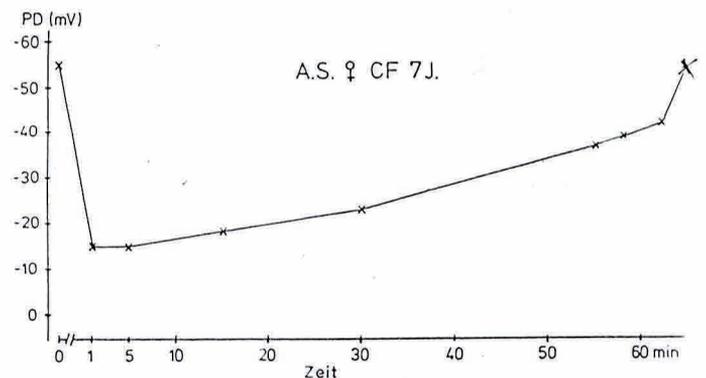


Abb. 4. (Vorübergehende) Normalisierung des erhöhten Spannungsgefälles zwischen Zelläußerem und Zellinnerem („Potentialdifferenz“ = PD) an der Nasenschleimhaut einer siebenjährigen Muko-Patientin im Anschluß an die inhalative Verabreichung einer 0,03prozentigen Amiloridlösung. Nach etwa 65 Minuten ist die krankheitstypische Ausgangssituation wieder erreicht.

schlossen, wobei die sonstige Therapie beibehalten wurde, fanden sich folgende Ergebnisse:

1. Bei einer Gruppe von 16 Patienten mit leichter bis schwerer Lungenbeteiligung im Alter von sieben bis 30 Jahren war nach sechsmonatiger Anwendung ein mittlerer Volumengewinn von knapp acht Prozent der Ausgangswerte zu verzeichnen.
2. Bei sieben dieser Patienten, die die Amilorid-Inhalation weitere sechs Monate lang durchführten, betrug der durchschnittliche Volumengewinn ca. elf Prozent.
3. Ein Patient (28 Jahre), der die Amiloridtherapie 18 Monate lang beibehielt, erzielte einen Volumengewinn von mehr als 25 Prozent (Abb. 5).

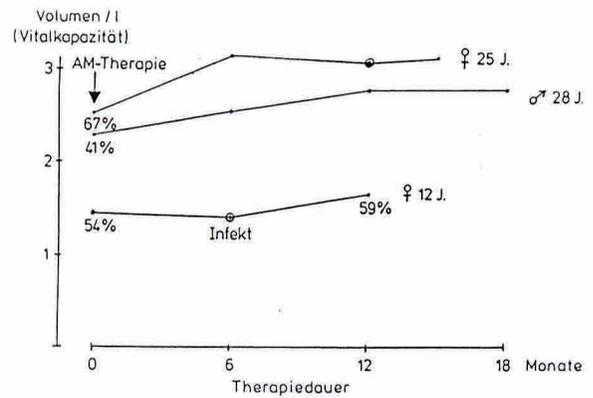


Abb. 5. Einfluß einer Langzeittherapie mit Amilorid (AM-Therapie) auf das Volumen, das nach tiefer Ausatmung maximal eingeatmet werden kann (Vitalkapazität), bei drei Patienten mit Mukoviszidose. Die Zahlen mit Prozentangabe weisen auf das Ausmaß der Abweichung vom altersentsprechenden „Normalwert“ hin und lassen somit Rückschlüsse auf den Schweregrad der Krankheit zu. Der anfängliche Volumengewinn bleibt offenbar langfristig bestehen. Bei Infektphasen (o) kommt es zu einer vorübergehenden Verschlechterung.

Diese Ergebnisse lassen ebenso wie die in Abbildung 5 dargestellten Beispiele hoffen, daß der Volumengewinn anhaltend bestehenbleibt und nur bei Infektionen vorübergehend verringert wird.

Die subjektive Beurteilung von bisher 34 Muko-Patienten, welche die Amiloridtherapie begannen, sind in Tabelle I zusammengestellt.

*Tabelle I: Die subjektive Beurteilung der Amilorid-Inhalationstherapie durch insgesamt 34 Mukoviszidose-Patienten*

Besserung	21/30
keine Änderung	9/30
Ablehnung	4/34

Vier Patienten lehnten die längerfristige Amiloridtherapie ab, drei davon wegen hartnäckigen Hustenreizes; ein Patient, noch ganztätig berufstätig, fühlte sich dem zusätzlichen Zeitaufwand (von etwa drei mal 15 Minuten) nicht gewachsen.

**Insgesamt sind die bisherigen Resultate als ermutigend zu betrachten, zumal bislang keine unerwünschten Wirkungen bezüglich der Elektrolyte im Blut und der Nierenfunktion festzustellen waren. Eine abschließende Beurteilung ist erst dann möglich, wenn eine kürzlich begonnene multizentrische Studie, an der sieben Mukoviszidose-Ambulanzen aus Deutschland und Österreich beteiligt sind, abgeschlossen ist.**

Sollte sich der bisherige positive Eindruck bestätigen, so wäre langfristig der Einsatz von Amilorid vom frühen Säuglingsalter an anzustreben, damit das verhängnisvolle Krankheitsgeschehen in den Atemwegen von Anfang an unterbunden wird.

Derzeit konzentrieren sich unsere Bemühungen ferner darauf, Amilorid-ähnliche Substanzen zu finden, die eine längere Wirkungsdauer

entfalten und dennoch in möglichst geringem Umfang vom menschlichen Organismus aufgenommen werden. Die Wirkungsdauer, die mit der zur Zeit angewendeten 0,03prozentigen Amiloridlösung erreicht wird, beträgt nur 60 bis 70 Minuten (vgl. Abb. 3). Dies erscheint selbst dann unzureichend, wenn man einen gewissen „Schornsteineffekt“ einkalkuliert, d.h. daß davon auszugehen ist, daß die gründliche Entfernung von Schleim sich für eine begrenzte Zeit günstig auswirkt, obgleich das Medikament selbst nicht mehr wirksam ist.

## Andere Ansätze zur kausalen Therapie

Weitere Ansätze zu einer auf den basalen Defekt ausgerichteten Behandlung sind weltweit Gegenstand intensiver Forschung:

1. Da die entscheidende Störung des Ionentransports vorrangig auf einer Fehlfunktion der Chlorid-Kanäle beruht, müßte der therapeutische Angriffspunkt direkt an dieser Stelle ansetzen und nicht, wie es bei Amilorid der Fall ist, am Natrium-Transport. Ziel ist es somit, die Chlorid-Kanäle, die beim Muko-Patienten zwar vorhanden sind, aber nicht funktionieren, funktionsstüchtig zu machen.
2. Eine ebenfalls vielversprechende Möglichkeit ist die Identifizierung und ggf. therapeutische Nutzung des Eiweißkörpers, der als Botenstoff die Fehlinformation des defekten Gens weitergibt. Damit ließen sich nicht nur Störungen in den Atemwegen, sondern auch in anderen Organen beheben.
3. Die Gentherapie, d.h. die Korrektur des Gendefekts an mukoviszidosekranken Zellen, ist im Labor mit Hilfe von Viren als Überträger bereits gelungen. Die Übertragung eines solchen Laborversuchs auf den Menschen wird aber enorme, bisher unübersehbare Probleme mit sich bringen. Zudem wird die Gentherapie dadurch er-

schwert, daß bei der Mukoviszidose nicht eine einheitliche genetische Störung vorliegt, sondern inzwischen über 90 Varianten bekannt sind. In die Gentherapie sollten dementsprechend nicht zu große Hoffnungen gesetzt werden.

Klinische Bedeutung hat bislang aber nur die Amilorid-Therapie, die als erster Schritt zur kausalen Therapie zu betrachten ist. Sollten sich die bisherigen positiven Erfahrungen in der erwähnten multizentrischen Studie bestätigen, so könnte man tatsächlich von einem Durchbruch in der Mukoviszidose-Therapie sprechen.

### Zum Autor:

**Prof. Dr. Hermann Lindemann** leitet seit 1985 den von ihm aufgebauten „Selbständigen Funktionsbereich für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie“ am Zentrum für Kinderheilkunde der Justus-Liebig-Universität Gießen. Im Anschluß an ein Philologie-Studium mit den Fächern Latein, Sport und Philosophie wandte er sich 1967 dem Medizinstudium zu. Nach Promotion und Assistenzarztzeit konzentrierte er sich auf die Physiologie der Atmung sowie die Pathomechanismen und die Therapie chronischer Atemwegserkrankungen. Viele seiner Forschungsprojekte wurden von der Stiftung Volkswagenwerk und der DFG unterstützt. Seine Arbeiten brachten ihm 1986 einen Ruf an die Universität Berlin, 1989 einen Ruf an die Universität Mainz ein. Beide Berufungen lehnte er ab. In den letzten Jahren legte er den wissenschaftlichen Schwerpunkt auf die Mukoviszidose. Seit Mai 1991 ist er Präsident der „Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose“.

