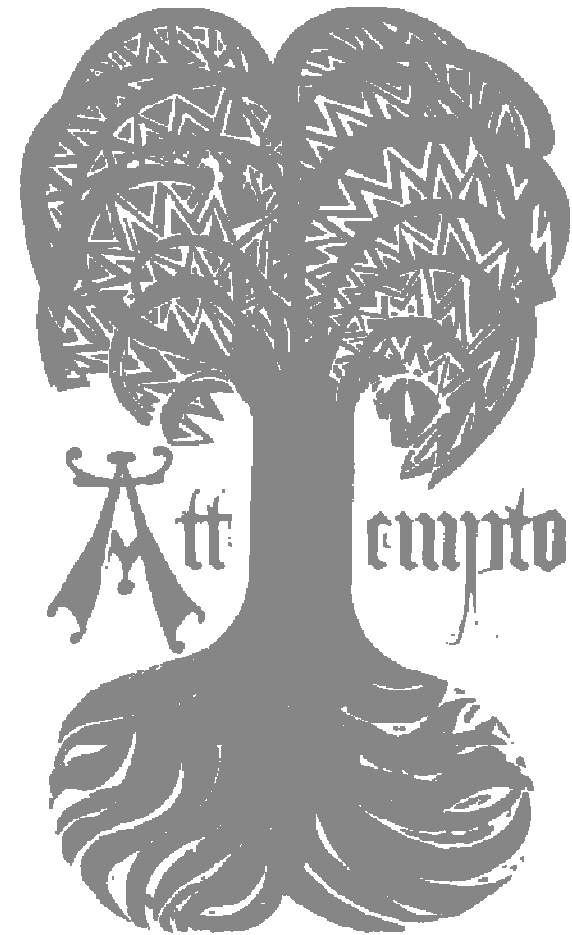


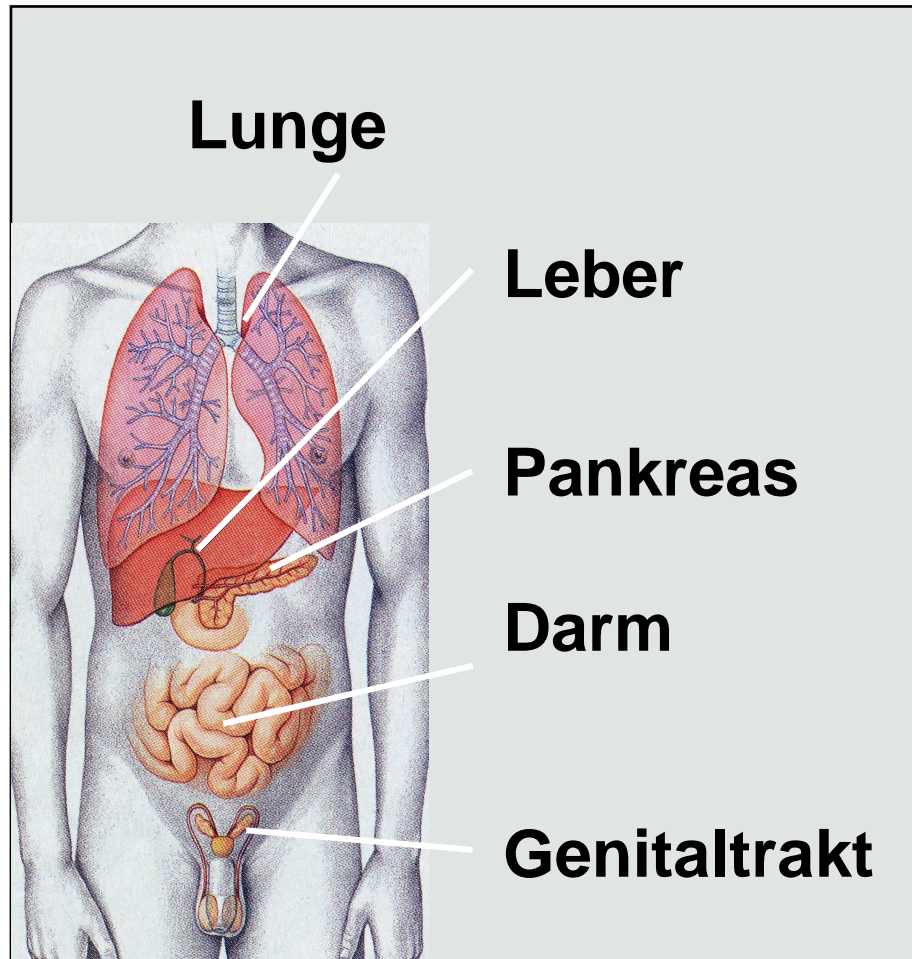
Neue klinische Studien zur Bekämpfung von Lungeninfektionen bei CF

PD Dr. Joachim Riethmüller
Universitäts-Kinderklinik Tübingen

joachim.riethmueller@med.uni-tuebingen.de



Mukoviszidose



100.000 Patienten weltweit

Gendefekt 1989 entdeckt, Chromosom 7
1900 Mutationen

Bisher keine Gentherapie

Lebenserwartung

1980: 18 Jahre

2011: 42 Jahre

Bakterielle Lungeninfektionen

bestimmen die Krankheit

Circulus vitiosus



Standardtherapie



- Ernährung hochkalorisch/ Enzyme
 - Sekret (hypertones NaCl, rhDNase)
- pulmonal
 - Infektion (inhalativ/ system. Antibiotika)
 - Inflammation (Ibuprofen, Inhalativa)
 - Obstruktion
- Physiotherapie/ Sport
- Neu - Ionenkanal

Pulmonal - Sekretolyse



Etabliert:

- **rhDNase (Pulmozyme):**

Spaltung DNA ➤ Sekret flüssig

Fuchs et al., NEJM 1994; 331: 637-42

- **hypertones NaCl:**

3% vs 6% vs 7% *Ratjen, NEJM 2006*

FEV1	NaCl 0,9%	NaCl 7%
Cardinale, 2003: (n=25/25)	=	=
Elkins, 2006: (n=78/75)	-0,91%	4,41 %

Wark, McDonald. Hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Review, 2010

Neu:

- **Mannitol (Bronchitol):** hochmolekularer, nicht resorbierbarer Zucker, Trockeninhalation via Kapsel

Pulmonal - Sekretolyse - Trockensalz

bei Asthma – COPD – Bronchiektasen – CF (n= 127)

Change of flow-volume loop parameters at various terms of halotherapy (Mean \pm SE)

Parameter, % baseline	Treatment		
	7 days	14 days	End of course
Number of cas	115	98	124
VC	0 \pm 0.9	2 \pm 1.3	2 \pm 0.9*
FVC	2 \pm 0.9*	3 \pm 1.3*	2 \pm 1.0*
FEV ₁	3 \pm 1.2*	3 \pm 1.6	2 \pm 1.3
PEF	4 \pm 1.4*	3 \pm 1.9	3 \pm 1.2*
FEF ₅₀	7 \pm 1.5*	7 \pm 2.9*	2 \pm 2.0

* significant (p < 0.05, here and further) changes vs initial values (paired t-test)

Pulmonal - Sekretolyse - Trockensalz



Trockensalz - Inhalation, Pilotstudie I 2009/2010:

n = 6 erwachsene CF-Patienten

Ziele: Sekretolyse ↑ ?, FEV1 ↑ ?, Obstruktion ?, Sympatomimetika ?

	Sputum- menge [g]	Leukozyten [/ μ l]	log Pseudomonas	FVC [%]	FEV1 [%]	MMEF [%]
MW	+ 7,1	+ 38,5	+ 0,31	+ 6,4	+ 3,8	+ 6,6
SD	\pm 4,4	\pm 77,9	\pm 0,52	\pm 11,5	\pm 2,5	\pm 6,1
t-test	0,008	0,049	0,017	0,19	0,019	0,05

Pilotstudie II, 2010: Trockenpulver in Kapsel

n = 15 erwachsene CF-Patienten, Verträglichkeit/ sehr gut, kein Husten, Geschmack/ dto Naßinhalation, Obstruktion/ keine, Sympatomimetika/ nein

Pulmonal - Sekretolyse - Trockensalz



Pilotstudie III, 2010: Trockenpulver in Kapsel via Osmohaler

n = 5 erwachsene CF-Patienten, 200 – 600 mg Trockensalz via Kapsel

Ziele: Verträglichkeit, Geschmack ?, Obstruktion ?, Sympatomimetika, Lungenfunktion

	Sputum- menge [g]	FEV1 [%] vor	FEV1 [%] nach	MMEF [%] vor	MMEF [%] nach
MW	2,7	67,5	64,8	38	39,3
SD	$\pm 1,4$	$\pm 21,7$	$\pm 20,5$	$\pm 21,6$	$\pm 21,1$
t-test	0,01		0,27		0,61

Standardtherapie



- Ernährung hochkalorisch/ Enzyme
 - Sekret (hypertones NaCl, rhDNase)
- **pulmonal**
 - **Infektion (inhalativ/ system. Antibiotika)**
 - Inflammation (Ibuprofen, Inhalativa)
 - Obstruktion
- Physiotherapie/ Sport
 -
- Neu - Ionenkanal

Pulmonal - Infektion



Prophylaxe:

- **IgY** lokal appliziert, bei initialer Infektion, Phase II 10/2011

Industrie: Phase II/ -III

- Trockenpulver-Inhalation: **Colistin**, **Tobramycin (podhaler)**, Ciprofloxacin
- Inhalations-Lösungen: **Aztreonam**, Amikacin, **Levofloxacin**, Ciprofloxacin, Fosfomycin/ Tobramycin

Tübingen:

- Inhalations-Lösungen I: Tobramycin/ Colistin (in vitro Döring – in vivo Riethmüller): Pilot n=5; Keimzahlreduktion 3 log-Stufen, Lufu ↑
→ **Phase II 2012**
- Inhalations-Lösungen II: Tobramycin/ Colistin/ NaCl 6%: Pilot n=3, gute Verträglichkeit → **Phase II 2012/2013**
- Inhalations-Lösungen III: Tobramycin/ Colistin/ Meropenem/ NaCl 6%: Pilot n=3, gute Verträglichkeit, **Patent** → **Phase II 2012/2013**

Tübingen:

Stickoxid (NO) - Inhalation:

- bisher in der Kardiologie mit 20 ppm
- n=4 mit 100 ppm mit guter Verträglichkeit in Leipzig (Pneumonie)
- Wirkung: bakterizid, wenn hohe Konzentrationen inhalativ

→ Phase II 2011 (Linde AG; Muko eV, Bonn ?)

Standardtherapie



- Ernährung hochkalorisch/ Enzyme
 - Sekret (hypertones NaCl, rhDNase)
- **pulmonal**
 - Infektion (inhalativ/ system. Antibiotika)
 - **Inflammation (Ibuprofen, Inhalativa)**
 - Obstruktion
- Physiotherapie/ Sport
 -
- Neu - Ionenkanal

Pulmonal - Inflammation



Industrie: Phase II/ -III

- Glutathion,
- Phosphodiesterase-5 Inhibitor (Sildenafil),
- ACC,
- Simvastatin,
- Methotrexat,
- Docosahexaenoic acid,
- IL-8-Rezeptorblocker (Phase I erfolgreich), nächste Studie ?
- Hydroxychloroquin,
- Pioglitazon,
- Alpha1-Antitrypsin

- Amitriptylin

Pulmonal - Inflammation



Tübingen: Phase IIb

Amitriptylin (trizyklisches Antidepressivum):

Gulbins: Ceramid ↑, Apoptose ↑, Zellzahl ↑,
Pseudomonaden ↑

senkt Ceramid durch Syntheseblockade (saure Sphingomyelinase)

Pilot- und Phase IIa: FEV1 ↑, Gewicht ↑

**nature
medicine**

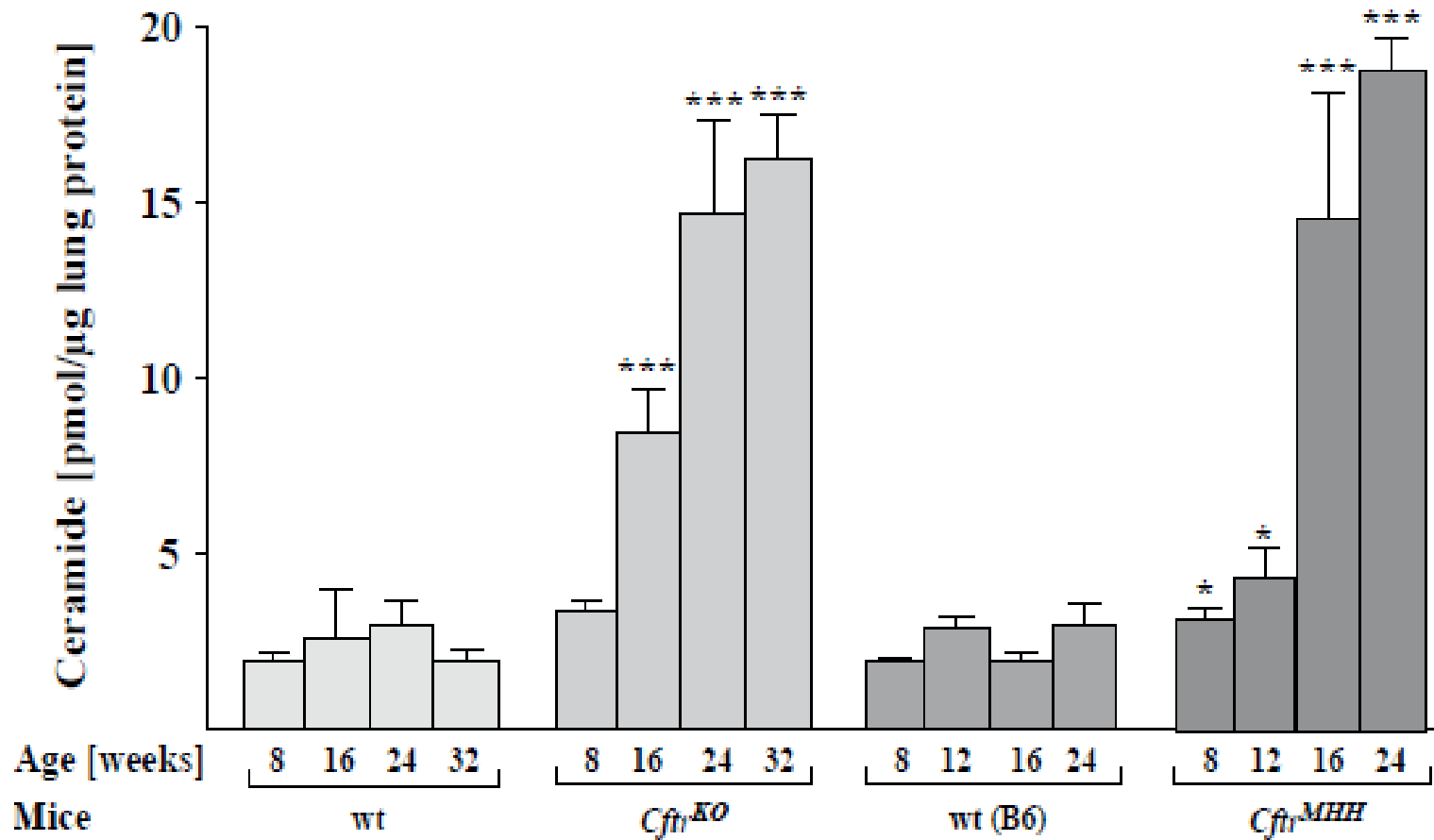
Ceramide accumulation mediates inflammation,
cell death and infection susceptibility in cystic fibrosis

Volker Teichgräber^{1,11}, Martina Ulrich^{2,11}, Nicole Endlich³, Joachim Riethmüller⁴, Barbara Wilker¹,
Cheyla Correia De Oliveira-Munding², Anna M van Heeckeren⁵, Mark L Barr⁶, Gabriele von Kürthy⁷,
Kurt W Schmid⁸, Michael Weller⁷, Burkhard Tümmler⁹, Florian Lang¹⁰, Heike Grassme¹, Gerd Döring^{2,11} &
Erich Gulbis^{1,11}

Riethmueller et al. Cell Physiol Biochem 2009;24:65-72

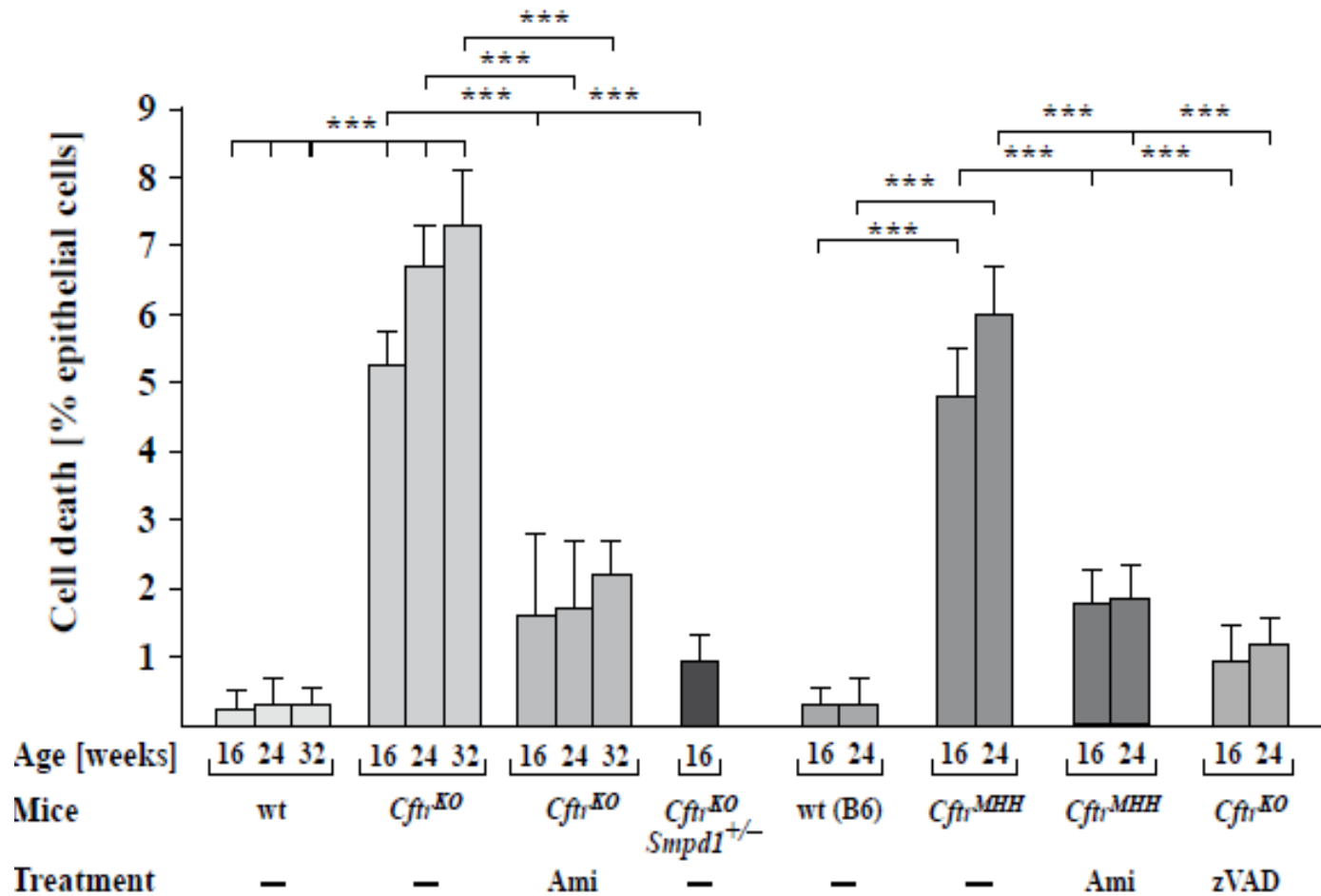
Pulmonal - Inflammation

Ceramid



Pulmonal - Inflammation

Ceramid + Amitriptylin



nature
medicine

Pulmonal - Inflammation



Amitriptylin – Phase IIa

Sicherheit – Dosis

Treatment group	No of patients	Dose of Amitriptyline [mg]	FEV ₁			P value*
			Absolute	Relative [% predicted]**	Slopes**	
ITT Placebo Amitriptyline	18	0	-1.2±6	-0.9±11	-0.4±3	
	13	25	-1.9±8	-3.8±13	-1.0±4	0.76
	13	50	-0.9±4	-2.0±9	-0.4±2	0.87
	14	75	-1.8±4	-2.5±8	-0.6±2	0.75
PP Placebo Amitriptyline	13	0	-1.2±4	-1.0±8	-0.6±2	
	7	25	+3.0±4	+4.0±7	+1.5±2	0.048
	8	50	+0.7±3	+0.6±9	+0.4±2	0.28
	8	75	-0.7±4	-0.06±9	+0.3±2	0.79
	23	25-75	+1.0±4	+1.5±8	+0.7±2	0.07

Adverse effects	Placebo Number of	Amitriptyline adverse effects (% of patients)			P value**
		25 mg/d	50 mg/d	75 mg/d	
Xerostomia transient	1 (6)	6 (46)	11 (79)	9 (60)	<0.01***
Tiredness transient	1 (100)	5 (83)	7 (64)	6 (67)	<0.05***
Vertigo	2 (11)	4 (31)	11 (79)	6 (40)	
Exacerbations	2 (100)	3 (75)	4 (36)	3 (50)	
Pulmonary obstruction	1 (6)	0 (0)	1 (7)	1 (7)	n.s.****
Back pain	2 (11)	2 (15)	1 (7)	2 (13)	n.s.
Headache	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	n.s.
Dysuria	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	n.s.
Obstipation	0 (0)	1 (8)	1 (7)	0 (0)	n.s.
Exanthema	0 (0)	0 (0)	1 (7)	1 (7)	n.s.
Stomach pain	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	n.s.
Gastroenteritis	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	n.s.
	0 (0)	1 (8)	0 (0)	0 (0)	n.s.

Pulmonal - Inflammation

Amitriptylin – Phase IIb

Sicherheit und Effektivität

- 2 x 12,5mg → 2 x 25mg über 2+2 Wochen
- Primäres Ziel: FEV₁, sekundär: Sputum, Ceramid
- Parallelgruppen, 2 x 15 (20) Patienten

Erste Ergebnisse:

	N=	FEV1 [%]	p=
		absolut	
ITT	37/40	6,3 ±11	0,08
PP	29/40	7,2 ±9	0,04

➤ **Phase III –2012**

Standardtherapie



- Ernährung hochkalorisch/ Enzyme
 - Sekret (hypertones NaCl, rhDNase)
- pulmonal
 - Infektion (inhalativ/ system. Antibiotika)
 - Inflammation (Ibuprofen, Inhalativa)
 - Obstruktion
- **Physiotherapie/ Sport**
- Neu - Ionenkanal

Sportinstitut

Spiroergometrie
Ausdauertraining

Galileo:

- prospektive offene Studie
- n=50
- Alter 7 – 14 Jahre
- **Finanzierung ?**

Ziel: Reduktion der Steifigkeit,
Verbesserung von Kraft und
Leistung der Wirbelsäulenmuskulatur
→ indirekt Ausdauer und Lungenfunktion

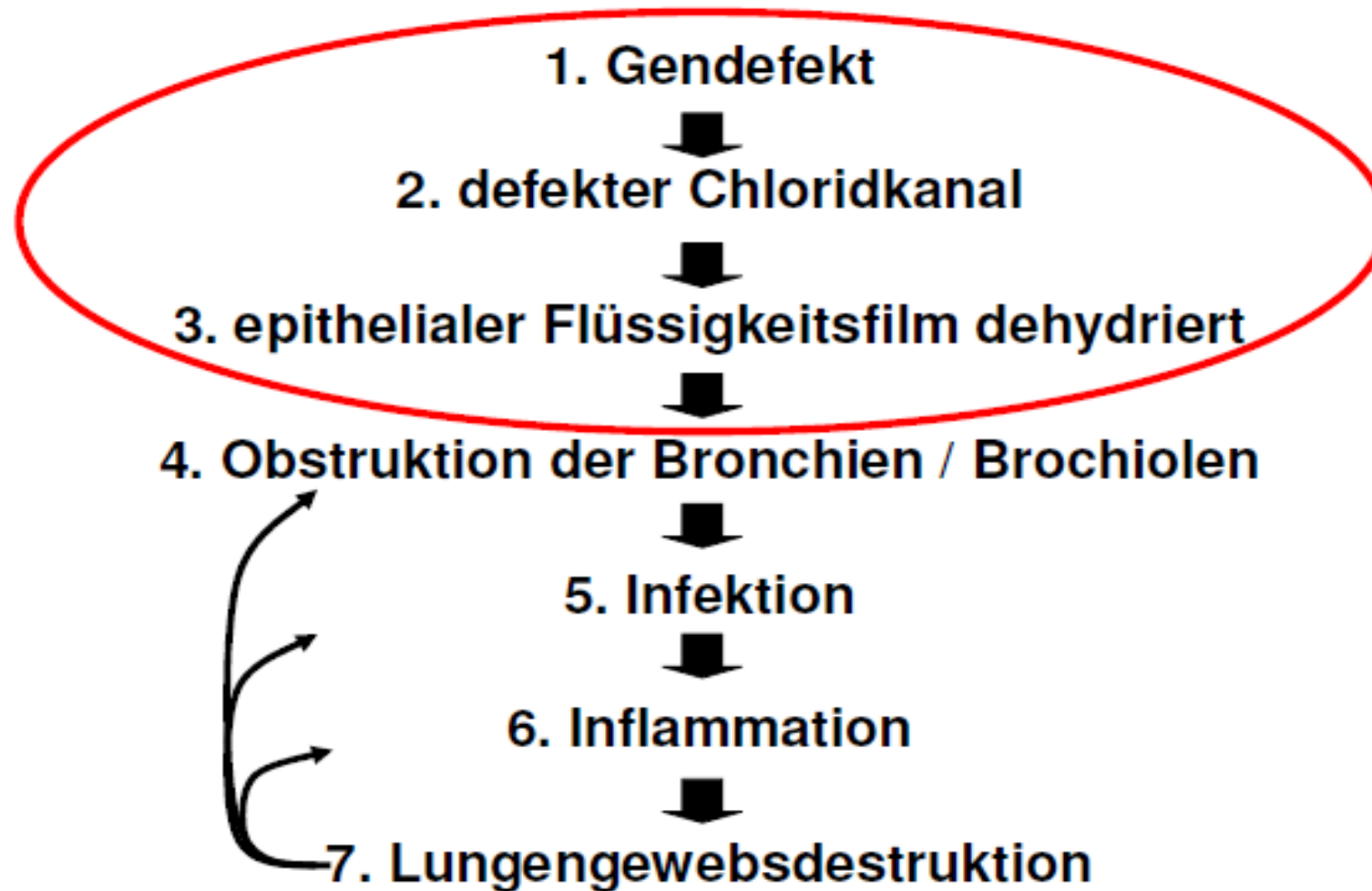


Standardtherapie

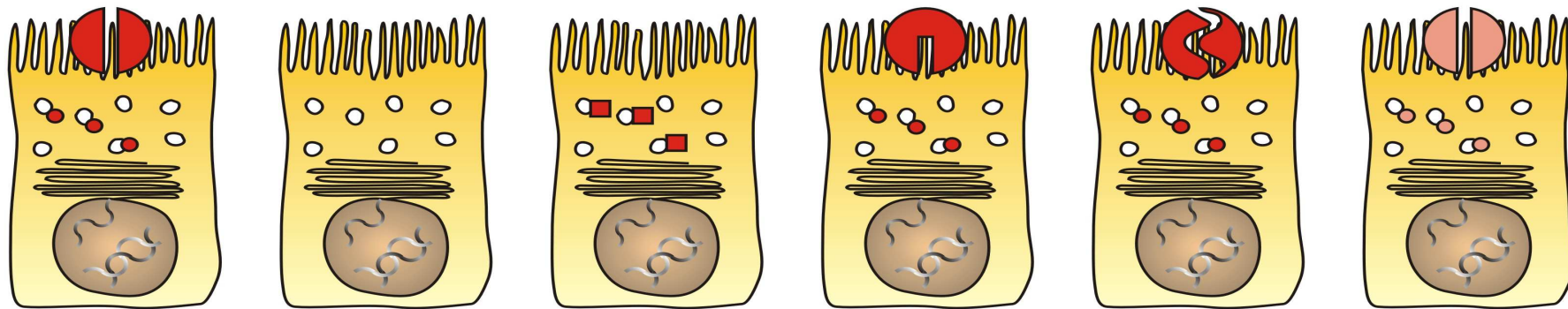


- Ernährung hochkalorisch/ Enzyme
 - Sekret (hypertones NaCl, rhDNase)
- pulmonal
 - Infektion (inhalativ/ system. Antibiotika)
 - Inflammation (Ibuprofen, Inhalativa)
 - Obstruktion
- Physiotherapie/ Sport
- Neu - Ionenkanal

Ionen Kanal-Modulatoren



Klassifikation von *CFTR* Mutationen



1

2

3

4

5 + 6

Normal

**Keine
Synthese**

**Keine
Reifung**

**Blockierte
Regulation**

**Verminderte
Funktion**

**Verminderte
Synthese
oder
verstärkter
Abbau**

Ionen Kanal-Modulatoren

Ionen Kanal-Modulatoren (alternativer CFTR-Kanal):

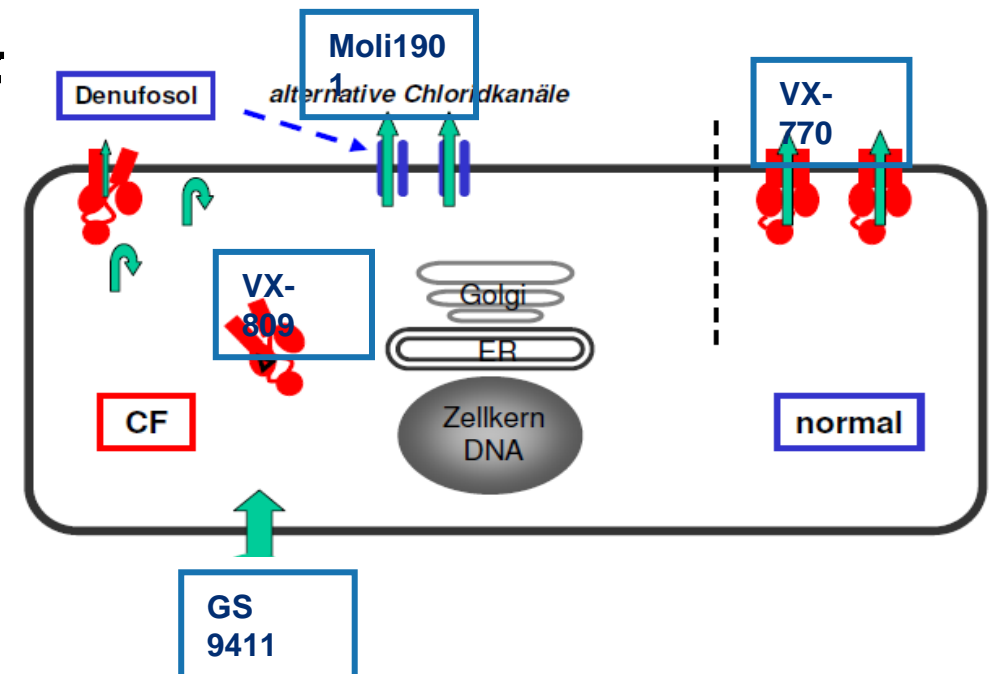
- Lancovutide - Moli1901 (Phase III 2010 ??)
- Denufosol (2. Phase III 2011 kein Effekt)
- PTC 124 (Phase III seit 2010)

NaCl-Kanal-Antagonist (Amilorid!):

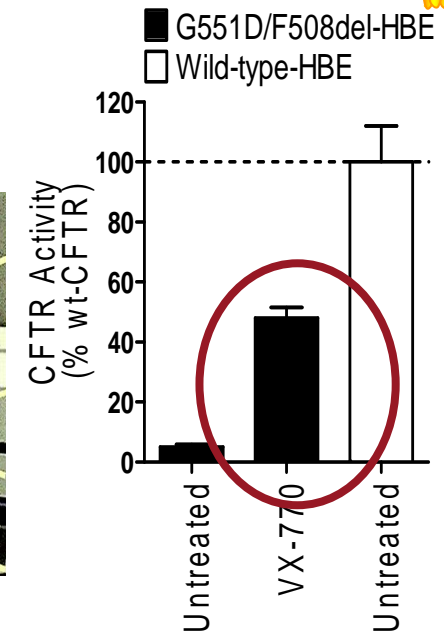
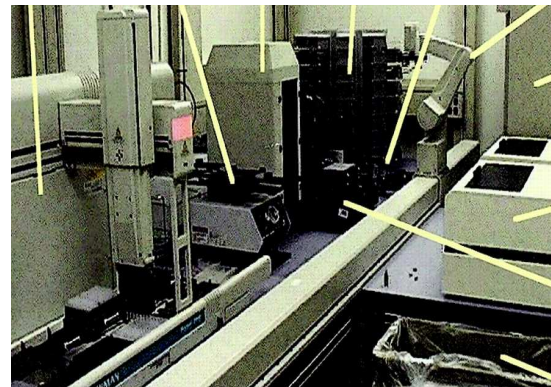
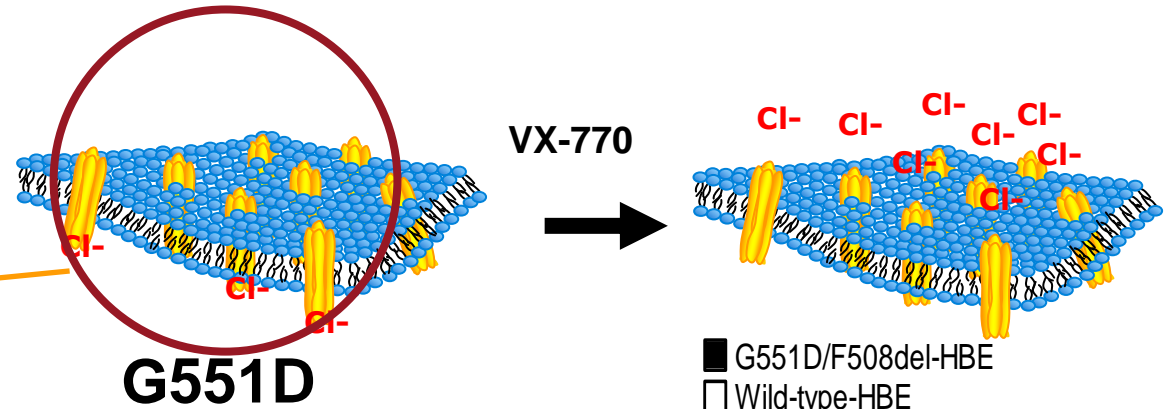
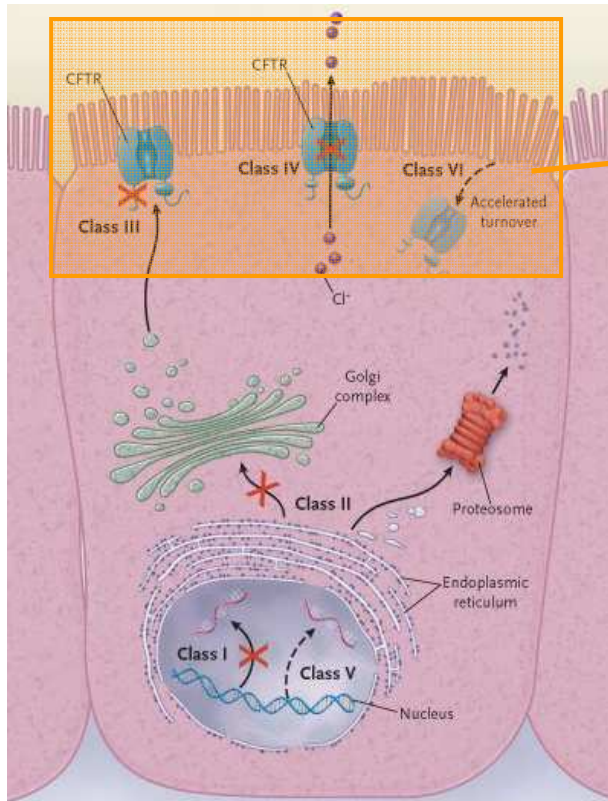
- GS 9411

Gen-Defekt-Korrektoren:

- VX-770 (G551D), Phase III
und VX-809 (F508del), Phase III

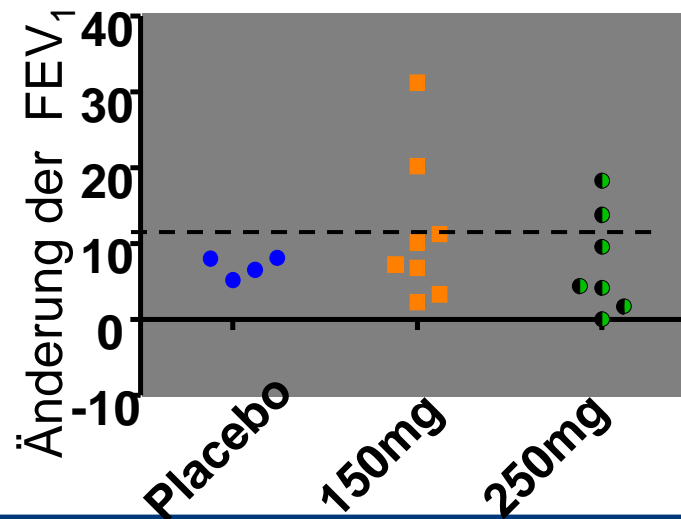
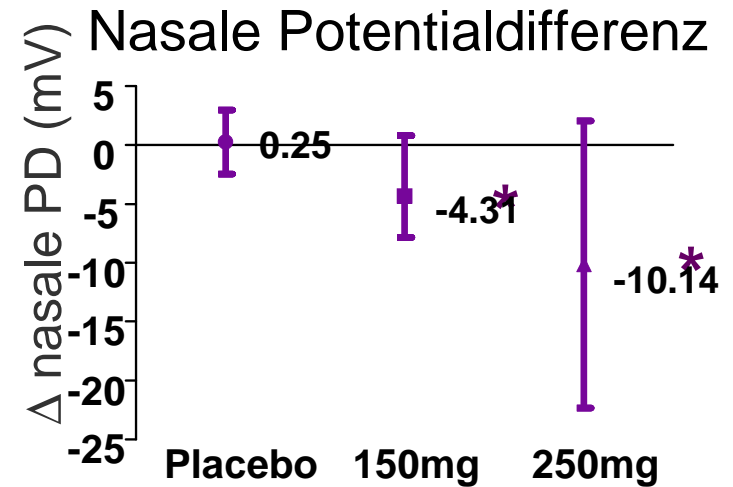
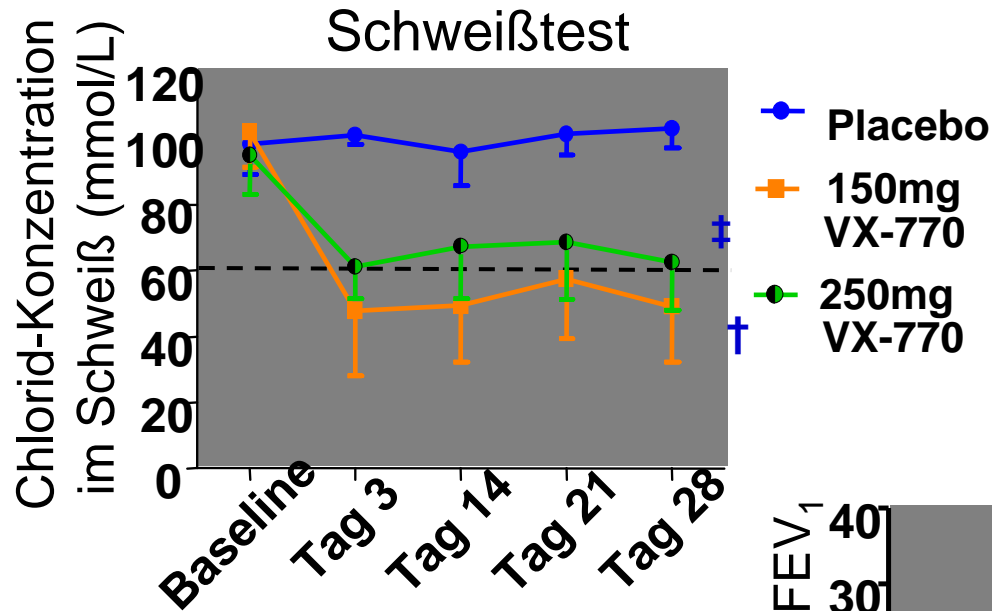


CFTR-Verstärker VX-770



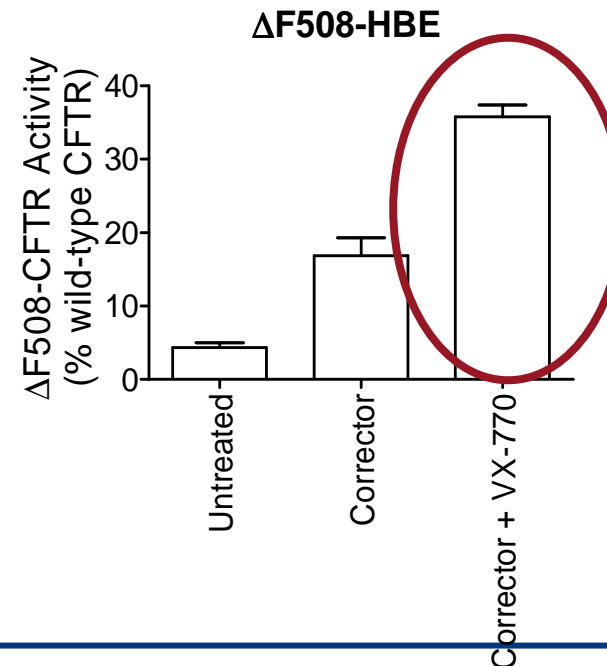
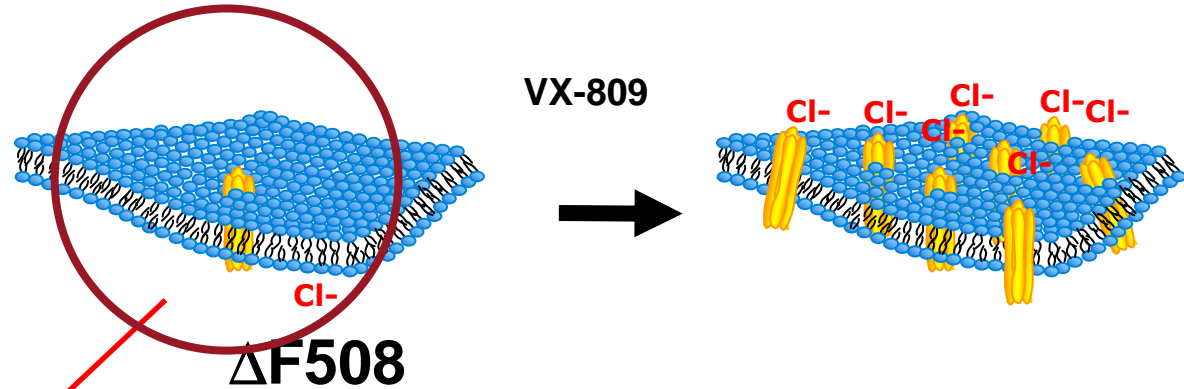
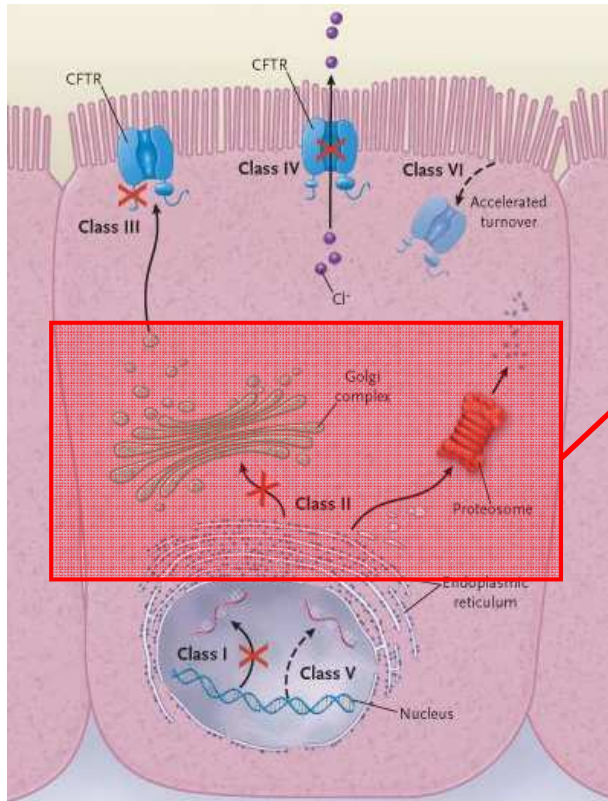
Effekt von VX-770

auf die CFTR-Aktivität und Lungenfunktion



Gen-Defekt-Korrektoren

CFTR-Korrektor VX-809 (F508del)



VX-809 (F508del), Phase II:

FEV1: 10 % ↑ (?), Chlorid: -30 mmol/L, GI-Symptome: signifikante Verbesserung, Hospitalisationen: 20% Reduktion, Gewicht: Zunahme
Phase III läuft.

VX-770 (G551D) plus VX-809 (F508del), Phase II:

62 Patienten (F508d/F508d), FEV1: 4 % ↑ (?)

Phase III?

Zusammenfassung – Neue Therapien



- ∅ Ernährung

- √ Sekretolyse (Mannitol, Trockensalz)
- √ √ Infektion (AB trocken inhalativ)
- √ √ Inflammation (multiple - Amitriptylin)
- √ Obstruktion

- ∅ Physiotherapie/ Sport

- √ √ **Ionenkanal**

Herzlichen Dank !