

## Das BESTCILIA-Projekt und seine Folgen

**Schon im Jahr 2006 wurde innerhalb der Europäischen Pneumologen-Gesellschaft (ERS) eine Arbeitsgruppe mit an PCD interessierten Spezialisten aus 26 europäischen Ländern gebildet. In dieser Gruppe entstand das im Jahr 2009 publizierte gemeinsame Konsens-Papier zu Diagnostik und Therapie der PCD. Im Mai 2011 wurde in Münster ein Kongress der europäischen und US-amerikanischen PCD-Spezialisten durchgeführt zum Thema „Erbliche Störungen der mukoziliären Reinigung mit dem Fokus PCD“.**

**Eine Arbeitsgruppe unter Federführung von Prof. Heymut Omran aus Münster erstellte einen Projektantrag für das so genannte BESTCILIA-Projekt (Better Experimental Screening and Treatment for Primary Ciliary Dyskinesia) zusammen mit Spezialisten aus 9 europäischen Ländern und den USA. Dieser sehr fundierte, 77 Seiten umfassende Projektantrag wurde einem Fonds der EU zur Förderung der Forschung im Bereich von seltenen Krankheiten eingereicht. Erfreulicherweise wurde die Finanzierung für die dreieinhalb Projektjahre vom Herbst 2012 bis Frühling 2016 bewilligt.**

Das BESTCILIA-Projekt umfasste 5 Arbeitspakete (Workpackages):

- 1) Zusammenführung von schon lokal gesammelten Daten von PCD-Patienten aus möglichst vielen Registern, um ein Bild zu erhalten von der Schwere der Krankheit PCD, vom typischen Verlauf, der Wirkung von bestimmten Therapien etc.
- 2) Der Aufbau eines in die Zukunft gerichteten Registers von bestimmten, einheitlich erhobenen Daten von möglichst vielen PCD-Patienten, um künftig möglichst gute Daten zu erhalten zur Häufigkeit von PCD, dem klinischen Bild, der Behandlung und dem Verlauf. Dieses Register soll auch helfen, PCD-Patienten für künftige Studien zu finden.
- 3) Die Erarbeitung von internationalen Standards für die PCD-Diagnostik und Implementierung dieser diagnostischen Standards in den Ländern Polen, Griechenland und Zypern.
- 4) Die Erarbeitung und Testung eines Fragebogens zur Erhebung der Lebensqualität, welcher bei künftigen Studien dazu dienen kann, den Nutzen einer Therapie zu dokumentieren.
- 5) Die Durchführung der vermutlich weltweit ersten Doppelblind-Studie zur Therapie bei PCD, um den Nutzen einer prophylaktischen Behandlung mit dem Antibiotikum Azithromycin zu prüfen.

Für mich als Patientenvertreter in diesem Projekt war es sehr erfreulich zu sehen, wie gut die internationale Zusammenarbeit unter den Experten klappte. Dies ist keineswegs selbstverständlich, da diese Experten oft auch Konkurrenten im Wettbewerb um weitere Forschungsgelder sind. Für jedes Arbeitspaket gab es Untergruppen, geleitet von einem der 11 beteiligten Zentren. 1-2 Mal pro Jahr trafen sich alle am Projekt Beteiligten für 2 Tage zum direkten Austausch und um Rechenschaft abzulegen über das bisher Erreichte. Diese Treffen fanden zweimal in Limassol (Zypern) statt und je einmal in Athen und Krakau. Ausserdem gab es direkte Austauschmöglichkeiten beim jährlichen Kongress der Europäischen Pneumologen-Gesellschaft.

## **Fragebogen zur Lebensqualität bei PCD (WP 4): QOL-PCD**

Dieser Fragebogen wurde unter der Leitung von Prof. Jane Lucas aus Southampton erarbeitet zusammen mit Spezialisten aus Miami, North Carolina und Southampton. Zuerst führte man Interviews mit PCD-Patienten in den USA, in Kanada und in Grossbritannien. So erfassen die Forscher die wichtigsten Bereiche, welche für die Lebensqualität und deren Einschränkungen bei PCD-Betroffenen eine Rolle spielen. Daraus entwickelten sie einen Fragebogen in englischer Sprache. Dieser wurde ausgetestet und dann auf Deutsch, Holländisch und Dänisch übersetzt und in den entsprechenden Sprachregionen erneut getestet. Dieser Fragebogen wurde anschliessend bei der Azithromycin-Studie eingesetzt, um zu erfassen, wie sich die prophylaktische antibiotische Behandlung auf die Lebensqualität der an der Studie Teilnehmenden auswirkt.

## **Das Register mit schon vorhandenen Daten von PCD-Patienten (WP1)**

Unter der Leitung von Frau Prof. Claudia Kühni vom Institut für Sozial- und Präventivmedizin (ISPM) in Bern wurde von PCD-Patienten weltweit Daten gesammelt und ausgewertet. Bis im April 2016 konnten so Daten von insgesamt über 3000 Patienten aus 18 Ländern (Länder Europas, Türkei, Israel, Kanada, USA, Argentinien und Australien) gesammelt werden. Dies ist die bisher weitaus grösste Datensammlung von PCD-Patienten. Erste Resultate aus dieser internationalen Datensammlung (i-PCD cohort) wurden Anfang 2017 von Myrona Goutaki (ISPM) als Erstautorin publiziert. Myrona Goutaki erhielt für diese Arbeit den Manes-Kartagener-Preis des Vereins Kartagener Syndrom und Primäre Ciliäre Dyskinesie e. V. Es ist ihr und dem ISPM Bern gelungen, bei den 21 Partnern das nötige Vertrauen zu schaffen, dass diese ihre Daten zur Verfügung stellten.

Erste Auswertungen der Daten haben ergeben, dass die PCD-Patienten unter 20 Jahren im Durchschnitt etwas kleiner sind als nach den Normkurven zu erwarten wäre. Dieses durchschnittlich etwas verminderte Wachstum zeigt sich schon in jungen Jahren, wird aber bei den älteren Kindern deutlicher sichtbar. Die Auswertung der Lungenfunktionswerte der 6 bis 20-jährigen PCD-Betroffenen ergab bezüglich Lungenentwicklung, dass diese schon im Alter von 6 Jahren beeinträchtigt ist. Das Erstsekundenvolumen FEV1 nimmt dann im Vergleich zu den Normwerten im Lauf der Jahre (im Durchschnitt) zunehmend ab. Sicher werden sich in den kommenden Jahren durch weitere Auswertungen noch einige interessante Erkenntnisse ergeben.

## **Das Register mit einheitlich erhobenen Daten von PCD-Patienten (WP2)**

Ebenfalls im Zusammenhang mit dem Bestcilia-Projekt erarbeitete M.Goutaki eine Literatürübersicht zur Häufigkeit der typischen Symptome bei PCD. Es zeigte sich, dass je nach Studie sehr unterschiedliche Häufigkeiten von typischen Symptomen beschrieben wurden wie Husten, Sputumproduktion, Lungeninfekt, Schnupfen bzw. verlegte Nase, Entzündung der Nasennebenhöhlen, Mittelohrentzündung, Beeinträchtigung des Gehörs, Atemnotsyndrom direkt nach der Geburt, Unfruchtbarkeit. Die in der jeweiligen Studie zusammengestellten Resultate waren auch stark davon abhängig, an welcher Institution die Studie durchgeführt wurde, ob an einer Lungenklinik, einer Hals- Nasen- Ohrenklinik oder einer Fruchtbarkeitsklinik.

Die Studie bezeugt die Wichtigkeit, ein Register von möglichst vielen PCD-Patienten aufzubauen, bei welchen dann einheitlich bestimmte Daten möglichst jährlich erhoben werden. So können auch typische Verläufe beschrieben werden. Diese Arbeit wurde vom Team um Prof. Heymut Omran in Münster angepackt. Es musste eine Datenbank so aufgebaut werden, dass die Ärzte, welche die Daten ihrer Patienten eingeben, dies mit möglichst geringem Aufwand tun können. In Zusammenarbeit mit allen Experten wurde festgelegt, welche Befunde und therapeutischen Massnahmen erfasst werden sollen. Nun müssen im ganzen Netzwerk in Europa und Nordamerika Ärzte und Patienten motiviert werden, bei der Datensammlung mitzumachen. Dieses Register wurde im Januar 2014 gestartet, es ist zugänglich unter [www.pcdregistry.eu](http://www.pcdregistry.eu).

Alle PCD-Patienten sind aufgerufen, ihre anonymisierten Daten für dieses Register zur Verfügung zu stellen und auch ihre behandelnden Ärzte aufzufordern, dass sie den nötigen Aufwand auf sich nehmen und mitmachen. Das Register wird ermöglichen, typische Symptome und Krankheitsverläufe bei PCD zu beschreiben, zu verstehen, welche Faktoren wichtig sind für die Prognose, die Behandlungsstandards zu vergleichen und zu verbessern. Ausserdem können über dieses Register künftig genügend PCD-Patienten für wichtige klinische Studien gefunden werden. Das Finden von genügend Patienten ist nämlich eine wesentliche Herausforderung bei der Durchführung von Studien, wie sich auch bei der Azithromycin-Studie (WP5) gezeigt hat.

Bis im Juli 2015 waren 201 Patienten registriert, wovon bei 61% die Diagnose als gesichert betrachtet wurde, bei 17% als wahrscheinlich und bei 22% als möglich. Diese Zahlen zeigen deutlich, mit wie viel diagnostischer Unsicherheit wir auch heute noch zu kämpfen haben. Die Berechnung der durchschnittlichen Abnahme des Erstsekundenvolumens FEV1 pro Jahr ergab 0,72%, d.h. ein „durchschnittlicher“ PCD-Patient hat im Alter von 30 Jahren noch ein FEV1 von 78% der Norm, im Alter von 60 Jahren noch 57% der Norm. Dabei ist aber zu beachten, dass die Verläufe bei den einzelnen Patienten sehr unterschiedlich sind. Es gibt in der Regel auch Phasen, wo die Abnahme stärker ist und dann wieder Lebensabschnitte, wo die Abnahme langsamer verläuft.

### **Die Erarbeitung von internationalen Standards für die PCD-Diagnostik**

Wie oben schon angedeutet, ist die Diagnostik bei PCD eine grosse Herausforderung. Einerseits gibt es ein massives Problem der Unterdiagnose, d.h. dass bei vielen PCD-Patienten gar nicht an die Möglichkeit dieser Diagnose gedacht wird. Es gibt eine grosse Dunkelziffer von nicht erkannten PCD-Patienten. In Deutschland und in der Schweiz wird bei Kindern und Jugendlichen deutlich häufiger an diese Diagnose gedacht als bei Erwachsenen und älteren Patienten. Aber selbst bei Kindern und Jugendlichen werden wohl immer noch etwa 50% der PCD-Betroffenen nicht erkannt und diagnostiziert.

Andererseits gibt es aber auch ein Problem der Überdiagnose, d.h. zum Teil wird die Diagnose PCD auch zu leichtfertig gestellt. Die diagnostischen Untersuchungen wie Videomikroskopie und Elektronenmikroskopie erfordern sehr viel Erfahrung zur korrekten Beurteilung. So kommt es leider immer wieder vor, dass gewisse Befunde von unerfahrenen Untersuchern beweisend für PCD beurteilt werden. Eine falsche Diagnostik kann insofern schädlich

sein, dass dann andere, möglicherweise besser behandelbare Störungen wie z.B. seltene Immunstörungen nicht diagnostiziert werden, weil man voreilig den Stempel PCD aufdrückt.

Deshalb sind gute, klar definierte Standards und eine gute Schulung der Untersucher für die Diagnostik sehr wichtig. Dies wurde im WP3, angeführt von Dr. Panayiotis Yiallourous aus Zypern, geleistet. Die Standards wurden genau formuliert und in Polen, Griechenland und Zypern modellhaft eingeführt durch entsprechende Schulungen.

Man muss sich bewusst sein, dass die heutigen diagnostischen Untersuchungen vor 10 bis 20 Jahren noch nicht zur Verfügung standen. In den USA soll sich bei systematischer Überprüfung durch das Spezialisten-Konsortium mit den heutigen Methoden etwa bei 25 Prozent der Patienten die Diagnose PCD als falsch erwiesen haben! Es ist deshalb sicher sinnvoll, eine vor vielen Jahren gestellte PCD-Diagnose mit den heutigen diagnostischen Mitteln überprüfen zu lassen. Dies ist jeweils am Patiententreffen unseres Vereins möglich.

### **Die Azithromycin-Studie (WP5)**

Bei dieser erstmaligen Doppelblind-Studie mit PCD-Patienten unter der Leitung von Prof. Kim Nielsen von der Uniklinik in Kopenhagen wurde bzw. wird den Patienten während 6 Monaten dreimal pro Woche eine Tablette mit entweder Azithromycin 250 mg (unter 40 kg) bzw. 500 mg (über 40 kg) verabreicht, oder eine gleich aussehende Tablette ohne Wirkstoff. Geprüft wird insbesondere die Auswirkung dieser prophylaktischen Antibiotika-Therapie auf die Lungenfunktion und auf die Lebensqualität (mit dem in WP4 erarbeiteten Fragebogen). Die Ergebnisse sind im Moment (September 2017) noch nicht publiziert. Es erwies sich als schwieriger als erwartet, die vorgesehenen 125 Patienten für die Studie zu finden, was zu Verzögerungen führte. Weil die Krankheit selten ist, mussten Teilnehmer aus einem grossen Einzugsgebiet der insgesamt 6 Studienzentren gefunden werden. Diese waren teilweise nicht bereit, lange Anfahrtswege für die fünf geplanten Kontrolltermine in Kauf zu nehmen. Mehr Patienten als erwartet hatten eine Pseudomonas-Infektion und konnten deshalb nicht aufgenommen werden. Gewisse Patienten hatten schon eine prophylaktische Antibiotika-Therapie und wollten nicht riskieren, in der Placebo-Gruppe zu landen, andere hatten Bedenken, überhaupt eine prophylaktische Antibiotika-Therapie zu beginnen. So liefert diese Studie auch wichtige Erfahrungen bezüglich der Durchführbarkeit solcher wissenschaftlichen Untersuchungen.

### **Die Folgen von Bestcilia**

Das Bestcilia-Projekt hat erfreulicherweise dazu geführt, dass sich viele, insbesondere auch junge Forscher mit PCD befassen. In Bern z.B. wurden mindestens 4 Masterarbeiten am Schluss des Medizinstudiums und mehrere PhD-Thesen durch das Projekt angestossen. Es wurde ein Netzwerk von „young researchers“ in diesem Bereich gebildet und es entwickelte sich das Folgeprojekt „BEAT-PCD“ (Better Experimental Approaches to treat PCD, [www.beatpcd.org](http://www.beatpcd.org)).

Mit Geldern aus dem EU-Programm Horizon 2020 können Treffen zum Austausch und zur Schulung finanziert werden, ausserdem mehrmonatige Aufenthalte von jungen Forschern an anerkannten PCD-Zentren. Auf der erwähnten Webseite sind über 60 Publikationen zu Themen rund um PCD aufgelistet, welche seit 2015 veröffentlicht wurden.

So wird nicht nur die Forschung vorangetrieben, durch die Publikationen werden auch immer mehr Pneumologen, HNO-Spezialisten, Genetiker und Reproduktions-Mediziner auf diese seltene Krankheit hingewiesen.

Ausserdem wurde im Rahmen des europäischen Projektes zum Aufbau von Referenz-Netzwerken für seltene Krankheiten (ERN) als Teil der Gruppe „ERN-Lung“ (<http://ern-lung.eu/>) eine PCD-Untergruppe gebildet. Die ERNs sollen Fachzentren aus allen Ländern eine Plattform für den Wissensaustausch bieten und Ärzten aus ganz Europa die Möglichkeit bieten, sich Unterstützung bei Experten für diese Krankheit zu holen. Als Patientenvertreter bin ich bei der Untergruppe PCD beteiligt.

Bernhard Rindlisbacher  
Steffisburg

### **Informationen zu den Europäischen Referenznetzwerken ERN**

Die Europäischen Referenznetzwerke (ERN) sind virtuelle Netze, in denen Gesundheitsdienstleister aus ganz Europa miteinander verbunden sind, um gegen komplexe oder seltene Erkrankungen vorzugehen, die eine hoch spezialisierte Behandlung und eine Bündelung von Wissen und Ressourcen erfordern. Die ERN werden im Rahmen der EU-Richtlinie über die Ausübung der Patientenrechte in der grenzüberschreitenden Gesundheitsversorgung ([2011/24/EU](https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2011/24/eu)) eingerichtet, sodass auch Patienten besseren Zugang zu Informationen über Gesundheitsversorgung bekommen und somit ihre Behandlungsoptionen erweitern können.

Konkret werden die ERN neue, innovative Versorgungsmodelle, elektronische Gesundheitsdienste, Therapiekonzepte und Medizinprodukte entwickeln. Sie werden die Forschung durch umfangreiche klinische Studien vorantreiben und zur Entwicklung neuer Arzneimittel beitragen. Sie bringen Kostenersparnisse mit sich und gewährleisten eine effizientere Nutzung teurer Ressourcen, was sich wiederum positiv auf die Tragfähigkeit der nationalen Gesundheitssysteme und damit auch auf Zehntausende von Patienten in der EU auswirken wird, die an seltenen bzw. komplexen Erkrankungen und Beschwerden leiden.

(Zitat aus Pressemitteilung der europäischen Kommission)

Web-Links aus dem Artikel:

Bestcilia-Projekt: <http://bestcilia.eu>  
PCD-Register: [www.pcdregistry.eu](http://www.pcdregistry.eu)  
Projekt beat PCD: [www.beatpcd.org](http://www.beatpcd.org)  
ERN-Netzwerk: <http://ern-lung.eu>