

## Mukoviszidose: Dreifachtherapie zeigt langfristige Wirksamkeit und Sicherheit

**Gute Nachrichten für Mukoviszidose-Patienten: Die Zwischenauswertung der ersten Langzeitstudie zeigt, dass die Therapie mit den drei CFTR-Modulatoren Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor langfristig wirksam, sicher und gut verträglich ist. Über einen Zeitraum von knapp drei Jahren wurde untersucht, wie sich die Behandlung auf die Patienten auswirkt.**

Die Studie ergab, dass sich sowohl die Lungenfunktion als auch die Atmung und der Ernährungszustand der Mukoviszidose-Patienten verbesserten, die die Kombination der drei CFTR-Modulatoren über den Zeitraum von knapp drei Jahren einnahmen. Die Behandlung erwies sich zudem als sicher und gut verträglich, und es traten seltener Verschlechterungen der Lungenfunktion, sogenannte Exazerbationen, auf.

„Die Ergebnisse dieser ersten Langzeitstudie zur Dreifachtherapie sind von großer Bedeutung für alle Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose“, sagt Prof. Dr. Matthias Griese, einer der Studienleiter vom Klinikum der Universität München und Forscher des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL). „Denn sie werden diese Modulatoren oder ähnliche Medikamente wahrscheinlich ihr Leben lang einnehmen. Langfristige, wissenschaftlich fundierte Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit sind daher unverzichtbar, um den Nutzen der Behandlung für diese Patienten zu beurteilen.“ Neben Griese waren auch die DZL-Wissenschaftler Prof. Marcus Mall von der Charité – Universitätsmedizin Berlin und PD Dr. Felix Ringshausen von der Medizinischen Hochschule Hannover an der Studie beteiligt.

### **Modulatoren gleichen Mutationen aus**

Bei Mukoviszidose, auch cystische Fibrose (CF) genannt, ist das Gen für einen Ionenkanal namens Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) verändert. Normalerweise transportiert der Kanal Chlorid-Ionen aus der Zelle raus. Bei Mukoviszidose kann er dies entweder gar nicht oder nur begrenzt. Dadurch verbleibt mehr Wasser in den Zellen und die Zelloberflächen trocknen aus. Als Folge bildet sich ein zäher Schleim, der die Atemwege der Lunge und innere Organe wie den Darm verklebt. Ein weiteres Kennzeichen der Erkrankung ist ein erhöhter Salzgehalt im Schweiß.

Es gibt über 2.000 verschiedene genetische Veränderungen, also Mutationen, des CFTR-Kanals. Die CFTR-Modulatoren ermöglichen es, bestimmte Mutationen bei Mukoviszidose-Patienten zu behandeln, einschließlich der häufigen F508del-CFTR-Mutation. Von den untersuchten Patienten trugen 107 diese Mutation auf beiden CFTR-Genkopien, während 399 sie nur auf einer CFTR-Genkopie hatten.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Dreifachkombination wurde bereits in zwei Zulassungsstudien bei Mukoviszidose-Patienten festgestellt. Die nun vorgestellten Ergebnisse sind eine Zwischenanalyse nach 144 Wochen der 192-wöchigen Verlängerungsstudie. An der internationalen Studie waren zehn Zentren in Australien, Europa und Nordamerika beteiligt. Alle Probanden hatten zuvor an einer der Zulassungsstudien teilgenommen.

## **Lungenfunktion verbessert sich stetig**

Frühere Studien haben gezeigt, dass sich die Lungenfunktion bei Menschen mit Mukoviszidose, die mit einem Modulator (Ivacaftor) oder zwei Modulatoren (Tezacaftor/Ivacaftor) behandelt werden, langsamer verschlechtert als bei Menschen, die keine CFTR-Modulatoren einnehmen. „Hier konnten wir nun erstmalig beobachten, dass die Lungenfunktion über 144 Wochen eher ansteigt“, sagt Griese. „Auch wenn dieser Effekt statistisch nicht signifikant war, ist dies ein starkes Signal für den Einfluss dieser Therapie. Entscheidend, um die fortschreitende Verschlechterung aufzuhalten, ist es, bei den bisherigen etablierten Therapiebemühungen der Basisbehandlung der Mukoviszidose nicht nachzulassen.“

Die Forscher beobachteten zudem, dass der Body Mass Index (BMI) während der ersten 24 Wochen der Dreifachtherapie schnell anstieg und nach 144 Wochen im normalen Bereich lag. Dies deutet darauf hin, dass die Kombination der drei CFTR-Modulatoren im Allgemeinen zu einer schnellen Verbesserung des Ernährungszustands führt, die dann im Laufe der Zeit beibehalten wird.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Dreifachtherapie bis zur Woche 144 der Erweiterungsstudie allgemein sicher und gut verträglich war. Die klinisch bedeutsamen Verbesserungen bei der Messung der Lungenfunktion, der Atemwegsbeschwerden, CFTR-Funktion, der Häufigkeit von Lungenverschlechterungen und des Ernährungszustands, die in den beiden Zulassungsstudien berichtet wurden, blieben auch in diesem längerfristigen Analysezeitraum erhalten. Diese Ergebnisse bestätigen das günstige Sicherheitsprofil und den langfristigen, krankheitsmodifizierenden klinischen Nutzen der Therapie mit den drei CFTR-Modulatoren.

### **Originalpublikation**

Daines CL, Tullis E, Costa S, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People With Cystic Fibrosis and at Least One *F508del* Allele: 144-Week Interim Results From a 192-Week Open-label Extension Study [published online ahead of print, 2023 Nov 9]. *Eur Respir J*. 2023;2202029. doi:[10.1183/13993003.02029-2022](https://doi.org/10.1183/13993003.02029-2022)