

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 erfahren Sie viel Neues rund um die Erkrankung – von der Pathogenese über das Krankheitsbild bis hin zur idealen Therapie der genetisch bedingten Cystischen Fibrose.

Ein Gen – viele Mutationen

Genotypen. Die cystische Fibrose (CF) wird durch Mutationen im CFTR-Gen verursacht. Nur durch Mutationen in beiden Allelen tritt die CF klinisch in Erscheinung.¹ Die Art der Mutation ist entscheidend, welche Behandlung für den individuellen Patienten infrage kommt und welcher CFTR-Modulator angewendet werden könnte.^{2,3,4,5}

Homozygote F 508del-Mutation

Für CF-Patienten ab zwölf Jahren mit einer homozygoten F 508del-Mutation stehen drei CFTR-Modulatoren zur Verfügung: Sie können mit der Dreifachkombination aus Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor behandelt werden.² Alternativ steht die Zweifachkombination Tezacaftor/Ivacaftor zur Verfügung, die ebenfalls als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor nun bereits für CF-Patienten ab dem Alter von sechs Jahren zugelassen ist.⁵ In der AURORA-F/F (445-103)-Studie konnte gezeigt werden, dass die Dreifachkombination der Zweifachkombination Tezacaftor/Ivacaftor überlegen war und zu klinisch relevanten Verbesserungen führte.⁶ Für CF-Patienten ab zwei Jahren mit einer homozygoten F508del-Mutation steht außerdem die Zweifachkombination Lumacaftor/Ivacaftor zur Verfügung.⁴

F508del/MF-Mutation

Als erste CFTR-Modulator-Therapie für CF-Patienten ab zwölf Jahren mit einer F508del-Mutation auf einem Allel und einer Minimalfunktions (MF)-Mutation auf dem anderen Allel

steht die Behandlung mit der Dreifachkombination aus Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Verfügung.² Diese Kombinationsbehandlung war Placebo in der AURORA-F/MF (445-102)-Studie überlegen.⁷

F508del/RF-Mutation

Für CF-Patienten ab sechs Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem anderen Allel eine der unten folgenden Restfunktions (RF)-Mutationen tragen, steht eine Zweifachkombination aus Tezacaftor und Ivacaftor zur Verfügung⁵: P67L, R117C, L206W, R352Q A455E, D579G, 711+3A →G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G →A, 3272-26A →G, 3849+10kbC →T, R117H-Mutation.

Für CF-Patienten ab vier Monaten mit einem Körpergewicht von mindestens fünf Kilogramm und einer R117H-Restfunktions-Mutation kann eine Ivacaftor-Monotherapie erwogen werden.

Gating-Mutation

Für CF-Patienten ab vier Monaten mit einem Körpergewicht von mindestens fünf Kilogramm, die mindestens eine der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen aufweisen, kann auch eine Ivacaftor-Monotherapie erwogen werden³: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R ■

Referenzen: 1) <https://www.cff.org/What-is-CF/Genetics/Types-of-CFTR-Mutations/>, 2) Fachinformation Kaftrio®, Stand 08/2020 3) Fachinformation Kalydeco® Filmtabletten, Stand 11/2020 4) Fachinformation Orkambi®, Stand 11/2020 5) Fachinformation Symkevi®, Stand 11/2020 6) Heijerman HGM et al., Lancet 2019, 394:1940–1948 7) Middleton PG et al., N Engl J Med 2019, 381:1809–181

Was ist cystische Fibrose?



Hier geht es zum Schwerpunkt auf springermedizin.at



Das CFTR-Protein ist ein Transmembranprotein in Drüsenzellen, welches das zelluläre Ausströmen von Chloridionen und Wasser reguliert.

Kurz erklärt. Die cystische Fibrose (CF) ist eine genetisch bedingte, chronisch fortschreitende, lebensverkürzende Multiorganerkrankung, die autosomalrezessiv vererbt wird. Ursache sind Mutationen im CFTR-Gen.¹ In Österreich gibt es 816 CF-Betroffene, so die aktuell verfügbaren Zahlen des europäischen CF-Patientenregisters.²

Die Symptome der CF beginnen typischerweise in der frühen Kindheit und können sehr variabel sein. Sie betreffen vor allem die Lunge und den Verdauungstrakt und verschlechtern sich bei den meisten Betroffenen mit fortschreitender Erkrankung. Typisch sind ein niedriger Body-Mass-Index (BMI) als Folge einer Malnutrition, wiederkehrende Infektionen der Atemwege mit Husten, Atemnot und Bronchiektasen, außerdem Diarrhö und/oder Konstipation. Bei einem Teil der Patienten kann es zu einem Ikterus kommen. Diabetes mellitus, Osteoporose, Leberschäden, nasale Polypen/Sinustiden und Unfruchtbarkeit sind mögliche Folgeerkrankungen.¹

Zum einen führt dies zu einer deutlich reduzierten Lebenserwartung: In Deutschland lag das durchschnittliche Sterbealter im Jahr 2018 bei 34,5 Jahren.³ Zum anderen ist die Lebensqualität deutlich reduziert, und die Betroffenen sind im Alltag stark eingeschränkt. Sie benötigen teilweise täglich eine mehrstündige Physiotherapie und haben einen sehr hohen Medikamentenbedarf. Zusätzlich sind sie mit Symptomen konfrontiert, die sich permanent verändern können, und werden zudem häufig hospitalisiert. Die CF ist eine der häufigsten durch Gendefekte

verursachten Erkrankungen weltweit. Schätzungen zufolge leben in Nordamerika, Europa und Australien insgesamt etwa 75.000 Patienten mit CF.⁴ In Österreich wird von 816 Betroffenen ausgegangen.² Die Inzidenz bei Neugeborenen beträgt ein Kind pro 3.500 Lebendgeburten.⁵

Pathogenese

Das CFTR-Gen kodiert für das CFTR-Protein, ein Transmembranprotein von Drüsenepithelzellen, das dem Ausströmen von Chloridionen und Wasser aus den Zellen über die Zellmembran hinweg dient. Mutationen im CFTR-Gen bewirken, dass das Protein entweder Funktionsstörungen aufweist oder nicht in ausreichender Menge gebildet wird bzw. die Zelloberfläche erreicht. Dies führt klinisch zu einer Mukostase, die sekundär entzündliche Veränderungen nach sich ziehen kann und die unterschiedlichen Symptome in den betroffenen Organsystemen erklärt.⁶ Die Aktivität bzw. Restaktivität des CFTR-Proteins ist von den Mutationen auf beiden CFTR-Allelen abhängig und entsprechend variabel. Je nach Gendefekt bzw. Kombination von Gendefekten auf den beiden CFTR-Allelen verändert sich der zeitliche Verlauf und auch der Schweregrad der Symptome. Die Therapie von CF-Patienten ist daher immer sehr individuell und muss den vorliegenden Genotyp berücksichtigen. ■

Referenzen: 1) <https://www.nhs.uk/conditions/cystic-fibrosis/> (Zugriff: 14.10.2020) 2) <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports/> (Zugriff: 14.01.2021) 3) Nährlich L et al., Deutsches Mukoviszidose-Register Berichtsband 2018 www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf Letzter Zugriff: August 2020, 4) Jabar A et al., Pediatr Allergy Immunol Pulmonol 2014, 27:92–94, 5) Frischer T et al., Wien Klin Wochenschr. 2017, 129:527–532, 6) Zielinski J et al., Respiration 2000, 67:117–133
Weitere Informationen: Vertex Pharmaceuticals GmbH, <https://www.springermedizin.at/therapie-der-cystischen-fibrose/18797622>