

## Zystische Fibrose: geschlechtsspezifische Wirkungsweise von Ivacaftor untersucht

Secunda KE et al. Females with Cystic Fibrosis Demonstrate a Differential Response Profile to Ivacaftor Compared to Males. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1845LE>

**Weibliche Patienten mit einer zystischen Fibrose sind gegenüber männlichen Patienten nach wie vor durch ein schlechteres Outcome gekennzeichnet. Möglicherweise spielt hier der Einfluss von Östrogen auf Entzündungen, Infektionen und/oder den Eisen-transport eine Rolle. K. E. Secunda et al. haben nun untersucht, inwieweit weibliche Patienten mit zystischer Fibrose genauso gut auf den CFTR-Modulator Ivacaftor ansprechen wie männliche Patienten.**

Die Autoren nutzten Daten der GOAL-Studie. In diese eingeschlossen waren Patienten mit einem Mindestalter von 6 Jahren, die mindestens 1 G551D-Mutation aufwiesen. Diese unterzogen sich einer Therapie mit Ivacaftor. Bei den weiblichen und männlichen Studienteilnehmern wurden unter anderem Unterschiede in Bezug auf den Chloridgehalt im Schweiß und die Rate einer pulmonalen Exazerbation („Pulmonary Exacerbation“, PEx) ermittelt.

### Ergebnisse

Daten von 144 Patienten fanden Berücksichtigung. Der Anteil weiblicher Studienteilnehmer betrug 46%, das Durchschnittsalter belief sich auf 21,1 Jahre. Jeweils 49,3 und 41,6% der weiblichen und männlichen Studienteilnehmer waren zwischen 6 und 17 Jahre alt. Im Vergleich zu den männlichen Patienten wiesen Patientinnen zu Studienbeginn ein geringeres Gewicht auf (48,9 vs. 59,1 kg;  $p = 0,001$ ), zudem war bei diesen die Rate einer PEx vor Studienaufnahme tendenziell höher (1,7 vs. 1,1 PEx pro Jahr;  $p = 0,064$ ). In Bezug auf Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* sowie eine Verabreichung von Antibiotika und Mukoly-

tika bestanden hingegen keine signifikanten Unterschiede. Jeweils 35,8 vs. 28,6% der weiblichen und männlichen Studienteilnehmer erlitten während der 2,25-jährigen Nachbeobachtung mindestens 1 pulmonale Verschlechterung, die intravenöse Antibiotika erforderte. Zu Studienbeginn war die Exazerbationsrate unter den Frauen höher. Bei diesen ging die PEx-Rate von 1,7 auf 0,9 PEx/Jahr zurück ( $p = 0,024$ ) und bei den männlichen Studienteilnehmern von 1,1 auf 0,8 PEx/Jahr ( $p =$  nicht signifikant). Insgesamt zeigten 46,3 vs. 27,3% der Frauen und Männer eine Reduktion der PEx-Rate infolge der Behandlung mit Ivacaftor ( $p = 0,024$ ). Unter den über 18-jährigen nahm die Chloridkonzentration im Schweiß bei den weiblichen Studienteilnehmern stärker ab als bei den männlichen Studienteilnehmern ( $-55,2$  vs.  $-44,1$  mEq/l;  $p = 0,025$ ) – im Gegensatz dazu erwies sich die Veränderung des Chloridgehaltes bei den unter 18-jährigen Patientinnen und Patienten als vergleichbar ( $-55,8$  vs.  $-53,9$  mEq/l). Es bestand eine signifikante Korrelation ( $p = 0,001$ ) zwischen dem Gewicht und der Abnahme des Chloridgehaltes im Schweiß innerhalb der Gesamtkohorte.

### FAZIT

Unter dem Einfluss von Ivacaftor war bei den weiblichen Patienten mit zystischer Fibrose im Vergleich zu den männlichen Patienten ein stärkerer Rückgang der PEx zu verzeichnen. Zudem zeigten Patientinnen eine ausgeprägtere Reduktion der Chloridkonzentration im Schweiß. Die Autoren empfehlen weitere Studien, um die geschlechtsspezifischen Langzeit-Outcomes im Zusammenhang mit Ivacaftor zu untersuchen. Ebenfalls sollte geklärt werden, ob die Beobachtungen auch auf andere CFTR-Modulatoren zutreffen.

Dr. Frank Lichert, Weilburg