



CF-Patiententag 2019

Neue Therapieoptionen

Dr. med. Susanne Harner

Abteilung für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie
Mukoviszidose-Zentrum
Uni-Kinderklinik Regensburg



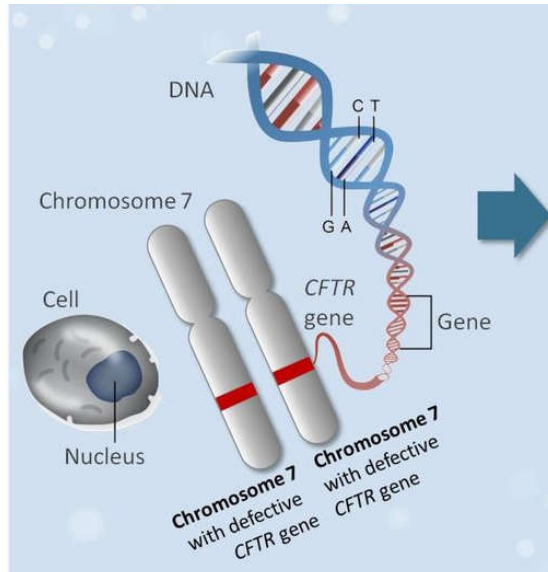
BARMHERZIGE BRÜDER
Klinik St. Hedwig
Regensburg



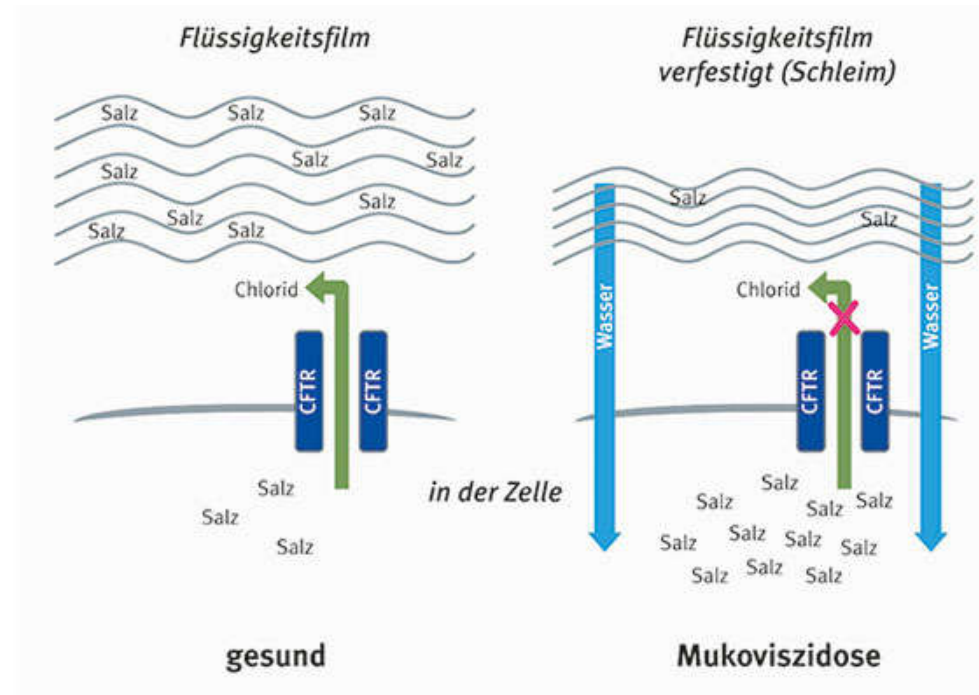
CF - Pathophysiologie



BARMHERZIGE BRÜDER
Klinik St. Hedwig
Regensburg



Rowe SM et al. *N Engl J Med* 2005;352:1992–2001; MacDonald KD et al. *Paediatr*
*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

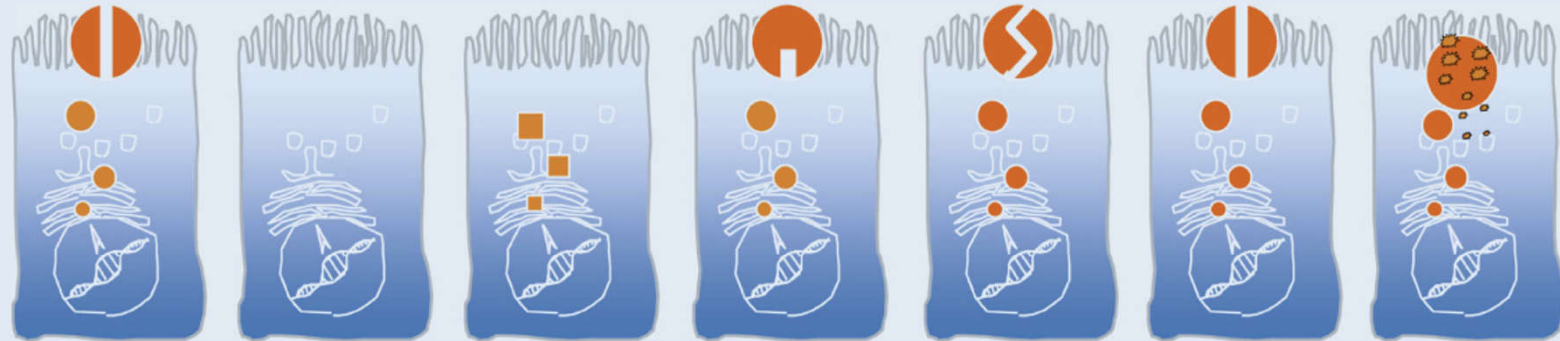


<https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung/ursache/#prettyPhoto>

CF - Mutationen



BARMHERZIGE BRÜDER
Klinik St. Hedwig
Regensburg



Klassen

Normal

I

II

III

IV

V

VI

Molekularer Defekt

Keine
Produktion

Blockade
der Prozessierung

Blockade der
Regulation

Verminderte
Leitfähigkeit

Verminderte
Synthese

Instabiles
Protein

**Konsequenz des
molekularen Defekts**

“Premature
stopcodon”
(keine
Proteinbildung)

“Trafficking
defect”
(intrazellulärer
Abbau des Proteins)

“Gating defect”
(reduzierte
Öffnung des
Chloridkanals)

“Conductance
defect”
(unzureichender
Chloridstrom)

“Splicing defekt”
(verminderte
Synthese des
Proteins)

“Accelerated
turnover”
(verminderte
Halbwertszeit des
Proteins)...

**Beispiele für
Mutationen**

G542X
W1282X
R553X

F508del
N1303K

G551D

R117H
R334W

2789+5G>A
3849+10kbC->T

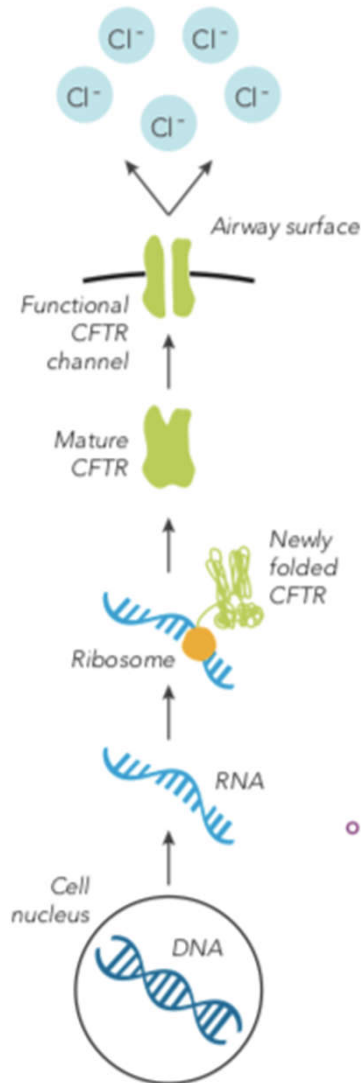
4279insA

Van Koningsbruggen-Rietschel S, Rietschel E 2017

CF – Potenzielle Therapien



BARMHERZIGE BRÜDER
Klinik St. Hedwig
Regensburg

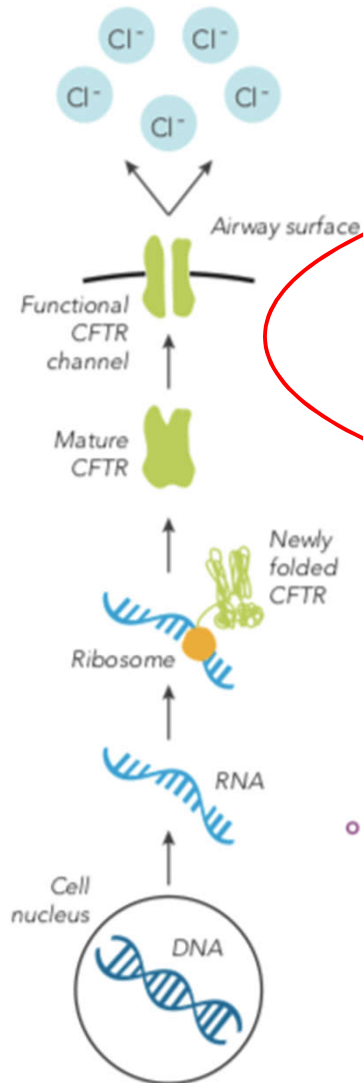


- Potentiatoren (Aktivatoren): vermehrte Öffnung des CFTR-Kanals
- Korrektoren: verbesserte Faltung des CFTR-Proteins: vermehrter Transport zur Zelloberfläche
- Ermöglichen der Bildung eines kompletten Proteins trotz Stopp-Codon
- RNA-Therapie
- DNA-Therapie: Reparatur des zugrundeliegenden genetischen Defekts

CF – Potenzielle Therapien



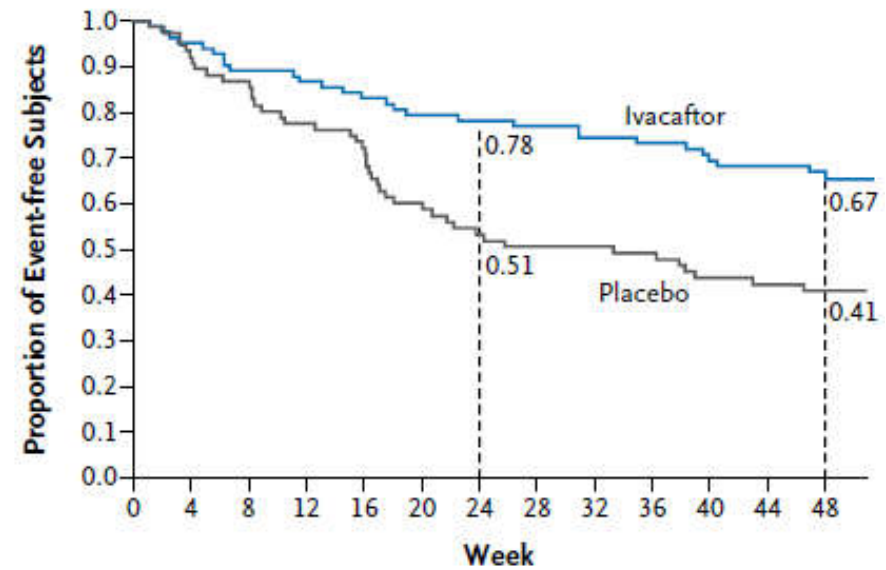
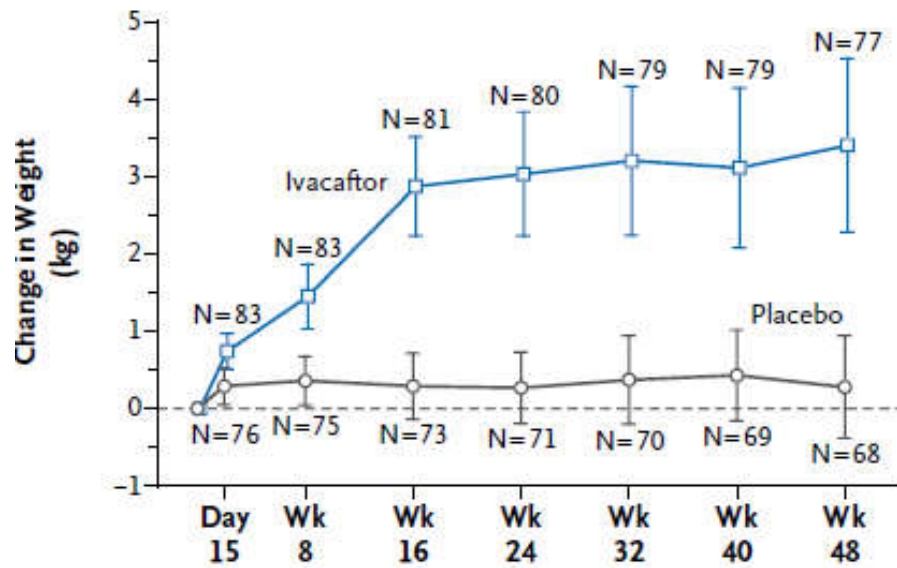
BARMHERZIGE BRÜDER
Klinik St. Hedwig
Regensburg



- Potentiatoren (Aktivatoren): vermehrte Öffnung des CFTR-Kanals
- Korrektoren: verbesserte Faltung des CFTR-Proteins: vermehrter Transport zur Zelloberfläche
- Ermöglichen der Bildung eines kompletten Proteins trotz Stopp-Codon
- RNA-Therapie
- DNA-Therapie: Reparatur des zugrundeliegenden genetischen Defekts



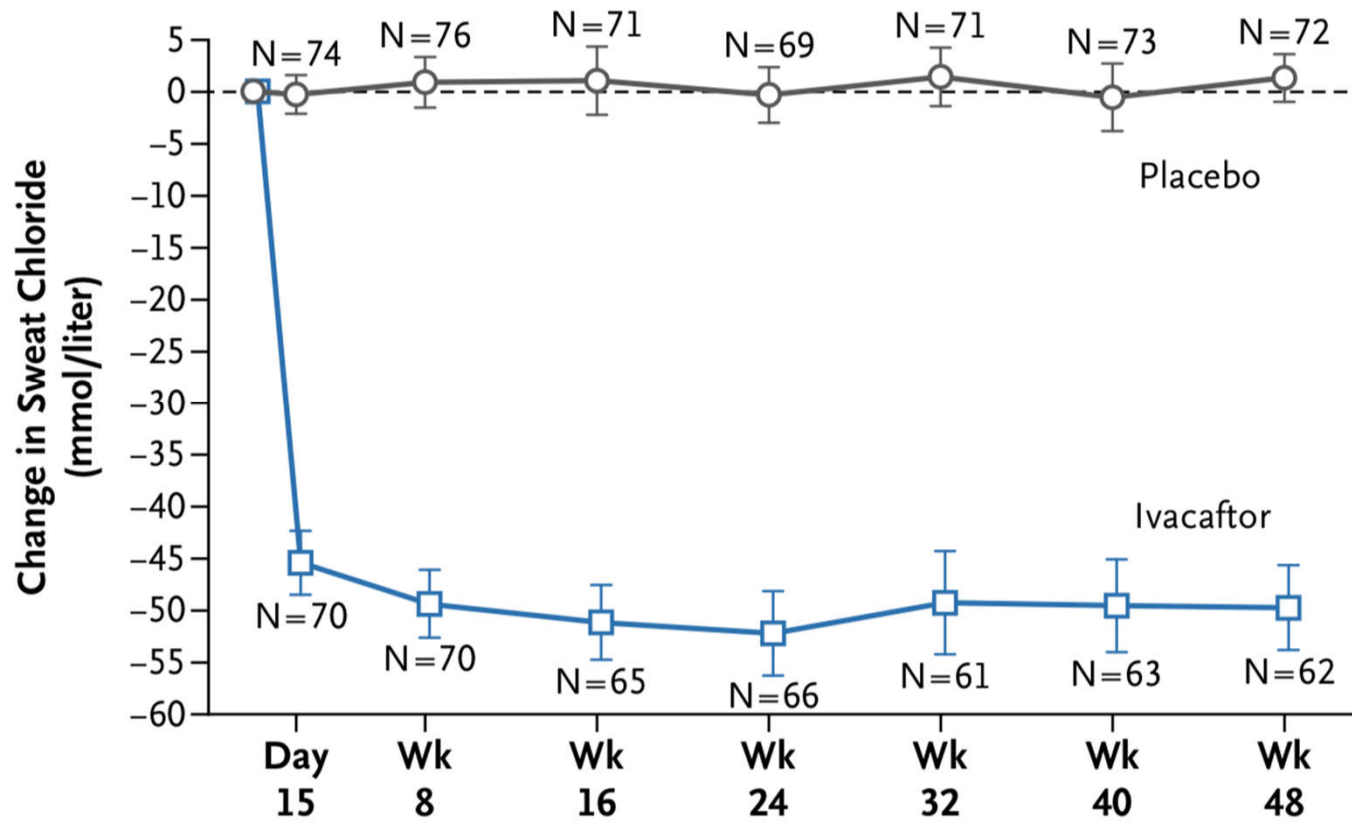
1. Kalydeco (Ivacaftor)





Zulassungsstudie Ivacaftor

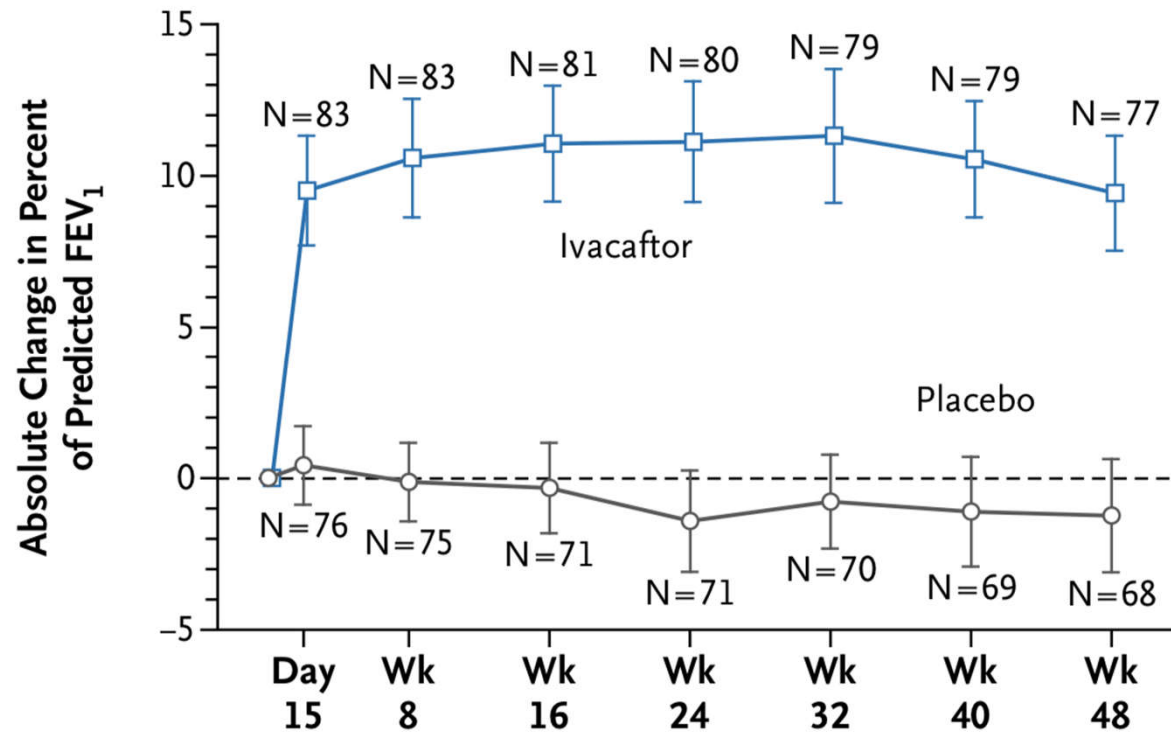
A





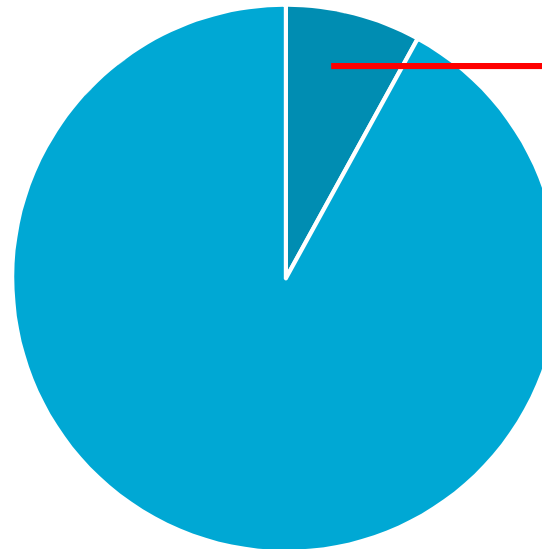
Zulassungsstudie Ivacaftor

A





1. Kalydeco (Ivacaftor)



Anteil der Patienten,
die mit Kalydeco
behandelt werden
könnten



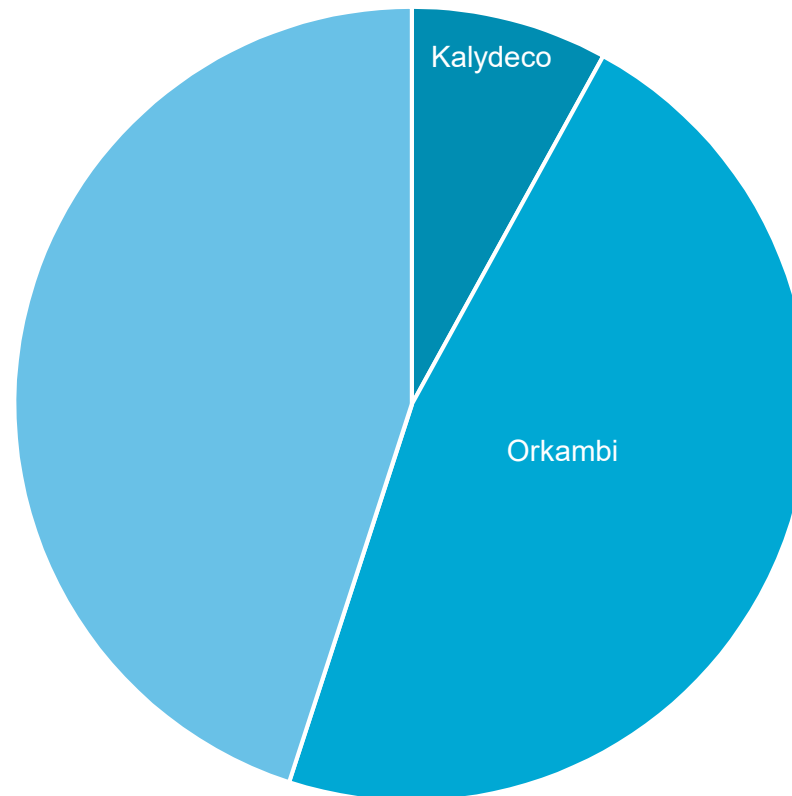
1. Kalydeco (Ivacaftor)

2. Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor)

- In Deutschland zugelassen für F508del homozygot ab 2 Jahren
- Ergebnisse der Zulassungsstudie
 - Verbesserung der FEV1 um 2-4%
 - Reduktion der Exazerbationen um 39%
 - Teilweise schwere Nebenwirkungen (Atemnot, Anstieg der „Leberwerte“, Linsentrübung)
„Zusammenhang mit schweren Leberschäden kann nicht ausgeschlossen werden“
 - Zahlreiche Interaktionen mit anderen Medikamenten



1. Kalydeco (Ivacaftor)
2. Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor)





1. Kalydeco (Ivacaftor)

2. Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor)

3. Symkevi (Tezacaftor/Ivacaftor)

- In Deutschland zugelassen bei F508 del homozygot und F508del heterozygot + Mutationen im CFTR-Gen mit Restfunktion ab 12 Jahren
- Ergebnisse der Zulassungsstudie
 - Verbesserung FEV1 um 4% bzw. 6,8%
 - Reduktion pulmonaler Exazerbationen um 35%
 - Weniger Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (z. B. „Pille“)



Zulassungsstudien Symkevi

Homozygot

Heterozygot+MF

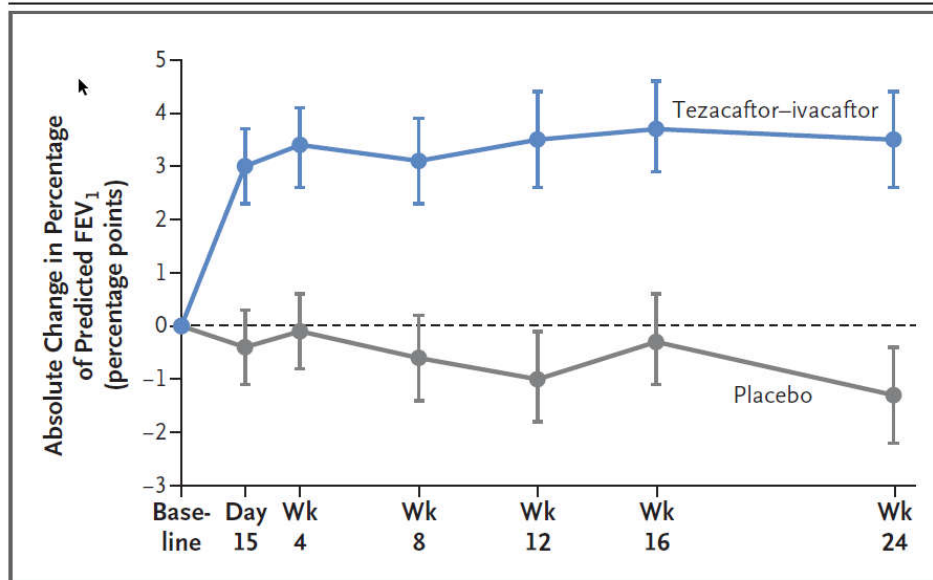


Figure 1. Absolute Change from Baseline in the Percentage of the Predicted Forced Expiratory Volume in 1 Second (FEV₁).

Data are least-squares means, and I bars indicate 95% confidence intervals. The dashed line indicates no change from baseline.

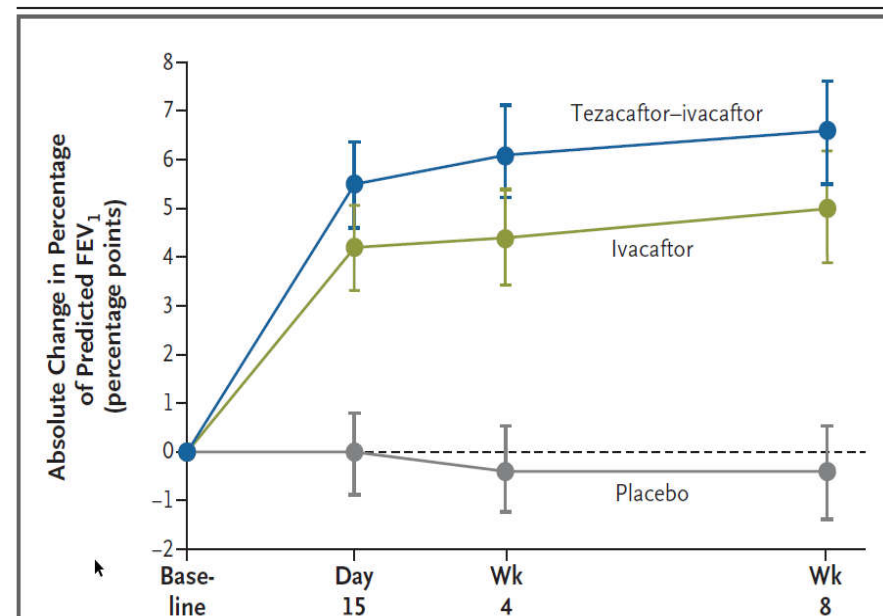


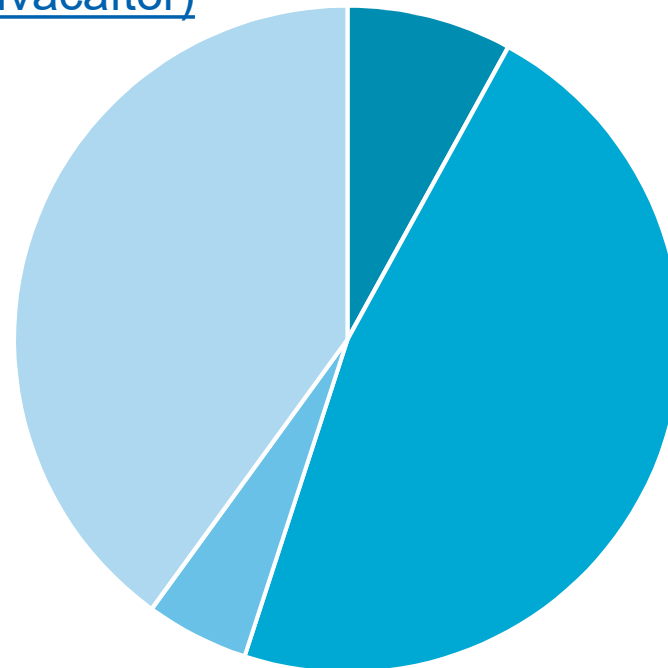
Figure 1. Absolute Change from Baseline in the Percentage of Predicted Forced Expiratory Volume in 1 Second (FEV₁) at Each Visit, Full Analysis Data Set.

Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. Taylor-Cousar JL et al NEJM Nov 2017

Tezacaftor–Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. Rowe SM et al NEJM Nov 2017



1. Kalydeco (Ivacaftor)
2. Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor)
3. Symkevi (Tezacaftor/Ivacaftor)



■ Kalydeco ■ Orkambi ■ zusätzliche Mutationen Symkevi ■ Rest



1. Kalydeco (Ivacaftor)
2. Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor)
3. Symkevi (Tezacaftor/Ivacaftor)
4. Triple-Kombination (Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor)
 - Bisherige Ergebnisse der Phase III-Studie:
 - Verbesserung der FEV1 um 10% bzw. 13,6%
 - Reduktion pulmonaler Exazerbationen um 41%
 - Schweißtest: Verringerung des Chloridgehalts um 42 mmol/l

Quelle: Vertex press release Juni 2019

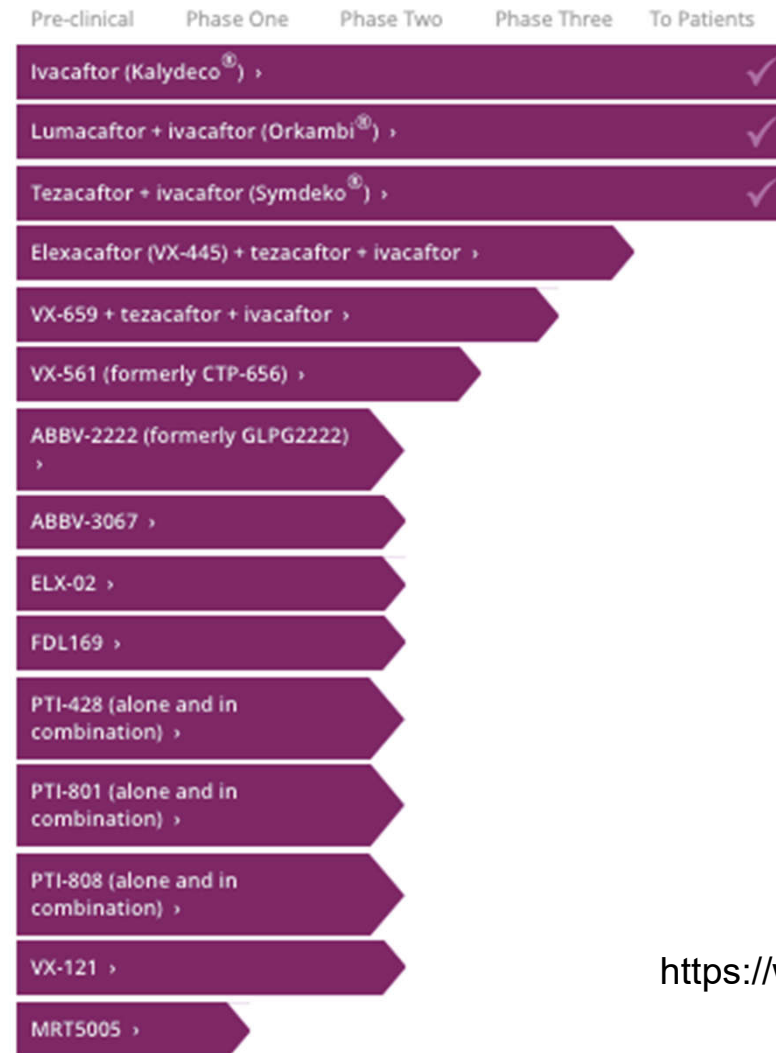
Therapieoptionen der Zukunft



BARMHERZIGE BRÜDER
Klinik St. Hedwig
Regensburg



Restore CFTR Function | [Learn more >](#)



<https://www.cff.org/trials/pipeline>



- **Voraussetzungen für eine Studienteilnahme:**

- seltene genetische Variante (Mutation) der Mukoviszidose
- 18 Jahre oder älter
- keine schwerwiegenden Begleiterkrankungen
- keine Lungentransplantation
- Schweißchlorid > 60 mmol/l

https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/klinische_studien/HIT-CF_Informationenblatt.pdf

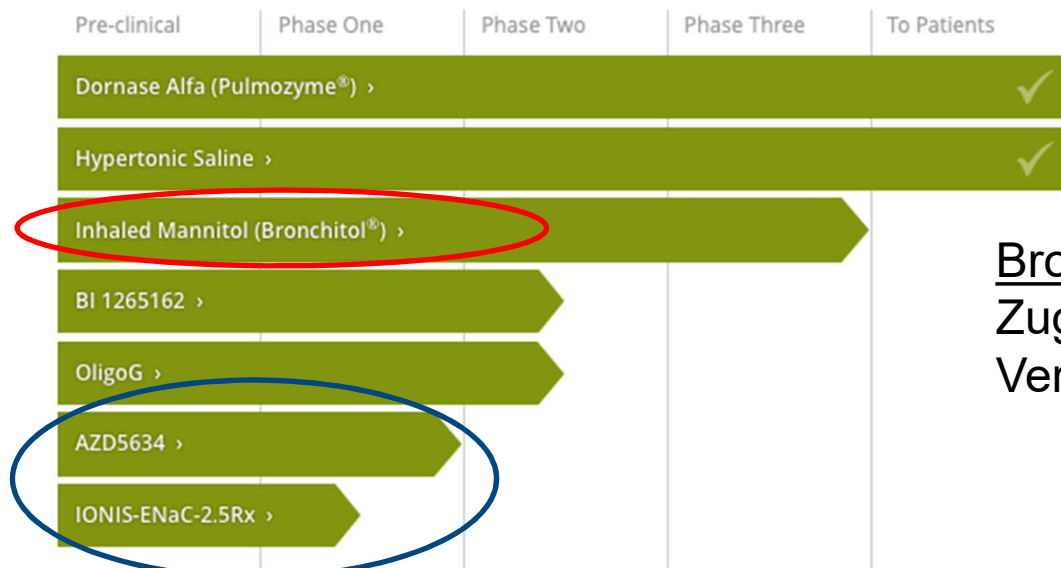
Therapieoptionen der Zukunft



BARMHERZIGE BRÜDER
Klinik St. Hedwig
Regensburg



Mucociliary Clearance [Learn more >](#)



Bronchitol

Zugelassen in Deutschland ab 18 Jahre
Verbesserung der FEV1 um 2-3%

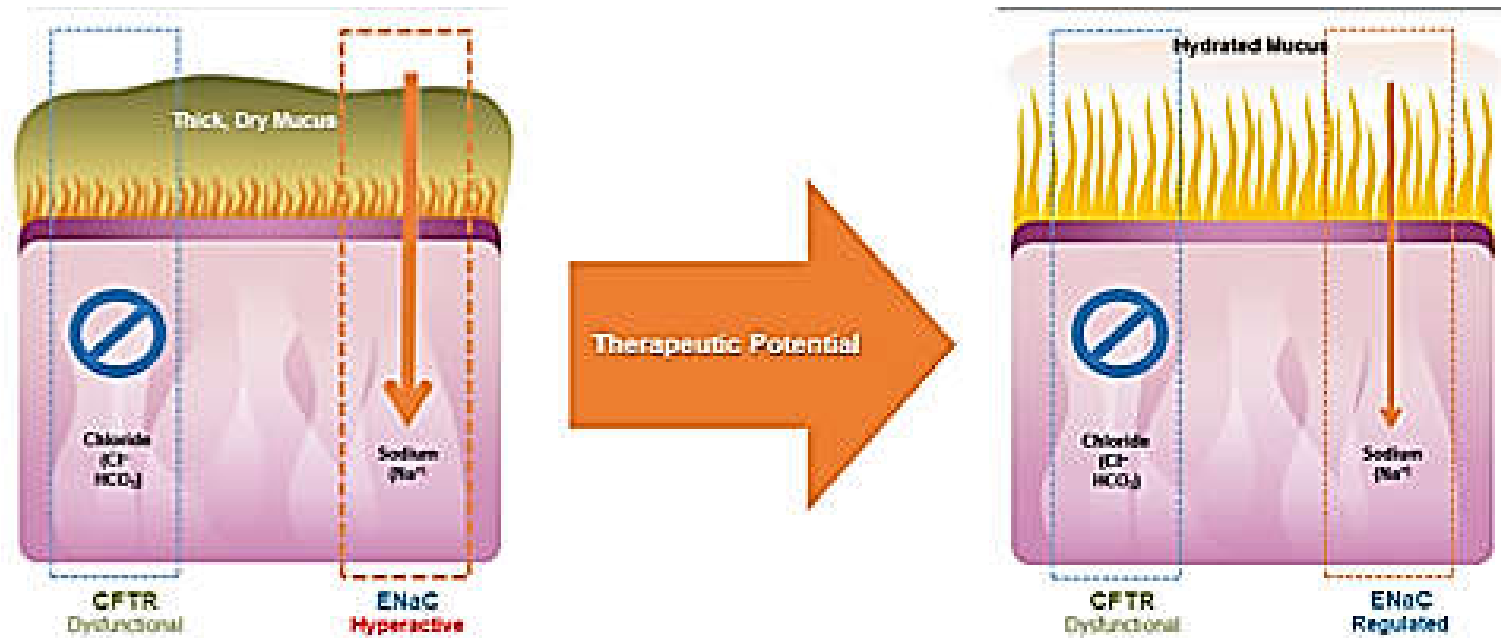
Natrium-Kanal-Blocker

<https://www.cff.org/trials/pipeline>

ENaC-Inhibitor



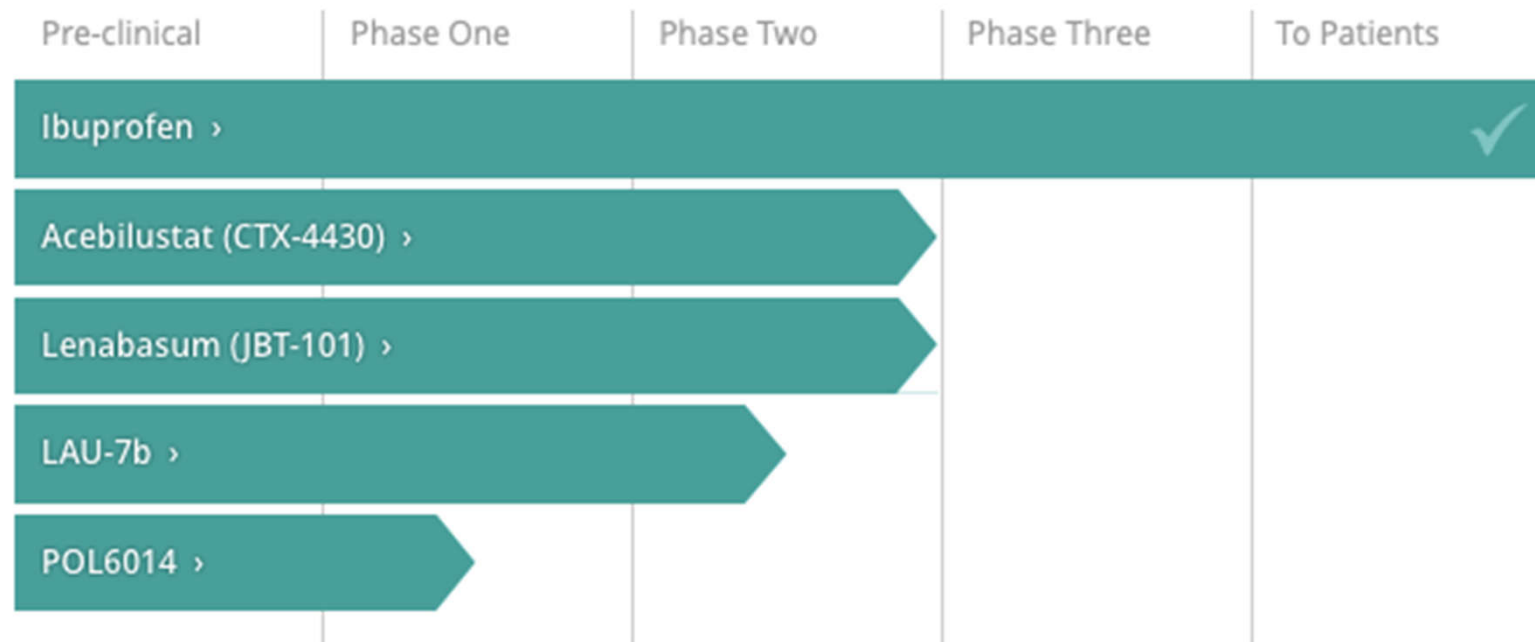
BARMHERZIGE BRÜDER
Klinik St. Hedwig
Regensburg



<https://www.dcfh.de>



Anti-Inflammatory | [Learn more >](#)



<https://www.cff.org/trials/pipeline>

Therapieoptionen der Zukunft



BARMHERZIGE BRÜDER
Klinik St. Hedwig
Regensburg



Anti-Infective [Learn more >](#)



Quinsair:

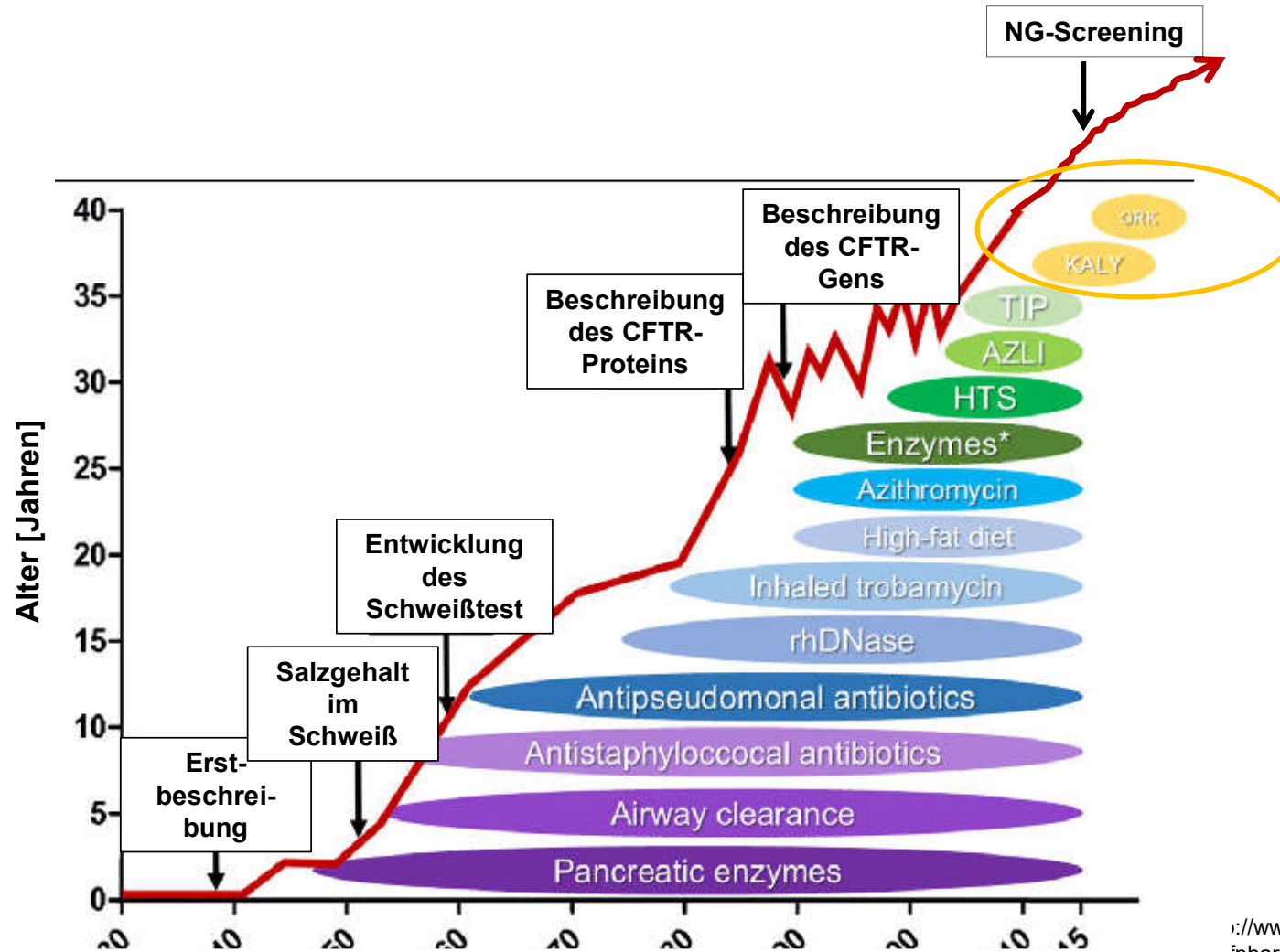
In Deutschland zugelassen für erwachsene Patienten mit chronischer Pseudomonas aeruginosa Infektion

<https://www.cff.org/trials/pipeline>

Therapieoptionen der Zukunft



BARMHERZIGE BRÜDER
Klinik St. Hedwig
Regensburg



http://www.frontiersin.org/files/Articles/2109/fphar-07-00275-HTML/image_m/fphar-00275-g005.jpg



© Michael Rogner | Fotolia.com

VIELEN DANK FÜR DIE AUFMERKSAMKEIT

**Krankenhaus Barmherzige Brüder
Klinik St. Hedwig**
Steinmetzstraße 1-3
93049 Regensburg
Tel. 0941 369-5129
www.barmherzige-regensburg.de



BARMHERZIGE BRÜDER
Klinik St. Hedwig
Regensburg





Mutationen im CFTR-Gen mit Restfunktion (Zulassung Symkevi):

- *P67L*
- *R117C*
- *L206W*
- *R352Q*
- *A455E*
- *D579G*
- *711+3A→G*
- *S945L*
- *S977F*
- *R1070W*
- *D1152H*
- *2789+5G→A*
- *3272-26A→G*
- *849+10kbC→T*



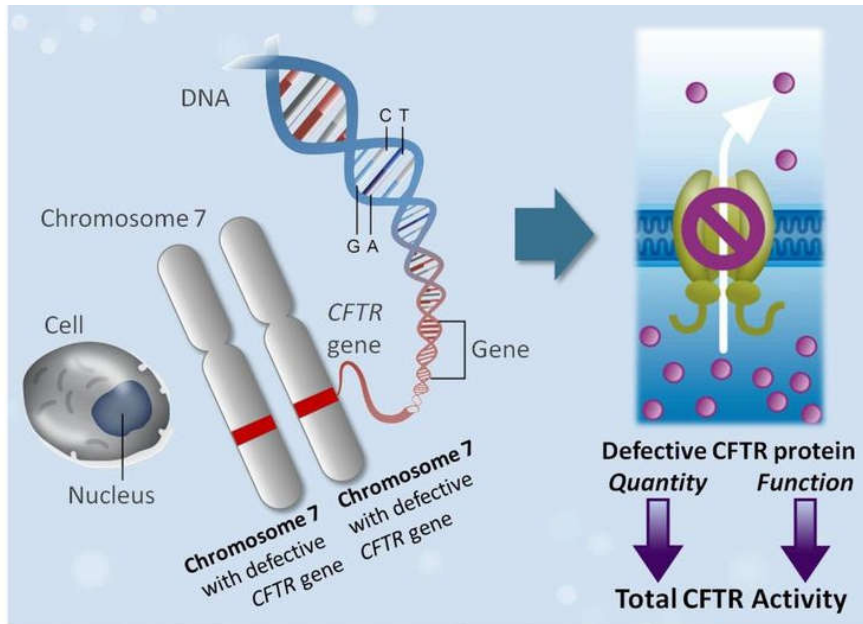
1. Kalydeco (Ivacaftor):

- In Deutschland zugelassen für G551D und 9 weitere Mutationen
- Ergebnisse der Zulassungsstudie:
 - Verbesserung der FEV1 um 10%
 - 55% weniger pulmonale Exazerbationen
 - 2,7 kg Gewichtszunahme
 - Schweißtest: Verringerung des Chloridgehalts um 48 mmol/l

CF - Pathophysiologie



BARMHERZIGE BRÜDER
Klinik St. Hedwig
Regensburg



Rowe SM et al. *N Engl J Med* 2005;352:1992–2001; MacDonald KD et al. *Paediatr Drugs* 2007;9:1–10

*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

