



## Neues aus medizinischen Fachzeitschriften

Informationen für Patienten, Eltern und CF-Interessierte

### Liebe Leserin, lieber Leser

#### In eigener Sache

Sie haben wahrscheinlich bemerkt, dass der CF-Focus ein neues Logo bekommen hat. Dieses Logo steht für die Unterbrechung des Teufelskreises aus Sekretstau, Infektionen und chronischer Entzündung der Atemwege durch DNase (Dornase alfa).

Ihr Hoffmann-La Roche Team

Heute möchten wir Ihnen wieder einige neue Erkenntnisse zur Mukoviszidose darstellen, wie sie kürzlich in medizinischen Fachzeitschriften veröffentlicht worden sind.

*Pseudomonas*-Bakterien lassen sich bei den meisten Mukoviszidose-Patienten in den Atemwegen nachweisen. Sie wachsen nicht vereinzelt im Schleim, sondern sie bilden riesige Ansammlungen von Bakterien aus, so genannte Mikrokolonien und Biofilme. Welche Rolle die weißen Blutkörperchen dabei spielen, und welchen Effekt man mit DNase I erzielen kann, beschreibt ein Beitrag in diesem CF-Focus.

### Inhalt

- |   |   |
|---|---|
| Neues Antibiotikum gegen multi-resistente Bakterien in der Testphase                              | 1 |
| Lungenfunktionsergebnisse im Vergleich zu anderen Mukoviszidosepatienten                          | 2 |
| Weißer Blutkörperchen und DNase beeinflussen die Biofilm-Bildung von <i>Pseudomonas</i> Bakterien | 3 |
| Einmal täglich Tobramycin ist genauso wirksam wie dreimal täglich                                 | 4 |

Antibiotika sind besonders wichtige Medikamente bei Mukoviszidose. Allerdings können Krankheitserreger mit der Zeit unempfindlich gegen bestimmte Antibiotika werden und Resistenzen entwickeln. Daher bleibt es wichtig, neue Antibiotika zu entwickeln. In diesem CF-Focus geht es um ein neues, auch für Mukoviszidose-Patienten interessantes Antibiotikum, Doripenem, das allerdings in Europa noch nicht zur Behandlung zugelassen ist.

Gegen *P. aeruginosa* wird sehr häufig das Antibiotikum Tobramycin verwendet. Für eine intravenöse Behandlung wurde das Medikament üblicherweise dreimal am Tag in achtstündigen Abständen verabreicht. Mindestens genauso gut ist die einmal tägliche Anwendung, wie eine neue Studie aus England zeigt. Dies würde auch die häusliche i.v.-Therapie vereinfachen.

Die Qualität der Mukoviszidose-Behandlung hat entscheidenden Einfluss auf die Gesundheit der Betroffenen. Zwischen »guten« und »schlechten« CF-Ambulanzen in den USA fand man mittlere Unterschiede von 20% des Soll für den Lungenfunktionswert FEV<sub>1</sub>. Außerdem kann es für den Arzt wichtig sein, den Messwert eines einzelnen Betroffenen im Vergleich zu anderen gleichaltrigen Mukoviszidose-Patienten zu bewerten. Diesen Abgleich mit CF-Referenzwerten ermöglicht eine Analyse aus dem US-amerikanischen Mukoviszidose-Register.

Wir hoffen, dass Ihnen die Auswahl gefällt, und wünschen Ihnen viel Freude beim Lesen!

Ihre  
Professor Dr. med. Gratianna Steinkamp,  
Hannover,  
und das Hoffmann-La Roche Team

### NEUES ANTIBIOTIKUM GEGEN MULTIRESISTENTE BAKTERIEN IN DER TESTPHASE

#### Hintergrund

Bei den meisten Menschen mit Mukoviszidose werden die Atemwege früher oder später mit *Pseudomonas aeruginosa* besiedelt, einem Bakterium, das sich dauerhaft in der Lunge ansiedeln kann. Dann ist es erforderlich, die Keime mit Antibiotika zurückzudrängen. Viele Mukoviszidosepatienten werden daher regelmäßig mit Antibiotika wie Tobramycin oder Ceftazidim behandelt, zwei Substanzen aus verschiedenen Antibiotika-Klassen (Aminoglykosid und Cephalosporin). Bakterien können sich so verändern, dass sie auf vorher wirksame Antibiotika nicht mehr ansprechen: man spricht von resistenten Erregern. In den letzten Jahren beobachtete man bei einem kleinen Teil der Mukoviszidosepatienten multiresistente Bakterien, also Krankheitserreger, die auf Antibiotika aus verschiedenen Klassen nicht mehr ausreichend empfindlich reagieren. Wird bei den betroffenen Patienten eine Antibiotika-Behandlung erforderlich, kann es schwierig sein, die richtige Medikamentenkombination zu finden. Forschung und Entwicklung zu neuen Antibiotika sind daher nach wie vor wichtig.

Ein neues Antibiotikum, Doripenem, wurde von der Firma Shionogi in Japan entwickelt und dort im Sommer 2005 zugelassen. In Europa steht die Substanz noch nicht für die Behandlung von Patienten zur Verfügung. Doripenem gehört zur Gruppe der Carbapenem-Antibiotika. Diese Medikamente wirken gegen eine Vielzahl verschiedener Bakterien. Für Mukoviszidose besonders wichtig ist seine Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa* und gegen einen seltenen, aber wichtigen Erreger wie *Burkholderia cepacia*.

## Die Studie

Eine amerikanische Arbeitsgruppe überprüfte im Labor die Wirksamkeit von Doripenem gegen Problemkeime, die man aus Sputumproben und Rachenabstrichen von Mukoviszidosepatienten gewonnen hatte. Die Columbia-Universität unterhält ein Referenzlabor, an das CF-Ambulanzen aus den ganzen USA problematische Bakterienstämme einsenden. Dieses spezialisierte Labor untersuchte 200 Proben von mukoiden (Schleim bildenden) *P. aeruginosa*, 200 Proben mit nicht mukoiden *Pseudomonas aeruginosa*-Isolaten und zusätzlich 200 Proben von *Burkholderia cepacia*. Außerdem wurden sieben weitere Antibiotika getestet, die häufig bei Mukoviszidosepatienten eingesetzt werden: Imipenem, Tobramycin, Aztreonam, Piperacillin, Ceftazidim, Cefepim und Levofloxacin. Für jedes Antibiotikum ermittelte man die minimale Hemmkonzentration (MHK), also die Medikamentenmenge, die 50% ( $MHK_{50}$ ) beziehungsweise 90% ( $MHK_{90}$ ) der jeweiligen Bakterien im Reagenzglas abtötet. Je geringer die minimale Hemmkonzentration, desto besser wirkt das Antibiotikum.

## Ergebnisse

Von allen acht Antibiotika hemmte Doripenem die Bakterien am wirkungsvollsten. Die minimalen Hemmkonzentrationen waren am niedrigsten. Beide Arten von *Pseudomonaden* und auch *Burkholderia cepacia* wurden bei Doripenem-Konzentrationen von 8 µg/ml zu 50% gehemmt ( $MHK_{50}$ ). Die getesteten Schleim bildenden *Pseudomonas*-Stämme reagierten zu 40% empfindlich auf Doripenem und zu 49% auf Tobramycin. Gegen *B. cepacia* waren Ceftazidim und Doripenem am besten wirksam, denn diese Medikamente unterdrückten das Wachstum von 43% bzw. 25% der Stämme. Für die Behandlung wichtig war zu untersuchen, ob Doripenem auch bei Bakterien wirkt, die auf Tobramycin nicht mehr ansprechen. Dies war bei 54% dieser Bakterienstämme der Fall.

## Kommentar

In dieser Untersuchung ging es um besonders problematische Bakterien von Mukoviszidosepatienten. Doripenem zeigte eine günstige Aktivität gegen multiresistente Bakterien und war wirksamer als die meisten anderen getesteten Antibiotika. Nach diesen viel versprechenden Ergebnissen aus dem Labor muss das Medikament bei Patienten genauer untersucht werden. Klinische Studien werden zeigen, wie wirksam und verträglich das neue Antibiotikum bei Mukoviszidose-

Patienten ist.

### Quelle

Y. Chen et al. *In vitro activity of doripenem (S-4661) against multidrug-resistant gram-negative bacilli isolated from patients with cystic fibrosis.* *Antimicrob. Agents Chemother.* 49 (6):2510-2511, 2005.

## LUNGENFUNKTIONSERGEBNISSE IM VERGLEICH ZU ANDEREN MUKOVISZIDOSEPATIENTEN

### Hintergrund

Die Lungenfunktion eines Mukoviszidosepatienten wird bei jedem Ambulanzbesuche gemessen und mit den Ergebnissen vom letzten Sprechstunden-Termin verglichen. Diese Untersuchungen sind wichtig um festzustellen, wie stabil die Gesundheit über Monate und Jahre bleibt. Die Werte werden normalerweise mit denen gesunder Kinder und Erwachsener verglichen und in Prozent des Sollwertes ausgedrückt. Bei einem wichtigen Lungenfunktionswert, der Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ), gelten Werte oberhalb von 80% des Sollwertes als normal. Viele jüngere Mukoviszidosepatienten haben inzwischen vollkommen normale Werte und unterscheiden sich mit ihrer  $FEV_1$  nicht von gesunden Kindern.

Auswertungen von Patientenregistern haben ergeben, dass mit zunehmendem Alter die durchschnittlichen Werte der Lungenfunktion abnehmen. Die Mukoviszidose ist eine Erkrankung, bei der die Lungenfunktion mit der Zeit schlechter wird. Daher kann es auch wichtig sein, zu erfahren, wie der Messwert eines Betroffenen im Vergleich zu anderen

Mukoviszidosepatienten bewertet werden muss. Außerdem ist es manchmal schwierig, normale Werte von gesunden Kindern und Jugendlichen heranzuziehen, weil CF-Patienten bei Größe, Gewicht und Pubertätsentwicklung von gleichaltrigen Gesunden abweichen können.

### Die Studie

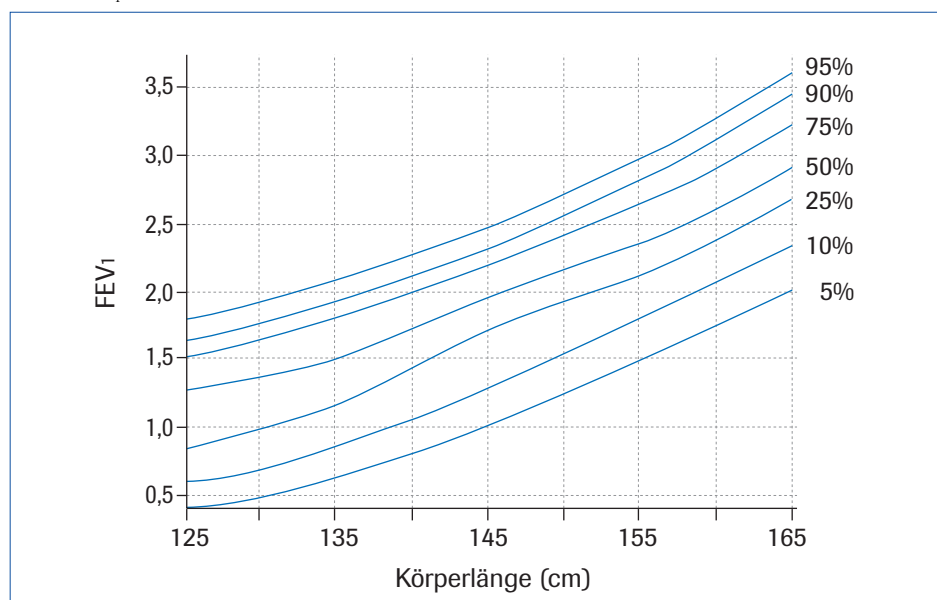
Eine Arbeitsgruppe aus Prag und Seattle stellte jetzt ein neues Konzept vor. Sie verglich die Messwerte von CF-Betroffenen nicht mit denen gesunder Kinder, sondern mit denen anderer Mukoviszidosepatienten. Dazu nutzte man das Register der US-amerikanischen CF-Patienten. Aus den Jahren 1994 bis 2001 identifizierte man diejenigen Patienten, die älter als 6 Jahre alt waren und pro Vierteljahr mindestens eine Lungenfunktionsmessung dokumentiert hatten. Aus insgesamt 287.208  $FEV_1$ -Werten von 21.646 verschiedenen Mukoviszidosepatienten ermittelte man Durchschnittswerte für Mukoviszidose.

### Ergebnisse

Die  $FEV_1$  in Litern stieg im Kindesalter von Jahr zu Jahr an und erreichte ihren höchsten Stand mit 17 bis 18 Jahren. Danach fielen die Werte bis zum Alter von 25 Jahren relativ rasch ab. Für Mädchen und Jungen getrennt berechnete man dann für jedes Lebensalter Prozentränge. Die entsprechenden Grafiken sehen ähnlich aus wie die Übersichten zu Gewicht und Länge, die der Kinderarzt als Perzentilcurven in der Praxis verwendet (siehe Abb. 1).

### Abb. 1

Referenzwerte der Einsekundenkapazität  $FEV_1$  für zwölfjährige Jungen mit Mukoviszidose. Bei einer Körperlänge von 135 cm haben 50% der Jungen eine  $FEV_1$  von 1,3 l oder weniger, und bei 10% ist die  $FEV_1$  geringer als 0,7 l. (modifiziert nach Kulich 2005).



Man berechnete auch, wie viele Mukoviszidosepatienten die Normwertgrenze der FEV<sub>1</sub> (80% des Solls bezogen auf Gesunde) überschreiten. Von den sechsjährigen Kindern wiesen 75% normale Ergebnisse der FEV<sub>1</sub> auf und im Alter von 12 Jahren waren es noch 65%. Bei Jugendlichen und Erwachsenen waren normale Werte demgegenüber deutlich seltener, denn von den 18- bzw. 24-jährigen männlichen Mukoviszidosepatienten wiesen nur 40% bzw. 15% eine normale FEV<sub>1</sub> über 80% des Solls auf.

#### Kommentar

Diese Arbeit erlaubt, die Werte eines individuellen CF-Patienten mit dem anderer Mukoviszidosepatienten zu vergleichen. Die Autoren haben ihre Berechnungen auch im Internet hinterlegt und bieten einen Rechner für Körperlänge und FEV<sub>1</sub> für Mukoviszidose-Referenzwerte an (unter <http://www.karlin.mff.cuni.cz/~kulich/fevref/cfref.html>). Aus dem deutschen Projekt Qualitätssicherung Mukoviszidose wurden kürzlich ähnliche Analysen vorgestellt und im aktuellen Jahresbericht veröffentlicht.

#### Quelle

M. Kulich et al. Disease-Specific Reference Equations for Lung Function in Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005.

## WEISSE BLUTKÖRPERCHEN UND DNase BEEINFLUSSEN DIE BIOFILM-BILDUNG VON PSEUDOMONAS BAKTERIEN

### Hintergrund

Infektion und Entzündung sind die wesentlichen Merkmale der Lungenerkrankung bei Mukoviszidose. Schon bei Säuglingen gibt es vielfach Hinweise auf Entzündungsprozesse. Wenn man bei einer Lungenspiegelung in Narkose die Bronchien spült, findet man im Lungenspülwasser deutlich mehr Entzündungszellen als bei gesunden Kindern. Dabei handelt es sich vor allem um eine spezielle Gruppe der weißen Blutkörperchen, die neutrophilen Granulozyten. Diese Zellen spielen eine wichtige Rolle bei der Körperabwehr und wandern aus dem Blut in Gewebe des Körpers ein, so auch in die Lunge. Besonders hoch ist die Zahl der Neutrophilen, wenn sich in der Lunge Bakterien angesiedelt haben und Infektionen nachgewiesen werden können. Seit vielen Jahren weiß man, dass Pseudomonas-Bakterien in der Mukoviszidose-Lunge nicht vereinzelt wachsen, sondern in Gruppen. Die Schleim bildenden Formen wachsen in so genannten Biofilmen,

das sind rasenförmige, ausgedehnte Ansammlungen von Bakterien auf der Schleimhaut. Wenn Krankheitserreger in Biofilmen wachsen, können Antibiotika die Bakterien schlechter angreifen und abtöten. Dies ist wahrscheinlich ein wesentlicher Grund dafür, dass Pseudomonas-Bakterien bei Mukoviszidose nach jahrelanger Infektion nicht mehr ausgerottet werden können.

### Die Ergebnisse der Studie

Im Labor untersuchte man, wie Pseudomonaden auf Kulturplatten wachsen, und welchen Einfluss Neutrophile dabei haben. Wenn man zu den Pseudomonaden weiße Blutkörperchen hinzufügte, verringerte sich die Zahl lebender Bakterien in den ersten Stunden. Diese Bakterien tötende Wirkung der Neutrophilen nahm jedoch mit der Zeit ab. Vor allem änderte sich in Anwesenheit der weißen Blutkörperchen die Wachstumsform der Bakterien: Nach drei Tagen wuchsen die Pseudomonas-Bakterien dreimal so häufig in Biofilmen wie ohne Neutrophile. Neutrophile leben normalerweise nur wenige Tage, und nach ihrem Absterben gelangen Bestandteile des Zellinneren in die Umgebung. Dazu gehört auch die Erbsubstanz der Neutrophilen, die DNA, die zur Zähigkeit des Sputum wesentlich beiträgt. Angesichts der kurzen Lebenszeit der weißen Blutkörperchen wiederholte man die Experimente mit abgestorbenen Neutrophilen. Auch diese stimulierten die Biofilmproduktion, wobei 92% des Wertes erreicht wurde, der durch lebende Neutrophile hervorgerufen worden war.

Im nächsten Schritt wurden einzelne Bestandteile von Neutrophilen untersucht, wie bestimmte Eiweiße oder Strukturen des Zellskeletts. Gereinigte DNA aus Neutrophilen beeinflusste die Biofilme nicht. Ein Bestandteil des Zellskeletts, Aktin, förderte dagegen die Biofilmbildung. Zusammengenommen stimulierten DNA und Aktin die Biofilm-Bildung so stark, dass ein Niveau von 88% des mit lebenden Neutrophilen gemessenen Wertes erreicht wurde. Aktin und DNA bildeten dabei faserartige Strukturen, an die sich die Bakterien anhefteten und wo sie leichter wachsen konnten. Schließlich untersuchte man die Wirkung von DNase I, einer Substanz, die DNA in kleine Bruchstücke aufspalten kann. Dies macht man sich auch bei Patienten zu nutze, die mit einer speziellen menschlichen DNase (Dornase alfa) inhalieren, um den festen Schleim zu lockern. Im Laborversuch bewirkte DNase I eine deutliche Abnahme der Biofilmbildung (siehe Abb. 2). Die Aktin-DNA-Fasern wurden aufgespalten, die Pseudomonas-Bakterien wurden auseinander gerissen, und es waren deutlich mehr einzelne Bakterien vorhanden als ohne DNase I.

### Kommentar

Pseudomonas-Bakterien wachsen im Labor bevorzugt auf faserartigen Strukturen aus DNA und Aktin und bilden dabei Biofilme aus. Wenn man diese Fasern zerstört, indem man die DNA medikamentös aufspaltet, wachsen weniger Bakterien in Biofilmen. Dann können sie von Zellen der Körperabwehr und

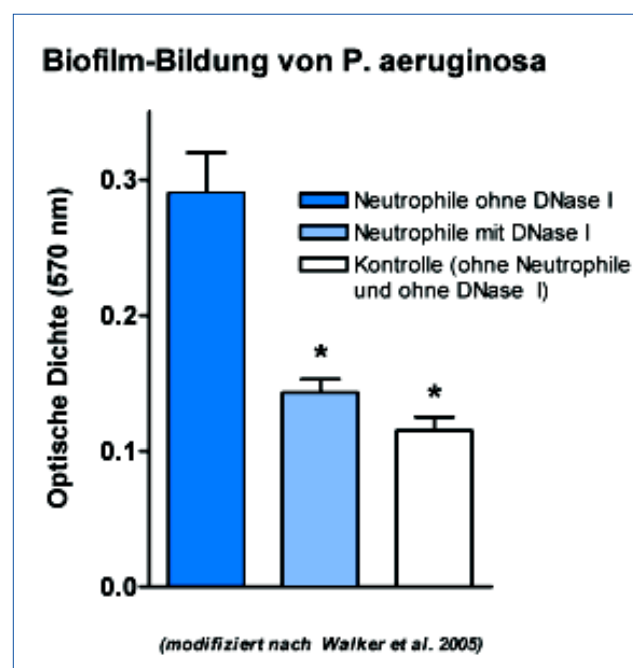


Abb. 2

Die Zugabe von neutrophilen Granulozyten zu einer Nährlösung mit Pseudomonas-Bakterien führt zu einem Wachstum von Biofilmen (dunkelblaue Säule). Die Biofilmbildung wird stark reduziert, wenn DNase I zugegeben wird (hellblaue Säule). Die weiße Säule zeigt die Ergebnisse des Kontrollversuchs ohne Granulozyten und ohne DNase I (\*: signifikanter Unterschied)

von Antibiotika leichter in Schach gehalten werden. Diese Laborergebnisse stehen im Einklang mit klinischen Studien, die für DNase eine Verminderung von Atemwegsinfektionen belegen. Sie sind ein zusätzliches Argument für eine frühzeitige Behandlung mit Dornase.

#### Quelle

T. S. Walker et al. Enhanced *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development mediated by human neutrophils. *Infect Immun.* 73 (6):3693-3701, 2005.

## EINMAL TÄGLICH TOBRAMYCIN IST GENAUSO WIRKSAM WIE DREIMAL TÄGLICH

### Hintergrund

Pseudomonasinfektionen werden behandelt, indem man geeignete Antibiotika einnimmt, inhaliert oder spritzt. Viele Mukoviszidosepatienten werden über 14 Tage mit Spritzen oder Infusionen intravenös behandelt. Eine wichtige Antibiotikagruppe gegen Pseudomonaden sind die Aminoglykoside, und der wichtigste Vertreter dieser Substanzen ist Tobramycin. Lange Zeit hat man Tobramycin grundsätzlich dreimal täglich in achtstündigen Intervallen verabreicht. Bei Patienten mit anderen Erkrankungen gibt es seit längerem Belege dafür, dass die einmal tägliche Infusion von Tobramycin genauso gut wirkt wie die dreimal tägliche Gabe.

### Die Studie

Eine Arbeitsgruppe aus 18 CF-Zentren in Großbritannien wies nach, dass auch Mukoviszidosepatienten von der einmal täglichen Gabe profitieren. Innerhalb von 4 Jahren untersuchte man 244 Patienten im Alter zwischen 5 und 50 Jahren, die mit *Pseudomonas aeruginosa* infiziert waren und bei denen sich die Lungensituation akut verschlechtert hatte. Die Patienten erhielten über 14 Tage eine intravenöse Kombinationstherapie aus Ceftazidim (ein Cephalosporin-Antibiotikum) und Tobramycin. Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt: Das Aminoglykosid wurde entweder nur einmal am Tag oder aufgeteilt in drei Einzeldosen verabreicht, und zwar als Kurzinfusion über jeweils 30 Minuten. Die pro Tag verabreichte Dosis war in beiden Gruppen gleich (10 mg Tobramycin pro Kilogramm Körpergewicht und Tag).

### Ergebnisse

Am Ende der Behandlung war die Lungenfunktion in beiden Behandlungsgruppen deutlich besser als zu Beginn: Die Einsekundenkapazität FEV1 war nach 3x täglicher Gabe um durchschnittlich

10,0% und nach 1x täglicher Infusion um 10,4% des Solls angestiegen. Auch die Beschwerden der Patienten hatten sich in beiden Gruppen gleich gut gebessert. Nach Abschluss der Behandlung wurden die Studienteilnehmer weiter beobachtet und man stellte fest, wie lange es dauerte, bis die nächste intravenöse Behandlung erforderlich war. Bis zur nächsten i.v.-Therapie vergingen im Durchschnitt 131 Tage, wenn die Patienten eine Einzeldosis bekommen hatten, und 168 Tage nach dreimaliger Gabe. Einen bemerkenswerten Unterschied fand man hinsichtlich der Verträglichkeit bei Kindern: Nach Einmalgabe von Tobramycin hatten Kinder deutlich bessere Nierenwerte als nach dreimaliger Tobramycin-Infusion. Bei Erwachsenen fand man diesen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht. Hörtests zeigten nach Beendigung der Antibiotikatherapie keine Auffälligkeiten.

### Kommentar

Mit dieser Studie ist der Nachweis erbracht, dass auch bei Mukoviszidose die 1x tägliche Tobramycingabe genauso wirksam ist wie die 3x tägliche Anwendung. Für Kinder ergeben sich nach Einmalgabe sogar Vorteile hinsichtlich der Verträglichkeit.

#### Quelle

A. Smyth et al. Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis—the TOPIC study: a randomised controlled trial. *Lancet* 365 (9459):573-578, 2005.

## Impressum

### Auswahl und Zusammenfassung der Beiträge:

Prof. Dr. med. Gratiana Steinkamp  
Klinische Forschung  
Medizinisch-wissenschaftliches Publizieren  
Schellingstr. 5a  
30625 Hannover

### Layout:

ProConcept GmbH  
Werbeagentur  
Haagener Str. 25  
79539 Lörrach

### Kontakt:

#### Hoffmann-La Roche AG

Anna Markovic  
Emil Barell Str. 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Tel.: 07624/14-3341  
Fax: 07624/14-3212  
E-mail: anna.markovic@roche.com