

Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab sechs Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen

Grundlagen

Die zystische Fibrose (CF) ist eine angeborene Multisystemerkrankung mit Funktionseinschränkung exokriner Drüsen, der eine autosomal-rezessiv vererbte Störung des transepithelialen Anionenflusses zugrunde liegt. Der sogenannte „Basisdefekt“ wird durch Mutationen in einem Gen auf Chromosom 7q31 verursacht, welches für das ABC-Transporter-Protein CFTR kodiert. Dieses wird als „Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator“ (CFTR) bezeichnet und in Epithelzellen exprimiert, wo es in der apikalen Membran als cAMP-regulierter Kanal für Chlorid und Bicarbonat fungiert und einen wesentlichen Anteil des Membranflusses von Salzen und Wasser steuert. Im klinischen Krankheitsbild stehen eine chronische Rhinosinusitis, progressive Bronchiektasie und Neigung zu bestimmten bakteriellen Atemwegsinfektionen sowie eine exokrine Pankreasinsuffizienz mit malabsorptionsbedingter Dystrophie im Vordergrund. Typische weitere Manifestationen sind eine biliäre Leberzirrhose mit portaler Hypertension, ein Typ-III-Diabetes, männliche Infertilität infolge bilateraler Vas deferens-Aplasie, Osteopenie, Arthropathie sowie Salzverlustkrisen. Depression und Angststörungen werden bei CF-Betroffenen etwa doppelt so häufig diagnostiziert wie bei Gesunden.

Diagnostischer Standard ist in Deutschland einerseits die Früherkennung im Neonatal-Screening anhand erhöhter Konzentrationen von immunreaktivem Trypsin und Pankreatitis-assoziiertem Protein in der Trockenblutprobe sowie von Schweiß-Chlorid nach Pilocarpin-Iontophorese. Andererseits werden die vorliegenden Variationen im CFTR-Gen molekular-genetisch typisiert und nach ihrer intrazellulären Auswirkung in sechs Klassen eingeteilt, welche für die Indikation zur CFTR-Modulatortherapie relevant sind. Die im Deutschen Mukoviszidose-Register erfassten Patientinnen und Patienten (n = 7369) weisen am häufigsten das Klasse-II-Allel F508del auf (46 % homozygot und 40 % heterozygot), welches zu einer fehlerhaften Tertiärstruktur des Proteins und zum Abbau im endoplasmatischem Reticulum führt. Andere Mutationen haben negative Auswirkungen auf die Biosynthese (Klasse I), Öffnungswahrscheinlichkeit (Klasse III), Ionen-Leitfähigkeit (Klasse IV), Quantität (Klasse V) oder Stabilität (Klasse VI) des Kanalproteins. Ihre klinische Relevanz hängt vom resultierenden Grad an CFTR-Restfunktion ab: Bei CF-Betroffenen mit dem klassischen Krankheitsbild einschließlich exokriner Pankreasinsuffizienz liegt diese in der Regel unter 3 % der bei Gesunden gemessenen Aktivität, eine höhere Restfunktion ist eher mit milderen CF-Verläufen oder einer „CFTR-bedingten Erkrankung“ mit Bronchiektasie, chronischer Sinusitis, rezidivierender Pankreatitis und männlicher Infertilität assoziiert.

Behandlungsprinzipien

CF ist als genetisch determinierte Erkrankung nicht heilbar. Seit der Erstbeschreibung in den 1930er Jahren konnte das Fortschreiten insbesondere der pulmonalen Organverän-

Barker, M.

derungen durch ein Zusammenwirken von aktiver Diagnostik, Tertiärprävention (Ernährung, Bewegung, Infektionsschutz) und symptomatischer Therapie jedoch deutlich gebremst und das mittlere Sterbealter von etwa ein bis vier Jahren im natürlichen Verlauf auf mehr als 30 Jahre erhöht werden. Die Einführung eines flächendeckenden Neugeborenen-Screenings und die Zulassung von CFTR-Modulatoren als neue kausale Therapieoption haben die Prognose weiter verbessert und zum Anstieg des mittleren Sterbealters von CF-Betroffenen in Deutschland auf zuletzt 43 Jahre beigetragen.

Die Behandlung besteht im Wesentlichen aus der Kombination einer Dauertherapie mit lebenslang ein- oder mehrfach täglich durchgeführten Elementen und zeitlich begrenzten, spezifischen Maßnahmen je nach klinischer und Befundsituation. Einzelne Ansätze sind in den folgenden Abschnitten dargestellt, Häufigkeitsangaben bei deutschen Patientinnen und Patienten finden sich im aktuellen Berichtsband des Deutschen Mukoviszidose-Registers (1).

Versorgungskontext in Deutschland

Die medizinische Praxis zur Behandlung von CF-Betroffenen ist in Deutschland durch die strukturierte Kooperation von Einrichtungen der ambulanten Regelversorgung mit multi-professionellen Teams in spezialisierten, meist klinikbasierten Zentren charakterisiert. Diese können als ambulanter, spezialfachärztlicher Versorgungsverbund nach § 116b SGB V zugelassen sein. Üblicherweise nehmen Kinder- und Jugendärztinnen und -ärzte mit Zusatzweiterbildung in pädiatrischer Pneumologie oder Gastroenterologie bzw. Fachärztinnen und -ärzte für Innere Medizin und Pneumologie eine steuernde Rolle ein und arbeiten eng zusammen mit fachärztlichen Vertreterinnen und Vertretern aus Humangenetik, Labormedizin, Mikrobiologie, Radiologie, HNO-Heilkunde, Urologie, Gynäkologie, Thoraxchirurgie, pädiatrischer und internistischer Gastroenterologie/Endokrinologie und anderen Bereichen sowie spezialisierten Pflegekräften, medizinischen Fachangestellten, medizinisch-technischen Assistentinnen und Assistenten, Psychologinnen und Psychologen, Sozialarbeiterinnen und Sozialarbeitern oder Sozialpädagoginnen und -pädagogen, Ernährungsfachkräften, Physiotherapeutinnen und -therapeuten, Diabetes-Beraterinnen und -Beratern und Apothekerinnen und Apothekern.

In der Regel erfolgen Untersuchungen zur Verlaufskontrolle alle zwei bis drei Monate mit spezifischer Anamnese, Anthropometrie, Lungenfunktionsdiagnostik, respiratorischer Sekretgewinnung zur Mikrobiologie und Beratung. Einmal jährlich sowie nach Bedarf werden ausführlichere Labor- und Funktionsdiagnostik sowie Bildgebung durchgeführt.

Zu verschiedenen Aspekten der Versorgung existieren AWMF-Leitlinien bzw. ein angemeldetes Vorhaben (2-5).

Mutationspezifische Pharmakotherapie mit kausalem Ansatz (CFTR-Modulatoren)

Durch gezieltes „high throughput screening“ konnten in den letzten zwei Jahrzehnten kleine Moleküle aus chemischen Datenbanken identifiziert werden, welche in den intrazellulären Stoffwechsel von mutiertem CFTR eingreifen und dessen Restfunktion erhöhen.

Literatur

- Nährlich L, Burkhart M, Jaumann B. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2024. Bonn: Mukoviszidose e.V. & Mukoviszidose Institut gGmbH; Stand 25.11.2025. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2024.pdf.
- Hammermann J, Claßen M, Schmidt S, Bend J, Ballmann M, Baumann I et al. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie. AWMF-Registernummer: 026-024; Version 1.1, Stand 24.9.2019; zurzeit in Überarbeitung. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/026-024>.
- Nährlich L, Hentschel J, Sommerburg O, Ahtingb S; Baumann I, Bend J et al. S2k-Leitlinie Diagnose der Mukoviszidose. AWMF-Registernummer: 026-023; Version 2.0, Stand 14.7.2023. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/026-023>.
- Schwarz C, Bend J, Hebestreit H, Högardt M, Hügel C, Illing JS et al. S3-Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose – Pseudomonas aeruginosa. AWMF-Registernummer: 026-022; Version 2.0, Stand 27.9.2022. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/026-022>.
- Schwarz C, Smaczny C. S2k-Leitlinie Mukoviszidose: Diabetes mellitus (Cystic Fibrosis Related Diabetes, CFRD). AWMF-Registernummer: 020-038; Anmelde datum: 22.3.2024, geplante Fertigstellung: 31.3.2026. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-038>.

Diese gliedern sich in bislang vier Kategorien:

- **Potentioren** wie Ivacaftor aktivieren die Kanalfunktion von CFTR bei Vorliegen von Klasse-III („Gating“)-Mutationen wie G551D.
- **Korrektoren** wie Lumacaftor, Tezacaftor oder Elexacaftor blockieren den intrazellulären Abbau von CFTR bei Vorliegen von Klasse-II-Mutationen wie F508del und erhöhen somit dessen Dichte in der Membran.
- **Amplifier** erhöhen die CFTR-Syntheserate.
- **Stabilisatoren** bremsen den Abbau von defektem membranständigem CFTR.

Bislang sind die folgenden Substanzen aus den ersten beiden Gruppen nach erfolgreichen klinischen Studien zur Mono- oder Kombinationstherapie zugelassen:

- a) Ivacaftor (Kalydeco) – Zulassung 2012, aktuell für Personen ab dem Alter von 1 Monat mit Vorliegen mindestens einer Mutation G551D, R117H oder acht anderen Mutationen der Klasse III zur ein- bis zweimal täglichen oralen Einnahme als Granulat/Filmtablette.
- b) Ivacaftor + Lumacaftor (Orkambi) – Zulassung 2015, aktuell für Patienten ab 1 Jahr mit zwei F508del-Mutationen zur zweimal täglichen oralen Einnahme als Granulat/Filmtablette.
- c) Ivacaftor + Tezacaftor (Symkevi) – Zulassung 2018 für Patienten ab 12 Jahren mit Homozygotie für die F508del-Mutation oder heterozygoter F508del-Mutation und bestimmten anderen Mutationen der Klassen IV-V zur zweimal täglichen oralen Einnahme als Filmtablette.
- d) Ivacaftor + Tezacaftor + Elexacaftor (Kaftrio) – Zulassung 2020, aktuell für Patienten ab 2 Jahren mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation zur zweimal täglichen oralen Einnahme als Granulat/Filmtablette.
- e) Deutivacaftor + Tezacaftor + Vanzacaftor (Alyftrek) – Zulassung September 2025 für Patienten ab 6 Jahren mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation zur einmal täglichen oralen Einnahme als Filmtablette.

Die Einführung von Ivacaftor in die Therapie von CF-Betroffenen mit G551D-Mutation stellte einen ersten Durchbruch dar mit bislang unerreichten Effekten auf respiratorische und gastrointestinale Manifestationen sowie patientenberichtete Lebensqualität. Die Zulassung der unter d) aufgeführten Dreifachkombination markiert einen weiteren großen Fortschritt, mit dem eine kausale und hoch wirksame Therapieoption für 85–90 % der CF-Betroffenen zur Verfügung steht. Diese hat bereits zu einer deutlichen Abnahme der Symptomlast bei Kindern und Jugendlichen geführt sowie zu einer signifikanten Stabilisierung bei vielen erwachsenen CF-Betroffenen, und dies bei akzeptabler Inzidenz von unerwünschten Wirkungen und pharmakologischen Interaktionen. Da sich die CFTR-Funktion mit den bisherigen Modulatoren nicht vollständig normalisieren lässt, werden diese als Ergänzung und nicht Ersatz der bisherigen, symptomatischen Therapiemodalitäten eingesetzt. Für Deutschland existieren bislang keine relevanten Leitlinien oder Positionspapiere zur Frage der Modulatortherapie, ein Vorhaben wurde bei der AWMF angemeldet (6). Die US-amerikanische Cystic Fibrosis Foundation hat 2018 entsprechende Standardempfehlungen veröffentlicht (7), die European Cystic Fibrosis Society im Jahr 2023 (8).

Weiterhin steht allerdings für CF-Betroffene mit zwei Klasse-I-Mutationen keine kausale Behandlungsoption zur Verfügung. Sie können aufgrund von Stopp-Mutationen oder gro-

6 Schwarz C, Hammermann J. S3-Leitlinie Mukoviszidose: CFTR-Modulatortherapie. AWMF-Registernummer: 020-026; Anmelddatum: 15.12.2024, geplante Fertigstellung: 31.12.2028. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-026>.

7 Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A et al. Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15(3):271–80. doi: 10.1513/Annals.ATS.201707-539OT.

8 Southern KW, Castellani C, Lammertyn E, Smyth A, VanDevanter D, van Koningenbruggen-Rietschel S et al. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2023; 22(1):17–30. doi: 10.1016/j.jcf.2022.10.002.

ßen Deletionen im CFTR-Gen überhaupt kein Protein synthetisieren, eine Modulatortherapie ist somit wirkungslos und nicht indiziert. Auch aus diesem Grund legen Betroffene und Behandler große Hoffnung in die weitere wissenschaftliche Entwicklung und klinische Erprobung neuer Wirkstoffe zur Genotyp-spezifischen Therapie.

Weitere Pharmakotherapie mit symptomatischem Ansatz

- a) **Pankreasenzyme** – Supplementation bei exokriner Insuffizienz mit mikroverkapselten oralen Präparaten, Dosierung nach dem geschätzten Fettgehalt der Mahlzeit (ca. 2000 Lipase-Einheiten pro g Fett), Einnahme jeweils zum Beginn des Essens, bei längerer Dauer Aufteilung in zwei Gaben mit einem Drittel der Gesamtdosis nach 30 min.
- b) **Fettlösliche Vitamine** – orale Supplementation von Vitamin A, D, E und K unter Spiegelkontrolle von Retinol, 25-OH-Cholecalciferol und α -Tocopherol.
- c) **Polyethylenglykol** – bei akutem distalem intestinalem Obstruktions-Syndrom (DIOS) für begrenzte Zeit 1–2x täglich, bei rezidivierenden DIOS-Episoden über längere Zeit einmal wöchentlich präventiv.
- d) **Protonenpumpenhemmer** – Omeprazol/Pantoprazol bei symptomatischem gastroösophagealen Reflux oder persistierenden Malabsorptionszeichen unter adäquat dosierter Enzymsupplementation.
- e) **Lokalthherapie obere Atemwege** – regelmäßige Nasenspülung mit physiologischer oder hypertoner Kochsalzlösung zur Reinigung der Schleimhäute und Entfernung von Sekretansammlungen. Bei chronisch behinderter Nasenatmung können topische Steroide eingesetzt werden, lokale Vasokonstriktoren zeigen einen nur vorübergehenden geringen Effekt mit hohem Risiko für missbräuchliche Anwendung und Privinismus. Bei chronischer Rhinosinusitis und Polyposis können DNase und/oder Antiinfektiva in die oberen Atemwege appliziert werden, als besonders effektive Methode haben sich Vernebler mit pulsierendem Aerosol erwiesen.
- f) **Lokalthherapie untere Atemwege** – frühzeitiger Beginn bereits im ersten Lebensjahr mit ein- bis zweimal täglichen Feuchtinhalationen von hypertoner Kochsalzlösung, in der Regel mittels Düsenvernebler, elektrischem Kompressor und Gesichtsmasken bzw. ab dem Vorschulalter mit Ventil-Mundstücken. Eine effizientere Alternative für höhere Volumina bei der Antibiotika-Inhalation sind Membranvernebler für Kinder. Bei allen Systemen muss auf die hygienisch korrekte Aufbereitung und Aufbewahrung geachtet werden. Für Jugendliche/Erwachsene stehen Mannitol zur Mukolyse sowie Tobramycin und Colistin auch in Pulverform mit entsprechenden Applikatoren zur Verfügung. Die langfristige Feuchtinhalation von DNase hat einen signifikanten, aber moderaten Effekt; Bronchodilatoren und topische Steroide werden nur bei asthmatischer Symptomatik und reversibler Obstruktion in der Lungenfunktionstestung empfohlen.
- g) **Antiinfektiva** – trotz der großen Bedeutung bakterieller Infektionen für den Verlauf der CF-Lungenerkrankung besteht keine generelle Indikation zum dauerhaften oder regelmäßigen Einsatz von Antibiotika. Studien zur prophylaktischen Gabe konnten weder in Bezug auf *Staphylococcus aureus* noch *Pseudomonas aeruginosa* ein gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis nachweisen. Robuste Evidenz spricht jedoch für die konsequente antiinfektive Behandlung zur Eradikation eines erstmalig (insbesondere bei pulmonaler

Exazerbation) nachgewiesenen Erregers oder zur Suppression einer chronischen Infektion. Dabei muss zwischen inhalativ, oral und parenteral applizierten Präparaten unterschieden werden.

Zur topischen Anwendung an den unteren Atemwegen sind vier Substanzen bei CF und Pseudomonas-Infektion zugelassen: Tobramycin steht als Lösung oder Pulver zur Verfügung und wird in Therapiezyklen von jeweils 28 Tagen zweimal täglich angewendet, an die sich eine 28-tägige Therapiepause anschließt. Colistin wird ebenfalls als Lösung oder Pulver angeboten und kann dauerhaft ein- bis zweimal täglich inhaliert werden. Aztreonam ist als Lösung zur dreimal täglichen Inhalation erhältlich, Levofloxacin als Lösung zur Inhalation alle 12 Stunden. Beide Medikamente werden wie Tobramycin im On-off-Modus mit jeweils 28-Tage-Intervallen angewendet. Bei allen Präparaten müssen etwa 10 % der Patientinnen und Patienten die Therapie wegen starken Hustenreizes oder Atemnot abbrechen. Im Rahmen von MRSA-Eradikationsprotokollen kann auch inhalatives Vancomycin zum Einsatz kommen, bei bestimmten pulmonalen Mykosen wurde die Inhalation von Amphotericin B als wirksam beschrieben. Beides stellt einen Off-Label-Use dar, bei dem die zur intravenösen Anwendung vorgesehene Lösung über einen Vernebler appliziert wird, ohne dass hierfür eine Zulassung oder Studiendaten vorliegen.

Beim Nachweis multiresistenter Erreger sollte die Therapie möglichst nach dem Resistogramm gewählt werden, bei MRSA-Infektionen kann Mupirocin-Nasensalbe mit Rifampicin und Cotrimoxazol kombiniert werden. Als oral einzunehmende Antiinfektiva stehen zunächst Aminopenicilline mit Betalaktamase-Inhibitor, Cephalosporine oder Cotrimoxazol zur Therapie von Erstinfektionen mit *Staphylococcus aureus*, *Hämophilus influenzae*, *E. coli*, Klebsiellen oder *Serratia* zur Verfügung – insbesondere bei mit dem Nachweis assoziierten pulmonalen Exazerbationen. Gegen *Pseudomonas aeruginosa* sind in der Regel Cipro- oder Levofloxacin bakterizid wirksam. Eine Dauertherapie chronisch Pseudomonas-Infizierter mit Azithromycin hat zwar einen in Studien belegten geringen Langzeiteffekt, wird aber wegen der Selektion Makrolid-resistenter anderer Erreger und potenzieller unerwünschter Wirkungen nur noch bei wenigen Patientinnen und Patienten eingesetzt.

Wirkstoffe zur parenteralen antiinfektiven Behandlung werden je nach vorherigen Testbefunden bzw. bei kalkulierter Therapie nach dem wahrscheinlichsten Erreger und dem lokalen Resistenzspektrum ausgewählt. Dabei werden regelhaft über eine Dauer von 14–21 Tagen zwei bis drei Substanzen kombiniert, am häufigsten unter Einsatz von Ceftazidim oder Piperacillin/Tazobactam und Tobramycin. Als relevante unerwünschte Wirkungen sind bei den Betalaktamen allergische Reaktionen, bei Tobramycin die Nephro- und Ototoxizität mit erniedrigter Kreatinin-Clearance und Hochton-Schwerhörigkeit zu nennen.

- h) **Antiphlogistika** – trotz nordamerikanischer Registerdaten mit geringerem Lungenfunktionsabfall unter Dauertherapie mit hochdosiertem Ibuprofen wird diese Option in Deutschland selten eingesetzt, da bei bis zu 30 % der Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Wirkungen wie Oberbauchschmerzen oder gastrointestinalen Blutungen gerechnet werden muss. Systemische Steroide werden über drei bis sechs Monate zur Behandlung der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose als spezifischer Kom-

plikation angewendet, für die Wirksamkeit von Leukotrien-Rezeptorantagonisten gibt es keine Evidenz.

- i) **Impfungen** – zusätzlich zu allen von der STIKO für die jeweilige Altersgruppe empfohlenen regulären Impfungen besteht eine Indikation für die Durchführung von Indikations- und Auffrischimpfungen gegen Influenza und COVID-19.

Operative/interventionelle Therapie

- a) **Obere Atemwege** – funktionelle endoskopische Sinuschirurgie bei symptomatischer Polyposis oder Sinusitis-Komplikationen.
- b) **Thorax** – bronchoskopische Lavage/Aspiration bei Mukusobstruktion und Atelektase oder zur Erregerdiagnostik bei unklarer Infektionssituation, Segment-/Lappenresektion bei umschriebener Destruktion/Abszedierung.
- c) **Abdomen** – endoskopische Papillotomie oder laparoskopische Cholezystektomie bei Cholelithiasis, Teilresektionen bei traumatischer Ruptur der vergrößerten Leber oder Milz.
- d) **Transplantation** – die Doppel-Lungentransplantation ist als Therapieoption bei terminalem Lungenversagen etabliert, kam jedoch im Berichtsjahr 2024 nur in vier Fällen zur Anwendung. Auch die Transplantation von Leber (drei Fälle in 2024), Niere (je ein Fall 2021 und 2022) oder Pankreas (ein Fall 2022) kann bei Patientinnen und Patienten mit CF und terminaler Organinsuffizienz durchgeführt werden, teils auch in Kombination.

Nichtpharmakologische Therapie

- a) **Ernährung** – generell bedarfsangepasst und hochwertig mit einem Energiegehalt von 110–120 % der Referenzwerte, kalziumreich, Proteinanteil 20 % mit Deckung des Bedarfs an essenziellen Aminosäuren, Fettanteil 35–40 % mit ein- und mehrfach ungesättigten sowie ω 3-Fettsäuren, Kohlenhydrat-Anteil 40–45 % mit adäquater Ballaststoffzufuhr, Vermeidung von Untergewicht ebenso wie von Übergewicht/Adipositas. Bei Untergewicht können hochkalorische Zusatznahrungen eingesetzt und ggf. bilanzierte Lösungen über nasogastrale oder perkutane Gastrostomie-Sonden verabreicht werden.
- b) **Physiotherapie** – frühzeitiger Therapiestandard mit zunächst passiver, dann aktiver Atemtherapie, Sekret Drainage, Thorax-Mobilisation und Erlernen eines eigenen täglichen Übungsprogramms in Eigen-/Elternverantwortung, Anleitung in Techniken zur Verbesserung der Sekret-Clearance.
- c) **Bewegung** – Ermunterung zu aktivem Lebensstil mit Sport im Alltag, dabei optimalerweise Mischung aus Kraft- und Ausdauer-Belastung, mindestens dreimal wöchentlich für 30 min schweißtreibende Aktivität, nachgewiesene Effektivität für Schwimmen, Laufen und Krafttraining.
- d) **Sauerstoff** – Supplementation bei Patientinnen und Patienten mit hypoxämischem Lungenversagen in der Regel über Nasenbrille, je nach Situation intermittierend (z. B. beim Sport/im Nachtschlaf) oder dauerhaft, Quelle können (mobile) elektrische Konzentratoren, Flüssiggas-Tanks oder Druckflaschen mit entsprechenden Reduzierventilen sein, Dosierung nach intermittierender Pulsoximetrie mit Zielsättigung ≥ 90 %.

- e) **Atemhilfe** – nichtinvasive Maskenbeatmung kann bei kooperativen Patientinnen und Patienten mit respiratorischer Globalinsuffizienz und schwerer schlafbezogener Atemstörung oder als Überbrückung bis zur Lungentransplantation eingesetzt werden. Die Indikation ist allerdings aufgrund der Gesamtprognose und der Sekretproblematik sorgfältig und gemeinsam mit den Betroffenen abzuwägen.
- f) **Beratung** – zur Standardversorgung in einem CF-Zentrum gehört auch die psychosoziale Beratung in Fragen der Krankheitsbewältigung, Persönlichkeitsentwicklung, Therapiemotivation, schulischen oder beruflichen Situation sowie sozialrechtlichen Aspekten. Ziele sind eine offene, vertrauensvolle Kommunikation und stabile Bindung ans therapeutische Team, darüber hinaus kann der Anschluss an Selbsthilfegruppen sinnvoll sein.
- g) **Schulung** von Patienten und/oder Eltern mit dem Ziel einer Erhöhung von Kompetenz und Eigenverantwortung, Vermittlung von Hintergrundwissen zur eigenen Erkrankung und zur Wirkungsweise unterschiedlicher Behandlungen, Unterstützung beim Therapie- und Krankheitsmanagement. Im „Kompetenznetz Patientenschulung“ wurden standardisierte Kurse mit teils generischen, teils krankheitsspezifischen Modulen für Kinder und Jugendliche mit vielen verschiedenen chronischen Erkrankungen einschließlich Mukoviszidose entwickelt. Das von speziell qualifizierten Trainerinnen und Trainern verantwortete Angebot umfasst auch Workshops zur Transition in die Erwachsenenbetreuung und für Geschwister.

Therapieentscheidungen bei Mukoviszidose im Kontext individueller Patientenfaktoren

Allgemeine Behandlungsentscheidungen bei CF sind abhängig vom Patientenalter, CFTR-Genotyp, berichteten Beschwerden, Ernährungsstatus, Befunden von Anthropometrie, klinischer Untersuchung, Lungenfunktion und Atemwegsmikrobiologie sowie der individuellen Vorgeschichte (vor allem in Bezug auf spezifische Komplikationen) und der psychosozialen und Betreuungssituation. Die aufgrund der Komplexität des Krankheitsbilds erforderliche Expertise und Erfahrung lässt sich nicht in einfachen Kriterien und Therapieoptionen abbilden.

Entscheidungen über die Therapie mit CFTR-Modulatoren orientieren sich primär an den o. g. alters- und genotypbezogenen Zulassungsgrenzen der verfügbaren Arzneimittel. Für Patienten mit einer Gating-Mutation (Klasse III) und keiner F508del-Mutation ist der Nutzen einer langfristigen Monotherapie mit Ivacaftor eindrucksvoll belegt, der G-BA sah im Beschluss von Oktober 2025 keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor + Elexacaftor gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) mit Ivacaftor.

Für Patienten im Alter ab zwei Jahren mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation sieht der G-BA nach zahlreichen Beschlüssen in 2021–2025 den Hinweis/Anhaltspunkt für einen beträchtlichen/erheblichen Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor + Elexacaftor. Als ZVT wurde je nach Mutationsgruppe Ivacaftor + Lumacaftor, Ivacaftor oder „Best Supportive Care“ gewählt.

Für CF-Patienten im Alter ab zwölf Jahren mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation liegen zwei randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien vor, welche den Effekt einer Therapie mit Deutivacaftor + Tezacaftor + Vanzacaftor gegen Ivacaftor + Tezacaftor + Elexa-

caftor zusätzlich zu üblicher Standardtherapie über 52 Wochen verglichen haben (9). Für Kinder im Alter von sechs bis elf Jahren wurde der Effekt einer Therapieumstellung von Ivacaftor + Tezacaftor + Elexacaftor auf Deutivacaftor + Tezacaftor + Vanzacaftor in einer einarmigen Studie über sechs Monate untersucht (10). In beiden Altersgruppen wurde eine Nichtunterlegenheit und vergleichbare Verträglichkeit der Modulator-Kombinationen bestätigt ohne signifikante Unterschiede in den klinischen Surrogatparametern und patientenberichteten Endpunkten. Die Autoren weisen auf einen Abfall der Schweiß-Chlorid-Konzentration unter Therapie mit Deutivacaftor + Tezacaftor + Vanzacaftor sowie den Vorteil der einmal täglichen Dosierung hin.

Fazit

Die Mukoviszidose bleibt aufgrund ihrer genetischen Ursache unheilbar, doch die Kombination aus strukturierter Diagnostik, konsequenter Tertiärprävention und einer modernen, multimodalen Therapie hat die Prognose in den letzten Jahrzehnten erheblich verbessert. Zuletzt haben die Einführung eines flächendeckenden Neugeborenen Screenings und die Zulassung von CFTR-Modulatoren wesentlich zur Erhöhung des medianen Überlebensalters beigetragen, welches nach deutschen Registerdaten für zwischen 2020 und 2024 geborene Patientinnen und Patienten auf 67 ± 3 Jahre prognostiziert wird (1).

Die Versorgung in Deutschland erfolgt überwiegend in spezialisierten multidisziplinären Zentren, die regelmäßige Verlaufskontrollen und ein breites Spektrum pharmakologischer, nichtpharmakologischer und interventioneller Maßnahmen koordinieren. CFTR-Modulatoren stellen heute den zentralen kausalen Therapieansatz dar, während symptomorientierte Behandlungen – von Enzymsubstitution über Inhalationstherapien bis hin zu Antiinfektiva – weiterhin essenziell bleiben.

Insgesamt zeigt sich ein hochkomplexes, individualisiertes Versorgungskonzept, das sich an Genotyp, Alter, klinischem Verlauf und psychosozialen Faktoren orientiert und durch neue Modulator-Kombinationen kontinuierlich weiterentwickelt wird.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.

9 Keating C, Yonker LM, Vermeulen F, Prais D, Linnemann RW, Trimble A et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2025; 13(3):256–71. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00411-9.

10 Hoppe JE, Kasi AS, Pittman JE, Jensen R, Thia LP, Robinson P et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor for children aged 6–11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2025; 13(3): 244–55. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00407-7.

PD Dr. med. Michael Barker
Senatsverwaltung für Wissenschaft, Gesundheit und Pflege, Berlin