

# Cystische Fibrose – Neuer Schwerpunkt auf www.springermedizin.at

**Seltene Erkrankung.** Seit der ersten Beschreibung der vererbaren Stoffwechselerkrankung hat sich die Diagnostik und Therapie stark verbessert. Glücklicherweise hat sich die Lebensqualität und Lebenserwartung dadurch ebenso

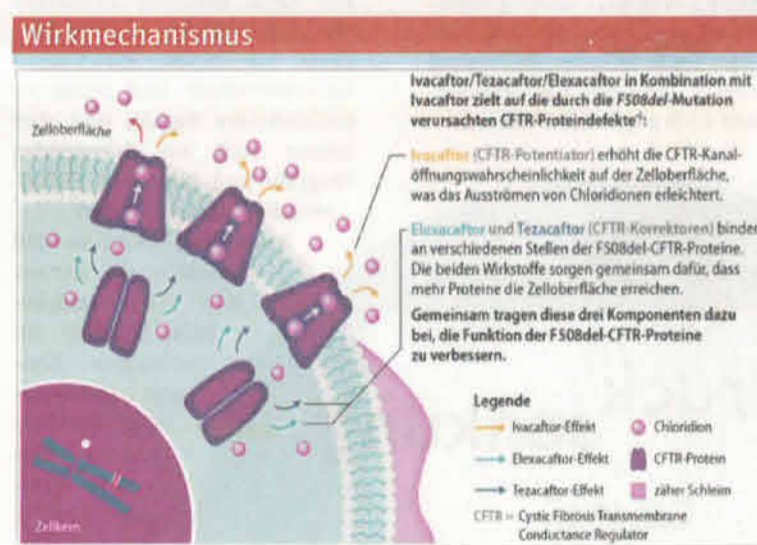
stark erhöht: In einem Schwerpunkt auf [www.springermedizin.at](http://www.springermedizin.at) erfahren Sie viel Neues rund um die Erkrankung – von der Pathogenese über das Krankheitsbild bis hin zur idealen Therapie der genetisch bedingten Cystischen Fibrose.

## CFTR-Modulation durch Potentiator und Korrektoren

**Kurz erklärt.** CFTR-Modulatoren können defekte CFTR-Proteine pharmakologisch als Korrektoren oder Potentiator beeinflussen. CFTR-Potentiator können die Funktionsfähigkeit der CFTR-Proteinkanäle verbessern und ermöglichen den vermehrten Transport von Chloridionen. CFTR-Korrektoren tragen dazu bei, die Menge an funktionsfähigen CFTR-Proteinen an der Zelloberfläche zu erhöhen.<sup>1</sup>

Das CFTR-Protein ist ein transmembranäres Kanalprotein von Epithelzellen verschiedener Organe, unter anderem der Lunge, des Verdauungstrakts und der Schweißdrüsen. Es reguliert das Ausströmen von Chloridionen und Wasser über die Zellmembran hinweg. CFTR-Genmutationen können bewirken, dass weniger CFTR-Proteine die Zelloberfläche erreichen und/oder dass die Funktion der CFTR-Proteine beeinträchtigt ist. Die klinische Konsequenz fehlender oder dysfunktionaler CFTR-Proteine sind dicke, zähflüssige Sekrete auf den entsprechenden Epithelien, die Entzündungen fördern und die Funktion der jeweiligen Organe stark beeinträchtigen können. Die häufigste Mutation im CFTR-Gen bei CF-Patienten tritt weltweit bei bis zu 90 Prozent aller CF-Patienten auf<sup>2</sup> und führt zu einer geringeren Aktivität und einer reduzierten Menge des CFTR-Proteins an der Zelloberfläche.<sup>3</sup>

Pharmakologisch kann den CF-auslösenden Mutationen insbesondere durch zwei Wirkprinzipien begegnet werden, mit dem Ziel, dass die



mutierten CFTR-Kanalproteine wieder effektiver arbeiten:

- Potentiator können die Kanalöffnungswahrscheinlichkeit der defekten CFTR-Proteine erhöhen, somit können mehr Chloridionen ausströmen.
- Korrektoren unterstützen dabei, dass ein größerer Anteil CFTR-Proteine die Zelloberfläche erreicht.

CFTR-Modulatoren können die Gesamtaktivität des CFTR-Proteins erhöhen und die symptomatische Basistherapie (z. B. regelmäßige Inhalationen und Atemphysiotherapie, die Einnahme von Verdauungsenzymen oder ggf. Antibiotika) ergänzen, ohne sie zu ersetzen.

Ivacaftor ist ein CFTR-Potentiator, der die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass das an der Zelloberfläche exprimierte CFTR-Protein länger geöffnet bleibt (Gating-Aktivität) und so den transmembranen Chloridionenstrom steigert.<sup>5,6</sup> Tezacaftor und Elexacaftor sind CFTR-Korrektoren, die an unterschiedliche Stellen des



Hier geht es zum Schwerpunkt auf [springermedizin.at](http://springermedizin.at)

CFTR-Proteins binden.<sup>1</sup> So haben sie eine additive Wirkung auf die intrazelluläre Modifikation und den Transport von F508del-CFTR und erhöhen die Menge an CFTR-Protein an der Zelloberfläche stärker im Vergleich zu jedem der beiden Wirkstoffe allein. Die kombinierte Wirkung von Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor ist eine Steigerung der Menge und Funktion von F508del-CFTR an der Zelloberfläche. Das führt zu einer erhöhten CFTR-Aktivität, die anhand des CFTR-vermittelten Chloridionentransports messbar ist. ■

### Referenzen:

1. Taylor-Cousar JL et al. ERJ Open Res 2019; 5(2):00082-2019
2. Gentsch M, Mall MA, Chest 2018, 154:383-393;
3. Davies JC et al., N Engl J Med 2018, 379:1599-1611
4. Fachinformation Kaftrio®, Stand 08/2020; 5. Fachinformation Kalydeco® Filmtabletten, Stand 11/2020
6. Tildy BE et al., Pharmacology 2015, 95:117-132

## Dreifachkombi mit synergistischer Wirkung

**Zugelassen.** Die Europäische Kommission hat im Sommer 2020 die Dreifachkombination aus dem CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)-Potentiator Ivacaftor und den beiden CFTR-Korrektoren Elexacaftor und Tezacaftor als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor für die Therapie von Patienten mit cystischer Fibrose (CF) zugelassen.<sup>1,2</sup>

Mit der Zulassung der Tripel-Kombination aus Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor (Kaftrio®) in Kombination mit Ivacaftor (Kalydeco®) steht für CF-Patienten ab zwölf Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen (F/MF-Genotyp), eine neue Behandlungsoption zur Verfügung. Zum ersten Mal können nun auch in Österreich CF-Patienten ab zwölf Jahren, die einen F/MF-Genotyp aufweisen, mit einem CFTR-Modulator behandelt werden, der den der Erkrankung zugrundeliegenden Proteindeфекt adressiert – Schätzungen zufolge betrifft dies etwa 22-25 Prozent der österreichischen CF-Patienten in einem Alter von mindestens zwölf Jahren.

Die Zulassung der Tripel-Kombinationstherapie erweitert zudem die Zahl der Behandlungsoptionen für CF-Patienten ab zwölf Jahren mit

zwei Kopien der F508del-Mutation. Insgesamt können nun rund 60 Prozent aller CF-Patienten in Österreich mit einem CFTR-Modulator behandelt werden, der direkt den CFTR-Proteindeфекt adressiert (geschätzter Wert, Berechnung beruhend auf [3,4 und Expertenaussagen]). Die Therapie führte in mehreren klinischen Studien zu einer deutlichen und klinisch relevanten Verbesserung der Lungenfunktion und weiterer klinischer Parameter der Cystischen Fibrose.<sup>1, 5-8</sup>

### Neue Perspektiven für Patienten

Die Ergebnisse der beiden Phase-III-Studien zur Kombination aus Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor wurden bei der 33. North American Cystic Fibrosis Conference (NACFC) Ende Oktober 2019 in Nashville, USA, präsentiert und zeitgleich publiziert. In den Studien wurden CF-Patienten mit einer F508del-Mutation im Vergleich zu Placebo (AURORA-F/MF bzw. 445-102) untersucht<sup>5</sup> [bzw. Patienten mit homozygoter F508del-Mutation im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (AURORA-F/F bzw. 445-103)]<sup>6</sup>. ■

### Referenzen:

1. Fachinformation Kaftrio®, Stand 08/2020,
  2. Fachinformation Kalydeco® Filmtabletten, Stand 11/2020,
  3. <https://bit.ly/3d4gzGJ>
  4. Frischer T et al., Wien Klin Wochenschr. 2017, 129:527-532
  5. Middleton PG et al., N Engl J Med 2019, doi:10.1056/NEJMoa1908639
  6. Heijerman HGM et al., Lancet 2019, doi:10.1016/S014-6736(19)32597
  7. Keating D et al., N Engl J Med 2018, 379:1612-1620
  8. Gentsch M, Mall MA, Chest 2018, 154:383-393
- Weitere Informationen:**  
Vertex Pharmaceuticals GmbH  
<https://www.springermedizin.at/therapie-der-cystischen-fibrose/18797622>