

## CLEAN-PCD Studie

Zusammenfassung der Studie auf Deutsch durch PD Dr. med. Felix Ringshausen /  
September 2023

Die CLEAN-PCD Studie ist die bislang größte unter jugendlichen und erwachsenen Menschen (ab 12 Jahren) mit der seltenen Erbkrankheit PCD durchgeführte Studie und die erste multinationale Multicenterstudie, die Patientinnen und Patienten auf mehreren Kontinenten (Nordamerika und Europa) eingeschlossen hat.

Der PCD (und dem Kartagener Syndrom) liegt eine angeborene Störung des Sekrettransportes in den Atemwegen zugrunde, die mit einer übermäßigen Konzentration (Eindickung) des Sekretes einhergeht. Der Flüssigkeitsgehalt des Sekretes der Atemwege (und damit seine Zähigkeit) wird im Wesentlichen über den Gehalt an Salzen (v.a. Natrium und Chlorid und damit Wasser) reguliert, was man sich therapeutisch bei der Inhalation von Kochsalzlösungen zu nutzen macht.

Im Gegensatz zur Mukoviszidose konnte der Nutzen der Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung, auch wenn dies in Deutschland im Gegensatz zu anderen Ländern gängige Praxis ist, jedoch noch nicht durch klinische Studien belegt werden, möglicherweise auch deswegen, weil Menschen mit PCD - im Gegensatz zu Menschen mit Mukoviszidose - Salz (und infolge Wasser) relativ rasch aus den Atemwegen ins Gewebe/Blut aufnehmen können.

Vor diesem Hintergrund blockiert der Wirkstoff Idevlorid, ein Blocker des epithelialen Natriumkanals (ENaC) die Wiederaufnahme von Natrium aus dem Sekret der Atemwege, erhöht damit den Wassergehalt des Sekretes und verbessert damit dessen Zähigkeit.

Die CLEAN-PCD Studie ist eine sog. Crossover-Studie mit 4 Behandlungsgruppen, in der die Patientinnen und Patienten nach einer 4-wöchigen Inhalationsphase mit anschließender 4-wöchiger Auswaschphase die Behandlung (für weitere 4 Wochen) wechselten (Idevlorid in 4,2%iger hypertoner Kochsalzlösung > hypertone Kochsalzlösung alleine; hypertone Kochsalzlösung alleine > Idevlorid in 4,2%iger hypertoner Kochsalzlösung; Idevlorid > Placebo (=0,17%ige Kochsalzlösung); Placebo > Idevlorid). Die Patientinnen und Patienten wurden den Gruppen zufällig zugeteilt, mussten 4 Wochen vor der Studie (und in der Auswaschungsphase) auf die Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung verzichten, konnten aber ansonsten ihre Standardtherapie fortführen. Eine Untergruppe von Patientinnen und Patienten konnte im Anschluss an die letzte Inhalationsphase den für bestimmte Formen von Mukoviszidose zugelassenen CFTR-Modulator Ivacaftor in Tablettenform (und unter Fortführung der zuletzt zugeteilten Inhalation) für weitere 4 Wochen einnehmen.

In der CLEAN-PCD Studie konnte im Rahmen einer 4-wöchigen Inhalation mit dem Blocker des epithelialen Natriumkanals Idevlorid in 4,2%iger hypertoner Kochsalzlösung über einen eFlow rapid nebuliser System eine kleine, aber statistisch bedeutsame Verbesserung der Lungenfunktion durch gegenüber der alleinigen Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung gezeigt werden (FEV<sub>1</sub> +1,5%), die bei einer kleinen Untergruppe von Patientinnen und Patienten mit längerer Inhalationsdauer über 8 Wochen noch deutlicher ausfiel (+4,7% gegenüber dem Ausgangspunkt).

Die zusätzliche orale Einnahme von Ivacaftor hatte keinen nachhaltigen Effekt. Insgesamt erreichten mehr Patientinnen und Patienten unter Inhalation mit Idrevlorid in 4,2%iger hypertoner Kochsalzlösung eine Verbesserung der FEV<sub>1</sub> (64%) als unter alleiniger hypertoner Kochsalzlösung (47%), Idrevlorid alleine (47%) oder Placebo (41%).

Alles in allem wurde die Inhalation von Idrevlorid in 4,2%iger hypertoner Kochsalzlösung vergleichsweise gut vertragen.

Die CLEAN-PCD stellt in mehrerlei Hinsicht ein Meilenstein für die PCD-Forschung dar, da sie darüber hinaus die erste klinische Studie unter Menschen mit PCD ist, die einen Partner aus der pharmazeutischen Industrie involviert und damit zeigt, dass die klinische Entwicklung wirksamer Medikamente/Fertigarzneimittel aller Schwierigkeiten zum Trotz grundsätzlich möglich ist.

Darüber hinaus wendet die Studie ein völlig neuartiges medikamentöses Wirkprinzip an, das eine Verbesserung der Lungenfunktion bewirkt, was eine Voraussetzung dafür ist, dass Vorschreiten der PCD-assoziierten Lungenerkrankung aufzuhalten.

Auch wenn die CLEAN-PCD Studie nur einen kleinen von vielen weiteren notwendigen Schritten in die richtige Richtung darstellt, sollte sie im Bereich PCD forschende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler motivieren und Ihnen als Vorbild dienen, in naher Zukunft aussagekräftige klinische Studien zum Wohle von Menschen mit PCD durchzuführen.

Den Volltext der Studie in englischer Sprache gibt es bis zum 20.10.2023 kostenfrei zum Download als PDF unter: <https://authors.elsevier.com/c/1hgz87tFB1TtIQ>