Ivacaftor – das erste Medikament zur kausalen Therapie der zystischen Fibrose

Erfahrungen bei der Behandlung der ersten drei Kinder in der Schweiz

Nina Lenherr[a], Linn Krueger[b], Marco Lurà[a], Philipp Latzin[a,b], Carmen Casaulta[b], Jürg Hammer[a]

Zusammenfassung

Wir berichten über die ersten drei Kinder mit zystischer Fibrose, die in der Schweiz mit Ivacaftor (Kalydeco®) behandelt werden. Ivacaftor verbessert die Funktion des defekten Chloridkanals bei Patienten mit einer der seltenen Klasse-III-Mutationen (Gatingmutationen). Bei zwei Patienten wurde die häufigste Gatingmutation G551D nachgewiesen, der dritte Patient ist Träger der seltenen S549R-Mutation. Die Patienten litten bisher an eher milden bis moderaten respiratorischen Symptomen und haben alle eine exokrine Pankreasinsuffizienz. Bereits sechs Wochen nach Therapiebeginn berichteten alle drei Patienten über eine subjektive Besserung ihrer Beschwerden. Der Chloridgehalt im Schweiss reduzierte sich eindrücklich, und es kam zu einer signifikanten Gewichtszunahme bereits nach sechs bzw. acht Wochen. Lungenfunktionell verbesserte sich die exspiratorische Erstsekundenkapazität durchschnittlich um 8%, und der *Lung Clearance Index* normalisierte sich bei allen Patienten. Für Patienten mit zystischer Fibrose mit einer Gatingmutation steht mit Ivacaftor erstmalig eine kausale Therapie zur Verfügung, welche das Potential hat, die Progression der Erkrankung zu verhindern.

Einleitung

Die zystische Fibrose (CF) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung und betrifft weltweit etwa 70 000 Menschen. Die Krankheit beruht auf der Abwesenheit oder Fehlfunktion des Chloridkanals (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR) in den Epithelzellen. Die zugrundeliegenden Mutationen des CFTR-Gens werden in sechs Klassen unterteilt. Bei den Klasse-III-Mutationen (sogenannte Gatingmutationen) handelt es sich um insgesamt seltene Mutationen, bei denen der Chloridkanal zwar korrekt in die Zellmembran eingebaut wird, dessen Öffnungs- und Schliessfunktion (Gatingfunktion) jedoch gestört ist. Bisher sind zehn Gatingmutationen bekannt; davon ist die G551D-Mutation die häufigste und betrifft etwa 4 bis 5% aller CF-Patienten. Ivacaftor ist ein neu zugelassenes Medikament, das den transepithelialen Chloridtransport des CFTR in vitro bei neun der zehn Gatingmutationen verbessert [1] und deshalb als sogenannter CFTR-Potentiator klassifiziert wird. Ivacaftor wurde in den USA durch die FDA (Food and Drug Administration) zuerst 2012 für die Mutation G551D, im Frühjahr 2014 für die weiteren acht ansprechenden Gatingmutationen (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D) zugelassen [2]. Die europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) hat jeweils kurz darauf ebenfalls ihre Zulassung erteilt. In der Schweiz ist Ivacaftor seit 2014 für Patienten mit einer G551D-Mutation zugelassen. Die Behandlung von Kindern mit den anderen acht, selteneren Gatingmutationen muss bis zur Zulassung in der Schweiz aktuell noch via «Compassionate Use»[1] erfolgen. Insgesamt gibt es nur ganz wenige CF-Patienten in der Schweiz, die eine Klasse-III-Mutation aufweisen und von einer Therapie mit Ivacaftor profitieren können. Wir berichten über erste Erfahrungen mit Ivacaftor bei zwei Patienten mit einer G551D-Mutation und bei einem Patienten mit der noch selteneren S549R-Mutation.

Kasuistik

Patient A

Die zwölfjährige Patientin hat die Mutationen G551D/F508del, leidet an einer exokrinen Pankreasinsuffizienz und zeigt einen Gewichts- und Längenverlauf zwischen der 10. und 25. Perzentile. Abgesehen von leichtem Husten und einer erstmaligen *Pseudomonas aeruginosa*-Besiedelung mit neun Jahren war der pulmonale Verlauf bisher erfreulich.

Patient B

Der zwölfjährige Patient hat die G551D-Mutation sowie eine zweite, nicht näher bezeichnete Mutation. Er leidet ebenfalls an einer exokrinen Pankreasinsuffizienz und zeigt bisher einen guten Gewichts- und Längenverlauf zwischen der 50. und 75. Perzentile. Bereits ab dem dritten Lebensjahr kam es zur *Pseudomonas aeruginosa*-Besiedelung des Respirationstraktes; zusätzlich kamen

[1] Compassionate Use
Unter dem englischen Begriff «Compassionate Use» (wörtliche Übersetzung: «Anwendung aus Mitgefühl») versteht man den Einsatz (noch) nicht zugelassener Arzneimittel an Patienten ausserhalb eines klinischen Versuchs. Beim «Compassionate Use» handelt es sich um einen Heilversuch. Wenn ein nicht zugelassenes Arzneimittel einer grösseren Anzahl Patienten ausserhalb eines klinischen Versuchs zur Verfügung gestellt werden soll, so kann dies über eine Sonderzulassung geschehen. Quelle: https://www.swissmedic.ch/bewilligungen/00349/index.html?lang=de.

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Pädiatrische Pneumologie MBB – Medizin-Basel-Bern
[a] Abteilung für Pneumologie und Intensivmedizin, Universitäts-Kinderspital beider Basel, UKBB
[b] Abteilung pädiatrische Pneumologie, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital Bern

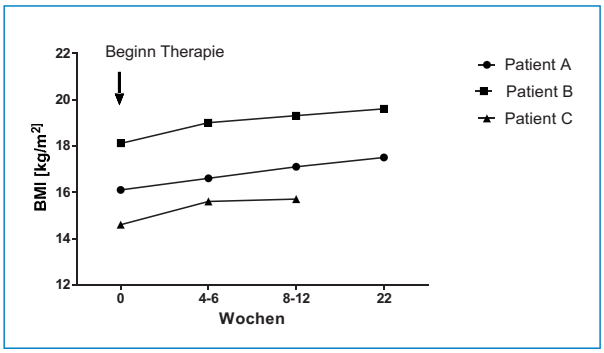

Abbildung 1
Body Mass Index (BMI) unter Therapie mit Ivacaftor.

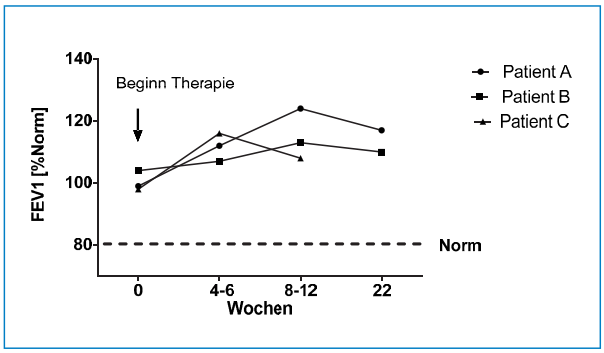

Abbildung 3
FEV_1 unter Therapie mit Ivacaftor.

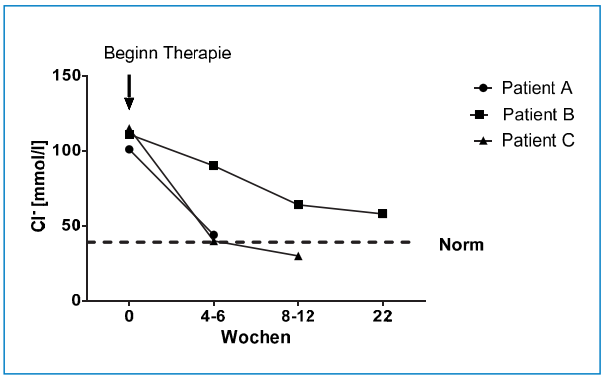

Abbildung 2
Chloridkonzentration im Schweiss unter Therapie mit Ivacaftor.

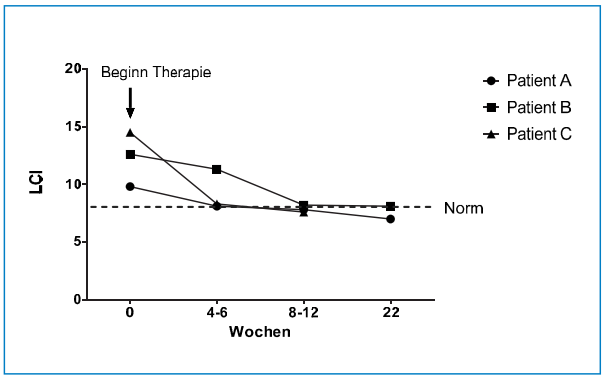

Abbildung 4
Lung Clearance Index (LCI) unter Therapie mit Ivacaftor.

ab dem siebten Lebensjahr auch *Burkholderia cepacia* und *Stenotrophomonas maltophilia* dazu. Aufgrund pulmonaler Verschlechterungen musste der Patient 2011 und 2013 zur intravenösen antibiotischen Therapie hospitalisiert werden.

Patient C

Der achtjährige Knabe ist heterozygoter Träger der seltenen Gatingmutation S549R. Bei der zweiten Mutation 1717-1G>A handelt es sich um eine Klasse-I-Mutation mit einem Defekt in der CFTR-Proteinsynthese. Es besteht eine exokrine Pankreasinsuffizienz mit einem Gewichts- und Längenverlauf entlang der 10. Perzentile ohne gastrointestinale Beschwerden. Neben einer ausgeprägten *Poylposis nasi* mit Status nach endoskopischer Polypektomie bestanden bisher eher wenig respiratorische Symptome. Im Sputum konnte mehrfach eine Besiedelung mit *Haemophilus influenzae* sowie *Staphylococcus aureus* nachgewiesen werden.

Die Diagnose zystische Fibrose war initial bei allen Patienten mittels pathologisch erhöhten Chloridgehalts im Schweiss (Pilocarpin-Iontophorese, Macroduct®-System) gestellt worden: 101 mmol/l für Patient A, 111 mmol/l für Patient B und 115 mmol/l für Patient C (Norm <40 mmol/l). Lungenfunktionell lag die exspiratorische Erstsekundenkapazität FEV_1 – der traditionell übliche Verlaufsparameter – bei allen Kindern noch im Normbereich: 2,1 L (99%) bei Patient A, 2,3 L (104%) bei Patient B und 1,25 L (98%) bei Patient C. Hingegen war der *Lung Clearance Index* LCI bei allen drei Kindern deutlich erhöht: 9,8 bei Patient A, 12,6 bei Patient B und 14,5 bei Patient C (Norm <8). Der LCI wird durch Gasauswaschung in Spontanatmung bestimmt und ist ein Mass für die Ventilationsinhomogenität der Lunge. Diese Methode hat eine höhere Sensitivität für frühe pulmonale Veränderungen bei CF als die konventionellen Lungenfunktionsuntersuchungen (Spirometrie, Bodyplethysmographie etc.) [3, 4].

Für die beiden Kinder mit der G551D-Mutation erfolgte die Kostengutsprache der Invalidenversicherung (IV) im November 2013 noch vor der Zulassung von Kalyedeco® durch die Swissmedic im Januar 2014. Für den Patienten mit der Mutation S549R erteilte die IV die Kostengutspache auf der Basis von «Compassionate Use» Mitte 2014.

Bereits wenige Wochen nach Therapiebeginn berichteten alle drei Patienten über eine erhöhte Leistungsfähigkeit sowie Besserung ihres Hustens. Klinisch konnte bei allen Patienten eine deutliche Gewichtszunahme verzeichnet werden (Abb. 1). Die Therapie führte bei allen Patienten zu einer deutlichen Reduktion der Chloridkonzentration im Schweiss, was ein sicheres Zeichen für eine Verbesserung der Chloridkanalfunktion ist (Abb. 2). Jeder der drei Patienten zeigte eine Verbesserung der Lungenfunktion, sowohl des FEV_1 als auch, deutlich eindrücklicher, des LCI (Abb. 3 und 4). Das Medikament wurde von allen Patienten bisher ohne Nebenwirkungen gut vertragen.

Diskussion

Wir berichten über den unmittelbaren Effekt von Ivacaftor (Kalydeco®) bei drei CF-Patienten mit einer Klasse-III-Mutation, wobei zwei Patienten heterozygote Träger der Gatingmutation G551D sind und ein Patient die seltene S549R-Mutation aufweist. Die Therapie führte bei allen Patienten zu einer deutlichen Verbesserung der Chloridkanalfunktion, was mit der deutlichen Reduktion der Chloridkonzentration im Schweiss gemessen werden konnte. Ebenfalls kam es neben einer subjektiven Verbesserung des Gesundheitszustandes zu einer deutlichen Gewichtszunahme und zu einer erstaunlichen Verbesserung der Lungenfunktion innert kurzer Zeit. Die S549R-Mutation hat im Vergleich zu anderen Gatingmutationen in vitro eher schwach auf Ivacaftor reagiert. Umso eindrücklicher ist es, dass unser Patient mit S549R besonders gut darauf angesprochen hat [1]. Für Patienten mit einer Gatingmutation steht mit Ivacaftor erstmalig eine kausale Therapie zur Verfügung, die das Potential hat, die Progression der Erkrankung zu verlangsamen oder gar zu verhindern.

Korrespondenz:
Dr. med. Carmen Casaulta
Abteilungsleiterin päd. Pneumologie a.I.
Universitätsspital Bern
Freiburgstrasse 4
CH-3010 Bern
carmen.casaulta[at]insel.ch

Literatur

1 Yu H, Burton B, Huang CJ, Worley J, Cao D, Johnson JP Jr, et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. J Cyst Fibros. 2012May;11(3):237–45.
2 Bell SC, De Boeck K, Amaral MD. New pharmacological approaches for cystic fibrosis: Promises, progress, pitfalls. Pharmacol Ther. 2014 Jun 14. pii: S0163–7258(14)00122–3.
3 Singer F, Kieninger E, Abbas C, Yammine S, Fuchs O, Proietti E, et al. Practicability of nitrogen multiple-breath washout measurements in a pediatric cystic fibrosis outpatient setting. Pediatr Pulmonol. 2013 Aug;48(8):739–46.
4 Kent L, Reix P, Innes JA, Zielen S, Le Bourgeois M, Braggion C, et al. European Cystic Fibrosis Society Clinical Trial Network (ECFS-CTN) Standardisation Committee. Lung clearance index: evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2014 Mar;13(2):123–38.