

Schlaglicht: Pneumologie

CFTR-Modulatoren zur Behandlung der Cystischen Fibrose – ein Paradigmenwechsel

Eines von 3900 Neugeborenen in der Schweiz ist von Cystischer Fibrose betroffen. Bisher bestand die Therapie in der Behandlung der Folgekomplikationen. CFTR-Modulatoren gehen hingegen den Basisdefekt an, was die gesamte klinische Betreuung verändern wird.

Dr. med. Reta Fischer Biner^{a*}, Prof. Dr. med. Alexander Möller^{b*}

^a Quartier Bleu, Praxis für Pneumologie, Lindenhofspital, Bern; ^b Pneumologie, CF Zentrum, Kinder-Schlafzentrum, Universitäts-Kinderspital Zürich, Zürich

* Schlafmedizin (Schweizerische Gesellschaft für Schlafforschung, Schlafmedizin und Chronobiologie [SGSSC])

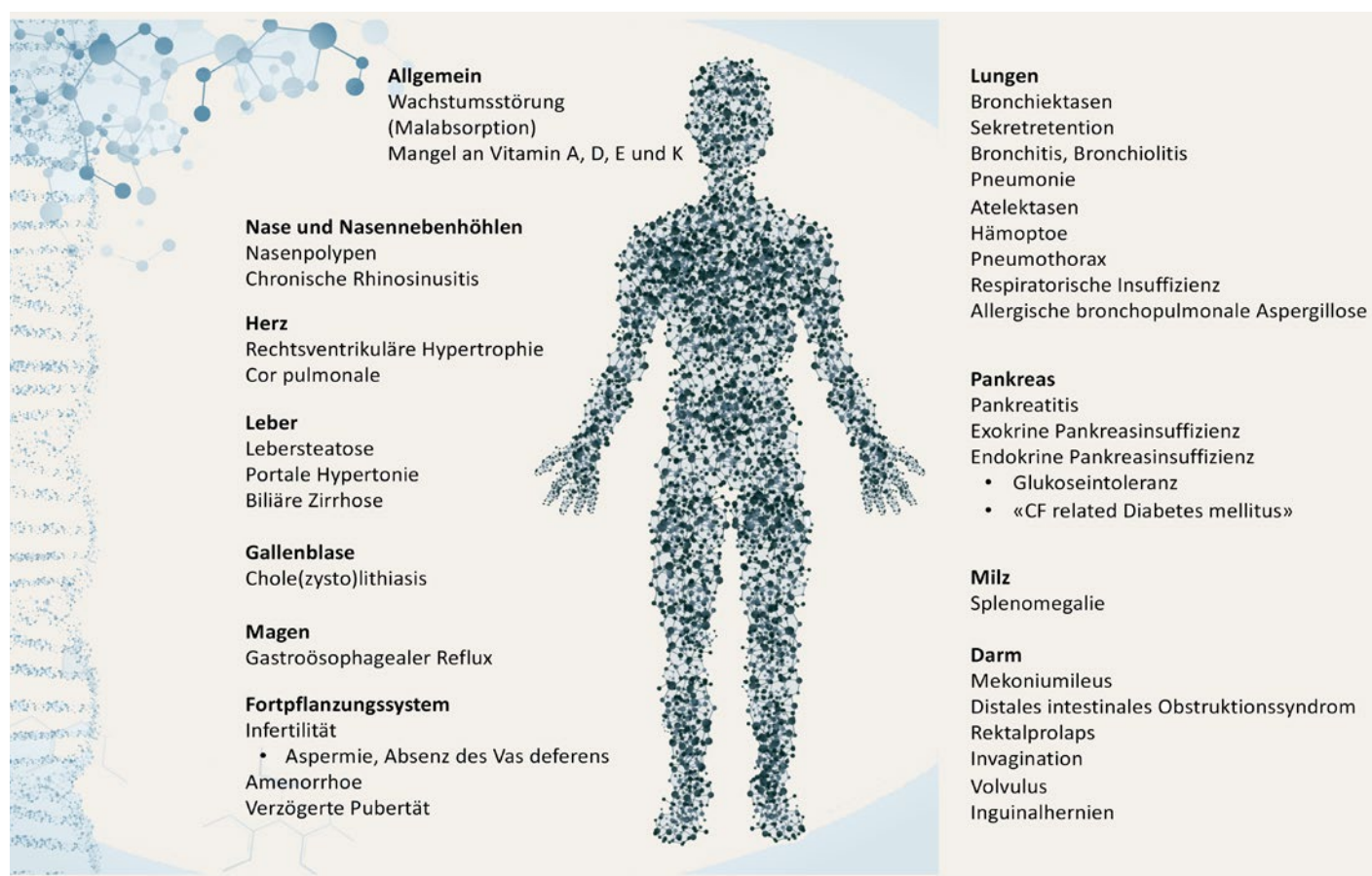


Abbildung 1: Bei Cystischer Fibrose betroffene Organe und Auswirkungen der CFTR-Protein-Fehlfunktionen.

CF: Cystic Fibrosis; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator.

Einführung

Die Cystische Fibrose (CF) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung und betrifft etwa eines von 3900 Neugeborenen in der Schweiz [1]. Mittlerweile sind mehr als 2000 Mutationen des «Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator»-(CFTR-) Gens bekannt, die zu einer Fehlfunktion des CFTR-Proteins führen. In der Schweiz sind 46% der CF-Betroffenen homozygot für die weltweit häufigste Mutation F508del und weitere 37% sind compound heterozygot und weisen neben der F508del-Mutation eine andere Mutation auf [2]. Heutzutage werden die vielen verschiedenen Mutationen des CFTR-Gens in sechs verschiedene Klassen eingeteilt. Bei Klasse-I-Mutationen ist die Synthese des CFTR-Proteins gestört oder ganz fehlend, während bei Klasse-II-Mutationen die Reifung und der intrazelluläre Transport des CFTR-Proteins gestört sind. Sie werden auch als «Minimalfunktions-Mutationen» bezeichnet. Klasse-III-Mutationen sind sogenannte «Gating-Mutationen», das heisst die Kanalöffnung ist defekt. Die Klassen IV, V und VI sind «Restfunktions-Mutationen». Klasse-IV-Mutationen führen zu einer verminderten Kanalleitfähigkeit, bei Klasse-V-Mutationen wird zu wenig funktionierendes CFTR-Protein gebildet, während dieses bei Klasse-VI-Mutationen zu schnell abgebaut wird.

Teufelskreis aus Inflammation und Infektion

Die Funktionsstörung oder das Fehlen des vom CFTR-Gen kodierten Chlorid-Ionenkanals an der Epitheloberfläche führt zu einem gestörten Chlorid/Natrium-(Cl⁻/Na⁺-) Transport in den betroffenen Sekret produzierenden Organen (Abb. 1).

In den Atemwegen hat dies eine ausgeprägte Störung der mukoziliären Clearance und einen bereits im frühen Kindesalter auftretenden Teufelskreis einer unkontrollierten Inflammation und bakteriellen Infektion mit zunehmender Destruktion des Gewebes zur Folge. Die Mortalität bei CF ist denn auch in erster Linie auf die Erkrankung der Atemwege und im Verlauf des Lungengewebes zurückzuführen. Das durchschnittliche Alter der 2020 an der Krankheit verstorbenen CF-Betroffenen betrug in Europa 33,7 Jahre [2]. Neben den Atemwegen sind alle Sekret produzierenden exokrinen Drüsen des Körpers betroffen, hier stehen die exokrine und endokrine Pankreasinsuffizienz und bei vielen Patientinnen und Patienten die Entwicklung einer Leberzirrhose im Vordergrund.

Vielversprechende Therapie

Bislang bestand die Therapie der CF darin, die Folgekomplikationen der CFTR-Dysfunktion zu behandeln. CFTR-Modulatoren hingegen be-

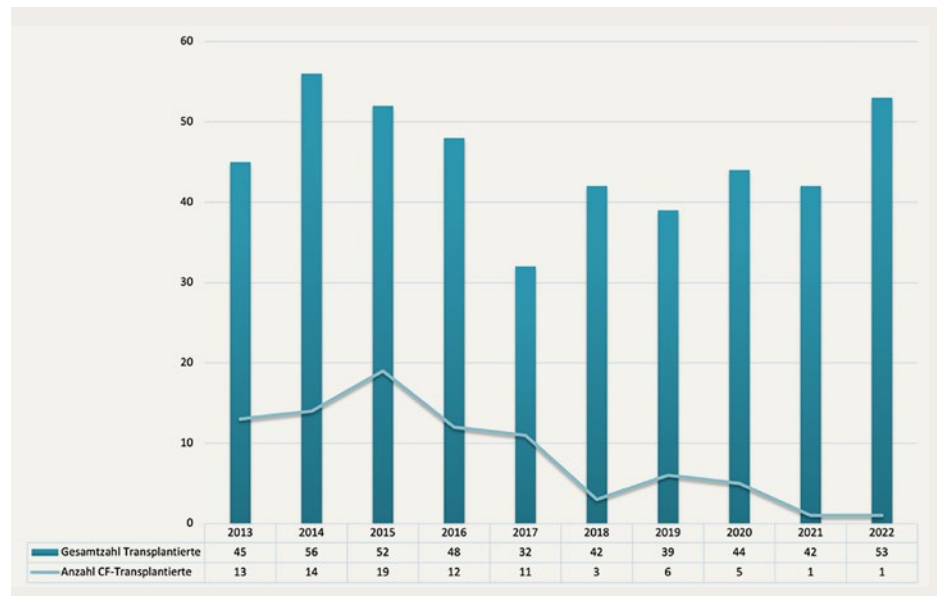


Abbildung 2: Anzahl der CF-Transplantierten im Vergleich zur Gesamtzahl der Lungentransplantationen in der Schweiz. Mit bestem Dank an Dr. med. Angela Koutsokera, Médecin associée, Service de pneumologie, CHUV, und PD Dr. med. Macé Schuurmans, Leitender Arzt, Klinik für Pneumologie, USZ, für das Zustellen dieser Zahlen. CF: Cystische Fibrose.

handeln den zugrunde liegenden Basisdefekt – allerdings noch nicht bei allen Mutationen. Seit einigen Jahren auf dem Markt sind der CFTR-Potentiator Ivacaftor (Kalydeco®) für Patientinnen und Patienten mit sogenannten Gating-Mutationen (Klasse-III-Mutationen) respektive die Kombinationen mit einem CFTR-Korrektor, Ivacaftor/Lumacaftor (Orkambi®) sowie Ivacaftor/Tezacaftor (Symdeko®), für F508del-homozygote Mutationen oder solche mit Restfunktion. Aufgrund der multiplen Defekte in der Proteinfaltung, der Maturation und des Transports des CFTR-Proteins ist die Effektivität eines einzelnen Korrektors aber deutlich limitiert, weshalb auch die klinische Wirksamkeit von Ivacaftor/Lumacaftor und Ivacaftor/Tezacaftor begrenzt blieb. Das Beifügen eines zweiten Korrektors Elexacaftor zur Kombination von Tezacaftor und Ivacaftor (ETI) führte zu einer massiv verbesserten Expression und Funktion des CFTR-Proteins. In vitro kann dadurch bei F508del-homozygoten Zellen im Vergleich zum Wild-Typ ein Chlorid-Ionentransport von mehr als 80% und bei compound heterozygoten Zellen mit einer Minimalfunktions-Mutation ein Chlorid-Ionentransport von mehr als 60% erreicht werden [3].

Zwei sehr erfolgreiche randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-3-Studien [4, 5] führten zur Zulassung und Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) von ETI (Trikafta®) im Februar 2021. Die Zulassung ab sechs Jahren folgte dann im Mai 2022 auf der Basis der entsprechenden Kinderstudien [6, 7]. Diese Therapie darf ohne Einschränkung als grosser Durchbruch in der Behandlung der CF betrachtet werden, die nicht nur die Lebensqualität, Morbidität und Mortalität der Behandelten massiv verbessert, sondern

auch die gesamte klinische Betreuung verändern und zu einem Paradigmenwechsel führen wird. Die in den Zulassungsstudien erreichten primären und sekundären Endpunkte (Verbesserung des forcierten expiratorischen Volumens [FEV₁], Abnahme der pulmonalen Exazerbationen, Abnahme der Schweißchlorid-Konzentration, Gewichtszunahme und Verbesserung der Lebensqualität) werden im klinischen Alltag regelmässig übertroffen. Für uns CF-Spezialistinnen und -Spezialisten am eindrücklichsten ist neben der massiven Verbesserung – und bei Kindern meist gar Normalisierung – der Lungenfunktion, insbesondere der hohe Anstieg der Lebensqualität. Auch sehen wir bei F508del-homozygoten Kindern und Jugendlichen oft eine komplette Normalisierung des Chloridgehaltes im Schweißtest, das heisst, physiologisch gesehen besteht keine CF mehr. Der Therapieeffekt von ETI ist für die CF-Betroffenen innert weniger Tage spürbar. Viele bemerken, dass sie gar kein Sekret mehr mobilisieren können, der seit Jahren begleitende Husten sistiert komplett und die für die Betroffenen belastenden Atemphysio- und Inhalationstherapien können stark reduziert werden. Bei den Erwachsenen nimmt der Bedarf an inhalativen, peroralen oder intravenösen Antibiotika nicht nur ab, sondern häufig kann eine vorher dauernd eingesetzte Antibiotikatherapie ganz gestoppt werden. Die sich früher als ultimative Therapiemöglichkeit anbietende Lungentransplantation wird wohl für diejenigen, die mit CFTR-Modulatoren behandelt werden können, kaum mehr ein Thema sein. Dies zeigen bereits eindrücklich die Zahlen der Lungentransplantationen der CF-Zentren Zürich und Lausanne über die letzten zehn Jahre (Abb. 2).

Fazit und Ausblick

Im Moment können etwa 84% der CF-Betroffenen ab sechs Jahren mit CFTR-Modulatoren behandelt werden. Es gibt aber eine Vielzahl von Nicht-F508del-Mutationen, die ebenfalls auf ETI ansprechen. Klinischen Studien dazu, wie auch Kinderstudien ab dem Alter von einem Jahr, laufen weltweit, auch in der Schweiz. Leider steht für circa 12–15% der CF-Betroffenen mit Mutationen der Klasse I auch weiterhin kein effektiver Wirkstoff zur Verfügung, da die CFTR-Modulatoren nur wirken können, wenn überhaupt ein Protein abgelesen wird. Für die Betroffenen ist dies nachvollziehbar ein grosser Frust und für uns Behandelnde eine Herausforderung in der Patientenbetreuung. Diese CF-Betroffenen verdienen ein spezielles Augenmerk in der Forschung und Klinik der Zukunft.

Korrespondenz

Dr. med. Reta Fischer Biner
Quartier Bleu
Praxis für Pneumologie
Lindenhofspital
Bremgartenstrasse 117
CH-3012 Bern
[reta.fischer\[at\]hin.ch](mailto:reta.fischer[at]hin.ch)

Disclosure Statement

RFB hat angegeben, einen Grant von Vertex Inc., Vortragshonorare von Vertex Inc und OM Pharma, Zuschüsse von OM Pharma für die Teilnahme an der ECFS Conference sowie von Vertex Inc. und OM-Pharma für die Teilnahme an Advisory Boards erhalten zu haben (alle bezahlt an Institution); ausserdem ist RFB Vorstandsmitglied der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie. AM hat deklariert, einen Grant von Vertex Inc. sowie Vortragshonorare von Vertex Inc und OM Pharma erhalten zu haben; weiter ist AM Vorstandsmitglied der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie, Sekretär der European Respiratory Society und Co-Präsident der Swiss Working Group for Cystic Fibrosis.



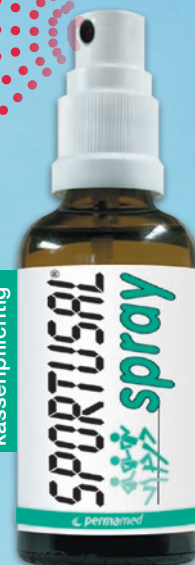
Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie online unter <https://doi.org/10.4414/smf.2023.09383>.



Dr. med. Reta Fischer Biner
Quartier Bleu, Praxis für Pneumologie,
Lindenhofspital, Bern

Gehört in jede
Sport-Tasche



kassenpflichtig³



**Rasche
Wirkung!**

Bereits nach 5 Minuten
im Serum nachweisbar¹⁻²



permamed
Das unabhängige
Pharmaunternehmen



100% Swissness
entwickelt + hergestellt

Permamed AG • Ringstrasse 29 • 4106 Therwil • www.permamed.ch

Sportusal Spray sine heparino - Z: Wirkstoffe: Macrogoli-9 aether laurilicus (Polidocanolum 600) 18 mg/ml, Dimethylis sulfoxidum (DMSO) 45 mg/ml, Hydroxyethylis salicylas 90 mg/ml, Dexpanthenolum 9 mg/ml, Levomentholum 27 mg/ml, Camphora racemica 5,4 mg/ml. **I:** lokale Behandlung von Schmerzen, Entzündungen und Schwellungen wie z.B. nach Verstauchungen, Prellungen und Zerrungen. **D:** 3- bis 5-mal täglich je 5-7 Sprühstösse äusserlich aufsprühen. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe. Offene Wunden, geschädigte Haut, schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Asthma und Kinder unter 5 Jahren. **WH/VM:** Nicht an Augen oder Schleimhäuten anwenden. Auftragsstelle soll frei von Medikamenten oder Kosmetika sein. Keine Okklusivverbände. **IA:** Keine bekannt. **S/S:** sollte während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden, es sei denn, es ist klar notwendig. **UAW:** Selten: Hautreizungen. **AK:** D. P: 50 ml*. **ZI:** Permamed AG, 4143 Dornach. **Ausführliche Arzneimittelinformation:** www.swissmedinfo.ch. **Referenzen:** 1 Fachinformation Sportusal, www.swissmedinfo.ch 2 Jenoure P., et al. Perkutane Therapie leichter Sportverletzungen. Der informierte Arzt/Gazette Médicale. 1987; 17: 81-6. 3 BAG Spezialitätenliste, Stand: 2022.

