

Neue Perspektiven bei zystischer Fibrose

Die Lebenserwartung von Personen mit zystischer Fibrose nähert sich jener der Allgemeinbevölkerung an¹, auch dank verbesserter Therapiemöglichkeiten. Eine neue CFTR-Modulatorkombination bewirkt eine weitere Steigerung der CFTR-Funktion gegenüber bisheriger Standardtherapie.²

Historisch war die zystische Fibrose (CF) eine pädiatrische Erkrankung, blickte Dr.ⁱⁿ Dorothea Appelt, Ärztliche Leiterin des Zystische-Fibrose-Zentrums am Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universitätsklinik Innsbruck, zu Beginn eines ÖGP-Symposiums in Linz zurück. „Inzwischen ist die Lebenserwartung von Personen mit CF rasch ansteigend; das median prognostizierte Überlebensalter betrug 2023 bereits 66,8 Jahre, so Daten aus Deutschland.“¹ Neben der Optimierung der Betreuung an spezialisierten Zentren und Etablierung des Neugeborenencreenings war auch die Einführung einer kausalen CF-Therapie mit CFTR-(Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator)-Modulatoren im Jahr 2012 ursächlich für die Steigerung der Lebenserwartung.

Potenziatoren und Korrektoren der CFTR-Kanäle: Appelt erläuterte den zugrunde liegenden pathophysiologischen Defekt, der von CFTR-Modulatoren angesprochen wird: „Bei CF besteht ein Mangel oder eine Dysfunktion von CFTR als Folge eines autosomal-rezessiv vererbten Gendefekts; die defekten CFTR-Proteinkanäle können den Ionentransport und damit den Salz-Wasser-Haushalt nicht mehr regulieren.“³ Es kommt beispielsweise an den Atemwegen zu einer Reduktion der Flüssigkeitsschicht an der Zelloberfläche, zu einer Ansammlung von zähem Schleim, zu Entzündungsreaktionen und zu Infektionen.⁴ CFTR-Modulatoren verbessern den Chloridtransport durch Verstärkung der Kanalöffnungswahrscheinlichkeit des CFTR-Proteins (Potenziatoren) oder erhöhen die Verarbeitung und den Transport von CFTR-Proteinen und damit deren Menge an der Zelloberfläche (Korrektoren).⁵ Die Auswirkungen einer Therapie mit CFTR-Modulatoren auf verschiedene Organmanifestationen bei CF sind inzwischen gut dokumentiert. Appelt nannte als Beispiele eine verbesserte mukoziliäre Clearance der Atemwege mit Verringerung der Mortalität und der Lungentransplantationen, weniger chronische bakterielle Infektionen, eine Reduktion von Polyposis und chronischer Sinusitis, niedrigere Schweißchloridkonzentration, einen möglichen Erhalt der exokrinen Pankreasfunktion bei frühem Therapiebeginn, eine verbesserte Fertilität bei Frauen sowie einen Anstieg des Body-Mass-Index.⁶ „Diese positiven Effekte sind unerwünschten Wirkungen von CFTR-Modulatoren gegenüberzustellen, etwa einer möglichen Lebertoxizität.“⁶ CFTR-Modulatoren werden alters- und mutationsspezifisch eingesetzt. „Durch neue Wirkstoffe und

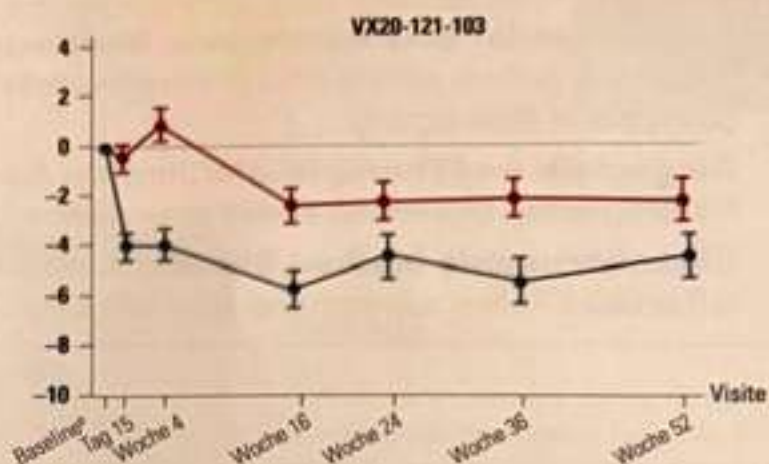
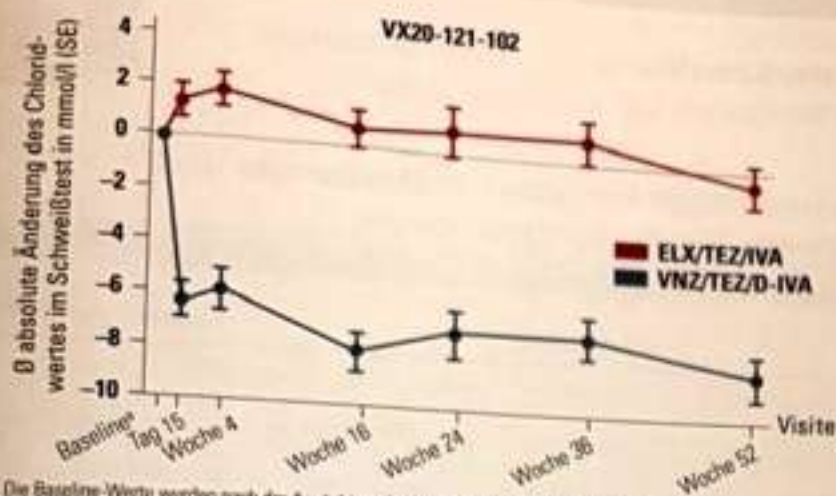
Zulassungserweiterungen kommen immer mehr Patient:innen für diese kausale Therapie infrage“¹, merkte Appelt an. Vor Kurzem wurde mit Alyftrek® (Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor; D-IVA/TEZ/VNZ) eine weitere CFTR-Modulatorkombination für Personen mit CF ab sechs Jahren und mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen zugelassen.⁷ „Ein wesentlicher Unterschied zum aktuellen Therapiestandard mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor (ETI) ist die nur einmal tägliche Einnahme der gesamten Tagesdosis“⁷, betonte Appelt und erläuterte: „Zudem kann mit D-IVA/TEZ/VNZ die Schweißchlorid-(SwCl)-Konzentration nochmals verbessert werden.“² Die SwCl-Konzentration gilt als etablierter Surrogatparameter für die CFTR-Funktion.⁸

CFTR-Funktion verbessert klinischen Outcome: Daten des US-amerikanischen CF-Registers untermauern den klinischen Nutzen einer Reduktion der SwCl-Konzentration auf Populations-ebene⁹: Demnach war eine geringere SwCl-Konzentration (unter 60 mmol/l) mit einem längeren Überleben assoziiert als höhere (60 mmol/l bis 80 mmol/l) und sehr hohe SwCl-Konzentrationen (über 80 mmol/l).⁹ Analysen von gepoolten Daten aus klinischen Phase-III-Modulatorstudien zeigten zudem, dass niedrigere SwCl-Konzentrationen mit besseren klinischen Outcomes assoziiert waren, etwa mit stärkeren Verbesserungen der Lungenfunktion, der Atemwegssymptome und des Body-Mass-Index.¹⁰ „D-IVA/TEZ/VNZ bewirkte in den beiden Zulassungsstudien SKYLINE 102 und 103 eine nochmals verbesserte CFTR-Funktion gegenüber der bisherigen Standardtherapie mit ETI“, berichtete Appelt. Wie in der **Abbildung** grafisch dargestellt, kam es von Baseline bis Woche 24 in SKYLINE 102 zu einer Reduktion der SwCl-Konzentration gegenüber bisheriger Standardtherapie um 8,4 mmol/l (95%-Konfidenzintervall [KI]: -10,5 bis -6,3; $p < 0,0001$) und in SKYLINE 103 um 2,8 mmol/l (95%-KI: -4,7 bis -0,9; $p = 0,0034$).² D-IVA/TEZ/VNZ war ETI nicht unterlegen in Hinblick auf Veränderungen der Lungenfunktion bis Woche 24.² „Zudem gelang es im Modell⁶, 31 zusätzliche Mutationen zu identifizieren, die auf D-IVA/TEZ/VNZ, nicht aber auf andere zugelassene CFTR-Modulatortherapien ansprachen“², zeigte Appelt neue Möglichkeiten für Personen mit CF auf, die bislang nicht von einer CFTR-Modulatortherapie profitieren konnten. Das Sicherheitsprofil von D-IVA/TEZ/VNZ war ähnlich wie jenes von ETI.² Die Ergebnisse

Kasten 1: Adhärenz bei CF: Einfluss von CFTR-Modulatoren auf die Versorgung

„Adhärenz ist, vereinfacht gesagt, die Einhaltung von vereinbarten Therapiemaßnahmen“, erinnerte Marlies Wagner, MSc., Physiotherapeutin an der Klinischen Abteilung für Pulmonologie und Allergologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz, und erklärte: „Das umfasst natürlich die Einnahme von Medikamenten, aber auch andere therapeutische Maßnahmen wie Lebensstiländerungen oder Atemphysiotherapie.“ Allerdings: „Unter CFTR-Modulatortherapie produzieren Patient:innen deutlich weniger Sekret, leiden seltener an Entzündungen und haben generell einen höheren Energielevel. Die Adhärenz für sehr zeitaufwändige atemphysiotherapeutische Maßnahmen ist daher deutlich geringer“, kommentierte die Physiotherapeutin.

„Die strukturellen Lungenveränderungen bei CF bestehen jedoch nach wie vor“, betonte Wagner. „Daher ist Atemphysiotherapie nach wie vor ein wichtiger Teil der multidisziplinären CF-Behandlung.“ So wurde beispielsweise in einer Studie nachgewiesen, dass spezielle atemphysiotherapeutische Techniken („airway clearance therapy“, ACT) bei jungen erwachsenen CF-Patient:innen (Durchschnittsalter 20,7 Jahre) bereits nach nur einer Sitzung zu einer mittels Spirometrie und xenonbasierter Magnetresonanztomografie nachweisbaren Verbesserung der Lungenfunktion führten.¹² Fazit von Wagner: „Der Fokus und die Notwendigkeit der Atemphysiotherapie verschieben sich in unserem klinischen Alltag weg von der primären Sekretmobilisierung in Richtung Ventilationshomogenisierung.“



* Die Baseline-Werte wurden nach der 4-wöchigen Run-in-Phase mit ELX/TEZ/IVA ermittelt.
VNZ = Vanzacaptor; ELX = Elexacaftor; IVA = Ivacaftor; D-IVA = Deutivacaftor; TEZ = Tezacaftor; SE = Standardfehler

modifiziert nach Keating C et al., Lancet Respir Med 2025;13(3):256-271

Abb.: VNZ/TEZ/D-IVA bewirkt eine verbesserte CFTR-Funktion gegenüber ELX/TEZ/IVA, gemessen anhand des Chloridwertes im Schweißtest.

von RIDGELINE 105, der Zulassungsstudie für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren, unterstrichen den Nutzen der neuen Fixkombination: Nach einer Run-in-Phase mit ETI erhielten alle Kinder D-IVA/TEZ/VNZ für 24 Wochen in einem gewichtsabhängigen Dosierungsschema.^{7,11} „Die SwCl-Konzentration wurde unter D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber Baseline mit ETI um weitere 8,6 mmol/l (95%-KI: -11,0 bis -6,3) verringert (sekundärer Endpunkt).“¹¹

Abschließend informierte die Innsbrucker Expertin, dass bereits

genbasierte Therapieansätze in Entwicklung seien, „die wir für die wenigen Patient:innen, die aufgrund besonderer Mutationen nicht mit CFTR-Modulatoren behandelt werden können, dringend benötigen.“

* Quelle: „Zystische Fibrose – Interdisziplinärer Versorgungsansatz.“ Symposium im Rahmen der 49. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie und der Österreichischen Gesellschaft für Thoraxchirurgie, 17. 10. 2025, Linz. Das Symposium wurde durch einen Unrestricted Educational Grant unterstützt.

* Fisher-Rat-Thyroid-Modell im Vergleich zu ETI

1 Nährlich L (Hrsg.), Burkhart M, Wosniok J, Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2023

2 Keating C et al., Lancet Respir Med 2025; 13(3):256-271

3 Rietschel E, Thieme Drug Report 2016; 10(14):1-16

4 Bell SC et al., Lancet Respir Med 2020; 8(1):65-124

5 Taylor-Cousar JL et al., ERJ Open Res 2019; 5(2):00082-2019

6 Grasmann H, Ratjen F, N Engl J Med 2023; 389(18):1693-1707

7 Fachinformation ALTYFTREK®-Filmtabletten, Stand: Juni 2025

8 Muhlebach MS et al., J Cyst Fibros 2016; 15(6):714-723

9 McKone EF et al., J Cyst Fibros 2015; 14(5):580-586

10 Zemanick ET et al., J Cyst Fibros 2025; 24(2):246-254

11 Hoppe JE et al., Lancet Respir Med 2025; 13(3):244-255

12 West ME et al., J Cyst Fibros 2023; 22(5):926-932

13 Robertson JK, Goldberg JB, Microbiology (Reading) 2025; 171(4):001553

14 Mianowski L et al., Sci Rep 2024; 14(1):29298

15 Polak M et al., J Cyst Fibros 2025; S1569-1993(25)01579-6

16 Mieczewska J et al., Eur Respir Rev 2024; 33(174):240068

17 Morgan SJ et al., Am J Respir Crit Care Med 2024; 210(9):1155-1158

18 Ricotta EE et al., ERJ Open Research 2022; 8(2):00724-2021

19 Middleton PG et al., N Engl J Med 2019; 381(19):1809-1819

20 Sutharsan S et al., Lancet Reg Health Eur 2023; 32:100690

21 Giarmagna A et al., J Cyst Fibros 2024; 23(3):375-387

Kasten 2: CF: Einfluss von CFTR-Modulatoren auf Infektionen

„Die zunehmende Anwendung der CFTR-Modulatoren hat das Erregerspektrum bei CF deutlich beeinflusst“, berichtete Univ.-Prof. Dr. Helmut Salzer, MPH, Leiter der Klinischen Abteilung für Infektiologie und Tropenmedizin am Kepler Universitätsklinikum in Linz. Allerdings: „Personen mit CF haben nach wie vor eine Besiedlung mit Erregern, wenngleich mit geringerer Erregerlast.“ Analysen würden zeigen, dass sich das Mikrobiom unter CFTR-Modulatortherapien zwar deutlich verbessert habe, es entspreche jedoch noch immer nicht jenem von Gesunden, so Salzer.¹³

Weniger Problemkeime: Aus einer französischen Studie ging beispielsweise hervor, dass Personen mit CF unter CFTR-Modulatortherapie mit dem bisherigen Therapiestandard ETI eine insgesamt geringere bakterielle Besiedelung aufwiesen. Dazu zählte eine signifikante Reduktion der Zahl der Besiedelungen mit *Pseudomonas aeruginosa*, Methicillin-sensitivem und Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* sowie nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM).¹⁴ Dementsprechend besser war die Lungenfunktion in dieser Population, bei selteneren pulmonalen Exazerbationen und Spitalsaufenthalten.¹⁴

„Dem europäischen CF-Patientenregister zufolge wechselten 40 % einer CF-Population (n = 8.188), die vor ETI chronisch mit *Pseudomonas aeruginosa* infiziert waren, innerhalb eines Jahres mit ETI-Therapie in einen nichtchronischen *Pseudomonas aeruginosa*-Status. Allerdings blieben die restlichen Patient:innen chronisch infiziert“¹⁵, so Salzer. „Die *Pseudomonas*-Prävalenz hat aber unter CFTR-Modulatortherapie insgesamt abgenommen.“¹⁶ ETI-Therapie führte bei Personen mit CF innerhalb eines Beobachtungszeitraums von bis zu 30 Monaten auch zu einer deutlichen Reduktion von *Aspergillus fumigatus*, so die Ergebnisse einer US-amerikanischen Studie.¹⁷ Ebenso konnte das Risiko für NTM-Infektionen unter ETI-Therapie gesenkt werden.¹⁸

Weniger Exazerbationen: „Für den klinischen Alltag relevant ist natürlich die Reduktion der pulmonalen Exazerbationen“, führte Salzer aus: „Schon in der Zulassungsstudie für ETI konnten wir eine um 63 % geringere Exazerbationsrate versus Placebo über den Beobachtungszeitraum von 24 Wochen erkennen.“¹⁹ Diese Ergebnisse werden inzwischen auch im klinischen Alltag reflektiert, so Daten aus dem deutschen CF-Register: „Unter ETI-Therapie kam es zu einem Rückgang der Exazerbationsraten um 75,9 %.“²⁰

Wechselwirkungen beachten: Allerdings, so Salzer, gibt es noch keine Änderungen der Therapieempfehlungen. „Die ECFS Standards of Care 2024 empfehlen nach wie vor, Atemwegsinfektionen und Exazerbationen zentral zu monitorieren und zu behandeln, auch in der Modulatorära. Es gibt keine generellen Absetz- oder Empirie-Neudefinitionen.“²¹ Dazu müssten Register-Studienbeteiligungen gefördert und die lokale Epidemiologie dokumentiert werden, folgerte der Linzer Experte. Er schloss mit einer praktischen Empfehlung: „Wenn Sie Antiinfektiva unter ETI einsetzen, müssen Sie jedenfalls die Drug-Drug-Interaktionen bezüglich CYP3A beachten und gegebenenfalls die Dosis des ETI oder des Antiinfektivums reduzieren, etwa bei Azolen, Makroliden und Rifampicin.“ Details sind den jeweiligen Fachinformationen der CFTR-Modulatoren zu entnehmen.