

Dreifachtherapie hilft langfristig bei Mukoviszidose

Beobachtungsstudie zeigt deutlichen Rückgang der systemischen Entzündungswerte nach Behandlung mit ETI-Medikament.

Mukoviszidose, auch cystische Fibrose (CF) genannt, ist die häufigste vererbte Stoffwechselerkrankung in Europa. In Deutschland leben mehr als 8.000 Betroffene. Jedes Jahr werden etwa 150 bis 200 Kinder mit der unheilbaren Erkrankung geboren. Ursache ist ein Fehler im Gen für den Transportkanal CFTR. Dieser stört den Salz- und Wasserhaushalt im Körper und führt zu zähem Schleim, der verschiedene Organe verstopfen kann – unter anderem die Lunge. Dadurch entstehen wiederholte Infektionen, Entzündungen und die Lungenfunktion verschlechtert sich schrittweise. Bis 2020 wurde die Lungenerkrankung bei CF ausschließlich symptomatisch durch schleimlösende Inhalationen und Antibiotika behandelt. Seitdem gibt es jedoch ein Medikament, das die Wirkstoffe Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor (ETI) kombiniert, sogenannte CFTR-Modulatoren.

Die Dreifachtherapie verbessert die Funktion des Transportkanals und trägt dazu bei, dass sich weniger zäher Schleim bildet. Jetzt haben Forschende um Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich, Oberärztin an der [Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie](#) der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), in Kooperation mit dem Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL) und der Charité Universitätsmedizin Berlin untersucht, wie sich die ETI-Behandlung langfristig auswirkt. Die multizentrische Beobachtungsstudie MODULATE-CF zeigt, dass die Entzündungswerte in den Behandelten bereits nach drei Monaten auf etwa 40 bis 80 Prozent der Ausgangswerte sanken. Gleichzeitig verbesserten sich die Lungenfunktionswerte deutlich und nachhaltig. Die Ergebnisse sind in der Fachzeitschrift „European Respiratory Journal“ veröffentlicht worden.

Studie unter realen Bedingungen

Es sind weit über 2.000 Mutationen des CFTR-Gens bekannt. Bei 85 bis 90 Prozent aller Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose in Deutschland liegt jedoch dieselbe Mutation vor. An ihr setzt das Dreifach-Medikament an. Dass ETI die Lungenfunktion verbessert und die Symptome mildert, ist bereits durch frühere Untersuchungen bekannt. Bislang fehlten jedoch Daten darüber, wie sich die entzündliche Aktivität über längere Zeiträume entwickelt. Die aktuelle Studie stützt sich auf Biomaterialien und klinische Daten einer CF-Kohorte des Deutschen Zentrums für Lungenforschung, „MODULATE-CF“, mit insgesamt 198 Teilnehmenden vom sechsten Lebensjahr an, was eine besonders robuste Datengrundlage ermöglicht. Dabei zeigte sich bereits nach drei Monaten eine deutliche Abnahme zentraler Entzündungsmarker im Blut. Dieser Effekt blieb bei vielen Teilnehmenden über zwei Jahre erhalten. „Besonders bemerkenswert ist, dass die Studie im Rahmen der realen medizinischen Versorgung durchgeführt wurde“, betont Dr. Olga Halle, Humanbiologin an der Kinderklinik und Wissenschaftlerin am DZL-Standort BREATH Hannover. „Sie bestätigt damit, dass die positiven Effekte der Dreifachtherapie nicht nur unter den zuvor ausgewählten, kontrollierten Bedingungen klinischer Studien auftreten, sondern sich ebenso im Alltag der Patientinnen und Patienten zeigen lassen“, sagt die Co-Erstautorin.

Krankheitsverlauf besser einschätzen

Schon frühere Berichte zeigten, dass die Dreifachtherapie der älteren Modulator-Zweifachkombinationen mit den Wirkstoffen Lumacaftor und Ivacaftor überlegen ist, etwa hinsichtlich der verbesserten Lungenfunktion. Mit den nun vorliegenden Daten lässt sich die Wirkung von ETI deutlich präziser beschreiben: Sie verbessert nicht nur den Abtransport des Schleims aus der Lunge, sondern beeinflusst offenbar auch grundlegende biologische Prozesse der Erkrankung - insbesondere die chronische Entzündung, die eine zentrale Rolle in der langfristigen Gewebsschädigung spielt. „Mit dieser Studie zeigen wir erstmals im Versorgungsalltag, dass die Dreifachtherapie nicht nur die Lunge entlastet, sondern systemische Entzündungen langfristig reduziert - ein wichtiger Schritt für das Verständnis des biologischen Nutzens dieser Behandlung“, sagt Professorin Dittrich.

Die Ergebnisse liefern zudem eine solide wissenschaftliche Grundlage für die Einschätzung, wie nachhaltig ETI den Krankheitsverlauf beeinflussen kann. Das ist gerade bei jungen Patientinnen und Patienten wichtig, deren langfristige Prognose stark davon abhängt, die Entzündung frühzeitig zu kontrollieren. Dennoch blieb in der Studie bei vielen Betroffenen trotz deutlicher Verbesserungen eine gewisse Restentzündung bestehen. Daher unterstreicht die Arbeit nicht nur die Bedeutung präziser Langzeitbeobachtungen, sondern auch die Notwendigkeit, zukünftige Therapiestrategien weiterzuentwickeln. „Die Daten legen nahe, dass ergänzende anti-entzündliche oder anti-infektiöse Ansätze wertvoll sein könnten, um die verbliebene Entzündungsaktivität weiter zu reduzieren“, stellt die Kinderlungenärztin fest.

Die Originalarbeit „Longitudinal real-world effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on systemic inflammation in cystic fibrosis“ finden Sie [hier](#).

Text: Kirsten Pötzke