

## Zystische Fibrose

## Bekämpfung der Krankheitsursache

**Lumacaftor/Ivacaftor<sup>1</sup> wurde im November 2015 europaweit zugelassen für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose und einer homozygoten F508del-Mutation.**

Patienten mit einer zystischen Fibrose (CF) kämpfen ihr Leben lang mit dem zähen Schleim, der sich in der Lunge, aber auch in Leber, Pankreas oder Darm bildet. Verursacht wird die autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung durch Mutationen im CFTR-Gen (CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Diese haben defekte oder nicht vorhandene CFTR-Proteinkanäle zur Folge, der intrazelluläre Chlorid-Transport funktioniert nicht, die Salz-Wasser-Homöostase ist gestört, berichtete Dr. Carsten Schwarz, Berlin, auf einer Presseveranstaltung<sup>2</sup>.

Für Patienten, welche die in Deutschland häufigste CF-auslösende Konstellation mit 2 Kopien der F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen aufweisen, gibt es mit Lumacaftor/Ivacaftor eine neue Behandlungsoption. Diese setzt erstmals direkt

an der Ursache der Erkrankung an. Während Lumacaftor an dem Prozessierungs- und Transportdefekt des F508del-Proteins angreift, verbessert Ivacaftor die Funktion des Proteins an der Zelloberfläche. Basis für die Zulassung waren die beiden Phase-III-Studien TRAFFIC und TRANSPORT<sup>3</sup> über jeweils 24 Wochen sowie die Interimsdaten aus Woche 24 der noch laufenden Verlängerungsstudie PROGRESS, erklärte Dr. Markus Peceny, München. In TRAFFIC und TRANSPORT waren weltweit 1108 Patienten eingeschlossen. Die Studienmedikation bestand aus Lumacaftor/Ivacaftor in 2 unterschiedlichen Dosierungen bzw. Placebo als Add-on zu einer individuellen Standardtherapie. In PROGRESS wurden alle verbleibenden 1031 Patienten mit Lumacaftor/Ivacaftor weiter behandelt.

Mit der Dosierung, die die Zulassung erhielt (400/250 mg 2-mal täglich alle 12 Stunden), verbesserte sich die Lungenfunktion (FEV1) deutlich. Bereits 2 Wochen nach Therapiebeginn zeigte sich ein

anhaltender Effekt. Unter der Kombination verbesserte sich auch der BMI (Body Mass Index). Die Anzahl an pulmonalen Exazerbationen (PE) inklusive derer, die einen stationären Aufenthalt oder eine iv. Antibiotikagabe erforderlich machten, ging zurück. Die positiven Effekte auf FEV1, BMI und PE bestätigten sich auch im weiteren Verlauf der noch laufenden PROGRESS-Studie. Die Patienten vertrugen die orale Behandlung, so Peceny, im Allgemeinen gut. Häufigste Nebenwirkungen waren infektiöse PEs, Husten, Kopfschmerzen und vermehrtes Sputum.

*Martin Bischoff, Planegg*

<sup>1</sup> Orkambi®, Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH, München

<sup>2</sup> Wissenschaftlicher Fachmedien-Dialog „Neue Perspektive für Patienten mit zystischer Fibrose – Orkambi®: Das erste Arzneimittel zur Behandlung der zugrundeliegenden Ursache der CF bei Patienten ab 12 Jahren mit homozygoter F508del-Mutation“, Dezember 2015, München, Veranstalter: Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

<sup>3</sup> Wainwright CE et al. NEJM 2015; 373: 220–231

## COPD

## PDE-4-Hemmer zur hochdosierten Triple-Therapie

**Als vorteilhaftes Standbein der COPD-Therapie hat sich erneut der antientzündliche Wirkstoff Roflumilast<sup>1</sup> erwiesen. In einer aktuellen Studie hat die Substanz on Top zu einer Triple-Therapie mit LAMA/LABA/ICS die Rate an Exazerbationen und Hospitalisierungen nochmals deutlich reduziert.**

Wie Prof. Fernando J. Martinez, Ann Arbor (USA), auf dem ERS-Kongress erklärte<sup>2</sup>, hat die zusätzliche Gabe von Roflumilast (500 µg 1 x täglich) bei Patienten mit schwerer COPD, die mit einer Triple-Therapie aus einem langwirksamen Muskariantagonisten (LAMA), einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) und inhalativen Steroiden (ICS) behandelt wurden, zu einer weiteren Reduktion der Exazerbationsrate um 24,3% im Vergleich zu Placebo geführt (p=0,0175). Die Zahl der Hospitalisierungen wegen krankenhauspflichtiger Exazerbationen wurde um

23,9% reduziert (p=0,0209). Das zeigen die Ergebnisse der REACT-Studie<sup>3</sup>. An der multizentrisch in 21 Länder durchgeführten placebokontrollierten Doppelblindstudie nahmen 1935 Patienten mit schwerer COPD, chronischer Bronchitis und häufigen Exazerbationen teil. Sie erhielten zusätzlich zur Fixkombination aus LABA/ICS +/- LAMA einmal täglich Roflumilast oder Placebo.

### Zusatznutzen bei multipler Inhalationstherapie

Die REACT-Daten zeigten, dass ein antiinflammatorischer Wirkstoff die Therapie der maximalen Bronchodilatation sinnvoll ergänzen kann, so Martinez. Die positiven Ergebnisse der Studie zur Reduktion von Exazerbationen sowie zur Verbesserung der Lungenfunktion um 56 ml im Vergleich zu Baseline (p<0,001) decken sich mit den Erkenntnissen früherer Un-

tersuchungen. Erstmals konnte mit der REACT-Studie belegt werden, dass eine COPD-Therapie auch die Krankenhausaufenthalte bei Patienten unter multipler Inhalationstherapie reduziert.

Damit hat sich der Einsatz des PDE-4-Hemmers als feste Säule in der COPD-Therapie etabliert. Die Nebenwirkungen in der REACT-Studie korrelierten mit früheren klinischen Studien. Es wurden keine weiteren Sicherheitsrisiken beobachtet.

*Dagmar Jäger-Becker, Rodgau*

<sup>1</sup> Daxas®, Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Berlin; zukünftig: AstraZeneca GmbH, Wedel

<sup>2</sup> Satelliten-Symposium „Where is the ceiling of therapeutic benefit in COPD?“ im Rahmen des Kongresses der European Respiratory Society (ERS), September 2015, Amsterdam, Veranstalter: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

<sup>3</sup> Martinze FJ et al. Lancet 2015; 385: 857–866