

Kombitherapien bei Mukoviszidose

Neue Hoffnungsträger für Patienten mit Cystischer Fibrose

Hintergrund und Fragestellung: Die letzten Jahre haben deutliche Fortschritte bei der Behandlung von Patienten mit Cystischer Fibrose gebracht. So stehen für viele Betroffene mit bestimmten Mutationen Medikamente zur Verfügung, die die CFTR-(Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) Funktion korrigieren (correctors) und welche, die die CFTR-Funktion verbessern (potentiators), wobei die Kombination der beiden in Form von Tezacaftor mit Ivacaftor die häufigste Therapie darstellt. Allerdings gibt es nicht für alle Mutationen eine Therapie und die zugelassenen Optionen verbessern zwar die Funktion, normalisieren sie aber nicht.

Patienten und Methoden: Die beiden Studien wurden parallel durchgeführt, um schnellere Ergebnisse zu bekommen und nun

zur gleichen Zeit im New England Journal veröffentlicht. Beides waren randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, Phase-2-Studien. In der einen Studie untersuchten die Forscher, was die Kombination von oralem VX-445 plus Tezacaftor plus Ivacaftor bei heterozygoten Patienten mit der Phe508del CFTR-Mutation und einer Minimal-Funktions-Mutation (Phe508del-MF) und bei homozygoten Patienten mit der Phe508del CFTR Mutation (Phe508del-Phe508del) nach einer Run-in-Phase mit Tezacaftor plus Ivacaftor bewirkt.

In der anderen Studie wurden verschiedene Dosierungen von oralem VX-659 plus Tezacaftor plus Ivacaftor als Dreifach-Kombination bei heterozygoten Patienten mit Cystischer Fibrose mit Phe508del CFTR-Mutation und einer Minimal-Funktions-Mutation (Phe508del-MF-Genotyp) oder homozygot Phe508del CFTR -Mutation (Phe508del-Phe508del-Genotyp) geprüft. Die primären Endpunkte bei beiden Studien waren Sicherheit und Lungenfunktion (FEV₁), sekundäre Endpunkte waren Änderungen im Schweißtest und der Lebensqualität (Fragebogen).

Ergebnisse: Bei beiden Studien zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion, die Chlorid-Konzentration im Schweißtest und der Score beim Fragebogen (Respiratory domain of the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised) verbesserte sich in allen Patientengruppen. Nebenwirkungen oder dosislimitierende toxische Effekte wurden nicht beobachtet.

Schlussfolgerungen: Sowohl VX-445 als auch VX-659 führten in den Studien bei Patienten mit Homozygotie bzgl. PHE508del als auch bei Heterozygoten mit PHE508del/MF-Genotyp zu einer Verbesserung und legen nahe, dass die Kombination bei homozygoten Patienten noch effektiver ist als die zugelassene Zweifachtherapie sowie auch zu einer wirksamen Therapie bei anderen Mutationen führen kann, für die aktuell keine solche Option zugelassen ist.



Originalie

Davies JC, Moskowitz SM, Brown C et al. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles.VX16-659-101 Study Group. N Engl J Med. 2018 Oct 25;379(17):1599–611.

und

Keating D, Marigowda G, Burr L et al. VX16-445-001 Study Group. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. N Engl J Med. 2018 Oct 25;379(17):1612–20.

Vor allem ist zu hoffen, dass absehbar eine kausale Therapie bei Mukoviszidose verfügbar wird.

– Kommentar von Prof. Dr. med. Joachim Bargon

Auf zu den Studienergebnissen der klinischen Phase 3

Die beiden parallel veröffentlichten Studien zeigten, dass die Zugabe eines weiteren Korrektors (VX-659 oder VX-445) zur Standardtherapie mit Tezacaftor und Ivacaftor eine weitere hoffnungsvolle Therapieoption bei der Cystischen Fibrose ist – insbesondere auch für die Patienten, für die bisher wegen ihrer speziellen Mutation noch keine Therapie zur Verfügung stand. Damit könnten dann 90 % aller CF-Patienten eine Therapie erhalten, die den Verlauf deutlich verbessern kann. Phase-3-Studien haben begonnen und müssen nun zeigen, dass auch die übrigen Parameter wie Exazerbationen und Langzeitverlauf positiv beeinflusst werden.



Prof. Dr. med. Joachim Bargon

Ärztlicher Direktor St. Elisabethen Krankenhaus
Chefarzt Medizinische Klinik I
Ginnheimer Straße 3, 60487 Frankfurt
bargon@em.uni-frankfurt.de