

Diplomarbeit

Therapie der Cystischen Fibrose

eingereicht von

Adrian Jahn

zur Erlangung des akademischen Grades:

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. i. R. Mag. pharm. Dr. phil. Eckhard Beubler

und

Ao. Univ. Prof. Dr. phil. Dr. h. c. Irmgard Lippe

Eingereicht am 20.05.2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20.05.2021

Adrian Jahn eh

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle herzlich bei jenen Menschen bedanken, die während meines Studiums immer an meiner Seite waren und dazu beigetragen haben, dass ich dieses abschließen und diese Arbeit verfassen konnte. Ein besonderer Dank gilt Herrn Univ. Prof. i. R. Mag. pharm. Dr. phil. Eckhard Beubler, für die Betreuung während der Ausarbeitung und seine professionelle Hilfe. Ebenso möchte ich mich bei Frau ao. Univ. Prof. Dr. phil. Dr. h. c. Irmgard Lippe bedanken, die sich bereit erklärt hat, meine Arbeit als Zweitbetreuerin zu begutachten. Zudem möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich während des Studiums unterstützt hat und es mir ermöglicht hat meinen Traum zu verwirklichen. Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Freundin Johanna M. Spiess bedanken, die mich durch meine Studienzeit begleitet und mir immer Rückhalt gegeben hat.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	I
Danksagung	II
Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
Zusammenfassung	IX
Abstract	X
1 Einleitung	11
1.1 Was ist Cystische Fibrose?	11
1.1.1 Epidemiologie	11
1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie.....	11
1.1.3 Symptome	12
2 Mutationen	16
2.1 Klassifikation nach der klinischen Manifestation	16
2.2 Klassifikation nach der Art der CFTR-Funktionsstörung.....	16
2.2.1 Klasse 1: Mutationen, die die Produktion des CFTR-Proteins in voller Länge verhindern.....	17
2.2.2 Klasse 2: Mutationen, die die zelluläre Verarbeitung des Proteins verändern	17
2.2.3 Klasse 3: Mutationen, die die Regulation des Chloridkanals stören	17
2.2.4 Klasse 4: Mutationen, die die Leitfähigkeit des Chloridkanals beeinflussen	18
2.2.5 Klasse 5: Mutationen, die die Menge an funktionsfähigem CFTR-Protein verringert	18
2.2.6 Klasse 6: Mutationen, die zu einer reduzierten Halbwertszeit an der Zelloberfläche führen.....	18
2.2.7 Komplexe Allele und klassenübergreifende Mutationen	19
3 Diagnostik	19
3.1 Neugeborenenenscreening	20
3.2 Schweißtest	21

3.3 Gentest	21
3.4 Elektrophysiologie.....	22
3.4.1 Nasale Potentialdifferenzmessung	22
3.4.2 Intestinale Kurzschlussstrom-Messung	23
4 Symptomatische Therapie.....	23
4.1 Pulmonale Erkrankung	23
4.1.1 Clearance	24
4.1.2 Antibiotika	25
4.2 Hepatobiliäres System.....	27
4.3 Pankreas	29
4.4 Ernährung.....	30
5 Gerichtete Therapie	30
5.1 Kalydeco.....	31
5.1.1 Indikation	31
5.1.2 Pharmakodynamik.....	31
5.1.3 Pharmakokinetik	36
5.1.4 Nebenwirkungen.....	36
5.1.5 Wechselwirkungen.....	38
5.2 Orkambi	39
5.2.1 Indikation	39
5.2.2 Pharmakodynamik.....	39
5.2.3 Pharmakokinetik	44
5.2.4 Nebenwirkungen.....	45
5.2.5 Wechselwirkungen.....	48
5.3 Symkevi	49
5.3.1 Indikation	49
5.3.2 Pharmakodynamik.....	49
5.3.3 Pharmakokinetik	52
5.3.4 Nebenwirkungen.....	53
5.3.5 Wechselwirkungen.....	54
5.4 Kaftrio	54
5.4.1 Indikation	54

5.4.2 Pharmakodynamik.....	55
5.4.3 Pharmakokinetik.....	57
5.4.4 Nebenwirkungen.....	58
5.4.5 Wechselwirkungen.....	59
6 Forschungsansätze	60
7 Schlusswort.....	64
Literaturverzeichnis	66

Abkürzungsverzeichnis

CF	Cystische Fibrose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Staph. aureus</i>	<i>Staphylokokkus aureus</i>
MRSA	Methilin resistenter <i>Staphylokokkus aureus</i>
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>S. maltophilia</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>B. cepacia complex</i>	<i>Burkholderia cepacia complex</i>
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
CFRD	Cystic Fibrosis Related Diabetes
FEV1	Forciertes Expirationsvolumen nach einer Sekunde
ppFEV1	Forciertes Expirationsvolumen nach einer Sekunde in Prozent des Sollwerts
AUC	area under the curve
ULN	upper limit of normal
CFQ-R	cystic fibrosis questionnaire- revised
ELISA	enzyme-linked immunosorbent Assay
SD	Standardabweichung
OATP	Organo-Anion-Transporter
PDE	Phosphodiesterase
Pgp	P-Glycoprotein
Lcl	Lungen Clearance
Cmax	höchste Plasmakonzentration
tmax	Zeit von Verabreichung bis Cmax erreicht wird
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
OATP	Organo-Anion-Transporter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prävalenz des respiratorischen Mikrobioms von CF Patientinnen und Patienten von 1993 bis 2019 (Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2019 Annual Data Report Bethesda, Maryland ©2020 Cystic Fibrosis Foundation).....	13
Abbildung 2: Schweißchloridkonzentration unter Ivacaftor im Vergleich mit Placebo (Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and Safety of Ivacaftor in Patients Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis with aG551DMutation. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013 Jun;187(11):1219-25.)	32
Abbildung 3: Absolute Änderung des ppFEV1 unter Ivacaftor Therapie im Vergleich mit Placebo (Sermet-Gaudelus I. Ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. European respiratory review. 2013 Feb 28,;22(127):66-71.)	33
Abbildung 4: Wirkung von Ivacaftor auf den Chloridtransport verschiedener Gating Mutationen (Yu H, Burton B, Huang C, Worley J, Cao D, Johnson JP, et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. Journal of cystic fibrosis. 2012;11(3):237-45.)	35
Abbildung 5: Wirkung von Orkambi auf Hospitalisierungen (Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. The New England journal of medicine. 2015 Jul 16,;373(3):220-31.....	42
Abbildung 6: Langzeitauswirkung von Orkambi auf FEV1 (Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Marigowda G, Tian S, Waltz D, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. . Dec 16;The Lancet Respiratory Medicine.)	44
Abbildung 7: Auswirkung von Lumacaftor auf LCI bei Kindern im Alter von 6-11 Jahren (Ratjen, Felix, Prof, 2017, Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR :	

a randomised, placebo-controlled phase 3 trial).....	45
Abbildung 8: Absolute Änderung des ppFEV1 unter Symkevi im Vergleich mit Placebo (Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent, Cornelis K, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. The New England journal of medicine. 2017 Nov 23,;377(21):2013-23.)	54
Abbildung 9: Absolute Änderung des ppFEV1 unter Symkevi im Vergleich mit Ivacaftor Monotherapie und mit Placebo (Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. The New England journal of medicine. 2017 Nov 23,;377(21):2024-35.....	55
Abbildung 10: Absolute Änderung des ppFEV1 unter Kaftrio im Vergleich mit Placebo (Harry G M Heijerman, Edward F McKone, Damian G Downey, Eva Van Braeckel, Steven M Rowe, Elizabeth Tullis, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. The Lancet. 2019 Nov(10212).).....	61

Zusammenfassung

Hintergrund

Die Cystische Fibrose ist eine der häufigsten autosomal rezessiv vererbten Erkrankungen Europas und die häufigste lebensverkürzende Erbkrankheit der kaukasischen Bevölkerung mit 80.000 Betroffenen weltweit. Die Cystische Fibrose stellt sich mit einem breiten Spektrum an Symptomen und Komplikationen dar. Diese sollen in dieser Arbeit mit ihrer zu Grunde liegenden Pathophysiologie näher dargestellt und das sich ergebende klinische Bild erklärt werden. Daraufhin werden sowohl die etablierten als auch die neuesten Therapieansätze behandelt. Dadurch soll ein Überblick der Krankheit mit ihren effektivsten Therapieansätzen entstehen

Methoden

Als Grundlage dient eine Literaturrecherche in Lehrbüchern, Leitlinien und den Internetplattformen „National library of medicine“, „Cochrane Library“, „UpToDate“, „European medicines agency“, „Google scholar“ und „Directory of open access journals“

Ergebnisse

Cystische Fibrose benötigt auf Grund der vielen beteiligten Organsysteme eine Vielzahl an Medikamenten und Therapien. Bedauerlicherweise wirken die meisten dieser nur symptomatisch. In den letzten Jahren wurden aber Fortschritte in der gerichteten Therapie gemacht und einige vielversprechende Therapeutika befinden sich noch in Entwicklung.

Schlussfolgerung

Auf Grund der breit über Organsysteme hinaus gestreute Symptomatik gestaltet sich die Therapie der Cystischen Fibrose sehr komplex. Bemühungen und Erkenntnisse der Forschung haben zu stetigen Verbesserungen der Lebensqualität und Lebenserwartung von CF Patientinnen und Patienten geführt. Trotz dieser Erfolge liegt eine Heilung der Cystischen Fibrose und ein symptomfreies durchschnittlich langes Leben noch in weiter Ferne. Aus diesem Grund ist weiterführende Forschung auf diesem Gebiet unbedingt notwendig.

Abstract

Background

Cystic fibrosis is one of the most frequent autosomal recessive congenital diseases in Europe and the most frequent life-shortening disease among Caucasians with 80.000 people suffering from it worldwide. Cystic fibrosis presents itself with a plethora of symptoms and complications. This thesis will show the pathophysiology of its symptoms and complications and explain the subsequent clinical presentation. Thereafter new and established therapies will be discussed. Thus, this paper entails a proper overview of the disease and its treatment.

Methods

As basis for this paper serves a literature search in textbooks, guidelines and the webpages „National library of medicine“, „Cochrane Library“, „UpToDate“, „European medicines agency“, „Google scholar“ and „Directory of open access journals“

Results

Because of the many organ systems it affects cystic fibrosis necessitates a lot of medications and therapies,. Unfortunately, most of these medications and therapies only work symptomatically. Nevertheless in recent years advancements were made in the field causal therapy and numerous promising drugs are still being developed.

Conclusion

The therapy of Cystic Fibrosis is very difficult because of its wide spanning symptoms comprising many organ systems. Efforts and insights discovered by research have led to a continuous increase in quality of life and life expectancy of patients with Cystic Fibrosis. Despite these achievements, the cure of cystic fibrosis and a long, symptom free life is still not within reach. Hence, research in area is still needed.

1 Einleitung

1.1 Was ist Cystische Fibrose?

Die Cystische Fibrose (Mukoviszidose, CF) ist eine der häufigsten autosomal rezessiv vererbten Erkrankungen Europas. Die Inzidenz liegt bei bis zu 1:3500 Geburten pro Jahr in der kaukasischen Bevölkerung. (1) Es liegt eine Mutation des CFTR-Gens (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene) auf dem langen Arm des Chromosom 7 vor. (1) Dieses Gen codiert für das sogenannte CFTR-Protein, ein Transmembranprotein, das den Strom von Chloridionen durch die Membran steuert. (1) Eine Störung dessen führt zu verminderter Chloridsekretion und erhöhter Natriumresorption. Durch den fehlerhaften Chloridtransport durch die Zellmembran, kommt es zu einer Dehydrierung des epithelialen Flüssigkeitsfilms wichtiger Organe. (2) Es baut sich ein zähflüssiger Schleim auf, der die betroffenen Organe daran hindert, ihre Funktionen auszuüben. Typische Manifestationen zeigen sich in Entzündungen und Infektionen der Lunge, exokriner Pankreasinsuffizienz sowie in zahlreichen sekundären Erkrankungen wie Leberzirrhose, Osteoporose, Diabetes mellitus u. ä. (2).

1.1.1 Epidemiologie

Die Cystische Fibrose ist eine der häufigsten autosomal vererbten Erkrankungen in Europa. Allein in Deutschland sind 8.000 Patientinnen und Patienten betroffen. (2) Sie ist auch die häufigste lebensverkürzende Erbkrankheit der kaukasischen Bevölkerung mit 80.000 Betroffenen weltweit. (1) Die Inzidenz schwankt in unterschiedlichen Quellen zwischen 1:2500 und 1:4500 aller Geburten der kaukasischen Bevölkerungsgruppe pro Jahr. (1, 3)

1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Cystische Fibrose wird ausgelöst durch eine Mutation des CFTR-Gens. Bisher sind über 2.000 Mutationen dieses Gens bekannt, wobei 200 dieser Mutationen nachweislich zur Cystischen Fibrose führen. (3, 4), (5) Die häufigste unter ihnen ist F508del mit einer Genfrequenz von über 90 % (6). Diese 200

Mutationen führen zu einem Funktionsverlust des CFTR-Proteins, einem Transmembranprotein mit der Funktion den Transport von Chloridionen durch die Membran zu steuern. Durch den gestörten Transport wird zu wenig Chlorid sekretiert und zu viel Natrium resorbiert. Dies führt dazu, dass die sezernierte Flüssigkeit zu zähflüssig und dadurch in ihrer eigentlichen Funktion gestört ist. Der gestörte Chloridkanal befindet sich beim Gesunden u. a. apikal in der Zellmembran von Epithelien verschiedener Gangsysteme wie Bronchien, Darm, Pankreas- und Gallengängen sowie Vasa deferentia. (7) Die Ausführungsgänge der betroffenen Drüsen verstopfen und es kommt daraufhin zu Entzündungen. Diese führen zu weitreichenden Folgen in verschiedenen Organen wie der Lunge, dem Pankreas, der Leber oder den Geschlechtsorganen.

1.1.3 Symptome

1.1.3.1 Lunge

Die größte und häufigste klinische Auswirkung der Cystischen Fibrose zeigt sich in der Lunge. Durch die gestörte Funktion der submukösen Drüsen kommt es zu einer Reduktion der respiratorischen Zilien und in weiterer Folge einer verminderten mukoziliären Clearance.(8) Im Gesunden wird eine effektive mukoziliäre Clearance durch einen dünnflüssigen Oberflächenfilm ermöglicht. (6) Die Bildung ebendieses Films wird durch die beeinträchtigte Drüsenfunktion verhindert. Durch die verminderte mukoziliäre Clearance kommt es ohne Behandlung zu Verstopfungen kleiner Atemwege, bakteriellen Infektionen, viralen Infektionen, chronischen lokalen Infektionen und in weiterer Folge zu Bronchiektasien. (6)

Zu den häufigsten Erregern der bakteriellen pulmonalen Infektion dieser Patientengruppe zählen:

- S. aureus
- P. aeruginosa
- MRSA
- H. influenzae
- S. maltophilia
- Achromobacter

- *B. cepacia* complex. (9)

Die Entwicklung der Bakterienprävalenz des respiratorischen Mikrobioms über die Jahre wird in Abbildung 1 verdeutlicht.

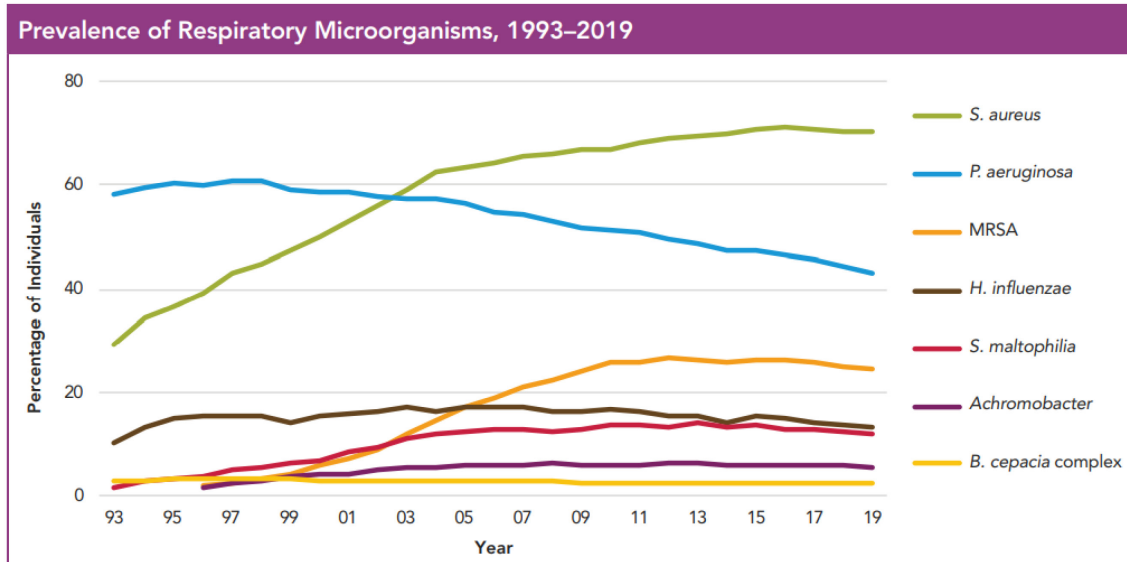


Abbildung 1: Prävalenz des respiratorischen Mikrobioms von CF Patientinnen und Patienten von 1993 bis 2019 (Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2019 Annual Data Report Bethesda, Maryland ©2020 Cystic Fibrosis Foundation)

Durch Chronische Infektionen und wiederholte pulmonale Exazerbationen kommt es zum Untergang des Bronchialepithels und der Alveolen, was schließlich zu respiratorischer Insuffizienz mit chronischer Hypoxie und Hyperkapnie führt. (6, 8)

1.1.3.2 Leber

Die mit der Cystischen Fibrose verbundene Lebererkrankung ist der dritthäufigste Todesgrund nach Lungenerkrankungen und Transplantationskomplikationen bei Patientinnen und Patienten mit Cystischer Fibrose. (10) Das CFTR-Protein wird durch Cholangiozyten und Gallenblasenepithelzellen exprimiert und ist essenziell für den normalen Gallenaufbau und Gallenfluss. Durch den gestörten Gallenfluss kann es zu einem Gallenstau und in weiterer Folge zu Fibrose und Zirrhose kommen. Ausschlaggebend hierfür können einige beeinflussende Faktoren wie:

- Mekoniumileus,
- männliches Geschlecht,

- bestimmte Mutationen,
- Infektionen,
- Ernährungszustand,
- Antioxidantsdefizienz,
- virale Hepatitis oder
- bestimmte Therapiemethoden sein. (10)

Eine Lebererkrankung im Zusammenhang mit CF zeigt sich als chronisch entzündliche sklerosierende Cholangiopathie, welche sich meist vor dem 20. Lebensjahr auftritt. (10) Dies kann zu fortgeschrittener Lebererkrankung, biliärer Zirrhose, portaler Hypertension und Leberversagen führen. (10) Schätzungen zufolge leiden rund 10 % aller CF Patientinnen und Patienten an einer mit dieser verbundenen Lebererkrankung. (10) Häufig zeigt sich eine Hepatomegalie mit oder ohne Splenomegalie, Gelbsucht, biliären Koliken und auffälligen Leberfunktionstests. (10)

1.1.3.3 Pankreas und Verdauungstrakt

Pankreasinsuffizienz kommt in etwa 90 bis 95 % aller CF Patientinnen und Patienten vor. (6) Eine gestörte Sekretion von Verdauungsenzymen führt zu Fettmalabsorption im Gastrointestinaltrakt und in weiterer Folge zu Steatorrhoe und Entwicklungsverzögerung. (6) Ist die Verdauung bereits intrauterin gestört, kann der distale Dünndarm verstopfen. Folge ist ein hypoplastisches Kolon mit einem Mekoniumileus. Eine Vielzahl der CF Patientinnen und Patienten haben einen erhöhten Bedarf an Energie, Proteinen und Fett. (4) Malnutrition ist eine häufige Komplikation der Cystischen Fibrose. Diese kann die Ursache für Muskelatrophie (auch der respiratorischen Muskeln) sein. Das Resultat ist eine verminderte Lungenfunktion. Des Weiteren können Veränderungen des Pankreas zu Diabetes mellitus führen. Dieser hat eine Prävalenz von etwa 25 % in über 25-jährigen CF Patientinnen und Patienten. (4)

1.1.3.4 Geschlechtsorgane

Zwischen 97 und 99 % aller männlichen Cystische Fibrose Patienten leiden an einer kongenitalen bilateralen Aplasie der Vasa deferentia. (6, 11) Obwohl

Hoden und Nebenhoden meist normal ausgebildet sind, können die Spermien nicht weitergeleitet werden, was zu einer Azoospermie führt.

Cystische Fibrose hat auch einen negativen Einfluss auf die weibliche Fertilität. Weitgehend wird angenommen, dass der zähflüssige Schleim des Reproduktiven Systems der Cystische Fibrose Patientinnen die Migration von Spermien erschwert. Eine weitere Theorie besagt, dass eine, durch die CFTR-Mutation gestörte, Bikarbonat-Sekretion des Uterus zu einer reduzierten Fertilisationskapazität der Spermien führt. (12)

1.1.3.5 Knochen

Etwa 44 % aller CF Patientinnen und Patienten zeigen eine Knochendichte von über 2 SD unter der Kontrollgruppe und 57 % aller erwachsenen CF Patientinnen und Patienten, welche auf eine Lungentransplantation warten, leiden an Osteoporose. (13) Die Gründe hierfür sind mannigfaltig. Dazu zählen:

- Vitamin D Mangel,
- Untergewicht,
- Hypogonadismus,
- erhöhte Cytokine und
- Glucokorticoide. (13)

1.1.3.6 Schweißdrüsen

Ein klassisches Charakteristikum der Cystischen Fibrose ist hypertoner Schweiß. In Gesunden führt das CFTR-Protein zur Reabsorption von Chlorid in die Schweißdrüse, welche bei Cystischer Fibrose jedoch gestört ist. (6) Im Gesunden liegt die mittlere Schweißchloridkonzentration bei etwa 20 mmol/L, wohingegen sie bei Betroffenen bei ≥ 60 mmol/L liegt. (6) Diese Erkenntnis wird für die Diagnostik der Cystischen Fibrose herangezogen.

2 Mutationen

Mutationen der Cystischen Fibrose können auf 2 verschiedene Arten klassifiziert werden: nach der erwarteten klinischen Manifestation oder nach der Art der Störung der CFTR Funktion.

2.1 Klassifikation nach der klinischen Manifestation

CFTR-Mutationen werden in 4 verschiedene Gruppen, nach klinischer Manifestation, eingeteilt:

Gruppe A: Mutationen, die Cystische Fibrose auslösen

Gruppe B: Mutationen, die zu einer mit CFTR verbundenen Störung führen

Gruppe C: Mutationen mit keiner bekannten klinischen Konsequenz

Gruppe D: Mutationen mit einer nicht bewiesenen oder unbekanntem klinischen Relevanz (14)

2.2 Klassifikation nach der Art der CFTR-Funktionsstörung

Die CFTR-Mutationen werden, je nach Einfluss der Mutation auf die CFTR-Funktion, in 6 Klassen eingeteilt:

Klasse 1: Mutationen, die die Proteinsynthese behindern

Klasse 2: Mutationen, die die Proteinverarbeitung behindern

Klasse 3: Mutationen, die Kanalregulationen verändern

Klasse 4: Mutationen, die den Chloridfluss beeinflussen

Klasse 5: Mutationen, die den Einbau von funktionalen CFTR in die Membran verhindern

Klasse 6: Mutationen, die zu einer reduzierten Halbwertszeit an der Zelloberfläche führen (3, 15)

In spezifischen Populationen kann es auf Grund des Gründereffekts zu einer höheren Frequenz von bestimmten Mutationen kommen. (3)

2.2.1 Klasse 1: Mutationen, die die Produktion des CFTR-Proteins in voller Länge verhindern

Klasse 1 Mutationen führen zu einem totalen oder teilweisen Verlust der Produktion eines funktionsfähigen CFTR-Proteins. (3) Solche Mutationen entstehen entweder durch: 1) eine Nukleotidsubstitution, die zu einem verfrühten Stopp-Codon führt, 2) Insertionen oder Deletionen, die zu Leserasterverschiebungen führen, 3) Mutationen, die dazu führen, dass ganze Exons übersprungen werden, 4) eine komplette oder partielle Deletion des CFTR-Gens oder 5) eine Neuordnung innerhalb des Gens, die zu einer Veränderung der Exonsequenz führt. (3)

Die G542X Mutation, welche ein verfrühtes Stopp-Codon bewirkt, ist die häufigste Mutation dieser Klasse und es konnte nachgewiesen werden, dass bei 4 % der CF Patientinnen und Patienten zumindest ein Allel betroffen ist. (3)

2.2.2 Klasse 2: Mutationen, die die zelluläre Verarbeitung des Proteins verändern

Klasse 2 Mutationen führen zu einer defekten Verarbeitung des CFTR Proteins auf Grund einer Proteinfehlfaltung, welche an jeder Domäne des CFTR-Proteins auftreten kann. (3) Abhängig von der Mutation kommt es zu einer Reduktion oder einem totalen Fehlen eines voll funktionsfähigen CFTR. (3)

Die häufigste Mutation der Cystischen Fibrose F508del ist ein Vertreter dieser Klasse und verursacht meist schwere Verläufe.

2.2.3 Klasse 3: Mutationen, die die Regulation des Chloridkanals stören

Viele dieser Mutationen befinden sich an den typischen ATP-Bindungsstellen. Dadurch kommt es zum Verlust der ATP-abhängigen Öffnung des Kanals.

Die G551D Mutation (die dritthäufigste krankheitsverursachende CFTR-Mutation) führt auf diese Weise zu einer etwa 100-fach verringerten Wahrscheinlichkeit einer Öffnung im Vergleich zum Wildtyp. (3, 15)

2.2.4 Klasse 4: Mutationen, die die Leitfähigkeit des Chloridkanals beeinflussen

Diese Missens-Mutationen innerhalb der Kanalpore führen zu einem veränderten Aufbau dieser und dazu, dass jener Chloridkanal zwar weiterhin cAMP-gesteuert ist, jedoch seine Leitfähigkeit gesenkt wird. (3) Mutationen dieser Klasse führen zumeist zu einem mildereren Verlauf der Erkrankung.

Die bekannteste dieser Mutationen ist R334W. Hier generiert CFTR zwar cAMP gesteuert Chloridströme, jedoch zeigte sich in Patch-Clamp-Analysen ein verringerter Chloridstrom.(3)

2.2.5 Klasse 5: Mutationen, die die Menge an funktionsfähigem CFTR-Protein verringert

Die meisten Klasse 5 Mutationen verringern die Menge an CFTR-Protein, indem sie das Spleißen der pre-mRNA beeinflussen. (3) Dies kann eine totale oder teilweise Exklusion eines Exons verursachen, was in nicht leitfähigen Kanälen resultiert. Typischerweise befinden sich diese Mutationen auf Introns in der Nähe von Spleißorten, wo sie das Lesen von wichtigen Spleißsignalen behindern und damit das korrekte Lesen von Exons verhindern. (3)

Die häufigst-betroffene und best-erforschte Exon dieser Klasse ist das Exon 10. Dieses korreliert mit einem Polymorphismus der je nach Ausprägung zu korrektem Spleißen der pre-mRNA des CFTR-Proteins zwischen 10 und 90 % führt. (3)

2.2.6 Klasse 6: Mutationen, die zu einer reduzierten Halbwertszeit an der Zelloberfläche führen

Mutationen in dieser Klasse führen dazu, dass die Stabilität des CFTR-Proteins an der Zelloberfläche reduziert ist und dadurch zu einem verfrühten Abbau bzw. Zerfall dessen führt. In manchen Klassifikationen werden Klasse 5 und Klasse 6 in einer Klasse zusammengefasst.

Es konnte gezeigt werden, dass eine F508del-Mutation, bei welcher das defekte Protein mithilfe von Korrektoren zur Zelloberfläche gelangt, dort eine signifikante Verkürzung der Halbwertszeit verursacht. (15)

2.2.7 Komplexe Allele und klassenübergreifende Mutationen

Manche CFTR-Allele besitzen mehrere Mutationen, welche zu additiven Defekten und schwerwiegenderen Phänotypen führen. (16) Sogar Mutationen, die an sich oft keine Symptome auslösen, können in Verbindung mit einer weiteren Mutation zu einem schweren Krankheitsverlauf führen. Diese werden als komplexe Allele bezeichnet.

Einige Mutationen zeigen Einfluss auf verschiedene Komponenten der Proteinproduktion oder der Proteinfunktion. In diesem Sinne zeigt die F508del Mutation nicht nur eine gestörte Verarbeitung des Proteins in der Zelle, entsprechend der Klasse 2, sondern auch eine geringere Öffnungswahrscheinlichkeit und einen erhöhten Abbau an der Zelloberfläche. (3) Solche Mutationen werden auch als klassenübergreifende Mutationen bezeichnet.

3 Diagnostik

Laut Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften muss für die Diagnose der Cystischen Fibrose mindestens ein diagnostischer Hinweis vorliegen und eine CFTR-Funktionsstörung nachgewiesen sein. (17)

Diagnostische Hinweise werden definiert als:

1. ein positives Neugeborenencreening oder
2. Geschwister mit Diagnose einer Mukoviszidose oder
3. mindestens ein klinischer Hinweis auf eine Mukoviszidose (17)

Klinische Hinweise auf eine Cystische Fibrose beinhalten:

1. Mekoniumileus
2. Congenitale bilaterale Aplasie der Vasa deferentia

3. Entwicklungsverzögerung
4. Unterernährung
5. chronische und rezidivierende Lungenerkrankungen
6. chronische Sinusitis
7. Mangelernährung
8. intestinale Atresie
9. akute oder chronische Pankreatitis
10. Rektumprolaps und
11. Pseudo-Bartter Syndrom (5)

Der Nachweis einer CFTR-Funktionsstörung kann durch:

1. erhöhte Schweißchloridwerte (≥ 60 mmol/L) bei einem Schweißtest oder
2. Nachweis zweier Mukoviszidose-verursachenden CFTR-Mutationen auf trans-Chromosomen oder
3. Nachweis einer charakteristischen Abnormalität der CFTR-Funktion mittels nasaler Potentialdifferenzmessung oder Intestinaler Kurzschlussstrommessung erfolgen. (17, 18)

3.1 Neugeborenencreening

Seit 1997 wird in Österreich im Zuge des Neugeborenencreenings auf Cystische Fibrose getestet. Hierfür bedient man sich dem Trypsinogen, welches in dem Pankreas gebildet und in sano in den Dünndarm ausgeschüttet wird. Ein Teil des Trypsinogens gelangt jedoch auch immer in die Blutbahn. Im Zuge der Cystischen Fibrose ist es angesichts des zähflüssigen Schleims jedoch nicht möglich, das Trypsinogen in den Darm abzugeben. Dadurch staut es sich zurück und gelangt vermehrt in die Blutbahn, wo es dann im Zuge des Neugeborenencreenings immunologisch mittels ELISA-Tests gemessen werden kann. Ist dieser erste Test positiv erfolgt ein Bestätigungstest. Dieser kann entweder eine Wiederholung des Trypsinogentests oder ein Test des Pankreas assoziierten Proteins (PAP) sein. PAP ist ein Stresshormon des Pankreas welches bei der Cystischen Fibrose erhöht sein kann. Wird das initiale Testergebnis durch diesen zweiten Test bestätigt gilt das

Neugeborenencreening als positiv und es werden weitere diagnostische Schritte eingeleitet. (19)

3.2 Schweißtest

Der Schweißtest stellt den Goldstandard der Diagnostik der Cystischen Fibrose dar. Er weist eine Sensitivität von 96,5 % und eine Spezifität von 99 % auf. (17) Die Aussagekraft des Schweißtests ist stark abhängig von der Qualität seiner Durchführung, weshalb eine strenge Einhaltung der Clinical and Laboratory Standards Institute 2009 Guidelines notwendig ist. (18) Es wird hierbei der Chloridgehalt des Schweißes gemessen. Bei einem Chloridgehalt von ≥ 60 mmol/L kann bei positivem Neugeborenencreening, familiärer Belastung oder klinischem Hinweis die Diagnose Cystische Fibrose gestellt werden. (18) Bei einem Chloridgehalt von unter 30 mmol/L gilt Cystische Fibrose auch bei positivem Neugeborenencreening als unwahrscheinlich. (18) Sollte eine familiäre Belastung oder ein klinischer Hinweis vorhanden sein, ist der Schweißtest zu wiederholen. Liegt ein positives Neugeborenencreening, eine familiäre Belastung oder ein klinischer Hinweis auf Cystische Fibrose vor und der Chloridgehalt im Schweißtest liegt zwischen 30 und 59 mmol/L in 2 separaten Testungen kann eine Cystische Fibrose vorliegen. In diesem Fall wird eine weiterführende Diagnostik in Form einer genetischen Analyse notwendig. (17)

3.3 Gentest

Die molekulargenetische Diagnostik der Cystischen Fibrose dient der Diagnosesicherung und ermöglicht eine gezielte Untersuchung weiterer Familienmitglieder der oder des Betroffenen. (17) Bei einem Schweißtestergebnis mit einem Chloridlevel zwischen 30 und 59 mmol/L kann durch den Nachweis zweier CFTR-Mutationen auf verschiedenen Allelen die Diagnose der Cystischen Fibrose gesichert werden. (17) Kommerzielle Test-Kits enthalten meist die in jenem geografischen Gebiet häufigsten Mutationen, mit denen zumeist über 80 % der Mutationen detektiert werden können. Auf Grund der Vielzahl an Mutationen und derer spezifischen Verteilung kann es je nach Fragestellung nötig sein nur eine Mutation zu testen oder das gesamte

CFTR-Gen zu kodieren. (17) Auch wenn keine zwei Cystische Fibrose auslösenden Mutationen auf zwei Allelen gefunden werden konnten, ist die Diagnose Cystische Fibrose noch nicht ausgeschlossen. Die Identifikation und Klassifikation von CFTR-Mutationen ist noch nicht abgeschlossen und es werden immer noch relevante Mutationen gefunden. In Fällen, in denen der Cystische Fibrose Status auch nach der Testung der häufigsten Mutationen unklar ist, wird eine physiologische Testung der CFTR-Funktion mittels Elektrophysiologie empfohlen. (18)

Besonders für Angehörige stellt der Gentest besonders in Form der Heterozygotentestung ein wichtiges Utensil dar. Hierbei ist die Fragestellung, ob das Familienmitglied der CF Patientin oder des CF Patienten „Überträger/in“ der Mutation ist. Dies kann weitreichende Einflüsse auf die Familienplanung jener Familienmitglieder haben.

3.4 Elektrophysiologie

Sollte nach Schweißtest und Screening auf die häufigsten CFTR-Mutationen nicht klar sein, ob eine Cystische Fibrose vorliegt, ist eine elektrophysiologische Messung der CFTR-Chloridkanalfunktion empfohlen. (17) Diese wird durch eine nasale Potentialdifferenzmessung oder eine intestinale Kurzschlussstrommessung getestet.

3.4.1 Nasale Potentialdifferenzmessung

Bei diesem Test werden eine Elektrode an der Nasenschleimhaut und eine kutane Referenzelektrode angebracht und die Potentialdifferenz zwischen jenen gemessen. Es werden während der Messung zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Natriumkanal und Chloridkanal blockiert. Im Gesunden führt die Blockade des Chloridkanals zu einer Potentialänderung. Da jener Kanal bei der Cystischen Fibrose bereits geblockt ist, kann keine oder nur eine geringe Potentialdifferenz festgestellt werden. Eine Unterscheidung zwischen Cystischer Fibrose ohne CFTR-Restfunktion und keine Cystische Fibrose kann mit dieser Methode sicher getroffen werden. (17) Bei Mutationen mit CFTR-

Restfunktion ist dieser Test auf der Basis nicht eindeutiger Ergebnisse nicht immer aussagekräftig.

3.4.2 Intestinale Kurzschlussstrom-Messung

Bei dieser Testung wird der Kurzschlussstrom eines Rektumbiopsates in einer so genannten Ussingkammer nach Stimulation der CFTR-Chloridkanäle gemessen. Die Ussingkammer ist ein Gerät zur Messung der Durchlässigkeit von Epithelien für Ionen und kleine organische Moleküle. Die Probe kann schmerzfrei und ohne Sedierung entnommen werden. Mit diesem Verfahren kann eine eindeutige Unterscheidung zwischen Cystischer Fibrose ohne CFTR-Restfunktion und keine Cystische Fibrose mit einer Sensitivität und Spezifität von 100 % getroffen werden. (17) Auch diese Methode ist jedoch nicht in der Lage Patientengruppen, die noch eine CFTR-Restfunktion besitzen, eindeutig zu identifizieren.

4 Symptomatische Therapie

4.1 Pulmonale Erkrankung

Maßnahmen zur Prävention von pulmonalen Infektionen sollte ein hoher Stellenwert in der Cystischen Fibrose gegeben werden. Diese Maßnahmen beinhalten alljährliche Grippeimpfungen, eine Pneumokokkenimmunisierung, eine antivirale Therapie in bestimmten Patientengruppen und Vermeidung von Keimübertragungen im Krankenhaus. (20)

In akuten Exazerbationen der pulmonalen Erkrankung kann eine Therapie mit Sauerstoff oder eine Beatmung notwendig werden. Hierbei ist generell den Empfehlungen bei COPD-Exazerbationen zu folgen. (21) Extrakorporale Membranoxygenierung wurde erfolgreich bei Cystische Fibrose Patientinnen und Patienten, bei denen eine adäquate Oxygenierung unter assistierter Ventilation nicht möglich war, bis zur Lungentransplantation als Bridging eingesetzt. (21)

4.1.1 Clearance

Die Clearance der Luftwege wird durch eine Kombination von inhalativen Medikamenten (Beta-2-Mimetika, Dornase alfa, hypertone Salzlösung und/oder Mannitol) und physikalischen Manövern - typischerweise zwei Mal täglich - behandelt. (20) Obstruktionen der Atemwege stellen ein zentrales Kennzeichen der Cystischen Fibrose dar und werden durch eine Vielzahl verschiedener Mechanismen ausgelöst. Beta-2-Mimetika führen zu einer Entspannung der glatten Muskulatur, was zu einer Erweiterung in den Bronchien führt und dadurch die Atemnot verringert. Beta-2-Mimetika werden vor Physio- und Sporttherapien, vor der Therapie mit hypertoner Salzlösung oder inhalativen Antibiotika und bei Patientinnen und Patienten mit Hyperreagibilität der Atemwege eingesetzt. (20) Dornase alfa ist eine Endonuclease, die die Viskosität von purulenten Sputum verringert, indem sie lange Äste von denaturierter DNA spaltet. Die Wirksamkeit von Dornase alfa wurde in einer Metaanalyse von drei klinischen Studien mit insgesamt 1151 Patientinnen und Patienten bestätigt. (20) In dieser konnte eine Verringerung der akuten Exazerbationen und ein Anstieg des FEV1 festgestellt werden. (20) Inhalative hypertone Salzlösung und inhalatives Mannitol hydrieren den gebildeten Schleim, vermutlich indem vorübergehend Wasser aus den Luftwegen gezogen und der Flüssigkeitsfilm wieder hergestellt wird. (20) Eine Therapie mit hypertoner Salzlösung zwei Mal täglich wird für alle CF Patientinnen und Patienten empfohlen. (20) Eine Therapie mit inhalativen Mannitol wird nur als Zweitlinientherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten, welche eine Kombination von Dornase alfa und hypertoner Salzlösung nicht tolerieren, empfohlen. (20) Bei der Physiotherapie sollte den Patientinnen und Patienten eine Vielzahl an Techniken angeboten werden, da kein Wirksamkeitsunterschied der verschiedenen Techniken gezeigt werden konnte und die Adherence möglicherweise erhöht werden kann. Regelmäßige Sporttherapie wird für alle CF Patientinnen und Patienten empfohlen und könnte, neben den bereits bekannten generellen Vorteilen regelmäßigen Sports, helfen Sekrete zu mobilisieren. Welche Art von Training die besten Ergebnisse erzielt kann bei der vorhandenen Datenlage nicht zufriedenstellend beantwortet werden. Eine Metaanalyse zeigte leichte Evidenz für eine

Verbesserung der aeroben Trainingskapazität, in pulmonalen Funktionstests, und gesundheitsbezogener Lebensqualität. (20)

4.1.2 Antibiotika

Die Lungenerkrankung bei Cystischer Fibrose wird maßgeblich durch persistierende Bakterieninfektionen charakterisiert, wobei *P. aeruginosa* und *Staph. aureus* die häufigsten Stämme mit einer beschleunigten Verschlechterung der Lungenfunktion sind. (21) Der klinische Verlauf ist oft gekennzeichnet durch akute pulmonale Exazerbationen, die eine graduelle Verschlechterung der Lungenfunktion noch beschleunigen. Es wird in Leitlinien empfohlen die Selektion der Antibiotikatherapie bei einer akuten Exazerbation durch Kulturen aus dem Respirationstrakt durchzuführen. (21) Diese Kulturen sollten alle drei Monate während einer Routinekontrolle abgenommen werden und besitzen eine relativ gute Vorhersagequalität über das Mikrobiom zum Beginn der Exazerbation. (21) Bei akuter Exazerbation erfolgt die antibiotische Therapie je nach Schweregrad entweder oral oder intravenös. Es wird bei akuter Exazerbation empfohlen, dass gegen jeden pathologischen Keim, der in den Kulturen nachgewiesen wird, ein wirksames Antibiotikum und bei einer *P. aeruginosa* Infektionen eine Doppeltherapie gegen diese eingesetzt werden. (21) Wird in vitro kein Antibiotikum gefunden, welches gegen einen bestimmten Keim wirkt, sollte man ein Antibiotikum wählen, welches empirisch gegen diesen Keim wirkt. (21) Im Falle dass die Patientinnen und Patienten sich klinisch nicht innerhalb von etwa fünf Tagen verbessern, wird empfohlen die antibiotische Therapie umzuändern und anzupassen. (21) Sobald *P. aeruginosa* in den Routinekontrollen detektiert wird, soll unabhängig von Alter und klinischen Symptomen eine Therapie mit einem Antibiotikum eingeleitet werden. (22) Die Erstlinientherapie besteht aus 300mg inhalativen Tobramycin, einem Aminoglycosidantibiotikum, zweimal täglich für 28 Tage. (22) Die Ergebnisse einer vierwöchigen Therapie mit inhalativen Aztreonamlysin, einem Monobactam-Antibiotikum, sind mit denen der Tobramycintherapie vergleichbar. (22) Die Kombination von inhalativem Colistin, einem Peptidantibiotikum, mit oralem Ciprofloxacin, einem Fluorchinolon, zeigte eine ähnliche Wirksamkeit wie inhalatives Tobramycin mit oralem Ciprofloxacin. (22)

Sobald *P. aeruginosa* länger als ein paar Monate in den Atemwegen der CF Patientinnen und Patienten verweilt, persistiert der Keim meist über Jahre trotz aggressiver Therapien. Eine langfristige Therapie mit inhalativen Antibiotika kann jedoch helfen die Keimbelastung zu verringern und damit den negativen Einfluss der Infektion zu verringern. (22)

Die Wirksamkeit der inhalativen Tobramycintherapie konnte in einer randomisierten Studie an 520 stabilen Patientinnen und Patienten mit Cystischer Fibrose bestätigt werden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe führte eine inhalative Therapie von Tobramycin für 28 Tage gefolgt von 28 Tagen ohne Therapie für insgesamt 24 Wochen zu einem um 10 % höheren FEV1 nach 20 Wochen, einer Verringerung der *P. aeruginosa* Dichte im Sputum und einer Abnahme der Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung um 26 %. (22)

Aztreonamlysin ist eine weitere Therapie bei chronischer *P. aeruginosa* Infektion. Die Wirksamkeit von Aztreonamlysin konnte in zwei klinischen Studien an über sechsjährigen Patientinnen und Patienten mit chronischer Pseudomonasinfektion nachgewiesen werden. Die Probandinnen und Probanden erhielten entweder 75mg inhalatives Aztreonamlysin zweimal täglich, dreimal täglich oder Placebo für 28 Tage und alle bekamen vor Start des Versuchs Tobramycin für 28 Tage. (22) Patientinnen und Patienten, die Verum erhielten, benötigten länger keine antipseudomonale Therapie im Vergleich zur Placebo-Gruppe (92 zu 71 Tage), hatten eine geringere *P. aeruginosa* Dichte im Sputum, schnitten besser in Fragebögen zu ihren respiratorischen Symptomen ab und hatten ein besseres FEV1. (22) Eine open-label follow-up Studie an 271 Teilnehmerinnen und Teilnehmern zeigte einen Vorteil der Applikation dreimal täglich gegenüber zweimal täglich im FEV1 und in respiratorischen Symptomenscores. In einer weiteren Studie fand man eine größere Wirkung bei Probandinnen und Probanden mit einer schweren Lungenerkrankung im Vergleich zu einer mildereren Verlaufsform.

Inhalatives Colistin ist ein Reserveantibiotikum für multiresistente *P. aeruginosa* Stränge. Inhalatives Colistin scheint im Gegenzug zur intravenösen Applikation

keine signifikante Nerven- oder Nierentoxizität zu besitzen. (22) In einer randomisierten Phase 3 Studie an 380 Patientinnen und Patienten erhielt eine Gruppe Colistin zweimal täglich für 24 Wochen und die andere Gruppe vier Wochen Tobramycin zweimal täglich alternierend zu vier Wochen ohne Tobramycin für vier Wochen über einen Zeitraum von 24 Wochen. In dieser Studie zeigte sich kein Unterschied im FEV1. (22)

Für Patientinnen und Patienten mit schlechter werdendem Lungenstatus und/oder schnell wiederauftretenden pulmonalen Exazerbationen unter laufender alternierender inhalativer Antibiotikatherapie ist es übliche klinische Praxis eine kontinuierliche Antibiotikatherapie zu verschreiben, in welcher sich zwei verschiedene Substanzen nach jeweils 28 Wochen abwechseln. (22)

Orales Azithromycin, ein Makrolidantibiotikum, konnte in randomisierten Studien einen klinischen Benefit erzielen, obwohl *P. aeruginosa* in Standardtestungen oft Resistenz gegen Azithromycin zeigt. (22) Die mögliche Ursache könnte in der antiinflammatorischen Wirkung von Azithromycin liegen. An dieser Stelle sei erwähnt, dass eine andauernde Therapie mit Azithromycin die Wirksamkeit von Tobramycin herabsetzen könnte. (22) Retrospektive Studien zeigten eine geringere Verbesserung des FEV1 unter oraler Azithromycintherapie bei Patientinnen und Patienten, die inhalatives Tobramycin erhielten im Vergleich zu inhalativen Aztreonam mit oraler Azithromycintherapie. (22)

Eine chronische Infektion mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) ist mit Lungenfunktionsverschlechterungen und erhöhter Todesrate assoziiert. Studien zufolge ist eine Eradikation im frühen Stadium möglich, jedoch sind die Langzeitauswirkungen bisher unklar. (22)

4.2 Hepatobiliäres System

Bei allen Patientinnen und Patienten mit bekannter CF-Liver Disease (CFLD) muss die Ernährung optimiert werden. Hierfür wird eine hochkalorische Ernährung mit typischerweise 150 % der empfohlenen Dosis der täglichen Energiezufuhr angestrebt. (10, 23) Auf Grund der abnormalen Gallensäuren und des möglichen Insulindefizits ist es ratsam zusätzliche Energie mittels

Fetten zugeführt werden. (23) Ursodesoxycholsäure ist das einzige Medikament, das die Progression einer CFLD aufhalten könnte und sollte gleich nach Diagnosestellung einer CFLD eingeleitet werden. (10) Ursodesoxycholsäure steigert den Gallenfluss, was in einem Schutz der Hepatozyten vor der toxischen Wirkung gestauter Gallensäuren resultiert. (10) Die Spiegel der fettlöslichen Vitamine müssen regelmäßig kontrolliert und diese rigoros supplementiert werden. (23) Um das Risiko einer Exazerbation der Lebererkrankung zu vermindern wird für alle CF Patientinnen und Patienten eine volle Immunisierung gegen Hepatitis A und B empfohlen. (23) Es wird weiters empfohlen Alkohol und Medikamente mit hepatotoxischer Wirkung zu meiden. (10) Außerdem wird für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener CFLD von NSARs abgeraten, um das Risiko von Varizenblutungen zu verringern. (23)

Bei Patientinnen und Patienten mit Hinweisen auf portale Hypertonie wird eine Gastrointestinalendoskopie zur Diagnose von Ösophagusvarizen und gastrointestinaler Blutungen empfohlen. (10, 23) Diese können durch eine endoskopische Bandligatur behandelt werden. Die Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) kann für Patientinnen und Patienten mit wiederholten Varizenblutungen, welche nicht suffizient mit einer Ligatur behandelt werden können, in Erwägung gezogen werden. (23) Ein TIPS kann auch zur Überbrückung eines portalen Hypertonus bis zur Lebertransplantation oder als primäre Therapie des portalen Hypertonus bei speziellen Patientengruppen eingesetzt werden. (23) Bei Patientinnen und Patienten mit CFLD und portalen Hypertonus kann es zum hepatopulmonalen Syndrom kommen. Da dieses rapid fortschreitend verlaufen kann und schwere Hypoxien auslösen kann, sind diese Patientinnen und Patienten hoch priorisiert für eine Lebertransplantation. Ebenso kann bei portopulmonalem Hypertonus eine Lebertransplantation oder sogar eine kombinierte Lungen-Lebertransplantation notwendig werden. Hierbei sei erwähnt, dass das Timing einer Lebertransplantation sich auf Grund von ernährungstechnischen oder pulmonalen Komplikationen oft schwierig gestalten kann. Insgesamt sind die Ergebnisse einer Lebertransplantation bei Patientinnen und Patienten mit Cystischer Fibrose vergleichbar mit anderen Lebererkrankungen mit einer

Einjahresüberlebensrate von 85 % und einer 5-Jahresüberlebensrate von 75 %. (23)

4.3 Pankreas

Die Prävalenz von Cystische Fibrose assoziiertem Diabetes (CFRD) nimmt mit dem Alter zu und liegt bei über 50 % der über 30-jährigen CF Patientinnen und Patienten. (24) Weitere Risikofaktoren sind besonders: ein Genotyp mit schwerer Erkrankung, Pankreasinsuffizienz sowie weibliches Geschlecht. (24) Die Hauptursache des CFRD liegt in der Fibrose und Atrophie des Pankreasgewebes und scheint im Zuge pulmonaler Exazerbationen durch inflammatorische Zytokine und Catecholamine verschlechtert zu werden. (24) CFRD ist assoziiert mit einem klinisch relevanten Verfall der pulmonalen Funktion, Verfall des Ernährungsstatus und erhöhter Mortalität. Diese Effekte können durch eine Insulintherapie gemildert oder sogar rückgebildet werden. (24) Aus diesem Grund sollten alle CF Patientinnen und Patienten ab 10 Jahren alljährlich durch einen oralen Glucose-Toleranztest gescreent werden. Die Insulintherapie bei CFRD unterscheidet sich von der typischen Therapie bei DM 1 und DM 2. Generell sollte so viel Insulin, wie toleriert wird, appliziert werden, um die katabolen Effekte von CFDR zu antagonisieren, einen HbA1c von idealerweise unter 5,5 % zu erreichen und das Auftreten von postprandialen Hyperglykämien zu verringern. (24)

Die Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz liegt in der Substitution der Pankreasenzyme Lipase, Protease und Amylase. (25) In einer doppelt verblindeten, placebokontrollierten Studie an Kindern und Erwachsenen mit schwerer exokriner Pankreasinsuffizienz konnte eine erhöhte Fettabsorption unter Pankreasenzymsubstitution festgestellt werden. (25) Eine Vielzahl von Präparaten (z. B.: Kreon, Cotazym und Panzytrat) mit unterschiedlichen Zusammensetzungen finden hier eine Anwendung. Die Dosierung der Pankreasenzyme wird hierbei entweder von dem Gewicht der Patientinnen und Patienten oder der diätologischen Fettaufnahme abhängig gemacht. (25)

4.4 Ernährung

Ernährungsdefizite und eine negative Energiebilanz sind ernstzunehmende Probleme in der Behandlung der Mukoviszidose mit direkter prognostischer Bedeutung für Lebenserwartung und Lebensqualität. (26) Die negative Energiebilanz bei Mukoviszidose basiert zum einem auf der verminderten Zufuhr z. B. durch Entzündungen des Darms und zum anderen auf dem vermehrten Energiebedarf z. B. durch vermehrte Atemarbeit. (26) Zusätzlich können spezifische Mangelzustände an essentiellen Fettsäuren, fettlöslichen Vitaminen, Mineralien, Spurenelementen und Antioxidantien bestehen. (26) Fettlösliche Vitamine müssen bei pankreasinsuffizienten und ggf. auch bei pankreassuffizienten CF Patientinnen und Patienten substituiert werden. (26) Der Energiebedarf kann sich bei verschiedenen Patientinnen und Patienten, je nach Mutation, Alter oder derzeitiger Gesundheit, stark unterscheiden und kann zwischen einem normalen Energiebedarf und 150 % des normalen Energiebedarfs liegen. (27) Aus diesem Grund sollte jede Patientin und jeder Patient einen speziell abgestimmten Ernährungsplan erhalten. Als klinische Parameter für eine ausreichende Energiezufuhr dienen Wachstumsraten mittels Perzentilenkurven und BMI. (27) Ein BMI über der 50. Perzentile im Vergleich mit gesunden Gleichaltrigen weist auf eine adäquate Ernährung hin und sollte alle 3 Monate kontrolliert werden. (28) Neben den Ernährungsstatuskontrollen wird eine Kontrolle der fäkalen Elastase alljährlich und bei Gewichtsverlust oder unzureichender Gewichtszunahme empfohlen. (28) Für CF Patientinnen und Patienten wird grundsätzlich eine Nahrungszusammensetzung von 35 % Fette, 20 % Proteine und 40 – 45 % Kohlenhydrate empfohlen. (28) Zur Vorbeugung und Behandlung der Osteoporose wird eine ausreichende Zufuhr an Calcium und Vitamin D eindringlich empfohlen. (26) Des Weiteren werden alljährliche Kontrollen des Eisenstatus, der fettlöslichen Vitamine, von Kalzium, der Elektrolyte und der Leberenzyme empfohlen. (28)

5 Gerichtete Therapie

In den letzten Jahren gelang es Medikamente zu finden, die nicht nur symptomatisch, sondern gezielt gegen die Cystische Fibrose wirken. So fand

man einige Medikamente, die bei verschiedenen Mutationen durch unterschiedliche Angriffspunkte wirken. Durch diese kann die Lebensqualität und Lebenserwartung von manchen Patientinnen und Patienten signifikant verbessert werden. Nachfolgend werden die bedeutsamsten zugelassenen Medikamente besprochen.

5.1 Kalydeco

Kalydeco mit dem Wirkstoff Ivacaftor ist das erste Medikament das in spezifischen Mutationen direkt die Funktion des CFTR-Protein verbessert. Es wurde 2012 in Europa zugelassen.

5.1.1 Indikation

Kalydeco wird als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit Cystischer Fibrose angewandt, die eine R117H-CFTR-Mutation (Klasse 4) oder eine der folgenden Klasse 3 - Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. (29) Bei Säuglingen ab vier Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg wird Kalydeco-Granulat zur Behandlung angewendet. (29) Kalydeco wird außerdem für Kombinationsbehandlung mit anderen CFTR-Korrektoren verwendet.

5.1.2 Pharmakodynamik

Ivacaftor ist ein Verstärker spezifischer Gatingmutationen des CFTR-Proteins. (29) Das bedeutet Ivacaftor erhöht die Kanalöffnungswahrscheinlichkeit bei spezifischen Mutationen und verbessert dadurch den Chloridtransport durch den Kanal. (30) Ivacaftor wurde entdeckt, indem eine große Anzahl von Zellkulturen mit Expression der G551D Mutation einer Serie verschiedenster Substanzen ausgesetzt wurde. In diesem Versuchsaufbau erwies sich Ivacaftor als vielversprechend und wurde daraufhin in weiteren Studien getestet. (30) Der genaue Mechanismus dahinter konnte bisher nicht vollständig geklärt werden. (29)

Ivacaftor konnte in zwei separaten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase 3 Studien an Patientinnen und Patienten mit einer heterozygoten G551D-Mutation die Schweißchloridkonzentration erheblich verringern, was für eine verbesserte CFTR-Aktivität spricht. (29, 31) Dieser Effekt wird in Abbildung 2 dargestellt.

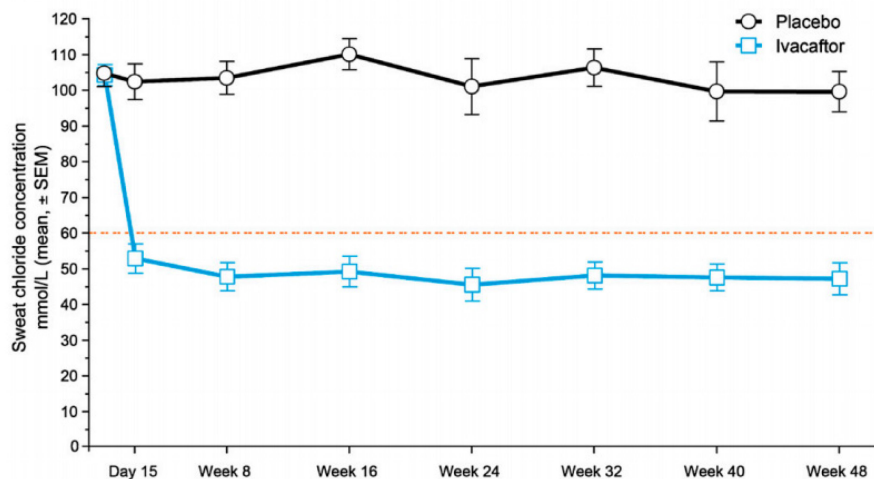


Abbildung 2: Schweißchloridkonzentration unter Ivacaftor im Vergleich mit Placebo (Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and Safety of Ivacaftor in Patients Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis with aG551DMutation. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013 Jun;187(11):1219-25.)

In der STRIVE-Studie wurden 161 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren untersucht und in der ENVISION-Studie wurden 52 Probandinnen und Probanden zwischen 6 und 11 Jahren untersucht. (30) Die Probandinnen und Probanden erhielten zusätzlich zu ihren verordneten CF-Therapien alle 12 Stunden entweder 150 mg Ivacaftor oder Placebo über einen Zeitraum von 48 Wochen. (29) Als primärer Wirksamkeitsendpunkt beider Studien wurde die mittlere absolute Änderung des FEV1 in Prozent des Sollwerts (ppFEV1) von Baseline bis Behandlungswoche 24 definiert. (29) Sekundäre Endpunkte beinhalteten: Änderung des ppFEV1 von Ausgangswerten bis Behandlungswoche 48, Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, von der Patientin oder vom Patienten berichtete respiratorische Symptome, Gewichtsveränderung und Schweißchloridkonzentration von Baseline bis Woche 24 und 48. (30) In der STRIVE-Studie lag der Unterschied zwischen Behandlung und Placebo bis Woche 24 bei 10,6 % der mittleren absoluten Änderung des ppFEV1 von Baseline und in der ENVISION-Studie bei 12,5 %.

(29) In beiden Studien konnte dieser Effekt früh und bis Woche 48 beobachtet werden. (29) So betrug der Behandlungsunterschied bis Woche 48 in der STRIVE-Studie 10,5 % und in der ENVISION-Studie 10,0 %. (30) Dieser Effekt kann in Abbildung 3 beobachtet werden.

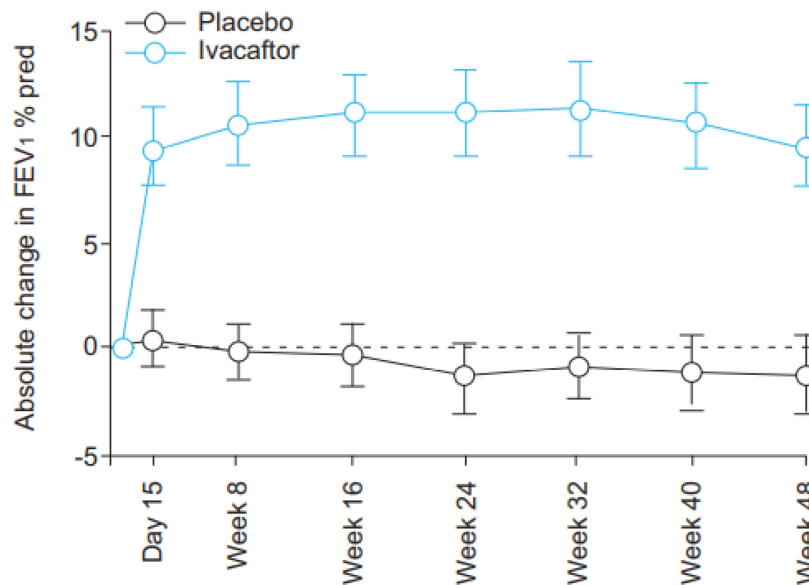


Abbildung 3: Absolute Änderung des ppFEV₁ unter Ivacaftor Therapie im Vergleich mit Placebo (Sermet-Gaudelus I. Ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. European respiratory review. 2013 Feb 28,;22(127):66-71.)

Die Rate an pulmonalen Exazerbationen hatte sich in der STRIVE-Studie ebenfalls signifikant gebessert. So hatten nur 33 % der Probandinnen und Probanden in der Ivacaftor-Gruppe eine pulmonale Exazerbation im Vergleich zu 59 % der Placebogruppe. (30) In der ENVISION-Studie konnte dieser Effekt nicht repliziert werden. (31)

Sowohl in der STRIVE-Studie als auch in der ENVISION-Studie kam es zu einem signifikanten Gewichtsgewinn, was ebenfalls als positiver Indikator gewertet werden kann. (30) So kam es in der STRIVE-Studie zu einem mittleren Gewichtsgewinn bei der Kontrolle in Woche 48 von 3,1 kg der Ivacaftor-Gruppe im Vergleich zu 0,4 kg der Placebogruppe. (29)

In beiden Studien zeigte sich in für die Cystische Fibrose typischen Fragebögen ein signifikanter Rückgang der von Patientinnen und Patienten berichteten respiratorischen Symptome. (29)

Außerdem ist zu erwähnen, dass Patientinnen und Patienten in der Placebogruppe der STRIVE-Studie zu Beginn der Therapie häufiger Bedarfsmedikamente benutzt haben. Dazu zählen unter anderen: Dornase alpha, Salbutamol, Tobramycin und Salmeterol/Fluticason. (29)

In einer 28 Zentren und 153 Patientinnen und Patienten umfassenden longitudinalen Kohortenstudie konnte die Wirksamkeit von Ivacaftor in Patientinnen und Patienten über 6 Jahren mit einer G551D Mutation auch 6 Monate nach Initiation nachgewiesen werden. (32) Die Studie zeigte außerdem eine signifikante Besserung der Lebensqualität und eine Verringerung der Hospitalisierungen und der Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa*. (32)

Um die Wirksamkeit von Ivacaftor auf andere Gating-Mutationen zu testen, wurde eine Reihe von in vitro Studien durchgeführt. Dabei wurden Rattenzellen, welche modifiziert worden waren für eine bekannte Klasse 3 Mutation zu codieren, in einer Ussing-Kammer auf deren Leitfähigkeit getestet. Getestet wurden die Mutationen: G551D-, G178R-, G551S-, G970R-, G1244E-, S1255P- und G1349D-CFTR. (33) Erst wurde das Grundlevel des Chloridtransports der verschiedenen Zellreihen gemessen und mit dem von vier gesunden Zellreihen verglichen. Das Grundlevel der oben genannten mutierten Zellreihen lag bei diesem Versuchsaufbau bei unter 10 % des normalen Chloridtransports, was im Einklang mit der niedrigen Offen-Wahrscheinlichkeit dieser Mutationen steht. (33) Ein ausgesetzt sein der Zellreihen gegenüber Ivacaftor für fünf Minuten führte zu einem über zehnfachen Anstieg des Chloridtransports gegenüber dem Grundlevel. (33) Die Ergebnisse dieses Experiments sind in Abbildung 4 verdeutlicht.

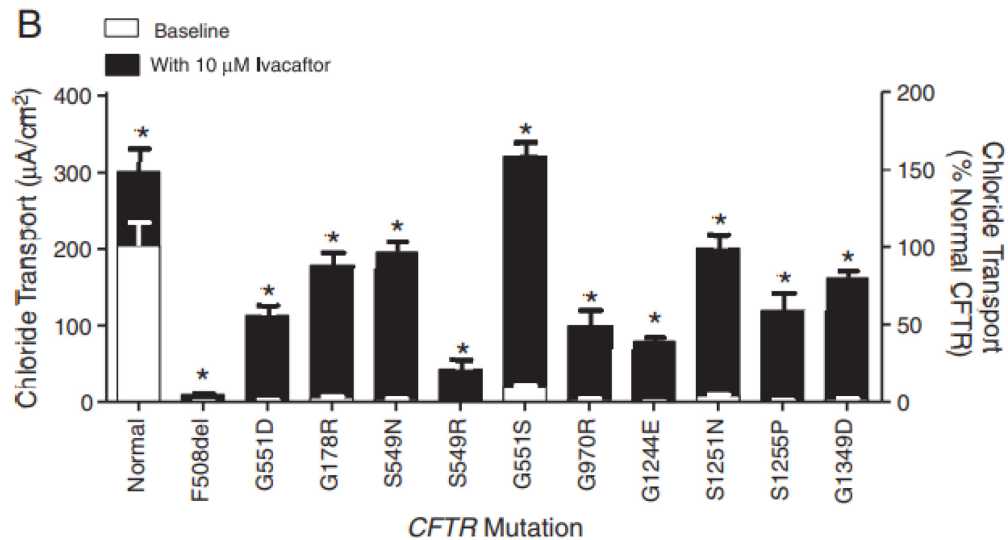


Abbildung 4: Wirkung von Ivacaftor auf den Chloridtransport verschiedener Gating Mutationen (Yu H, Burton B, Huang C, Worley J, Cao D, Johnson JP, et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *Journal of cystic fibrosis*. 2012;11(3):237-45.)

Unter Ivacaftor konnte bei allen Zellreihen ein Chloridtransport von über zehn Prozent von gesunden Zellreihen beobachtet werden, was mit einem milden Cystische Fibrose Phänotyp assoziiert ist. (33) Diese Studie gab den Anstoß Ivacaftor auch bei der Behandlung anderer Klasse 3 Mutationen in Betracht zu ziehen und an Menschen zu testen. So wurde in einer randomisierten, doppelverblindeten, placebokontrollierten Crossover-Studie der Phase 3 an mindestens sechsjährigen Patientinnen und Patienten mit CF, die eine G970R- oder Nicht-G551D-Gating-Mutation im CFTR-Gen hatten, die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivacaftor getestet. (29) Die 39 Patientinnen und Patienten erhielten für acht Wochen zusätzlich zu ihren üblichen CF-Therapien 150 mg Ivacaftor oder Placebo alle 12 Stunden. (29) Dann wechselten sie nach einer Auswaschphase von vier bis acht Wochen für weitere acht Wochen auf die andere Behandlung. (29) Die mittlere absolute Veränderung des ppFEV1 im Vergleich zu den Ausgangswerten bis Woche acht betrug in dieser Studie 7,5 % im Ivacaftor-Zeitraum und minus 3,2 % im Placebo-Zeitraum. (29) Bei Patientinnen und Patienten mit einer G970R Mutation konnte die Wirksamkeit von Ivacaftor jedoch nicht nachgewiesen werden. Insgesamt führte die Behandlung mit Ivacaftor bei den Patientinnen und Patienten mit Gating-Mutationen aber zu einer bemerkenswerten mittleren Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber den Ausgangswerten von minus 49

mmol/L über einen Zeitraum von acht Wochen. (29) In einer weiteren Studie konnte außerdem bei CF Patientinnen und Patienten ab einem Alter von sechs Jahren mit der R117H-Mutation nach 24 Wochen ein Behandlungsunterschied von minus 24 mmol/L bei der mittleren Veränderung der Schweißchloridkonzentration im Vergleich zu den Ausgangswerten festgestellt werden. (29)

In einer Studie an Probandinnen und Probanden zwischen zwei und sechs Jahren, mit einer Gating-Mutation auf mindestens einem CFTR-Allel, konnte unter Ivacaftorthherapie in Woche 24 ein mittlerer Abfall der Schweißchloridkonzentration von 47 mmol/L gegenüber Baseline beobachtet werden. (29) In einer Studie an Patientinnen und Patienten unter zwei Jahren war die mittlere Veränderung der Schweißchloridkonzentration minus 65,1 mmol/L im Vergleich zu den Ausgangswerten. (29)

5.1.3 Pharmakokinetik

Die mediane t_{max} von 150 mg Ivacaftor per os beträgt ungefähr vier Stunden. (29) Bei regelmäßiger Gabe von Ivacaftor alle 12 Stunden dauert es etwa 3 bis 5 Tage bis die Steady-State-Plasmakonzentration erreicht wird. (29) Interessant zu erwähnen ist, dass die Ivacaftorexposition um das Zweieinhalb bis Vierfache ansteigt, wenn es mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen wird. (29) Dieser Effekt wird im Zuge der Therapie ausgenutzt. Ivacaftor wird primär durch CYP3A in seine Metaboliten M1 und M6 verarbeitet und zu 87,8 % mit dem Fäzes ausgeschieden. (29) Die scheinbare terminale Halbwertszeit von einer Einmalgabe Ivacaftor mit einer fettreichen Mahlzeit liegt bei ungefähr zwölf Stunden. (29) Daher wird Ivacaftor auch in der Standardtherapie alle zwölf Stunden eingenommen.

5.1.4 Nebenwirkungen

Die EMA (European Medical Agency) berichtet im EPAR (European Public Assessment Report“ für Kalydeco in der Version vom 22. Jänner 2021 Folgendes über die Nebenwirkungen einer Therapie mit Kalydeco:

„Schwerwiegende Nebenwirkungen von Kalydeco beinhalten Magen- oder Bauchschmerzen und erhöhte Leberenzymwerte im Blut. Ein Anstieg der Leberenzyme im Blut kommt bei Patientinnen und Patienten mit CF häufig vor.

Sehr häufige Nebenwirkungen sind: Infektion der oberen Atemwege, einschließlich Halsschmerzen und verstopfte Nase; Kopfschmerzen; Schwindel; Durchfall; Hautausschlag und Veränderungen des Schleimmikrobioms.

Häufige Nebenwirkungen sind: laufende Nase; Ohrenscherzen, Beschwerden im Ohr; Ohrgeräusche; Rötung im Inneren des Ohres; Innenohrstörungen (Schwindelgefühl oder Drehschwindel); verstopfte Nasennebenhöhlen; Rötung des Rachens und gutartige Knoten in der Brust.

Gelegentliche Nebenwirkungen sind: verstopfte Ohren; Entzündung der Brustdrüse, Vergrößerung der Brust bei Männern; Veränderungen der Brustwarzen und schmerzende Brustwarzen.“ (29)

Zu der schwerwiegenden Nebenwirkung der erhöhten Leberenzymwerte sei zu erwähnen, dass es in den STRIVE- und ENVISION-Studien sowohl in der Ivacaftor- als auch in der Placebo-Gruppe zu einem dauerhaften Abbruch der Therapie auf Grund eines Transaminasenanstiegs kam. (29) Bei einem Großteil der Probandinnen und Probanden mit Transaminasenanstiegen auf bis das Fünffache des ULN bildeten sich diese ohne Unterbrechung der Behandlung wieder zurück. (29) Bei keiner Probandin und keinem Probanden kam es in diesen Studien zu einem Transaminasenanstieg auf über das Dreifache des ULN und einem gleichzeitigen Gesamtbilirubinanstieg auf über das Eineinhalbfache des ULN. (29) Vor dem Beginn einer Therapie mit Ivacaftor wird dennoch eine Überprüfung der Leberparameter empfohlen. (34) In weiterer Folge sind im ersten Jahr der Therapie alle drei Monate Kontrollen der Transaminasen indiziert. und danach kann auf ein jährliches Kontrollintervall übergegangen werden. (34) Bei Patientinnen und Patienten mit anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen können häufigere Kontrollen sinnvoll sein. (34)

5.1.5 Wechselwirkungen

Ivacaftor hat eine schwache hemmende Wirkung auf CYP3A und P-gp und eine hemmende auf CYP2C9. (29) Ivacaftor selbst wird über CYP3A4 und CYP3A5 abgebaut. (29)

Wird Kalydeco gleichzeitig mit dem starken CYP3A-Induktor Rifampicin eingenommen, sinkt die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor um 89 %. (29) Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Ivacaftor mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen. (29) Dazu zählen: Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Dexamethason und Johanniskraut. (35) Hingegen ist eine Dosisanpassung bei mäßig starken oder schwachen CYP3A-Induktoren nicht notwendig. (29)

Wird Kalydeco gleichzeitig mit dem starken CYP3A-Inhibitor Ketoconazol eingenommen, steigt die Ivacaftorexposition um das 8,5-Fache. (29) Bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren wird daher eine Reduktion der Ivacaftor-Dosis empfohlen. (29) Zu ihnen zählen z. B.: Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin. (29, 35) Der mäßige CYP3A-Inhibitor Fluconazol steigert die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor noch immer auf das Dreifache. (29) Bei Patientinnen und Patienten, die gleichzeitig mäßige CYP3A-Inhibitoren einnehmen, wird daher ebenso eine Reduktion der Ivacaftor-Dosis empfohlen. (29) Zu ihnen zählen unter anderen Fluconazol, Erythromycin, Aprepitant, Cimetidin und Verapamil. (29, 35) Auf Grapefruit ist auf Grund seiner mäßigen Hemmwirkung auf CYP3A unter Ivacaftortherapie zu verzichten. (29)

Es wird empfohlen, aufgrund der Fähigkeit von Ivacaftor CYP2C9 zu hemmen, bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Warfarin die International Normalized Ratio zu überwachen. (29) Andere Arzneimittel, welche über CYP2C9 metabolisiert werden, wie Glimepirid und Glipizid, sind mit Vorsicht anzuwenden. (29)

Wird Ivacaftor gleichzeitig mit dem sensitiven P-gp-Substrat Digoxin steigt die Bioverfügbarkeit von Digoxin um das 1,3-fache. (29) Die EMA schreibt im EPAR zu Kalydeco (22.01.2021), dass „bei Anwendung zusammen mit Digoxin oder anderen P-gp-Substraten mit einem geringen therapeutischen Index wie Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus oder Tacrolimus Vorsicht geboten ist.“ (29)

5.2 Orkambi

Im Jahr 2015 wurde in Europa das Kombinationspräparat aus Lumacaftor und Ivacaftor, Orkambi für die F508del-Mutation, der häufigsten CF-Mutation, zugelassen.

5.2.1 Indikation

Orkambi-Tabletten sind bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit einer homozygoten F508del-Mutation indiziert. (36) Bei Kindern ab 2 Jahren mit einer homozygoten F508del-Mutation ist hingegen Orkambi-Granulat angezeigt.

5.2.2 Pharmakodynamik

Lumacaftor ist ein CFTR-Korrektor. (36) Das bedeutet, dass es die zelluläre Verarbeitung und Transportsteuerung des F508del-CFTR verbessert und damit mehr funktionelles CFTR vorhanden ist. (36) In Kombination mit der erhöhten Kanalöffnungswahrscheinlichkeit von Ivacaftor resultiert Orkambi in einer vermehrten Funktion und Menge von CFTR an der Zelloberfläche. (36)

Obwohl weder Ivacaftor noch Lumacaftor in Monotherapie eine signifikante Änderung bei einer homozygoten F508del-Mutation gezeigt haben, gab es vielversprechende Ergebnisse einer Phase 2 Studie für eine Kombinationstherapie von Ivacaftor und Lumacaftor. Aus diesem Grund wurden zwei randomisierte, doppelt-verblindete, placebokontrollierte Phase 3 Studien (TRAFFIC und TRANSPORT) an Patientinnen und Patienten, mit einer homozygoten F508del-Mutation, durchgeführt, um Lumacaftor in zwei verschiedenen Dosierungen in Kombination mit Ivacaftor zu testen (37) Inkludiert wurden 1108 Patientinnen und Patienten ab zwölf Jahren mit klinisch stabiler Cystischer Fibrose, die homozygot für F508del sind. (37) Die

Probandinnen und Probanden erhielten zusätzlich zu ihren üblichen CF-Therapien über 24 Wochen das Prüfpräparat. (36) Die Patientinnen und Patienten wurden zufällig in einem 1:1:1 Verhältnis in eine der drei folgenden Gruppen eingeteilt:

1. 600 mg Lumacaftor einmal täglich und 250 mg Ivacaftor alle 12 Stunden (348 Patientinnen und Patienten),
2. 400 mg Lumacaftor mit 250 mg Ivacaftor alle 12 Stunden (344 Patientinnen und Patienten) oder
3. Placebo (362 Patientinnen und Patienten). (37)

In beiden Studien war der primäre Wirksamkeitsendpunkt die mittlere absolute Änderung des ppFEV1 der Ausgangswerte bis zur Behandlungswoche 24. (37)

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte beinhalteten die relative Veränderung des ppFEV1 der Ausgangswerte, BMI-Veränderungen, Änderungen des CFQ-R-Scores (Cystic Fibrosis Questionnaire–Revised) von den Ausgangswerten und Zahl der pulmonalen Exazerbationen. (37)

In beiden Studien zeigte sich eine signifikante Änderung des FEV1 in beiden Lumacaftor-Ivacaftor Dosierungsgruppen. (37) Verbesserungen der mittleren absolute Änderung des ppFEV1 traten unabhängig von Schweregrad der Erkrankung, Alter, Geschlecht und geographischer Region auf. (36) Der Unterschied zur Placebogruppe lag bei 2,6 bis 4,0 Prozentpunkten und war von Tag 15 bis Studienende zu beobachten. (37) In der gepoolten Analyse der beiden Studien zeigten in etwa doppelt so viele Probandinnen und Probanden der Prüfgruppe eine relative Veränderung des ppFEV1 von Baseline von $\geq 5\%$ (39 bis 46 % vs. 22 %) und $\geq 10\%$ (24 bis 27 % vs. 13 %) im Vergleich zur Placebogruppe. (37) In der gepoolten Analyse traten außerdem signifikant weniger Exazerbationen in den Prüfgruppen im Vergleich zur Placebogruppe auf: um 30% weniger in der Gruppe, die 600 mg Lumacaftor einmal täglich und Ivacaftor alle 12 Stunden erhielt und um 39 % weniger in der Gruppe, die 400 mg Lumacaftor mit Ivacaftor alle 12 Stunden erhielt. (37) Auch die Anzahl an Patientinnen und Patienten die im Zeitraum der 24 Wochen frei von

Exazerbationen blieben, war in den Testgruppen signifikant höher als in der Placebogruppe. (37) Zusätzliche Analysen zeigten weiters, dass die Behandlung mit Orkambi Exazerbationen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten, im Vergleich zur Placebogruppe um 61 % verringerte und Exazerbationen, die intravenöse Antibiotika benötigen, um 56 % reduzierte. (36) Diese Ergebnisse werden in Abbildung 5 dargestellt.

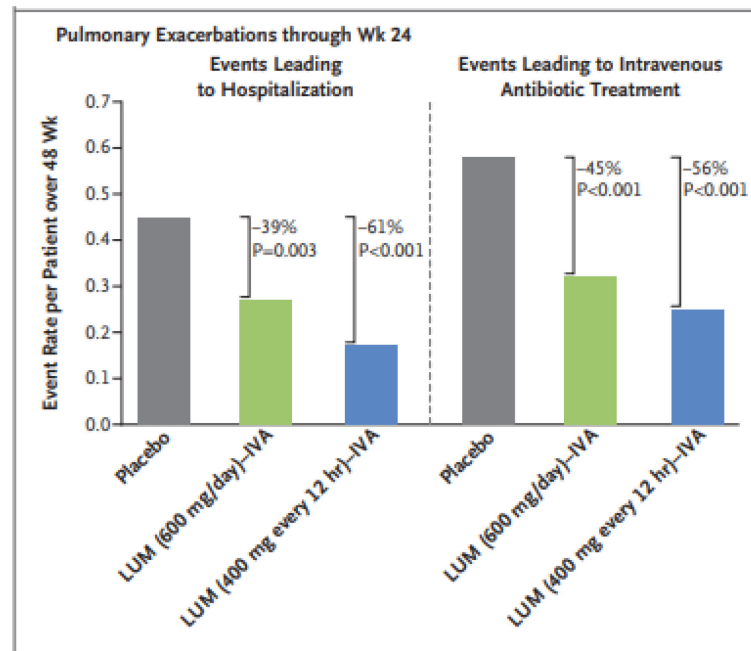


Abbildung 5: Wirkung von Orkambi auf Hospitalisierungen (Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. The New England journal of medicine. 2015 Jul 16,;373(3):220-31.

In einer 96-wöchigen multizentrischen, multinationalen Phase 3 Verlängerungsstudie (PROGRESS) an 1029 CF Patientinnen und Patienten aus den TRAFFIC und TRANSPORT-Studien wurde die Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit Orkambi untersucht. (38) Bei Patientinnen und Patienten, die bereits in den vorhergehenden Studien Verum erhalten haben, wurde die Dosis beibehalten und Patientinnen und Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden zufällig in eine der beiden bereits etablierten Dosisgruppen eingeteilt und für bis zu 96 Wochen beobachtet. (38) Das Sicherheitsprofil der verlängerten Behandlung mit Orkambi war vergleichbar mit den Ergebnissen aus TRAFFIC und TRANSPORT und es gab keinen Hinweis auf eine erhöhte Rate an Nebenwirkungen im beobachteten Zeitraum. (38) Eine

positive Wirkung der Kombinationstherapie auf Lungenfunktion, BMI, und pulmonale Exazerbationen konnte bis 120 Wochen nach Beginn der Therapie beobachtet werden. (38) Vergleiche der Lungenfunktion der Probandinnen und Probanden mit abgeglichenen Daten aus dem „US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry“ zeigte eine 42 % langsamere Rate des Verfalls des ppFEV₁ im Vergleich mit Patientinnen und Patienten ohne die Interventionstherapie. (38)

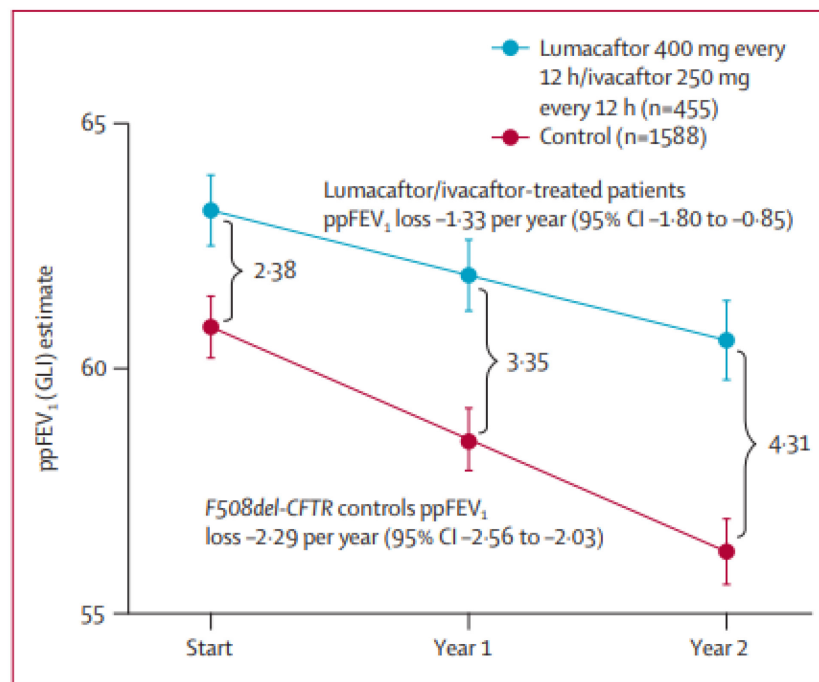


Abbildung 6: Langzeitauswirkung von Orkambi auf ppFEV₁ (Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Marigowda G, Tian S, Waltz D, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. . Dec 16;The Lancet Respiratory Medicine.)

In einer 24-wöchigen Phase 3 multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Orkambi bei 204 CF Patientinnen und Patienten zwischen sechs und elf Jahren mit einer homozygoten F508del-Mutation getestet. (39) Die Probandinnen und Probanden erhielten, zusätzlich zu ihrer üblichen Cystische Fibrose Medikation, entweder alle zwölf Stunden 200 mg Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor oder Placebo für 24 Wochen. (39) Als primärer Wirksamkeitsendpunkt wurde die Veränderung des LCI_{2,5} gegenüber Baseline bis Woche 24 gewählt. (39)

LCI_{2,5} repräsentiert die Anzahl an Lungenvolumenaustauschen, die benötigt werden um die Konzentration eines Tracer-Gases unter 100 % O₂ auf zwei bis fünf Prozent der Initialkonzentration zu senken. (39) Obwohl FEV₁ als Standardparameter für die Beurteilung von Therapien der Cystischen Fibrose gilt, wurde in dieser Studie LCI_{2,5} verwendet. Das lag daran, dass CF Patientinnen und Patienten zwischen 6 und 11 Jahren generell noch eine gute Spirometrie vorweisen können und LCI_{2,5} scheint, besonders in jüngeren Patientinnen und Patienten, sensitiver für frühe strukturelle Veränderungen assoziiert mit Cystischer Fibrose zu sein. (39) Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte beinhalteten die mittlere absolute Änderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis Woche vier, Veränderungen des BMI, des ppFEV₁ und des respiratorischen Teils des CFQ-R bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. (39) In dieser Studie konnte eine signifikante Verbesserung der LCI_{2,5} (siehe Abbildung 7) und der Schweißchloridkonzentration beobachtet werden. (39) Es wurden auch Verbesserungen im FEV₁, dem BMI und der respiratorischen Domäne des CFQ-R festgestellt, welche jedoch nicht als signifikant einzustufen waren. (39) Generell wurde die Medikation von den Probandinnen und Probanden gut vertragen.

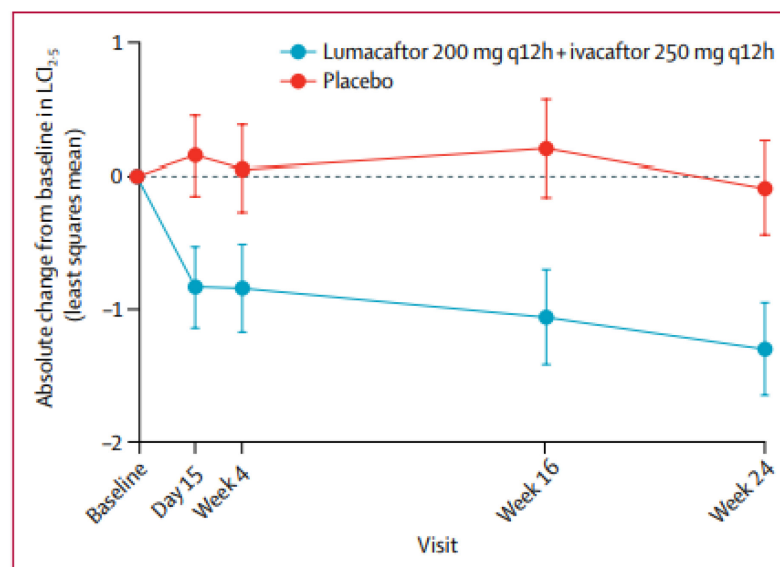


Abbildung 7: Auswirkung von Lumacaftor auf LCI bei Kindern im Alter von 6-11 Jahren (Ratjen, Felix, Prof, 2017, Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR : a randomised, placebo-controlled phase 3 trial)

In einer 24-wöchigen Studie an 60 Patientinnen und Patienten zwischen zwei und fünf Jahren mit einer homozygoten F508del-Mutation erhielten diese Orkambi-Granulat neben ihrer üblichen CF-Therapie. (36) Nach einer zweiwöchigen Auswaschphase im Anschluss an das Ende der Behandlung wurden die Patientinnen und Patienten nachuntersucht. Es stellte sich bei Studienende heraus, dass die Schweißchloridkonzentration innerhalb der Gruppe von den Ausgangswerten bis Woche 24 im Mittel um 31,7 mmol/L gesunken war. (36) Nach der zweiwöchigen Auswaschphase kam es dann wiederum zu einer Zunahme von 33,0 mmol/L, was in etwa einer Rückbildung zu den Ausgangswerten entspricht. (36)

Orkambi ist bei CF Patientinnen und Patienten die heterozygot mit der F508del-Mutation und einer Mutation, mit fehlender CFTR-Produktion oder die nicht auf Ivacaftor anspricht leider nicht wirksam. (36)

5.2.3 Pharmakokinetik

Die Lumacaftor-Exposition ist bei CF Patientinnen und Patienten nur etwa halb so hoch wie bei gesunden Erwachsenen. (36) In Gesunden erreichten die Plasmakonzentrationen von Lumacaftor und Ivacaftor bei zweimal täglicher Einnahme in der Regel nach etwa sieben Tagen ihren Steady-State. (36) Lumacaftor scheint durch seine CYP3A-Induktion zu einer Verzögerung der Ivacaftoranreicherung im Plasma zu führen. (36) Bei der Verabreichung mit einer fettigen Mahlzeit verdoppelte sich die Lumacaftor-Exposition etwa im Gegensatz zur Nüchtereinnahme, und die von Ivacaftor verdreifachte sich etwa unter Kombination mit Lumacaftor. (36) Aus diesem Grund wird empfohlen Orkambi in Kombination mit einer fettreichen Mahlzeit einzunehmen. Die mediane t_{max} von Lumacaftor und von Ivacaftor betragen ungefähr 4 Stunden nach Gabe nach Medikamenteneinnahme. (36) Im Menschen wird Lumacaftor nur begrenzt durch Oxidation und Glucuronidierung metabolisiert und zum größten Teil (51 %) unverändert mit den Fäzes ausgeschieden. (36) Zur Metabolisation von Ivacaftor siehe Kapitel 5.1.3.. Die terminale Halbwertszeit von Lumacaftor scheint ungefähr 26 Stunden zu betragen. (36)

5.2.4 Nebenwirkungen

Die EMA (European Medical Agency) berichtet im EPAR (European Public Assessment Report) für Orkambi in der Version vom 29.01.2021 Folgendes über die Nebenwirkungen einer Therapie mit Orkambi:

„Schwerwiegende Nebenwirkungen von Orkambi sind erhöhte Leberenzymwerte im Blut, Leberschäden und die Verschlechterung einer vorbestehenden Lebererkrankung. (36) Die Verschlechterung der Leberfunktion kann zum Tod führen. Diese schwerwiegenden Nebenwirkungen treten gelegentlich auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen). (36)

Sehr häufige Nebenwirkungen sind: Husten mit Auswurf; Verstopfte Nase; Kurzatmigkeit; Kopfschmerzen; Bauchschmerzen; Durchfall; Vermehrter Auswurf und Übelkeit. (36)

Häufige Nebenwirkungen sind: Engegefühl in der Brust; Verstopfte oder fließende Nase; Infektion der oberen Atemwege; Halsschmerzen; Hautausschlag; Blähungen; Erbrechen; Kreatin-Kinase Anstieg und Unregelmäßige Regelblutungen oder schmerzhafte Regelblutungen. (36)

Gelegentliche Nebenwirkungen sind: Anormale Regelblutungen, einschließlich fehlender oder seltener Regelblutungen, oder häufigerer oder schwererer Regelblutungen und Blutdruckanstieg.“ (36)

Für Informationen zu Nebenwirkungen der Ivacaftor-Monotherapie siehe Kapitel 5.1.4.

Die Inzidenz von Transaminase-bezogenen Nebenwirkungen in den TRAFFIC- und TRANSPORT-Studien lag bei 5,1 % bei mit Orkambi behandelten Patientinnen und Patienten im Vergleich zu 4,6 % bei der Placebogruppe. (36) Bei sieben Patientinnen und Patienten der Verumgruppe traten schwere unerwünschte leberassoziierte Ereignisse mit Transaminasanstiegen und teilweise gleichzeitigen Gesamtbilirubinanstieg auf. (36) Nachdem Orkambi abgesetzt wurde verbesserten sich die Leberwerte bei allen Patientinnen und Patienten erheblich oder kehrten zu den Ausgangswerten zurück. (36) Es ist zu

erwähnen, dass in der 24-wöchigen Phase 3 Studie an 204 Patientinnen und Patienten zwischen sechs und elf Jahren jeweils zwei Probandinnen und Probanden in der Behandlungsgruppe und der Placebogruppe wegen Transaminasenanstiegen die Medikation dauerhaft absetzten. In TRAFFIC und TRANSPORT kam es bei einer oder einem von sieben Patientinnen und Patienten mit vorbekannter Zirrhose und/oder portaler Hypertension unter Orkambi zu einer Exazerbation der Leberfunktion mit erhöhten Werten von ALT, AST und Bilirubin als auch zu einer hepatischen Enzephalopathie. (36) Nach Absetzen der Therapie bildete sich diese Leberfunktionsstörung wieder zurück. (36) Die EMA schreibt in ihrem EPAR zu Orkambi (29.01.2021), dass „nach der Markteinführung über Fälle von Dekompensation der Leberfunktion, einschließlich Leberversagen mit tödlichem Ausgang, bei CF Patientinnen und Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose und portaler Hypertonie berichtet wurde.“ (36) Aufgrund des möglichen Zusammenhangs der Dekompensationen mit Orkambi wird vor dem Beginn einer Therapie mit Orkambi eine Überprüfung der Leberparameter empfohlen. In weiterer Folge sind im ersten Jahr der Therapie Kontrollen der Transaminasen alle 3 Monate indiziert. Danach kann auf ein jährliches Kontrollintervall übergegangen werden. Bei bestimmten Patientinnen und Patienten können häufigere Kontrollen durch Leberfunktionstests sinnvoll sein. (36)

In den TRAFFIC- und TRANSPORT-Studien betrug die Inzidenz unerwünschter respiratorischer Reaktionen 26,3 % bei mit Orkambi behandelten Patientinnen und Patienten im Vergleich zu 17,0 % bei Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe. (36) Interessant war, dass etwa drei Viertel dieser Reaktionen innerhalb der ersten Behandlungswoche eintraten und die meisten ohne Behandlungsunterbrechung wieder verschwanden. (36) In einer 24-wöchigen, offenen Studie mit 46 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einer fortgeschrittenen pulmonalen Erkrankung betrug die Inzidenz respiratorischer Ereignisse unter einer Therapie mit Orkambi 65,2 %. (36) Es wurden zwei Untergruppen verglichen. In der einen Gruppe wurde die Therapie in voller Dosierung eingeleitet und in der zweiten Gruppe wurde mit der halben Dosis für 2 Wochen begonnen und in weiterer Folge auf die volle Dosis gesteigert. In der Untergruppe, in welcher mit der vollen Dosis begonnen wurde, lag die Inzidenz

von respiratorischen Ereignissen bei 71,4 % im Vergleich zu 55,6 % in der zweiten Untergruppe. (36) Außerdem gab es bei den Patientinnen und Patienten mit der langsameren Dosisanleitung im Gegensatz zur Volldosisgruppe keine schwerwiegenden respiratorischen Ereignisse, keine Dosisreduktion und keine Behandlungsabbrüche. Dies würde implizieren, dass ein Auftreten der Orkambidoses von der halben Dosis weg die Inzidenz unerwünschter respiratorischer Reaktionen senken könnte. Während der Studie an Probandinnen und Probanden zwischen sechs und elf Jahren betrug die Inzidenz unerwünschter respiratorischer Reaktionen 18,4 % bei mit Orkambi behandelten Patientinnen und Patienten im Vergleich zu 12,9 % der Kontrollgruppe. (36) Bei spirometrischen Serienuntersuchungen wurde während der Einleitung von Orkambi eine Abnahme des ppFEV1 beobachtet, die sich bis Woche 16 wieder normalisiert hat. (36) Die Ergebnisse dieser Studien deuten darauf hin, dass Orkambi einen kurzfristigen negativen Einfluss auf die Lunge hat, wenn es eingeleitet wird. Dieser negative Einfluss scheint sich jedoch bald wieder zu normalisieren. Dennoch sollte besonders bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Lungenerkrankung eine langsame Steigerung der Medikamentendosierung angedacht werden.

In den TRAFFIC und TRANSPORT lag die Inzidenz von Menstruationsanomalien bei 9,9 % bei den Patientinnen, die mit Orkambi behandelt wurden im Vergleich zu 1,7 % der Kontrollgruppe. (36) Die Menstruationsanomalien waren häufiger (25,0 %) bei Patientinnen, die ein hormonales Kontrazeptivum benutzten im Vergleich mit Patientinnen, die keine anwendeten (3,5 %). (36) Die Reaktionen waren meist leicht bis mäßig ausgeprägt und bildeten sich in etwa zwei Drittel der Fälle (im Median nach 10 Tagen) wieder zurück. (36)

Patientinnen und Patienten in TRAFFIC und TRANSPORT die Orkambi erhielten hatten öfter erhöhten Blutdruck im Vergleich mit der Placebogruppe. (36) So hat sich der Anteil von Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Blutdruck in TRAFFIC verdoppelt und in TRANSPORT verdreifacht. (36) Es sei jedoch zu erwähnen, dass dieser Anteil im unteren einstelligen Prozentbereich

lag. In TRAFFIC stieg der Anteil von 1,6 % auf 3,4 % und in TRANSPORT von 0,5 % auf 1,5%.

Daten zur Langzeitsicherheit aus 96-wöchigen Rollover-Verlängerungsstudien bestätigten die Daten aus den 24-wöchigen Vorläufer-Studien. (36)

5.2.5 Wechselwirkungen

Lumacaftor steigert die Funktion von CYP3A erheblich. (36) Daher wird davon abgeraten unter Orkambi empfindliche CYP3A-Substrate oder CYP3A-Substrate mit geringer therapeutischer Breite zu verwenden. (36)

Wird Orkambi gleichzeitig mit dem starken CYP3A-Induktor Rifampicin eingenommen, sinkt die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor um 57 % wohingegen sich die Lumacaftorexposition nicht maßgeblich verändert. (36) Eine zeitgleiche Anwendung von Orkambi mit einem starken CYP3A-Induktor wird aus diesem Grund nicht empfohlen. (36) Hingegen ist eine Dosisanpassung bei mäßig starken oder schwachen CYP3A-Induktoren nicht notwendig. (36)

Wird Orkambi gleichzeitig mit dem starken CYP3A-Inhibitor Itraconazol, eingenommen, steigt die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor um das 4,3-fache wohingegen sich die Lumacaftorexposition nicht verändert. (36) Deshalb muss bei Patientinnen und Patienten, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, die Dosis von Orkambi angepasst werden. (36) Aufgrund des Induktionseffekts von Lumacaftor auf CYP3A wird davon ausgegangen, dass die Ivacaftorexposition durch den Einsatz von mäßig starken und schwachen CYP3A-Inhibitoren nicht höher ansteigt als in der üblichen Monotherapie mit Ivacaftor. (36) Aus diesem Grund ist keine Anpassung der Dosis von Orkambi bei einer gleichzeitigen Anwendung von mäßig starken oder schwachen CYP3A-Inhibitoren notwendig. (36) Die starke CYP3A-Induktion von Lumacaftor und die schwache CYP3A-Inhibition von Ivacaftor führen voraussichtlich zu einer starken CYP3A-Induktion und können daher die Bioverfügbarkeit von CYP3A-Substraten beeinflussen. (36)

Zu erwähnen ist, dass Orkambi auch die Bioverfügbarkeit von P-gp-Substraten beeinflussen kann und dass hormonale Kontrazeptiva nicht als zuverlässige Verhütungsoption gelten, wenn sie in Kombination mit Orkambi eingenommen werden. (36)

5.3 Symkevi

Seit 2018 ist die Produktkombination von Tezacaftor mit Ivacaftor unter dem Namen Symkevi in Europa zugelassen.

5.3.1 Indikation

Symkevi wird laut dem EPAR zu Symkevi in der Version vom 21. Jänner 2021 der EMA angewendet „als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor-Tabletten zur Behandlung der Cystischen Fibrose (CF) bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen sind: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.“ (40)

5.3.2 Pharmakodynamik

Tezacaftor ist ein selektiver CFTR-Korrektor. (40) Das heißt es verbessert sowohl die zelluläre Verarbeitung als auch den Transport von CFTR an die Zelloberfläche. (40) Für die Funktion von Ivacaftor siehe Kapitel 5.1.2.. Die Kombination Tezacaftor-Ivacaftor erhöht die Menge von CFTR-Protein an der Zelloberfläche, verbessert die Funktion dieser Kanäle und resultiert dadurch in einer größeren Erhöhung des Chloridionentransports als der jeweilige Wirkstoff in Monotherapie. (40)

In einer Phase 3 placebokontrollierten, randomisierten, doppelt-verblindeten, multizentrischen Parallelgruppenstudie (EVOLVE) wurde Symkevi bei 504 Patientinnen und Patienten über 12 Jahren, die homozygot für F508del sind, getestet. (41) Die Probandinnen und Probanden erhielten entweder Tezacaftor einmal täglich in Kombination mit 2x täglichen Ivacaftor oder eine Placebothherapie für 24 Wochen. (41) Als primärer Wirksamkeitsendpunkt wurde

die mittlere absolute Änderung des ppFEV₁ vom Ausgangswert bis Studienende festgelegt. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte beinhalteten: die mittlere relative Änderung des ppFEV₁ vom Ausgangswert, BMI-Veränderungen, die Anzahl pulmonaler Exazerbationen und Veränderungen des respiratorischen Anteils des CFQ-R-Scores bis Studienende. (41) Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der mittleren absoluten Änderung des ppFEV₁ von 4 % in der Behandlungsgruppe im Vergleich zur Placebogruppe. (41) Der Unterschied konnte von Tag 15 bis Studienende beobachtet werden und wird in Abbildung 8 dargestellt. (41) Der relative Unterschied betrug 6,8 % zwischen Symkevi und Placebo. (41) Die Anzahl an pulmonalen Exazerbationen (mit 0,64 zu 0,99 pro Jahr) und die Anzahl an Exazerbationen, die eine intravenöse Therapie erforderten, waren in der Symkevi Gruppe signifikant niedriger im Vergleich zur Placebogruppe. (41) Die Auswertung des CFQ-R Fragebogens ergab in der Symkevi Gruppe einen um 5,1 Punkte (von 100) höheren Wert als in der Placebogruppe und die Schweißchloridkonzentration war um 10 mmol/L niedriger als in der Placebogruppe. (41) Es konnte kein signifikanter Unterschied beim BMI festgestellt werden. (41)

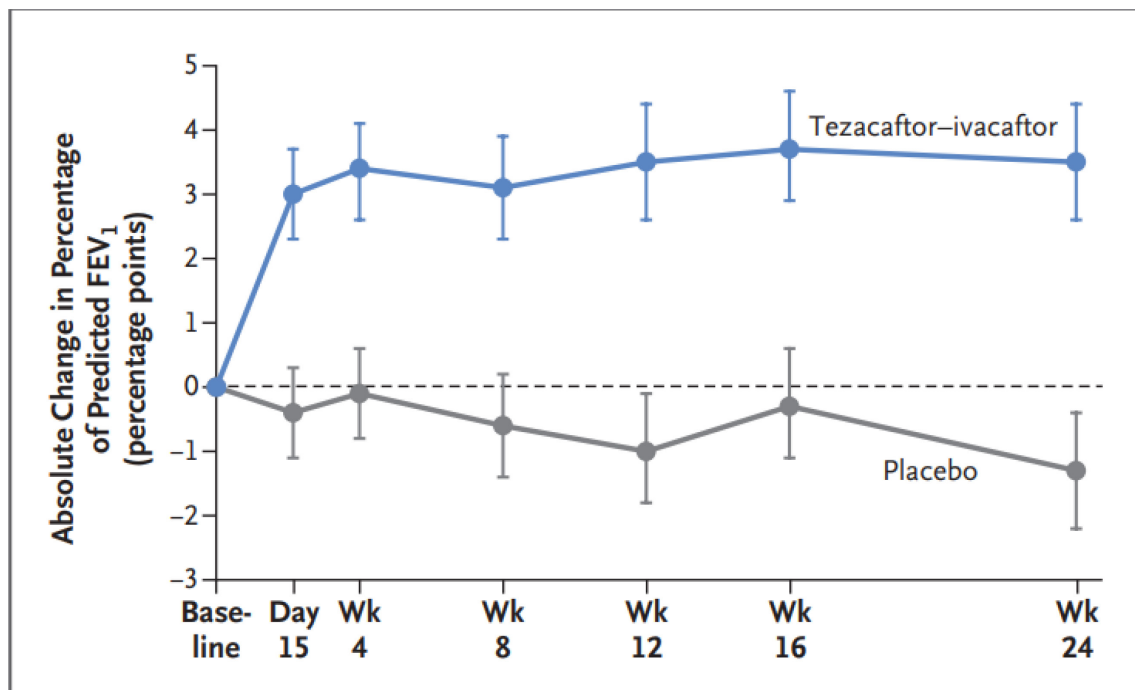


Abbildung 8: Absolute Änderung des ppFEV₁ unter Symkevi im Vergleich mit Placebo (Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent, Cornelis K, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. The New

England journal of medicine. 2017 Nov 23,;377(21):2013-23.)

Symkevi wurde in einer randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten Phase 3 Crossoverstudie (EXPAND) an 248 Patientinnen und Patienten über zwölf Jahren getestet. (42) Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer dieser Studie waren heterozygot für F508del und einer CFTR-Mutation mit einer residuellen CFTR-Funktion. (42) Verglichen wurden eine Kombinationstherapie von Tezacaftor und Ivacaftor, Ivacaftor Monotherapie und Placebo. Als primärer Wirksamkeitsendpunkt wurde wiederum die mittlere absolute Änderung des ppFEV₁ bis Studienende ausgewählt. (42) Diese betrug 6,8 % in der Kombinations-Gruppe im Vergleich zu Placebo und 4,7 % in der Ivacaftor Monotherapiegruppe im Vergleich zu Placebo. (42) Der Unterschied zwischen Kombinationstherapie und Ivacaftor-Monotherapie ist hier als signifikant anzusehen. (42) Die Auswirkungen auf die ppFEV₁ sieht man in Abbildung 9.

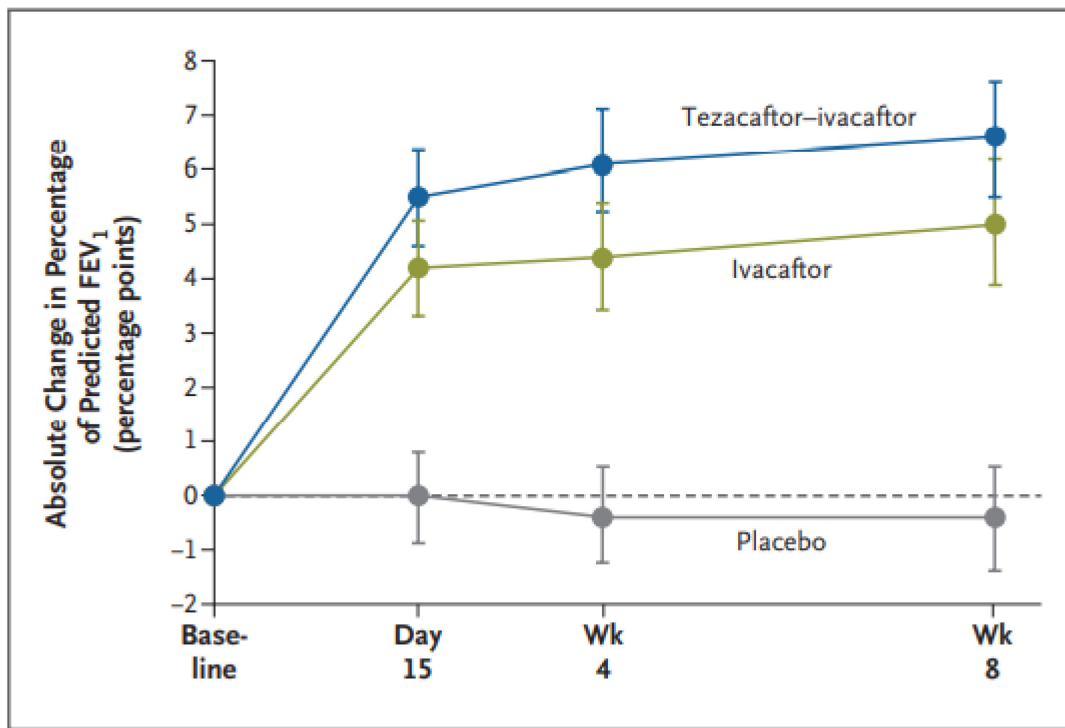


Abbildung 9: Absolute Änderung des ppFEV₁ unter Symkevi im Vergleich mit Ivacaftor Monotherapie und mit Placebo (Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor-ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. The New England journal of medicine. 2017 Nov 23,;377(21):2024-35.

In einer unverblindeten, multizentrischen Rollover-Studie der Phase 3 über 96 Wochen an Patientinnen und Patienten von EVOLVE (n=462) und EXPAND (n=227) zeigte sich eine leichte Abschwächung des ppFEV1, jedoch blieb die Veränderung der Behandlungswirkung über den Zeitraum der Studie, insgesamt 120 Wochen (EVOLVE) bzw. über 104 Wochen (EXPAND) weiterhin positiv. (40) Ähnliche Trends wurden für den respiratorischen Teil des CFQ-R, den BMI und die pulmonale Exazerbationsrate verzeichnet. (40)

In einer open-label, multizentrischen Phase 3 Studie an 67 Probandinnen und Probanden zwischen sechs und zwölf Jahren mit einer homozygoten F508del-Mutation oder heterozygoten F508del-Mutation und einer Mutation mit einer Residualfunktion des CFTR-Proteins, konnte ein Abfall der Schweißchloridkonzentration von 14,5 mmol/L bis Studienende in Woche 24 beobachtet werden. (43)

In einer achtwöchigen, doppelt verblindeten, Phase 3 Parallelgruppenstudie wurden 67 Probandinnen und Probanden zwischen sechs und zwölf Jahren mit einer homozygoten F508del-Mutation oder einer heterozygoten F508del-Mutation und einer Mutation mit einer Residualfunktion des CFTR-Proteins im Verhältnis 4:1 entweder auf Symkevi oder eine Verblindungsgruppe randomisiert. (44) Als primärer Endpunkt ist die Änderung der LCI_{2,5} bis Woche 8 von Baseline gewählt worden. (44) Es konnte eine statistisch signifikante Verbesserung der LCI_{2,5} in der Symkevi-Gruppe von Woche 2 bis Woche 8 festgestellt werden. (44) Als einer der sekundären Wirksamkeitsendpunkte konnte weiters eine Reduktion der Schweißchloridkonzentration um 12,3mmol/L in dieser Patientengruppe beobachtet werden. (44)

5.3.3 Pharmakokinetik

Erhalten CF Patientinnen und Patienten einmal täglich Tezacaftor und zweimal täglich Ivacaftor kommt es innerhalb von acht Tagen zu einem Steady-State der Tezacaftorkonzentration und innerhalb von drei bis fünf Tagen zu einem Steady-State der Ivacaftorkonzentration im Plasma. (40) Bei Gabe einer Einzeldosis liegt die t_{max} von Tezacaftor bei etwa vier Stunden. (40) Die Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit hatte keinen Einfluss auf die AUC von

Tezacaftor steigerte aber die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor um etwa das Dreifache. (40) Deshalb wird wiederum empfohlen, dass man Symkevi gemeinsam mit einer fettreichen Speise einnimmt.

Tezacaftor scheint in erster Linie durch CYP3A4 und CYP3A5 zu den Metaboliten M1-TEZ, M2-TEZ und M5-TEZ abgebaut zu werden. (40) Diese machen etwa 79 % der Abbauprodukte aus und der Metabolit M1-TEZ wird mit einer ähnlich starken Wirkung wie Tezacaftor selbst als pharmakologisch aktiv angesehen. (40)

Die mittlere terminale Halbwertszeit von Tezacaftor bei täglicher Einnahme in Kombinationstherapie mit Ivacaftor liegt bei ungefähr 156 Stunden und die von Ivacaftor bei etwa 9,3 Stunden. (40) Tezacaftor scheint zu mindestens 72 % fäkal ausgeschieden zu werden und nur etwa 14 % durch die Nieren. (40)

Für genauere Informationen zur Biotransformation und Elimination von Ivacaftor siehe Kapitel 5.1.3.

Bei Patientinnen und Patienten mit einer mäßig verminderter Leberfunktion zeigte sich eine Steigerung der Bioverfügbarkeit von Tezacaftor um etwa 36 % und jene von Ivacaftor um etwa 50 %. (40) Deshalb wird empfohlen die Behandlung mit Symkevi bei dieser Patientengruppe zu adaptieren und die Gabe bei stark verminderter Leberfunktion gut abzuwägen. (40)

5.3.4 Nebenwirkungen

Die EMA (European Medical Agency) berichtet im EPAR (European Public Assessment Report) für Symkevi (21.01.2021) Folgendes über die Nebenwirkungen einer Symkevi-Therapie:

„Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die Symkevi in Kombination mit Ivacaftor in den klinischen Phase 3 Studien erhielten, waren Kopfschmerz (14 % versus 11 % in der Kontrollgruppe) und Nasopharyngitis (12 % versus 10 % in der Kontrollgruppe).

Nebenwirkungen, die sehr häufig bei der Anwendung von Symkevi auftreten können, sind: Kopfschmerzen und Infektionen der oberen Atemwege.

Nebenwirkungen, die häufig bei der Anwendung von Symkevi auftreten können sind: Übelkeit; Verstopfte Nase und Schwindel.“

Für Informationen zu Nebenwirkungen der Ivacaftor-Monotherapie siehe Kapitel 5.1.4.

5.3.5 Wechselwirkungen

Tezacaftor und Ivacaftor sind Substrate von CYP3A. Deshalb können CYP3A-Induktoren möglicherweise zu einem Wirkverlust von Symkevi auf Grund einer verminderten Bioverfügbarkeit führen. (40) Von einer gleichzeitigen Anwendung von Symkevi mit einem starken CYP3A Induktor wird daher abgeraten. (40)

Wird Symkevi gleichzeitig mit dem starken CYP3A-Inhibitor Itraconazol, eingenommen, steigt die Bioverfügbarkeit von Tezacaftor um das Vierfache und bei Ivacaftor steigt die AUC um das 15,6-fache an. (40) Daher muss die Symkevidosierung angepasst werden, wenn es mit CYP3A-Inhibitoren angewendet wird. (40) Auf den Verzehr von Grapefruitsaft ist unter Therapie mit Symkevi zu verzichten. (40)

Für den Einfluss von Ivacaftor auf CYP2C9- und P-gp-Substrate siehe Kapitel 5.1.5.

5.4 Kaftrio

Seit 2020 ist das Kombinationspräparat aus Elaxacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor unter den Namen Kaftrio in Europa zugelassen. In Amerika wird es unter den Namen Trikafta vertrieben.

5.4.1 Indikation

Kaftrio wird laut dem EPAR zu Kaftrio vom 21. August 2020 der EMA angewendet „als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der Cystischen Fibrose bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die

homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine Minimalfunktions-Mutation sind.“ (45)

5.4.2 Pharmakodynamik

Elxacaftor ist wie Tezacaftor ein CFTR-Korrektor, der jedoch an einer anderen Stelle des CFTR-Proteins angreift. (45) Dadurch kommt es zu einer stärkeren Wirkung als bei einer der Substanzen alleine. (45) Durch die gemeinsame Wirkung von Ivacaftor, Tezacaftor und Elaxacaftor schafft es mehr CFTR an die Zelloberfläche und wird dort in seiner Funktion verstärkt. (45)

In einer randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten Phase 3 Studie wurde Kaftrio an 403 Cystische Fibrose Patientinnen und Patientinnen ab 12 Jahren mit einer F508del-Mutation auf einem Allel und einer Minimalfunktionsmutation auf dem zweiten Allel getestet. (46) Die Probandinnen und Probanden erhielten entweder 200mg Elaxacaftor einmal täglich in einer Dreifachkombination mit Tezacaftor 100mg einmal täglich und Ivacaftor 150mg alle 12 Stunden oder nur Tezacaftor mit Ivacaftor für 24 Wochen nach einer vierwöchigen Screeningperiode. (46) Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die absolute Veränderung des ppFEV1 des Ausgangswertes bis Interventionswoche 4. (46) Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren unter anderem die absolute Veränderung des ppFEV1 des Ausgangswertes, die Anzahl an pulmonalen Exazerbationen und die absolute Änderung der Schweißchloridkonzentration bis Interventionswoche 24. (46) Die Therapie mit der Dreifachkombination führte innerhalb von 4 Wochen zu einer um 13,8 % höheren absoluten Veränderung des FEV1 zu den Ausgangswerten im Vergleich zur Kontrolltherapie und zu einer um 14,3 % höheren in Woche 24. (46) Die Rate an pulmonalen Exazerbationen pro Jahr war in der Therapiegruppe um 63 % niedriger als in der Placebogruppe und die Schweißchloridkonzentration nahm bis Woche 24 signifikant um 41,8 mmol/L im Vergleich zur Gruppe mit Placebo ab. (46) Die mittlere Schweißchloridkonzentration der Therapiegruppe lag bei 57,9 mmol/L im Vergleich zu 102,4 mmol/L der Placebogruppe. (46)

In einer randomisierten, doppelt verblindeten, multizentrischen Phase 3 Studie wurde die Wirksamkeit einer Dreifachtherapie von Elaxacaftor mit Tezacaftor und Ivacaftor an 107 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einer homozygoten F508del-Mutation getestet. (47) Nach einer vierwöchigen, offenen Einlaufphase unter einem Behandlungsschema mit Tezacaftor in Kombination mit Ivacaftor und Ivacaftor wurden die Probandinnen und Probanden 1 : 1 auf eine Behandlung mit Ivacaftor, Tezacaftor und Elaxacaftor in Kombination mit Ivacaftor oder Tezacaftor und Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor während einer vierwöchigen, doppelblinden Behandlungsphase randomisiert. (47) Primärer Wirksamkeitsendpunkt war wiederum die absolute Veränderung des ppFEV₁ der Ausgangswerte bis Interventionswoche 4. (47) Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte beinhalteten die absolute Änderung der Schweißchloridkonzentration bis Interventionswoche 4 und CFQ-R-Score der respiratorischen Domäne. (47) Die Therapie mit der Dreifachkombination führte innerhalb von 4 Wochen zu einer um 10 Prozentpunkte höheren absoluten Veränderung des FEV₁ zu Baseline im Vergleich zur Kontrollgruppe. (47) Dieser Effekt wird in Abbildung 10 dargestellt. Im CFQ-R zeigte sich im respiratorischen Teil eine Veränderung von 17,4 Punkten und eine Abnahme der Schweißchloridkonzentration von 45,1 mmol/L im Vergleich mit der Kontrollgruppe. (47)

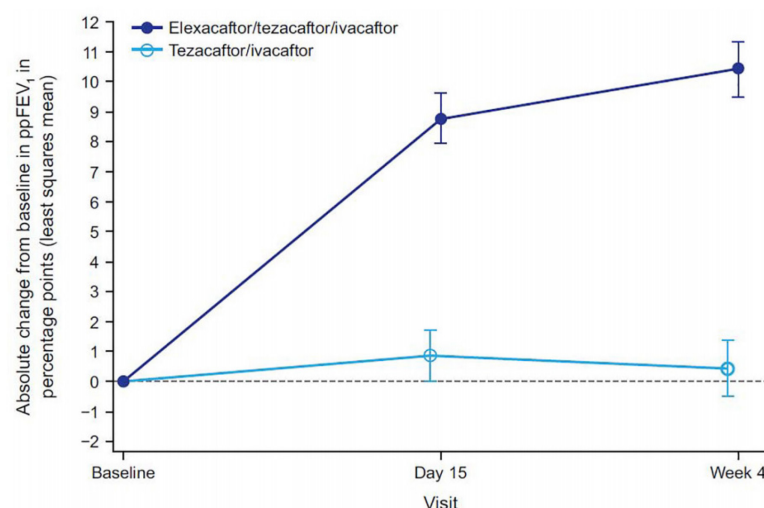


Abbildung 10: Absolute Änderung des ppFEV₁ unter Kaftrio im Vergleich mit Placebo (Harry G M Heijerman, Edward F McKone, Damian G Downey, Eva Van Braeckel, Steven M Rowe, Elizabeth Tullis, et al. Efficacy and safety of the elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous

for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. The Lancet. 2019 Nov(10212).)

Zurzeit läuft eine 96-wöchige offene Verlängerungsstudie zur Bewertung der Langzeitbehandlung mit Kaftrio an Patientinnen und Patienten aus den eben genannten Studien. In einer Zwischenanalyse in Woche 24 konnte beobachtet werden, dass die Besserungen im FEV₁, der Schweißchloridkonzentration, dem CFQ-R-Score der respiratorischen Domäne, dem BMI und bei Lungenexazerbationen stabil blieben oder weiter gesteigert wurden. (48)

Man untersuchte die Dreifachkombination auch an 66 Kindern zwischen sechs und zwölf Jahren mit einer homozygoten F508del-Mutation in einer 24-wöchigen open-label Phase 3 Studie. (49) Es konnten ähnliche Ergebnisse wie bei älteren Patientinnen und Patienten beobachtet werden. (49) Bis Woche 24 nahm das FEV₁ des Sollwerts um 10,2 % zu, der CFQ-R-Score der respiratorischen Domäne stieg um sieben Punkte, der LCI_{2,5} fiel um 1,71 Einheiten und die Schweißchloridkonzentration fiel um 60 mmol/L im Vergleich zur Baseline vor der Behandlung. (49) Eine Zulassung für diese Altersgruppe ist in Europa bisher nicht erfolgt, sollte aber voraussichtlich noch im Jahr 2021 erfolgen.

5.4.3 Pharmakokinetik

Nach Beginn der einmal täglichen Anwendung von Elexacaftor und Tezacaftor und der zweimal täglichen Anwendung von Ivacaftor erreicht Elexacaftor in etwa sieben Tagen, Tezacaftor innerhalb von acht Tagen und Ivacaftor innerhalb von drei bis fünf Tagen einen Steady-State. (45) Die mediane t_{max} von Elexacaftor liegt bei etwa sechs Stunden, die von Tezacaftor bei etwa drei Stunden und die von Ivacaftor bei etwa 4 Stunden. (45) Die Bioverfügbarkeit von Elexacaftor steigt etwa um das 1,9- bis 2,5-Fache und die von Ivacaftor um das 2,5- bis Vierfache, wenn Kaftrio mit einem fettreichen Essen eingenommen wird. (45)

Elexacaftor wird beim Menschen vor allem durch CYP3A4 und CYP3A5 zu M23-ELX metabolisiert. (45) Dieser hat eine vergleichbar starke Wirkung wie Elexacaftor und wird daher als pharmakologisch aktiv angesehen. (45)

Bei einer Anwendung als Kaftrio liegt die mittlere terminale Halbwertszeit von Elaxacaftor bei etwa 24,7 Stunden, die von Tezacaftor bei etwa 60,3 Stunden und die von Ivacaftor bei etwa 13,1 Stunden. (45) Bei oraler Gabe von Elaxacaftor wird der größte Teil (87,3 %) in Form seiner Metaboliten mit dem Fäzes ausgeschieden.

Eine eingeschränkte Leberfunktion scheint großen Einfluss auf die Gesamtexposition von Elaxacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor in der Dreifachkombination zu haben und steigert bei allen deren Bioverfügbarkeit. (45)

Für genauere Informationen zur Pharmakokinetik von Ivacaftor siehe Kapitel 5.1.3.

Für genauere Informationen zur Pharmakokinetik von Tezacaftor siehe Kapitel 5.3.3.

5.4.4 Nebenwirkungen

Die EMA (European Medical Agency) schreibt im EPAR (European Public Assessment Report) für Kaftrio (21.08.2020) Folgendes über die Nebenwirkungen einer Kaftrio-Therapie:

„Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patientinnen und Patienten ab zwölf Jahren, die Kaftrio in Kombination mit Ivacaftor erhielten, waren Kopfschmerz (17,3 %), Diarrhoe (12,9 %) und Infektion der oberen Atemwege (11,9 %). Die schwerwiegende Nebenwirkung Hautausschlag wurde von drei Patientinnen und Patienten (1,5 %) berichtet, verglichen mit einer Patientin oder einem Patienten (0,5 %) unter Placebo.

Schwerwiegende Nebenwirkungen sind Anzeichen für mögliche Leberprobleme (erhöhte Leberenzymwerte im Blut sind bei Patientinnen und Patienten mit CF verbreitet) sowie Hautausschlag.

Sehr häufige Nebenwirkungen sind: Kopfschmerzen; Schwindelgefühl; Infektion der oberen Atemwege, Halsschmerzen, verstopfte Nase; Magen- oder

Bauchschmerzen; Durchfall, erhöhte Leberenzymwerte und Veränderung des Schleimmikrobioms.

Häufige Nebenwirkungen sind: Grippe; abnormale Atmung (Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden); Hypoglykämie; laufende Nase; Probleme mit den Nebenhöhlen; Rachenrötung oder Halsschmerzen; Ohrenprobleme: Schmerzen oder Beschwerden in den Ohren, Ohrenklingeln, entzündetes Trommelfell; Schwindel; Blähungen; Akne; Hautjucken; Raumforderung in der Brust; Übelkeit und erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte.

Gelegentliche Nebenwirkungen sind: Probleme der Brust und Brustwarzen: Entzündung, Schmerzen; Brustvergrößerung bei Männern; Blutdruckanstiege; Giemen und verstopfte Ohren.“ (45)

In einer Phase 3 Studie an 403 Cystische Fibrose Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einer heterozygoten F508del-Mutation und einer Minimalfunktionsmutation betrug die Inzidenz von Transaminasenanstiegen 10,9 % bei den mit Kaftrio behandelten Patientinnen und Patienten im Vergleich zu vier Prozent bei den mit Tezacaftor und Ivacaftor behandelten Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe. (45) Die Inzidenz von Hautausschlägen bei Kaftrio lag bei 10,9 % im Vergleich zu 6,5 % in der Kontrollgruppe. (45) Auffällig war, dass Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnahmen zu 20,5 % Hautausschläge bekamen und nur 13,6 % der Frauen, die keine hormonellen Kontrazeptiva einnahmen. (45) Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Bluthochdruck stieg unter Kaftrio-Therapie leicht an. (45)

Die Ergebnisse der Zwischenanalyse der 96-wöchigen, open-label Studie in welcher 271 Patientinnen und Patienten \geq 48 Wochen lang eine Behandlung mit Kaftrio in Kombination mit Ivacaftor erhielten, stimmen generell mit den bisherigen Erkenntnissen aus vorhergehenden Studien überein. (45)

5.4.5 Wechselwirkungen

Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor sind Substrate von CYP3A. (45) Deshalb können CYP3A-Induktoren möglicherweise zu einem Wirkverlust von Kaftrio auf

Grund einer verminderten Bioverfügbarkeit führen. (45) Von einer gleichzeitigen Anwendung von Kaftrio mit einem starken CYP3A Induktor wird daher abgeraten. (45)

Die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A-Inhibitors erhöhte die Bioverfügbarkeit von Elexacaftor um das 2,8-Fache. (45) Auf Grund der Wirkung von starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren auf die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe von Kaftrio muss die Dosierung von Kaftrio angepasst werden. (45)

Elexacaftor und M23-ELX können durch ihren Einfluss auf OATP1B1 und OATP1B3 die Bioverfügbarkeit von Arzneimittel, die Substrate dieser Transporter sind, steigern. (45) Dazu zählen: Statine, Glibenclamid/Glyburid, Nateglinid und Repaglinid. (45)

6 Forschungsansätze

Obwohl in der Behandlung der Cystischen Fibrose einige Fortschritte zu verzeichnen sind, ist es notwendig die Behandlung weiter zu verbessern und neue Ansätze zu finden. So wird derzeit an vielen verschiedenen Therapeutika geforscht, die das Leben von CF Patientinnen und Patienten verbessern und verlängern sollen.

Einige CFTR Wirkverstärker und CFTR Korrektoren zeigten vielversprechende Ergebnisse und werden derzeit experimentell und klinisch getestet. Darunter Deutacaftor (eine deuterierte Form von Ivacaftor) konnte in vitro und in gesunden Probandinnen und Probanden eine verbesserte Stabilität demonstrieren und ermöglichte Patientinnen und Patienten eine einfach tägliche Applikation. (50) Die Substanzen ABBV-974 und ABBV-2451 zeigten in Zellreihen mit R117H-, G178R-, S549N-, und G551D-Mutationen eine größere oder gleich große Verstärkung des CFTR im Vergleich mit Ivacaftor. (50) Eine Kombinationstherapie mit Ivacaftor zeigte keine Verbesserung der CFTR-Funktion, was auf einen gleichen Wirkmechanismus hinweisen könnte. In einer Phase 2a Studie mit ABBV-974 konnte eine Verringerung der Schweißchloridkonzentration und eine Verbesserung der FEV1 bei Patientinnen

und Patienten mit einer G551D Mutation beobachtet werden. (50) Die Substanz Galicafator besitzt eine ähnliche Struktur wie Lumacaftor und Tezacaftor, scheint aber potenter sein und zeigte eine gute Wirkung an Bronchialepithelzellen mit F508del-Mutationen. (50) Die Substanz Posenacaftor zeigte ebenso eine höhere Wirksamkeit mit einem additiven/synergistischen Effekt in vitro. (50) Posenacaftor konnte in einer Phase 1 Studie Schweißchloridkonzentration, FEV1 und BMI bei Patientinnen und Patienten mit einer homozygoten F508del Mutation welche Orkambi erhielten, signifikant verbessern. (50)

Im Jahr 1989 wurde das CFTR-Gen identifiziert und bereits innerhalb eines Jahres entwickelten zwei Forschungsgruppen unabhängig voneinander eine Gentherapie um die Anionkanalaktivität wiederherzustellen. (51) Kurz darauf wurden einige Studien mit verschiedensten Vektoren eingeleitet. Zu dieser Zeit schien der Ersatz des CFTR mittels Gentherapie eine in naher Zukunft erreichbare Möglichkeit. (51) Adenovirus-Vektoren waren breit verfügbar und die Sicherheit von Adenovirusvektoren wurde in Studien bestätigt. (51) In darauffolgenden Studien konnten diese den Chloridtransport zwar teilweise korrigieren, jedoch nur vorübergehend und Entzündungen wurden beobachtet, welche eine wiederholte Therapie erschwerten. Insgesamt erwies sich die Adenovirusvektor getragene Therapie nicht als effektiv. (51) Eine vergleichbare Entwicklung konnte mit den Adenovirusähnlichen Vektoren beobachtet werden. Studien mit retroviralen Vektoren berichteten über langanhaltende Expression von CFTR bei Transduktion. (51) Diese Transduktion fand jedoch nur nach Verletzungen auf. In weiterer Folge wurden retrovirale Vektoren durch lentivirale Vektoren verdrängt. (51) Diese waren in der Lage effektiv eine Transduktion in nicht teilenden Zellen zu verursachen und produzierten in Tierversuchen positive Ergebnisse. (51) Die Fähigkeit Aminosäurefrequenzen enzymatisch zu modifizieren öffnete die Tür für neue Studienmodelle in der Gentherapie der Cystischen Fibrose, hält aber noch einige Herausforderungen in petto. Die steigende Anzahl an zugelassenen Gentherapien in anderen Krankheitsbildern lässt auch in Hinblick auf Fortschritte in der Therapie der Cystischen Fibrose hoffen.

Ausgangspunkt für weitere Forschungsarbeit stellen Chaperones dar. Diese wirken nicht direkt auf CFTR, sondern agieren auf einem kleineren Level, indem sie die Stabilität kleiner zellulärer Proteine verbessern. (50) Bisher konnte jedoch noch kein Korrektor für den Menschen gefunden werden und die Erforschung im klinischen Umfeld gestaltet sich technisch schwierig. (50)

Ein nicht zu vernachlässigender Anteil der CF auslösenden Mutationen zählt zu den schwierig zu behandelnden Klasse 1 Mutationen. Diese werden in den meisten Fällen durch ein verfrüht eingebautes Stopp-Codon ausgelöst. Read-through Agenten beeinflussen das Ribosom dahingehend, dieses Stopp-Codon zu überlesen und eine andere Aminosäure an dessen Stelle einzubauen. (50) Dadurch wird eine weitere Translation bis zum eigentlichen Ende des Transkripts ermöglicht. Dieser Effekt wurde bereits in den 1990er Jahren in Aminoglycosidantibiotika wie Gentamicin und Geneticin beobachtet. (50) (52) Beide zeigten die Fähigkeit die Expression von CFTR bei diesen Mutationen zu verbessern und die CFTR-abhängige Chloridsekretion wieder herzustellen. (50) (52) Trotz dieses beobachteten Effekts sind diese beiden Präparate auf Grund ihrer Neuro- und Ototoxizität im klinischen Alltag nicht für eine Therapie als Read-through Agenten geeignet. Im Lauf der vergangenen Jahre wurden jedoch neue Wirkstoffe mit einer höheren Aktivität und einer geringeren Toxizität gefunden. Ataluren zum Beispiel konnte in transgenen Mäusen mit menschlichen G542X die Expression und Funktion von CFTR verbessern. (50) In einer Phase 3 Studie fand man eine signifikante Verbesserung des ppFEV1 und eine signifikante Reduktion der pulmonalen Exazerbationen in einer vordefinierten Patientengruppe dieser Studie, welche keine inhalative Tobramycinerhaltungstherapie erhielten. (53) Daraufhin wurde eine Phase 3 Studie an eben dieser Patientengruppe durchgeführt, jedoch konnte keine Verbesserung des ppFEV1 oder pulmonalen Exazerbationen gefunden werden. (54) Ein vielversprechendes Präparat stellt ELX02 dar, welches die CFTR-Funktion in Zellen mit einer Mutation, die in einem verfrühten Stopp-Codon resultiert, wiederherstellen konnte. (50) ELX02 befindet sich zurzeit in einer Phase 2 Studie an CF Patientinnen und Patienten mit der G542X Mutation in mindestens einem Gen. Eine Kombination aus Medikamenten, die ein Überspringen des verfrühten Stopp-Codons bewirken, und anderen

Modulatoren wie Ivacaftor und Lumacaftor scheint die CFTR Expression und Funktion weiter zu verbessern und stellt einen weiteren Forschungsansatz dar. So zeigt die Substanz RCT101 in experimentellen Studien einen CFTR abhängigen Chloridsekretionsanstieg bei Bronchialepithelzellen mit G542X Mutation, welcher unter Kombination mit Orkambi weiter verstärkt wurde. (50)

Die Substanz Nesolicaftor (PTI428) konnte selektiv die Expression von unreifem CFTR-Protein steigern und entfaltete eine Wirkung auf F508del und DI1234_R1239-exprimierenden Zellen, wenn es mit Orkambi kombiniert wurde. (50) In einer weiteren Studie konnte die Dreifachkombination PTI428/PTI-808/PTI-801 die CFTR-abhängige Chloridsekretion bei F508del Zellen auf beinahe Normallevel bringen. (50) In Phase 1 bis 2 Studien konnte in F508del homozygoten Patientinnen und Patienten unter dieser Dreifachkombination eine signifikante Reduktion der Schweißchloridkonzentration und Verbesserung der Lungenfunktion im Vergleich zu Placebo beobachtet werden. (50)

Antisense Oligonukleotide, chemisch modifizierte synthetische RNA-ähnliche Moleküle, zeigten vielversprechende Resultate in Bezug auf Nonsense- und Spleißmutationen oder auch bei Deletionsmutationen wie F508del. (55)

Ein weiterer Angriffspunkt zur Behandlung der Cystischen Fibrose ist die durch sie ausgelöste Entzündung in den Geweben. Andecaliximab, ein Matrixmetalloproteinase 9 Antikörper soll Entzündungen reduzieren und die Lungenfunktion verbessern. (50) Vor kurzem wurde eine Phase 2 Studie zu Acebilustat, einem Hemmer der Leukotrien B4 Produktion, abgeschlossen. Die Substanz sollte zu einer Reduktion der Gewebsschädigung und dadurch zur Reduktion der pulmonalen Exazerbationen führen. Trotz vielversprechender Ergebnisse der vorhergehenden Phase 1 Studien, wurde der primäre Endpunkt der Phase 2 Studie nicht erreicht. Weitere antiinflammatorische Substanzen wie α -1-Antitrypsin oder der Elastase Inhibitor AZD9668 kommen als mögliche Therapeutika in Frage und werden hierfür getestet. (50) Bakteriophagen werden auch als mögliche Therapeutika gegen bakterielle Infektionen gehandelt.

Cysteamin konnte in Kombination mit Epigallocatechingallat (zwei Proteostaseregulatoren) in einer Phase 2 Studie eine niedrigere

Schweißchloridkonzentration, eine verbesserte CFTR Funktion und ein verbessertes FEV1 erzielen. (56) Es kam zu einem Abfall der Schweißchloridkonzentration von 18 mmol/L im Vergleich zu Baseline. (56) Dieser Effekt konnte vor allem bei Probandinnen und Probanden mit einer homozygoten F508del-Mutation festgestellt werden. (56) Diese Therapie wäre eine kostengünstige und gut verträgliche Option für die in Frage kommenden Patientengruppen. Um genauere Aussagen treffen zu können sind jedoch noch größere, placebokontrollierte Studien, die die Langzeitauswirkungen dieser Kombinationstherapie untersuchen, notwendig.

Die Substanz VRT-532 konnte in präklinischen Tests die strukturelle Abnormalität des CFTR korrigieren und die Proteinexpression und Stabilität bei F508del und G551D Mutationen korrigieren. (50)

Natrium 4-Phenylbutyrat führte bei Patientinnen und Patienten mit der F508del-Mutation und in vitro zur Steigerung des Cl-Transports (50)

PDE5 Inhibitoren zeigten in einer Studie nach Inhalation einen Anstieg des Chloridtransports in der respiratorischen Mucosa und in einer klinischen Studie konnte eine Verringerung der neutrophilen Elastase im Sputum beobachtet werden. (50) Auf Grund dieser Erkenntnisse wurde eine Phase 2 Studie durchgeführt, um den Effekt von PDE 5 Hemmern auf den Ionentransport zu beurteilen und die korrekte Dosierung zu finden.

Der Schleimlöser OligoG, ein Alginat-Oligosaccharid, soll ab September 2021 in einer Phase 2b Studie an 120 Probandinnen und Probanden auf seine Sicherheit und Wirksamkeit getestet werden.

7 Schlusswort

Cystische Fibrose ist eine komplexe Erkrankung, die sich mit einem breiten Spektrum von Symptomen und Komplikationen darstellt. Auf Grund der breit über Organsysteme hinaus gestreuten Symptomatik gestaltet sich ihre Therapie komplex. In den letzten Jahren haben Bemühungen und Durchbrüche der Forschung in der Therapie der Cystischen Fibrose zu stetigen Verbesserungen

der Lebensqualität und Lebenserwartung von CF Patientinnen und Patienten geführt. Durch die gezielte Therapie am CFTR-Protein und dessen intrazellulären Verarbeitung und Funktion an der Zellmembran konnte das Leben vieler Patientinnen und Patienten erheblich verbessert werden. Trotz dieser Erfolge liegt eine Heilung der Cystischen Fibrose und ein symptomfreies durchschnittlich langes Leben noch in weiter Ferne. Aus diesem Grund ist es unbedingt nötig weiter an dieser schwerwiegenden Krankheit zu forschen um den Betroffenen ein langes, symptomfreies Leben zu ermöglichen.

Literaturverzeichnis

1. Brown SD, White R, Tobin P. Keep them breathing: Cystic fibrosis pathophysiology, diagnosis, and treatment. JAAPA (Montvale, N.J.). 2017 May;30(5):23-7.
2. Müller F-, Bend J, Huttegger I, Möller A, Schwarz C, Abele-Horn M, et al. S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose. Monatsschrift Kinderheilkunde. 2015 Jun 5,;163(6):590-9.
3. Fanen P, Wohlhuter-Haddad A, Hinzpeter A. Genetics of cystic fibrosis: CFTR mutation classifications toward genotype-based CF therapies. The international journal of biochemistry & cell biology. 2014 Jul;52:94-102.
4. Stefańska K, Jakimiec-Komisarczyk M, Terlecka P, Makuch M, Jakimiec J, Igras-Kołyj M, et al. Current dietary recommendations for patients with cystic fibrosis. Journal of education, health and sport. 2019 Apr 10,;9(4):256-64.
5. National Institute for Health and Care Excellence, 2017. Cystic Fibrosis diagnosis and management, NICE Guideline NG78 Methods, evidence and recommendations 25. October 2017 . 2017 25. October.
6. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. European respiratory review. 2013 Feb 28,;22(127):58-65.
7. Hebestreit H, Hebestreit A. Zystische Fibrose. In: Pädiatrie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 445-50.
8. Gortner L, Meyer Sascha, Sitzmann FC. Duale Reihe Pädiatrie . 4. Auflage ed. Rüdigerstraße 14, D-70469 Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012.
9. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2019 Annual Data Report Bethesda, Maryland©2020 Cystic Fibrosis Foundation.
10. Al Sinani S, Al-Mulaabed S, Al Naamani K, Sultan R. Cystic fibrosis liver disease: Know more. Oman medical journal. 2019 Nov;34(6):482-9.

11. Radpour R, Gourabi H, Dizaj AV, Holzgreve W, Zhong XY. Genetic Investigations of CFTR Mutations in Congenital Absence of Vas Deferens, Uterus, and Vagina as a Cause of Infertility. *Journal of andrology*. 2008 Sep 01,;29(5):506-13.
12. Hsiao Chang Chan, Ye Chun Ruan, Qiong He, Min Hui Chen, Hui Chen, Wen Ming Xu, et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in reproductive health and disease. *The Journal of physiology*. 2009 May 15,;587(10):2187-95.
13. Stalvey MS, Clines GA. Cystic Fibrosis-Related Bone Disease: Insights Into a Growing Problem.
14. Castellani C, Cuppens H, Macek M, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of cystic fibrosis*. 2008;7(3):179-96.
15. Farinha CM, Matos P. Repairing the basic defect in cystic fibrosis – one approach is not enough. *The FEBS journal*. 2016 Jan;283(2):246-64.
16. Jérôme Clain, Janine Fritsch, Jacqueline Lehmann-Che, Moez Bali, Nicole Arous, Michel Goossens, et al. Two Mild Cystic Fibrosis-associated Mutations Result in Severe Cystic Fibrosis When Combined in Cis and Reveal a Residue Important for Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Processing and Function. *The Journal of biological chemistry*. 2001 Mar 23,;276(12):9045-9.
17. Naehrlich L, Stuhmann-Spangenberg M, Bargon J, Blankenstein O, Bremer W, Brunsman F, et al. S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrischen Pneumologie. AWMF online. 2013 Juni.
18. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of pediatrics*. 2017 Feb;181:S4,S15.e1.
19. mukobw.de/neugeborenen-screening [Internet]. [cited 04.03.2021]. Available from: [https://mukobw.de/neugeborenen-screening/#:~:text=PAP%20\(%3D%20Pankreas%20Assoziiertes%2](https://mukobw.de/neugeborenen-screening/#:~:text=PAP%20(%3D%20Pankreas%20Assoziiertes%2)

[0Protein,Neugeborenen%20mit%20Mukoviszidose%20erh%C3%B6ht%20ist.](#)

20. Cystic fibrosis: Overview of the treatment of lung disease [Internet]. [cited 13.4.2021]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-overview-of-the-treatment-of-lung-disease?search=&source=&search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.

21. Cystic fibrosis: Treatment of acute pulmonary exacerbations [Internet]. [cited 13.04.2021]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-treatment-of-acute-pulmonary-exacerbations?search=&source=&search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4.

22. Cystic fibrosis: Antibiotic therapy for chronic pulmonary infection [Internet]. [cited 13.04.2021]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-antibiotic-therapy-for-chronic-pulmonary-infection?search=&source=&search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6.

23. Cystic fibrosis: Hepatobiliary disease [Internet]. [cited 13.04.2021]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-hepatobiliary-disease?search=&source=&search_result&selectedTitle=12~150&usage_type=default&display_rank=12.

24. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus [Internet]. [cited 13.4.2021]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-related-diabetes-mellitus?search=&source=&search_result&selectedTitle=14~150&usage_type=default&display_rank=14.

25. Cystic fibrosis: Assessment and management of pancreatic insufficiency [Internet]. [cited 13.04.2021]. Available from:

https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-assessment-and-management-of-pancreatic-insufficiency?search=Cystic%20fibrosis:%20Assessment%20and%20management%20of%20pancreatic%20insufficiency&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

26. Stern M, Ellemunter H, Palm B, Posselt H-, Smaczny C. Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin in 3 Ordnern. 2011 May;AWMF online(068/20):N17b.1,N17b.12.
27. Cystic fibrosis: Nutritional issues [Internet]. [cited 13.04.2021]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-nutritional-issues?search=mucoviscidosis&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7.
28. Katarzyna Stefańska, Monika Jakimiec-Komisarczyk, Paulina Terlecka, Marcelina Makuch, Joanna Jakimiec, Magdalena Igras-Kołodziej, et al. Current dietary recommendations for patients with cystic fibrosis. Journal of education, health and sport. 2019 Apr 10,;9(4):256-64.
29. European Medicines Agency. European Public Assessment Report: Kalydeco, Anhang 1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2021 Jan 22.
30. Sermet-Gaudelus I. Ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. European respiratory review. 2013 Feb 28,;22(127):66-71.
31. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and Safety of Ivacaftor in Patients Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis with aG551DMutation. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013 Jun;187(11):1219-25.
32. Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, Donaldson SH, Borowitz D, Gelfond D, et al. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2014 Jul 15,;190(2):175-84.

-
33. Yu H, Burton B, Huang C, Worley J, Cao D, Johnson JP, et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *Journal of cystic fibrosis*. 2012;11(3):237-45.
34. Safety Profile & Side Effects | KALYDECO® (ivacaftor) [Internet]. [cited 25.03.2021]. Available from: <https://www.kalydeco.com/safety-side-effects>.
35. Interaktionen mit CYP3A4 [Internet].; 2012 [updated -10-04T00:00:00+02:00; cited Mar 28, 2021]. Available from: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2012/daz-40-2012/interaktionen-mit-cyp3a4>.
36. European Medicines Agency. European Public Assessment Report: Orkambi, Anhang 1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2019 Jan 29.
37. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *The New England journal of medicine*. 2015 Jul 16,;373(3):220-31.
38. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Marigowda G, Tian S, Waltz D, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. . Dec 16 Dec 16;The Lancet Respiratory Medicine.
39. Ratjen F, Prof, Hug C, MD, Marigowda G, MD, Tian S, MD, Huang X, PhD, Stanojevic S, PhD, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR : a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The lancet respiratory medicine*. 2017;5(7):557-67.
40. European Medicines Agency. European Public Assessment Report: Symkevi, Anhang 1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2021 Jan 21.
41. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent, Cornelis K, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *The New England journal of medicine*. 2017 Nov 23,;377(21):2013-23.

42. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor–Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2017 Nov 23;377(21):2024-35.

43. Walker S, Flume P, McNamara J, Solomon M, Chilvers M, Chmiel J, et al. A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis*. 2019 Sep;18(5):708-13.

44. Davies JC, Sermet-Gaudelus I, Naehrlich L, Harris RS, Campbell D, Ahluwalia N, et al. A phase 3, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of tezacaftor in combination with ivacaftor in participants 6 through 11 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del or heterozygous for the F508del-CFTR mutation and a residual function mutation. *Journal of cystic fibrosis*. 2020 Sep 21,.

45. European Medicines Agency. European Public Assessment Report: Kaftrio, Anhang 1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
. 2020 Aug 21.

46. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *The New England journal of medicine*. 2019 Nov 07;381(19):1809-19.

47. Harry G M Heijerman, Edward F McKone, Damian G Downey, Eva Van Braeckel, Steven M Rowe, Elizabeth Tullis, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019 Nov(10212).

48. Griese M, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, Mckone EF, Polineni D, et al. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 -02-01;203(3):381.

49. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, Mckone EF, et al. A Phase 3 Open-Label Study of ELX/TEZ/IVA in

Children 6 Through 11 Years of Age With CF and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 -03-18.

50. Rafeeq MM, Murad HAS. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *Journal of translational medicine.* 2017 Apr 27,;15(1):84.

51. Cooney A, McCray P, Sinn P. Cystic Fibrosis Gene Therapy: Looking Back, Looking Forward. *Genes.* 2018 Nov 7,;9(11):538.

52. Schmidt BZ, Haaf JB, Leal T, Noel S. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis: current perspectives. *Clinical pharmacology: advances and applications.* 2016;8:127-40.

53. Aslam AA, Higgins C, Sinha IP, Southern KW, Southern KW. Ataluren and similar compounds (specific therapies for premature termination codon class I mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane library.* 2017 Jan 19,;2017(1):CD012040.

54. Quon BS, Rowe SM. New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. *BMJ.* 2016 March 30;352:i859.

55. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Frontiers in pharmacology.* 2019;10:1662.

56. Tosco A, De Gregorio F, Esposito S, De Stefano D, Sana I, Ferrari E, et al. A novel treatment of cystic fibrosis acting on-target: cysteamine plus epigallocatechin gallate for the autophagy-dependent rescue of class II-mutated CFTR. *Cell death and differentiation.* 2016 Apr 1,;23(8):1380-93.