Monatsschr Kinderheilkd
<https://doi.org/10.1007/s00112-021-01397-1>
Angenommen: 6. Dezember 2021

© Der/die Autor(en) 2022

Redaktion

Berthold Koletzko, München
Thomas Lücke, Bochum
Ertan Mayatepek, Düsseldorf
Norbert Wagner, Aachen
Stefan Wirth, Wuppertal
Fred Zepp, Mainz

6 Monate Zulassung von Kaftrio® in Deutschland – erste Erfahrungen aus dem „wahren Leben“ von Menschen mit CF

J. C. Thomassen¹ · M. Meyer¹ · L. Hagmeyer^{1,2} · A. K. Striegel¹ · F. Metz¹ · R. Körner¹ · E. Rietschel¹ · S. van Koningsbruggen-Rietschel¹

¹ Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin, Mukoviszidosezentrum Köln, Pädiatrische Pneumologie, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

² Klinik für Pneumologie und Allergologie, Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin, Krankenhaus Bethanien, Solingen, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Mit der Weiterentwicklung der „Cystic-fibrosis-transmembrane-conductance-regulator“ (CFTR)-Modulatoren und der Zulassung von Kaftrio® (Elexacaftor, Tezacaftor, Ivacaftor) für einen Großteil der Menschen mit CF steht neben der etablierten symptomatischen Therapie nun eine weitere vielversprechende Therapieoption zur kausalen Behandlung der CF zur Verfügung.

Fragestellung: Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist es, erste Effekte der Kaftrio®-Therapie auf den klinischen Phänotyp von Menschen mit CF 6 Monate nach der Zulassung zu untersuchen sowie die Ergebnisse in den Kontext neuer daraus resultierender Fragestellungen für die zukünftige Behandlung von CF-Patient*innen zu stellen.

Material und Methoden: Im Rahmen dieser Arbeit wurden anonymisiert klinische Daten (FEV₁, Body-Mass-Index, HbA_{1c}, Schweiß-Chlorid-Konzentration, Leberwerte) von 56 an der Uniklinik Köln betreuten Patient*innen retrospektiv ausgewertet, die die Voraussetzungen für eine Behandlung mit Kaftrio® erfüllt haben (Alter >12 Jahre, F508del homozygot oder heterozygot) und die mindestens >4 Wochen Kaftrio® eingenommen haben. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mithilfe des „Paired-t“-Tests berechnet. Ein p-Wert <0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

Ergebnisse: In der untersuchten Kohorte konnte unter Kaftrio®-Therapie ein durchschnittlicher Anstieg der Einsekundenkapazität (FEV₁-Werte in % des Sollwertes) um 11,3 % nachgewiesen werden. Ferner kam es unter Kaftrio® zu einem signifikanten Anstieg des Body-Mass Index (BMI) (+0,89 kg/m²), einer deutlichen Reduktion der Schweiß-Chlorid-Konzentration um durchschnittlich 58,8 mmol/l sowie zu einem Anstieg der Leberwerte.

Diskussion: Unsere retrospektive Datenerhebung bestätigt die aus den Zulassungsstudien beschriebenen positiven Effekte der Kaftrio®-Therapie auf den klinischen Phänotyp der Menschen mit CF. Mit der Besserung der Lungenfunktion, des Ernährungsstatus und der daraus resultierenden gesteigerten Lebenserwartung wird neben der Reevaluation bisheriger Behandlungsstandards der Fokus zukünftig auch auf dem Erhalt der Lebensqualität durch frühzeitige Diagnostik und effiziente Therapie möglicher Begleiterkrankungen liegen müssen.

Schlüsselwörter

Zystische Fibrose · CFTR-Modulatortherapie · Lungenfunktion · Ernährungsstatus · Klinischer Phänotyp

QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 Übersicht aktuell in Deutschland zugelassener CFTR-Modulatoren		
Präparat (Wirkstoff)	Zugelassen für folgende Mutationen	Zugelassen für folgende Altersklassen
Kalydeco® (Ivacaftor)	G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R und R117H	Ab 4 Monaten
Orkambi® (Lumacaftor, Ivacaftor)	F508del homozygot	Ab 2 Jahren
Symkevi® (Tezacaftor, Ivacaftor)	F508del homozygot oder Patient*innen mit einer F508del-Mutation und einer Restfunktionsmutation: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbc→T	Ab 6 Jahren
Kaftrio® (Elexacaftor, Tezacaftor, Ivacaftor)	F508del homozygot oder F508del heterozygot	Ab 12 Jahren

Tab. 2 Übersicht der demografischen Daten (n = 56)	
Durchschnittsalter (Jahre)	24,2 Alterspanne: 12–47
Geschlechterverteilung, n (%)	Weiblich 32 (57,1) Männlich 24 (42,9)
Mutation, n (%)	F508del homozygot: 36 (64,3) F508del heterozygot: 20 (35,7)
Durchschnittliche Einnahmedauer (Tage)	114,1 (±46,8)

Durch die Zulassung des CFTR-Modulators Kaftrio® im August 2020 trat bei einem Großteil der Menschen mit zystischer Fibrose (CF) bereits in den ersten Monaten nach Therapiebeginn eine deutliche Verbesserung des klinischen Phänotyps auf. Bisher gibt es nur wenige Daten über die Effekte der Kaftrio®-Therapie „im wahren Leben“ der Menschen mit CF in Deutschland. Im vorliegenden Beitrag stellen wir die klinischen Daten vor und nach Beginn der Therapie mit Kaftrio® von 56 CF-Patient*innen aus unserer CF-Ambulanz vor, die retrospektiv 6 Monate nach Zulassung ausgewertet wurden. Unsere Daten geben einen ersten Überblick über die bedeutende klinische Verbesserung der CF-Patient*innen unter Kaftrio® und werfen neue relevante Fragestellungen zur zukünftigen Behandlungsausrichtung und Begleitung der Menschen mit CF auf.

Einleitung

Nachdem die CF lange Zeit nur symptomatisch behandelt werden konnte, wurde 2012 mit Kalydeco® (Ivacaftor) das erste Medikament zugelassen, das auf einem

kausalen Therapieansatz basiert [1]. Diese auch als „Cystic-fibrosis-transmembrane-conductance-regulator“(CFTR)-Modulatoren bezeichnete Medikamentengruppe kann auf unterschiedliche Weise die Quantität und die Funktion des „Chloridkanals“ CFTR in allen Organsystemen günstig beeinflussen [2]. Unterschieden werden dabei u.a. Potenziatoren, die für eine längere Öffnungszeit des CFTR sorgen, und Korrektoren, die auf der Ebene der Transkription und Translation der CFTR-Proteine ansetzen und zu einer erhöhten Expression in der Zellmembran führen [3]. Eine Übersicht der aktuell zugelassenen CFTR-Modulatoren ist in **Tab. 1** aufgeführt. Durch große internationale multizentrische Studien gelang es, die CFTR-Modulatoren weiterzuentwickeln, und mit der Zulassung des CFTR-Modulators Kaftrio® („Triple“-Therapie mit Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor) für Patient*innen ab 12 Jahren mit homozygoter F508del-Mutation oder heterozygot 2. Minimalfunktionsmutation im August 2020 erhielt erstmals ein Großteil der Menschen mit CF Zugang zu einer kausalen

Therapie [4]. Im Frühjahr 2021 wurde die Zulassung für alle heterozygoten F508del-Mutationen erweitert. Die Triple-Therapie zeigte zuvor in Zulassungsstudien eine deutliche Verbesserung des FEV₁-Wertes, des Body-Mass-Index (BMI) sowie der Schweiß-Chlorid-Konzentration [5, 6]. Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist es, die Effekte der Kaftrio®-Therapie auf den klinischen Phänotyp von Menschen mit CF 6 Monate nach der Zulassung zu untersuchen sowie die Ergebnisse in den Kontext neuer daraus resultierender Fragestellungen für die zukünftige Behandlung von Menschen mit CF zu stellen.

Methodik

Im Rahmen dieser Arbeit wurden anonymisiert klinische Daten von 56 Patient*innen retrospektiv ausgewertet, die aufgrund ihrer CF-Erkrankung an der Uniklinik Köln betreut werden und die die Voraussetzungen für eine Behandlung mit Kaftrio® erfüllten (Alter >12 Jahre, F508del homozygot oder heterozygot). Einbezogen wurden nur Patient*innen, die im Zeitraum vom 01.09.2020 und dem 05.02.2021 mit der Einnahme von Kaftrio® begannen und zwischen Ersteinnahme und ambulantem Kontrolltermin mindestens 4 Wochen Abstand hatten.

Für die statistische Auswertung wurden folgende Daten anonymisiert und retrospektiv ausgewertet: Alter, Geschlecht, CFTR-Mutationen, FEV₁ (in Prozent des Sollwerts nach Global-Lung-Function-Initiative-Referenz), BMI, Schweiß-Chlorid-Konzentration, HbA_{1c} sowie Leberwerte im Serum. Da die Datenerhebung im Rahmen der routinemäßigen Ambulanztermine erfolgte, sind nicht bei jedem Patient*in alle Untersuchungsparameter vor und nach dem Therapiebeginn erhoben worden. Daher kam es zu einer variablen Anzahl an Datensätzen je nach Untersuchungsparameter. Die elektronische Datenerfassung und Auswertung erfolgten mittels GraphPad Prism Software (Fa. GraphPad Software, San Diego, US), zur Berechnung der Unterschiede zwischen den Gruppen wurden der „Paired-t“-Test verwendet. Ein *p*-Wert <0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Als Maß für die Datenabweichung wurde im Text und in allen Tabellen die Standardabweichung (SD) verwendet.

Tab. 3 Entwicklung der FEV ₁ -Werte unter Kaftrio®-Therapie					
Verteilung der FEV ₁ -Werte vor Therapiebeginn <i>n</i> (% der Kohorte)		Verteilung der FEV ₁ -Werte unter Kaftrio® <i>n</i> (% der Kohorte)		Durchschnittlicher FEV ₁ -Anstieg (%), bezogen auf Verteilung vor Therapiebeginn	<i>p</i> -Wert
FEV ₁ <40 %:	9 (16,4)	FEV ₁ <40 %:	3 (5,4)	+14,2 (±9,7)	<0,01
FEV ₁ 40–80 %:	34 (61,8)	FEV ₁ 40–80 %:	34 (61,8)	+12,0 (±6,6)	<0,0001
FEV ₁ >80 %:	12 (21,8)	FEV ₁ >80 %:	18 (32,7)	+7,1 (±4,0)	<0,05

Tab. 4 Darstellung der Untersuchungsergebnisse vor und nach Therapiebeginn mit Kaftrio® in Abhängigkeit von der Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator						
Klinischer Parameter	Ohne Vorbehandlung mit CFTR-Modulator (<i>n</i> = 22)			Mit Vorbehandlung mit CFTR-Modulator (<i>n</i> = 34)		
	Vor Kaftrio®	Unter Kaftrio®	<i>p</i> -Wert	Vor Kaftrio®	Unter Kaftrio®	<i>p</i> -Wert
FEV ₁ (%)	64,0 (±22,1)	76,9 (±23,7)	<0,0001	61,7 (±20,3)	71,2 (±20,3)	<0,0001
BMI (kg/m ²)	20,4 (±3,3)	21,3 (±3,2)	<0,001	20,6 (±3,0)	21,6 (±3,2)	<0,001
HbA _{1c} (%)	5,9 (±0,8)	5,7 (±0,8)	0,07	6,5 (±1,4)	6,0 (±0,6)	0,21
Schweiß-Chlorid-Konzentration (mmol/l)	98,8 (±11,2)	42,7 (±16,1)	<0,0001	107,0 (±15,7)	38,3 (±15,5)	<0,01
Leberwerte						
GOT (U/l)	25,1 (±12,4)	33,4 (±20,8)	<0,05	27,9 (±15,6)	25,6 (±6,5)	0,68
GPT (U/l)	22,8 (±11,4)	42,1 (±27,3)	<0,01	22,0 (±12,6)	24,4 (±12,2)	0,58
γ-GT (U/l)	22,0 (±15,5)	34,3 (±36,4)	0,07	20,8 (±19,7)	24,9 (±20,0)	0,41
Bilirubin (mg/dl)	0,46 (±0,6)	0,61 (±0,4)	<0,05	0,38 (±0,25)	0,58 (±0,35)	<0,01

Ergebnisse

Studienpopulation

In der vorliegenden Arbeit wurden die klinischen Daten von 56 CF-Patient*innen ausgewertet. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung Anfang April 2020 erhielten 80,2 % aller in unserer Ambulanz betreuten CF-Patient*innen, für die Kaftrio® zu diesem Zeitpunkt zugelassen war, die Triple-Therapie. 34 der CF-Patient*innen nahmen zuvor einen anderen CFTR-Modulator ein (31 Symkevi®, 3 Orkambi®). Eine Übersicht der demografischen Daten ist in **Tab. 2** dargestellt.

Lungenfunktion

Es zeigte sich unter der Kaftrio®-Therapie ein hoch signifikanter Anstieg des FEV₁-Wertes, der im Durchschnitt 11,3 % des Sollwertes beträgt (SD ± 9,2 %, *p* < 0,0001). Diese Veränderung ist sowohl für die homozygoten als auch für die heterozygoten Träger der F508del-Mutation hoch signifikant. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Genotypen. Bei der Unterteilung der Kohorte in 3 Gruppen (normwertiger FEV₁-Wert: FEV₁ > 80 %, eingeschränkter FEV₁-Wert:

FEV₁ 40–80 %, stark eingeschränkter FEV₁-Wert: FEV₁ < 40 %), konnte nach Therapiebeginn mit Kaftrio® eine deutliche Zunahme des Anteils an Patient*innen mit normwertigen FEV₁-Werten nachgewiesen werden (**Tab. 3**). Ferner zeigten die Patient*innen mit stark eingeschränkten FEV₁-Werten den stärksten FEV₁-Anstieg unter Kaftrio® mit einer Verbesserung des FEV₁-Wertes von durchschnittlich +14,2 % (SD ± 9,7 %, *p* < 0,01). Die Subgruppe der Patient*innen unter 18 Jahren wies mit +6,5 % (SD ± 4,2 %, *p* < 0,01) einen geringeren FEV₁-Anstieg auf als die Patientengruppe der über 18-Jährigen (+12,7 %, SD ± 8,4 %, *p* < 0,001). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Patient*innen ohne Vorbehandlung mit einem anderen CFTR-Modulator einen stärkeren FEV₁-Anstieg aufwiesen (+12,9 %, SD ± 8,5 %, *p* < 0,01), als Patient*innen mit bereits vorheriger Modulatortherapie (+9,5 %, SD ± 6,3 %, *p* < 0,01) (**Tab. 4**).

Body-Mass-Index

Auch der BMI der Patient*innen verbesserte sich unter der Therapie mit Kaftrio® hoch signifikant. So ergab sich ein durchschnittlicher Anstieg des BMI von 0,89 kg/m² (*p* < 0,0001) (**Tab. 5**).

Zwischen den Geschlechtern, den Altersgruppen und den Genotypen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Veränderung des BMI. Ebenso verhielt es sich im Vergleich der initial Untergewichtigen zu den Normalgewichtigen sowie bei Patient*innen mit und ohne Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator.

Schweiß-Chlorid-Konzentration

Die Chloridkonzentration im Schweiß der 26 Patient*innen, von denen zweizeitige Testergebnisse vorliegen, hat sich durch die Einnahme von Kaftrio® von durchschnittlich 101,0 mmol/l auf 42,2 mmol/l reduziert (**Tab. 5**). 21 der 26 Patient*innen hatten unter Kaftrio® eine Schweiß-Chloridkonzentration unterhalb des Grenzwertes von 60 mmol/l. CFTR-Modulator vorbehandelte Patient*innen zeigten in unserem Patientenkollektiv einen stärkeren Abfall der Schweiß-Chlorid-Konzentration als nichtvorbehandelte Patient*innen (**Tab. 4**).

HbA_{1c}

Die Auswertung der HbA_{1c}-Werte erbrachte keine signifikante Änderung, lediglich eine leichte Abnahme dieser Werte un-

Tab. 5 Darstellung der Untersuchungsergebnisse vor und nach dem Therapiebeginn mit Kaftrio®

Parameter		Vor Therapiebeginn	Unter Kaftrio®	Relative Veränderung (%)	p-Wert
FEV ₁ (%) (n = 55)		62,2 (±20,9)	73,5 (±22,0)	+16,5	<0,0001
BMI (kg/m ²) (n = 46)		20,5 (±3,1)	21,4 (±3,1)	+4,4	<0,0001
HbA _{1c} (%) (n = 30)		6,2 (±1,1)	6,0 (±1,0)	-4,9	0,09
Schweiß-Chlorid-Konzentration (mmol/l) (n = 26)		101,0 (±12,5)	42,2 (±14,2)	-58,2	<0,0001
Leberwerte (n = 38)	GOT (U/l)	26,6 (±13,6)	30,7 (±16,9)	+15,4	0,17
	GPT (U/l)	22,3 (±11,5)	34,0 (±23,1)	+57,2	<0,05
	γ-GT (U/l)	28,7 (±47,5)	43,0 (±79,7)	+49,8	<0,05
	Bilirubin (mg/dl)	0,43 (±0,44)	0,61 (±0,39)	+41,9	<0,0001

ter der Kaftrio®-Medikation ($p = 0,09$) (■ Tab. 5). Es ergaben sich weder Unterschiede für die Genotypen noch für die Altersgruppen.

Leberwerte

Bereits in den Zulassungsstudien von Kaftrio® wurde eine Erhöhung der Leberwerte unter Kaftrio®-Einnahme beobachtet, weshalb die Leberwerte als Parameter in die Untersuchung miteinbezogen wurden. Alle untersuchten Parameter im Serum der Patient*innen stiegen unter der Einnahme von Kaftrio® an, wobei die Werte der Gamma-Glutamyltransferase (γ-GT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) sowie der Bilirubinwert einen signifikanten, die der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) keinen signifikanten Anstieg zeigten (■ Tab. 5). Bei 24,4% der Patient*innen wurden bei mindestens einem Leberenzym der Normwert erstmalig überschritten. Bei 2 von 42 Patient*innen trat eine Erhöhung der Leberwerte um mehr als das 3-Fache des Ausgangswertes auf, sodass eine Pausierung der Medikation notwendig war. Einer der Patienten wies eine Leberzirrhose (Child-Pugh A) auf; beide Patienten konnten nach der Pausierung die Gabe in reduzierter Dosierung fortsetzen. Bei 3 der 42 Patient*innen konnte eine Besserung der Leberwerte unter Kaftrio® beobachtet werden.

Sonstige Beobachtungen

In dem Untersuchungszeitfenster traten bei einer Patientin eine arterielle Hypertonie auf, sodass eine zeitweise Anpassung der Kaftrio®-Dosierung notwendig war. Schwere Hautreaktionen wurden von den Patient*innen in den ersten Monaten

der Kaftrio®-Therapie nicht berichtet, wobei sich die Einnahme unseres untersuchten Patientenkollektivs über die sonnenarmen Wintermonate erstreckte; eine Zunahme des Auftretens von Exanthenen in den Sommermonaten ist anzunehmen. Auch von vereinzelt in der Literatur beschriebenen Hodenschmerzen in den ersten Wochen der Kaftrio®-Einnahme [7] wurde in unserem Patientenkollektiv bisher von keinem Patienten berichtet, Gleiches gilt auch für neu aufgetretene Katarakte unter der Kaftrio®-Therapie. 4 der 56 Patient*innen hatten unter der Kaftrio®-Therapie einen höheren Pankreasenzymbedarf; eine Reduktion der Pankreasenzyme war in dem untersuchten Zeitintervall bei keinem der Patient*innen zu verzeichnen. Hinsichtlich der Regelmäßigkeit der physiotherapeutischen Sitzungen konnten wir in unserem Kollektiv keine relevante Abnahme wahrnehmen, pandemiebedingt erfolgten jedoch bereits im gesamten Jahr der Zulassung von Kaftrio® weniger Präsenzvorstellungen in den physiotherapeutischen Praxen als in den Vorjahren.

Diskussion

Mit der Weiterentwicklung der CFTR-Modulatoren und der Zulassung von Kaftrio® für einen Großteil der Menschen mit CF steht neben der etablierten symptomatischen Therapie nun eine weitere vielversprechende, kausale Therapieoption zur Behandlung der CF zur Verfügung. Unsere retrospektive Datenerhebung bestätigt zusammenfassend die in den klinischen Zulassungsstudien bereits gezeigten positiven Effekte auf die Lungenfunktion, den BMI sowie die deutliche Reduktion der Schweiß-Chlorid-Konzentration.

Die chronische bronchiale Inflammation und die Fibrosierung des Lungengewebes führen im Krankheitsverlauf der CF zu einem Verlust der Lungenfunktion und sind die wichtigsten lebenslimitierenden Faktoren [8]. Mit der deutlichen Verbesserung der FEV₁-Werte bereits kurz nach Therapiebeginn kann von einer weiteren Zunahme der Lebenserwartung der Menschen mit CF ausgegangen werden. Auch die Tatsache, dass, wie in unserer Datenauswertung gezeigt, insbesondere Patient*innen mit stark eingeschränkter Lungenfunktion eine deutliche Verbesserung der FEV₁-Werte aufweisen, lässt in Zukunft auch einen Anstieg des mittleren Sterbalters erwarten, das für Menschen mit CF im Jahr 2019 in Deutschland bei 37 Jahren lag [9].

Mit dem positiven Effekt auf den pulmonalen Krankheitsverlauf und damit auch auf die Lebensqualität wird die Bedeutung einer zielgerichteten Diagnostik und einer frühen Behandlung der CF-assoziierten extrapulmonalen Begleiterkrankungen deutlich zunehmen. So kann mit steigender Lebenserwartung u. a. mit einem Anstieg der Inzidenz des CF-assoziierten Diabetes zu rechnen sein, zumal verschiedene Studien bisher keinen gesicherten Einfluss der bisher zugelassenen CFTR-Modulatoren auf den Glucosestoffwechsel nachweisen konnten [10, 11]. Zwar weisen unsere Daten eine leichte Reduktion des HbA_{1c}-Wertes unter der Kaftrio®-Therapie nach; bei multifaktorieller Abhängigkeit des HbA_{1c}-Wertes und kurzer Einnahmedauer kann aber keineswegs aufgrund unserer Daten eine kausale Einflussnahme von Kaftrio® auf den Glucosestoffwechsel angenommen werden. Langzeitbeobachtungen sind hier sicherlich notwendig und werden bereits

in groß angelegten Multizenterstudien durchgeführt [12].

Neben der pulmonalen Manifestation gilt der Ernährungsstatus aufgrund der assoziierten exokrinen Pankreasinsuffizienz, der intestinalen Malabsorption, des erhöhten Kalorienbedarfs durch die bronchiale Inflammation und der evtl. vorliegenden vermehrten Atemarbeit als ein weiterer Prädiktor für die Mortalität bei CF [13]. 16 % der Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren mit CF in Deutschland sind untergewichtig (BMI < 10. Perzentile) [8], was mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist [13]. Auch hinsichtlich des Ernährungsstatus zeigte sich in unserer Kohorte ein signifikanter Anstieg des BMI. Da Langzeitdaten über mehrere Jahre zur Entwicklung des Ernährungsstatus unter Kaftrio®-Therapie noch fehlen und auch die Zulassungsstudien eine Zunahme des BMI zeigten [5, 6], kann bei der Ausrichtung der individuellen Ernährungsberatung zukünftig ein Umdenken notwendig sein. So könnte die häufig über Jahre bestehende Notwendigkeit zur hochkalorischen Ernährung und evtl. Gabe von hochkalorischer Zusatznahrung bei Patient*innen mit stabilisiertem Ernährungsstatus unter Kaftrio®-Therapie nicht mehr indiziert sein, und auch eine Reduktion der Pankreasenzymsubstitution im Kindesalter ist denkbar, wenn die exokrine Pankreasfunktion sich frühkindlich regenerieren sollte [14]. Regelmäßigen Bestimmungen des BMI in der ärztlichen Betreuung sowie einer regelmäßigen Reevaluation des Ernährungskonzeptes kommt daher zum Monitoring des Ernährungsstatus unter Kaftrio®-Einnahme eine besondere Bedeutung zu. Auch die Relevanz einer präventiven Beratung zur Verhinderung von Übergewicht durch das behandelnde CF-Team wird unter dem Gesichtspunkt metabolischer Begleiterkrankungen erstmals für Menschen mit CF zunehmen.

Die deutliche Abnahme der Schweiß-Chlorid-Konzentration unterhalb des Grenzwertes von 60 mmol/l unter der Einnahme von Kaftrio® ist Ausdruck einer relevanten Verbesserung der CFTR-Funktion und deckt sich mit den Ergebnissen aus den klinischen Zulassungsstudien. Sehr vielversprechend wäre eine Zulassung von Kaftrio® auch für Kinder unter 12 Jahren, um bereits frühzeitig von der

gebesserten CFTR-Funktion profitieren zu können und die häufig in der Kindheit noch gute pulmonale Situation zu stabilisieren. Entsprechende Zulassungsstudien werden bereits in den Altersstufen 2 bis 5 und 6 bis 11 Jahren durchgeführt [15]. Der stärkere Abfall der Schweiß-Chlorid-Konzentration in der Subgruppe von Menschen mit CF, die mit einem CFTR-Modulator vorbehandelt waren, deckt sich nicht mit den Zulassungsstudien und lässt sich neben der kleinen Stichprobenanzahl bei bekannter interindividueller Variabilität hinsichtlich des Ansprechens im Schweißtest [5, 6] am ehesten mit der fehlenden Therapieadhärenz zweier Patienten aus der nichtvorbehandelten Subgruppe erklären.

Die Leberwerte unter der Einnahme von Kaftrio® zeigten in unserer Kohorte einen signifikanten Anstieg. Auch in den Zulassungsstudien konnte die Leberwerterhöhung als eine sehr häufige Nebenwirkung (<1/10) identifiziert werden [6]. Dies macht eine regelmäßige, nach Möglichkeit vierteljährliche Leberwertkontrolle, gerade vor dem Hintergrund fehlender Langzeitdaten und des ohnehin erhöhten Risikos einer CF-assoziierten Leberfibrose, notwendig. Auch das Auftreten weiterer vorbeschriebener Nebenwirkungen bei Kaftrio®-Einnahme wie Exanthem, arterielle Hypertonie, Hodenschmerzen oder Kataraktbildung sollte in den ambulanten Routinekontrollen stets erfragt werden.

Die von uns retrospektiv durchgeführte Datenerhebung hat einige Limitationen. Bei der Zulassungsstudie für Menschen mit nur einer F508del-Mutation und einer „minimal function mutation“ wurden alle zuvor eingenommenen CFTR-Modulatoren 4 Wochen vor Studienbeginn abgesetzt. Im Rahmen der Zulassungsstudie für CF-Patient*innen mit homozygoter F508del-Mutation erfolgte eine 4-wöchige Vorbehandlungsphase mit Tezacaftor und Ivacaftor. In unserem mit einem CFTR-Modulator vorbehandelten Patientenkollektiv wurde eine „Wash-out“-Phase bzw. eine standardisierte Vorbehandlungsphase nicht durchgeführt, was die Vergleichbarkeit zu den Zulassungsstudien etwas einschränkt. Des Weiteren handelt es sich um eine zweizeitige Datenerhebung, die einen ersten Überblick über die Wirkung von Kaftrio® auf den klinischen Phänotyp 6 Monate nach

Zulassung in Deutschland geben soll. Da es sich nicht um eine prospektiv angelegte Studie handelt, sondern vielmehr um eine Datensammlung aus dem „wahren Leben“, ist die Einnahmedauer bis zum Kontrolltermin unterschiedlich. Aus den Zulassungsstudien jedoch ist bekannt, dass der größte Effekt von Kaftrio® auf die Lungenfunktion und Schweiß-Chlorid-Konzentration bereits nach 15 Tagen auftritt [6]. Da alle eingeschlossenen Daten von Patient*innen mit mindestens 4-wöchiger Einnahmezeit von Kaftrio® stammen, sind durch die unterschiedliche Einnahmezeit nur geringfügige Effekte zu erwarten, mit Ausnahme des BMI, dessen Anstieg nach 6-monatiger Einnahme in der Zulassungsstudie noch größer war [5].

Zusammenfassend bestätigt unsere Datenerhebung einen deutlich positiven Effekt der Kaftrio®-Therapie auf den klinischen Phänotyp der in unserer Ambulanz betreuten CF-Patient*innen. Mit der Besserung der Lungenfunktion und des Ernährungsstatus wird man in den nächsten Jahren Details des bisherigen Begleittherapieregimes neu evaluieren müssen. Ferner wird mit gesteigerter Lebenserwartung der Fokus auch auf den Erhalt der Lebensqualität durch effiziente Diagnostik und frühzeitige Therapie möglicher CF-assoziiierter und CF-unabhängiger Begleiterkrankungen liegen müssen. Die Möglichkeit zur kausalen Therapie und die positiven Effekte auf die klinische Symptomatik lassen somit einen partiellen Wandel in der zukünftigen Betreuung von Menschen mit CF vermuten. Die verbesserte Lungenfunktion und der Zugewinn an Lebensqualität birgt die Gefahr einer nachlassenden Adhärenz hinsichtlich der symptomatischen Begleittherapie und evtl. auch der Einsicht zur Notwendigkeit einer regelmäßigen ärztlichen Betreuung nach derzeit bestehenden Behandlungsstandards. Die Vermittlung einer realistischen Einordnung der neuen Möglichkeiten unter der Kaftrio®-Therapie und der Erkenntnis, dass die CFTR-Modulator-Therapie dennoch nur *ein* Baustein der CF-Therapie ist, wird die wesentliche Herausforderung in der zukünftigen ärztlichen Begleitung von jugendlichen und erwachsenen Menschen mit CF darstellen.

Fazit für die Praxis

- Die Therapie mit dem CFTR-Modulator Kaftrio® führt zu einer deutlichen Besserung der Lungenfunktion, Stabilisierung des Ernährungsstatus und Reduktion der Schweiß-Chlorid-Konzentration bei Menschen mit CF.
- Die klinische Relevanz und die Notwendigkeit einer zielgerichteten Diagnostik hinsichtlich extrapulmonaler Begleiterkrankungen zum Erhalt der Lebensqualität werden in Zukunft zunehmen.
- Regelmäßiges Monitoring von BMI- und HbA_{1c} zur Überwachung der Stoffwechselslage und eine kontinuierliche Reevaluation des Ernährungskonzeptes unter der Kaftrio®-Einnahme haben einen besonderen Stellenwert.
- Die Erhöhung der Leberwerte ist eine sehr häufige Nebenwirkung unter der Kaftrio®-Therapie und macht regelmäßige Leberwertkontrolle unabdingbar.

Korrespondenzadresse

J. C. Thomassen

Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin, Mukoviszidosezentrum Köln, Pädiatrische Pneumologie, Universität zu Köln
Kerpener Straße 62, 50924 Köln, Deutschland
jan.thomassen@uk-koeln.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. van Koningsbruggen-Rietschel gibt Folgendes an: Koordinatorin und Studienleitung für HORIZON2020 OligoG, Beratertätigkeit für Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Aligipharma, Antabio, Böhlinger, Proteostasis, Roche. Studienverträge im Rahmen von klinischen Studien: Aligipharma, Galapagos, Novartis, Proteostasis, PTC, Vertex und Mukoviszidose e. V. J.C. Thomassen, M. Meyer, L. Hagmeyer, A.K. Striegel, F. Metz, R. Körner und E. Rietschel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

6-month approval of Kaftrio® in Germany—First experiences from “real life” of people with CF

Background: By advancement of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators therapy and the approval of Kaftrio®, for the majority of people with CF a further promising therapeutic option for the causal treatment of CF in addition to the established symptomatic therapy is now available.

Objective: The aim of this investigation was to analyze the first effects of Kaftrio® therapy on the clinical phenotype of people with CF 6 months after approval as well as to put the results into the context of new challenges and questions for future treatment of CF patients.

Material and methods: Clinical data (ppFEV₁, BMI, HbA_{1c}, sweat chloride, liver enzymes) from 56 CF patients were collected before and after receiving Kaftrio® for more than 4 weeks. The analysis of data was anonymized and retrospective. The paired t-test was used to compare the changes of the different parameters, a *p*-value <0.05 was defined as statistically significant.

Results: Treatment with Kaftrio® was associated with an increase in ppFEV₁ (+11.3% predicted), an increased body mass index (+0.89 kg/m²), a decreased sweat chloride concentration (−58.8 mmol/l) and an increase of liver enzymes.

Discussion: Our retrospective data collection confirms the positive effect of Kaftrio® therapy on the clinical phenotype of people with CF as described in previous clinical trials. The improvement of lung function and nutritional status as well as the resulting increased life expectancy, will lead to the need for a re-evaluation of previous treatment standards and the future focus should also be on maintaining the quality of life through early diagnosis and efficient treatment of possible concomitant diseases.

Keywords

Cystic fibrosis · CFTR-modulating therapy · Lung function · Nutritional status · CF phenotype

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Diese retrospektive Studie erfolgte nach Konsultation der zuständigen Ethikkommission und im Einklang mit nationalem Recht.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Naehrig S, Chao CM, Naehrlich L (2017) Cystic fibrosis. *dtshc Arztebl Int* 114(33–34):564–574. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0564>
2. van Koningsbruggen-Rietschel S, Rietschel E (2017) Mukoviszidose. *Monatsschr Kinderheilkd* 165:681–687. <https://doi.org/10.1007/s00112-017-0322-0>
3. Rowe SM, Verkman AS (2013) Cystic fibrosis transmembrane regulator correctors and potentiators. *Cold Spring Harb Perspect Med* 3(7):a9761. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009761>
4. Fath R (2020) Bessere Lungenfunktion bei zystischer Fibrose. *CME* 17:55. <https://doi.org/10.1007/s11298-020-8160-0>
5. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, Ramsey BW, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Vermeulen F, Marigowda G, McKee CM, Moskowitz SM, Nair N, Savage J, Simard C, Tian S, Waltz D, Xuan F, Rowe SM, Jain R (2019) Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *n Engl J Med* 381(19):1809–1819. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908639>
6. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, Mall MA, Welter JJ, Ramsey BW, McKee CM, Marigowda G, Moskowitz SM, Waltz D, Sosnay PR, Simard C, Ahluwalia N, Xuan F, Zhang Y, Taylor-Cousar JL, McCoy KS (2019) Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 394(10212):1940–1948.

- [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32597-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32597-8)
(published correction appears in Lancet. 2020 May 30;395(10238):1694)
7. Rotolo SM, Duehlmeier S, Slack SM, Jacobs HR, Heckman B (2020) Testicular pain following initiation of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in males with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 19(5):e39–e41. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.04.017>
 8. Ratjen F, Bell S, Rowe S et al (2015) Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers* 1:15010. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.10>
 9. Naehrlich L, Burkhart M, Wosniok J (2019) Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband
 10. Colombo C, Foppiani A, Bisogno A et al (2021) Lumacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis: effects on glucose metabolism and insulin secretion. *J Endocrinol Invest*. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01525-4>
 11. Thomassen JC, Mueller MI, Alejandre Alcazar MA, Rietschel E, van Koningsbruggen-Rietschel S (2018) Effect of Lumacaftor/Ivacaftor on glucose metabolism and insulin secretion in Phe508del homozygous cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 17(2):271–275. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.11.016>
 12. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04602468>
 13. Sharma R, Florea VG, Bolger AP et al (2001) Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 56:746–750
 14. Davies JC, Wainwright CE, Sawicki GS, Higgins MN, Campbell D, Harris C, Panorchan P, Haseltine E, Tian S, Rosenfeld M (2021) Ivacaftor in infants aged 4 to <12 months with cystic fibrosis and a gating mutation. Results of a two-part phase 3 clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 203(5):585–593. <https://doi.org/10.1164/rccm.202008-3177OC>
 15. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03691779>