

Mukoviszidose

Von der symptomatischen zur kausalen Therapie

Bei Mukoviszidose haben zielgerichtete neue Therapien Lebenserwartung und Lebensqualität verbessert. Nun wurde in den USA eine Dreifachkombination zugelassen, welche bei 90% aller Patienten die Krankheitslast deutlich mindert.

— Die Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) ist eine schwere, lebensverkürzende Krankheit, der aufgrund einer autosomal-rezessiv vererbten Mutation im CFTR-Gen eine Fehlfunktion der Chloridkanäle bestimmter Körperzellen zugrunde liegt. Die Folge ist ein zu geringer Wassergehalt in verschiedenen Sekreten. Der zähflüssige Schleim führt zu Problemen v. a. in der Lunge, aber auch in Leber, Pankreas, Darm und Geschlechtsorganen.

In Deutschland überproportional häufig

Weltweit gibt es ca. 70.000 Patienten, davon ca. 8.000 in Deutschland. Die Versorgungssituation ist hier gut, es gibt fast 100 spezialisierte Zentren, der Großteil der Patienten wird in einem Register erfasst. Aktuelle Daten dieses Registers zeigen, dass 70% der jährlich 150 bis 200 neuen Patienten bereits im ersten Lebensjahr diagnostiziert werden, meist schon im zweiten Lebensmonat, wie Dr. Carsten Schwarz, Leiter der Sektion Cystische Fibrose an der Charité, berichtete.

Erste Patienten über 70 Jahre

Deutschland war das erste Land, das mehr erwachsene als kindliche Patienten meldete. Dies ist Ausdruck einer gesteigerten Lebenserwartung (s. **Abb. 1**). Noch sterben zwei Drittel der Patienten im Alter zwischen 20 und 40 Jahren, aber nur noch wenige im Kindesalter. Erste Patienten erreichen ein Alter über 70 Jahre. 2017 wurden 38 CF-Patienten Eltern.

Seit einigen Jahren gibt es eine ursächliche Therapie, zunächst nur für einen Bruchteil, in absehbarer Zeit aber vielleicht für das Gros der Patienten. Mit den neuen Therapien hofft man, dass sich Lebenserwartung und -qualität der Patienten weiter verbessern.

Erste ursächliche Therapien

Diese setzen an der Ursache der Erkrankung an, nämlich am „Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator“, der CFTR-Membran, die als Chloridkanal fungiert. Sog. CFTR-Potentioren verbessern die Durchgängigkeit der Chlorid-Kanäle, während CFTR-Korrektoren die Anzahl der Chloridkanäle an der Zelloberfläche erhöhen.

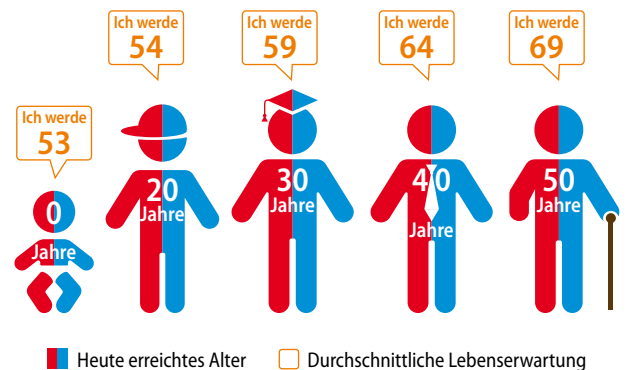
Erstes Medikament war der CFTR-Potentiator Ivacaftor (Kalydeco®), der in Monotherapie bei einer kleinen Gruppe von Patienten die Lungenfunktion im Schnitt um 10% verbesserte, was die klinische Situation deutlich verbesserte.

Kombinationen aus CFTR-Potentioren und -Korrektoren

In der Folge wurden Kombinationen aus einem CFTR-Potentiator und einem CFTR-Korrektor entwickelt. Durch sie wurde eine weit größerer Patientenkreis behandelbar. Zwar fiel die durchschnittliche Verbesserung der Lungenfunktion (4% bei Lumacaftor/Ivacaftor [Orkambi®], 7% bei Tezacaftor/Ivacaftor [Symkevi®]) mäßig aus. Die Therapien reduzieren aber die Infektanfälligkeit um etwa 50%, so Schwarz. Dies erhöht die Lebensqualität und wahrscheinlich auch die Lebenserwartung, weil es die Infekte sind, die Lungengewebe zerstören. Die Kombination mit Tezacaftor ist besser verträglich.

Inzwischen wurden Dreifachtherapien mit einem Potentiator und zwei

Abb. 1 Lebenserwartung von Mukoviszidosepatienten



Korrektoren entwickelt. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Trikafta®) wurde in den USA im letzten Herbst zur Behandlung von 90% aller CF-Patienten zugelassen. Die Wirksamkeit ist rasch und deutlich, behandelte Patienten hören auf, Sputum zu entwickeln und zu husten, so Schwarz. Die Patienten berichten sogar, „dass sie praktisch keine Mukoviszidose mehr haben“. Objektiv bessert sich die Lungenfunktion um 10% und mehr, die Rate schwerer Infektionen sinkt um 75%.

Wann und für welchen Patientenkreis die Kombination in Europa zugelassen wird, ist derzeit noch unklar. Es wird aber bald ein „Early-access-Programm“ geben für Patienten mit schlechter Lungenfunktion.

Weitere Ansätze

Intensiv werden auch antiinflammatorische Therapieansätze beforscht, weil ein hoher Entzündungsstatus bei diesen Patienten auch ohne bakterielle Infektion das Lungengewebe schädigt.

Ein weiterer neuer Ansatz könnte die individuelle Medikamententestung an sog. Organoiden sein. Dabei handelt es sich um Miniatur-Organen, die aus Zellbiopsien des Patienten gewonnen werden. Angesichts der Vielzahl der bekannten Mutationen und der hohen Preise der Therapeutika erscheinen derartige Bemühungen um Patienten-spezifische Therapien durchaus sinnvoll. ■

Dr. med. Dirk Einecke

Quelle: Pneumologentage 2020, Berlin, 01.02.2020 (Fortbildungsveranstaltung unterstützt von Novartis Pharma)