

# Van overleving naar levenskwaliteit: mucoviscidose in het tijdperk van modulatoren

Corentin Stavart<sup>1,2</sup>, Sophie Gohy<sup>2,3,4,5</sup>, Silvia Berardis<sup>1,4,5</sup>

1. Afdeling Pediatrie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussel

2. Pool voor Pneumologie, kno en dermatologie (LUNS), Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), UCLouvain, Brussel

3. Afdeling Pneumologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussel

4. Referentiecentrum voor mucoviscidose, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussel

5. European Reference Network - Respiratory diseases (ERN-LUNG), Frankfurt, Duitsland



Mucoviscidose is een zeldzame genetische ziekte die veroorzaakt wordt door varianten van het CFTR-gen, dat codeert voor een ionenkanaal dat het chloortransport door het epitheel regelt. De disfunctie ervan leidt tot dehydratatie van de slijmvliezen, chronische ontsteking en multisystemische letsels, vooral in de longen en het spijsverteringsstelsel. De behandeling van mucoviscidose bleef lang beperkt tot symptoombestrijding, maar is ingrijpend veranderd met de komst van de CFTR-modulatoren. Die grijpen rechtstreeks in op het gemuteerde eiwit om de functie ervan te herstellen. Ze hebben geleid tot een sterke verbetering van de respiratoire functie, de levenskwaliteit en de overleving van de patiënten, waardoor ze ook de prognose verbeteren. Als gevolg van de langere levensverwachting veroudert de getroffen populatie, waardoor er nieuwe complicaties ontstaan of de frequentie van complicaties toeneemt. Niet alle patiënten komen echter in aanmerking voor modulatoren door de strikte toelatingscriteria in België en de genotypische variatie. Het huidige onderzoek is gericht op een meer universele aanpak, waarbij het genetische defect rechtstreeks gecorrigeerd wordt en de behandelingen beschikbaar worden voor alle getroffen patiënten.

## Een multisysteemziekte

Mucoviscidose is een **autosomaal recessieve erfelijke ziekte** die veroorzaakt wordt door mutaties in het **CFTR-gen** (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). Dat gen codeert voor een transmembraaneiwit (CFTR-kanaal) dat tot expressie gebracht wordt op de apicale pool van de epitheelcellen en waarvan de belangrijkste functie is om ionen – waaronder chloor – te transporteren door de celmembranen. Het CFTR-kanaal draagt ook bij tot het transport van bicarbonaten en moduleert de activiteit van andere kanalen, waaronder het epitheliale natriumkanaal (ENaC), waardoor het bijdraagt tot de water-zoutbalans in secreties [1].

Als het CFTR niet of minder goed werkt, wordt het ionenevenwicht verstoord, en dat leidt tot dehydratatie van de slijmvliezen, verzuring van de micro-omgeving en hyperviscositeit van de secreties. Die pathogene cascade werkt obstructie van de exocriene kanalen in de hand, verstoort de mucociliaire klaring, veroorzaakt een aanhoudende neutrofiele ontsteking en verhoogt de gevoeligheid voor bacteriële infecties [2].

nische ondervoeding. Beide aandoeningen beïnvloeden de klinische evolutie en de levensverwachting van de patiënten.

In de zweetklieren is de reabsorptie van chloor in de excretiekkanalen verstoord, waardoor de zoutconcentratie in het zweet abnormaal hoog is. Ook de lever, de galwegen, de dunne darm, de sinussen en de mannelijke voortplantingsorganen kunnen aangetast zijn. Vandaar dat mucoviscidose als een **multisysteemziekte** wordt beschouwd.

## Van genetica tot klinisch beeld

Sinds de sequencing van het CFTR-gen in 1989 zijn er meer dan 2.100 varianten geïdentificeerd. Deletie van het fenylalanine op positie 508 (F508del) komt het vaakst voor en is aanwezig bij meer dan 85% van de Belgische patiënten [3]. Die varianten kunnen goedaardig of pathogeen zijn, variabele klinische gevolgen hebben, of de betekenis ervan kan onbekend zijn. Daarom geven we vandaag de voorkeur aan de term 'varianten' in plaats van 'mutaties', want die geeft beter de genetische diversiteit weer, zonder dat dat noodzakelijk met ziekte gepaard gaat.

een adequate activering via fosforylering [5]. Als er tijdens die stappen een fout gebeurt, wordt het verkeerd gevormde eiwit herkend en afgebroken door het proteasoom, een fysiologisch mechanisme voor kwaliteitscontrole [6]. Nadat het eiwit opgenomen is in de apicale membraan, bedraagt de halfwaardetijd naar schatting enkele uren, met een fysiologische dynamische recycling [5] (**Figuur 1**).

Afhankelijk van de klasse van de variant kan het CFTR nog gedeeltelijk werken of helemaal niet meer. In het laatste geval gaat het over varianten met minimale functie (**Tabel 1**). De mate van residuele functie heeft een rechtstreeks effect op de klinische ernst van de aandoening [7]. Bepaalde weefsels zijn met name in de loop van de embryonale ontwikkeling bijzonder gevoelig voor een lage CFTR-activiteit [8]. Ook de klasse van de variant bepaalt de reactie op CFTR-modulatoren. Voor een aanpak op maat van de patiënt is het nu dus van cruciaal belang om diens genetische profiel te kennen.

## Veranderende epidemiologie

Toen mucoviscidose voor het eerst werd beschreven in 1938, was het een kinderziekte met een gemiddelde levensverwachting van 6 maanden [9]. Tientallen jaren berustte de behandeling in de eerste plaats op symptoomverlichting, met als doel de respiratoire en gastro-intestinale complicaties te beperken. **In veel landen is de levensverwachting ondertussen hoger dan vijftig jaar**, en dat is te danken aan het opzetten van een neonatale screening, de vooruitgang in de gespecialiseerde multidisciplinaire zorg en meer recentelijk ook de introductie van de CFTR-modulatoren. Dat zijn de allereerste 'fundamentele' behandelingen die rechtstreeks ingrijpen op de structurele of functionele afwijkingen van het CFTR-eiwit [10].

**Tabel 1 ▼**  
**Klassen van CFTR-varianten.**

| Klasse |          | Type afwijkingen               |                   | Residuele functie |
|--------|----------|--------------------------------|-------------------|-------------------|
| I      | Ia<br>Ib | Ø Synthese                     | Ø mRNA<br>Ø Eiwit | Nee               |
| II     |          | Ø Rijping                      |                   | Nee               |
| III    |          | Ø Activering                   |                   | Nee               |
| IV     |          | Conductie ↓                    |                   | Ja                |
| V      |          | Splicingdefect<br>Kwantiteit ↓ |                   | Ja                |
| VI     |          | Stabiliteit ↓<br>Recyclage ↑   |                   | Ja                |

Dat leidt tot **longletsels** in de vorm van een chronische suppuratieve bronchitis, die evolueert naar onomkeerbare structurele letsels (bronchiëctasie) en, op termijn, naar respiratoire insufficiëntie. Bij ongeveer 85% van de patiënten is ook de exocriene pancreas aangetast, wat leidt tot malabsorptie, tekorten aan vetoplosbare vitamines en chro-

De varianten van het CFTR-gen worden onderverdeeld in zes klassen (**Tabel 1**), afhankelijk van hun effect op de synthese, de rijping, de werking of de stabiliteit van het CFTR-eiwit [4]. De biosynthese van een functioneel CFTR-eiwit vereist immers een correcte vouwing, glycosylatiestappen en een precies intracellulair transport, evenals

Die evolutie brengt nieuwe klinische uitdagingen met zich mee (**Figuur 2**). Door de veroudering van de getroffen populatie ontstaan er **nieuwe complicaties of neemt de frequentie van de complicaties toe**. Hierbij moeten we denken aan osteoporose, hypertensie, cardiovasculaire ziekten of een

stijging van het risico op kanker van het maag-darmstelsel. We moeten nu bij alle patiënten stilstaan bij kwesties als vruchtbaarheid, kinderwens en de menopauze, en hen een specifieke begeleiding bieden.

De verbetering van de voedingstoestand en de metabole effecten van de CFTR-modulatoren hebben overigens ook bijgedragen tot complicaties zoals obesitas, metabool syndroom of de toename van de incidentie van diabetes. Daar komen nog de bijwerkingen bij van bepaalde chronische behandelingen, zoals de antibiotica die gebruikt worden om de exacerbaties te behandelen en die de nierfunctie, de leverfunctie of het gehoor kunnen aantasten [10,11].

**Dankzij de introductie van de CFTR-modulatoren, de eerste 'fundamentele' behandelingen die rechtstreeks ingrijpen op de structurele of functionele afwijkingen van het CFTR-eiwit, is de levensverwachting in veel landen nu hoger dan vijftig jaar.**

Gezien de veroudering van de populatie en de langetermijneffecten van de (nieuwe) behandelingen, moeten we bij de follow-up aandacht hebben voor comorbiditeit, de voedingstoestand (risico op obesitas of ondervoeding) en vooral ook voor de psychische gezondheid.

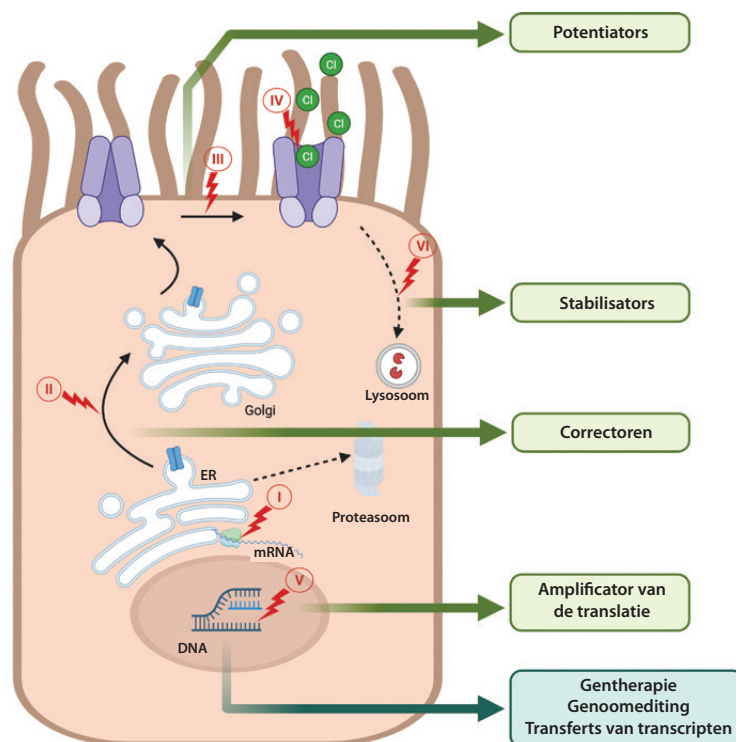
## CFTR-modulatoren

De CFTR-modulatoren worden onderverdeeld in vijf groepen op basis van hun werkingsmechanisme: potentiators, correctors, amplificators, stabilisators en translators (Figuur 1). Tot op heden zijn alleen de potentiators en de correctors beschikbaar in de klinische praktijk.

De **potentiators** verhogen de kans dat het CFTR-kanaal in het apicale membraan zich opent door de regulatie ervan te verbeteren. De **correctors** bevorderen de opvouwing en

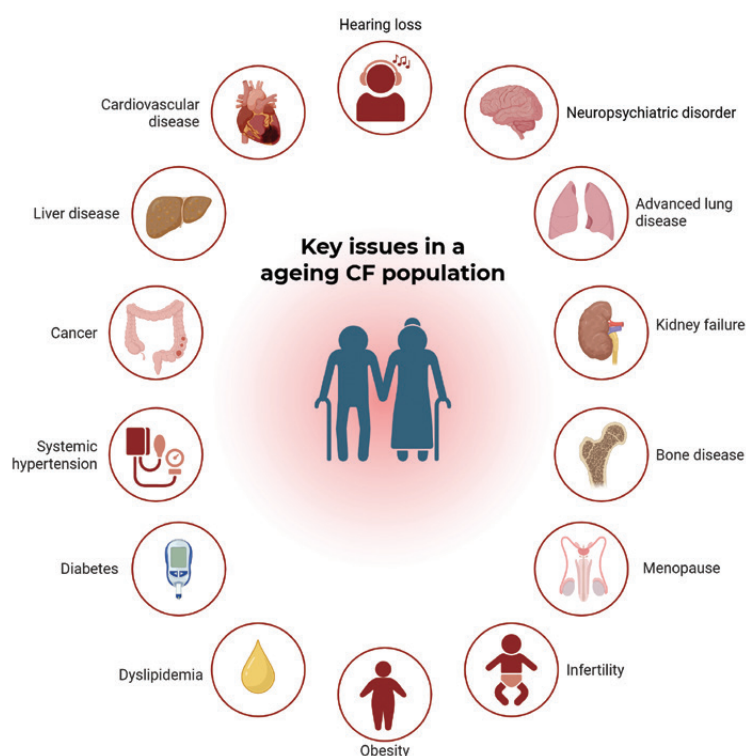
**Figuur 1 ▼**

**Disfunctie van het CFTR: classificatie van de mutaties en behandelingsstrategieën.**



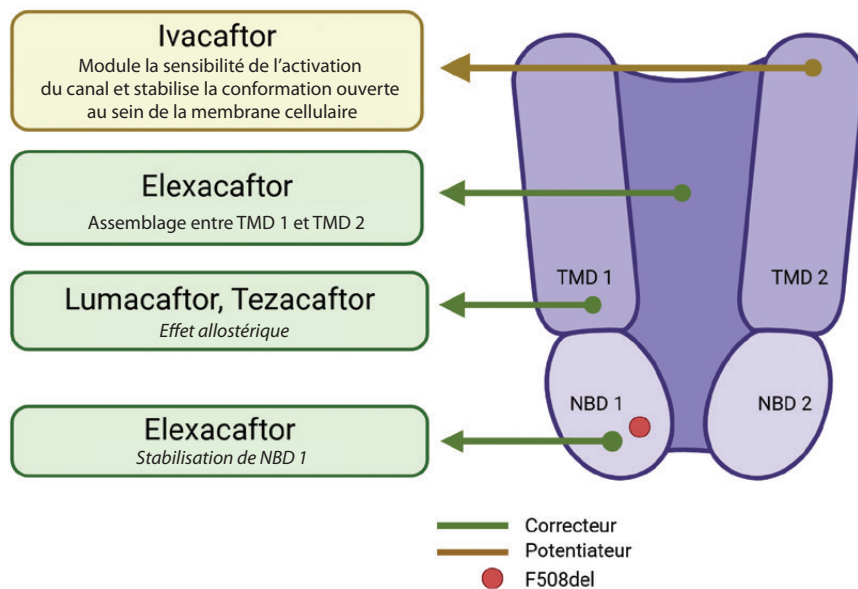
**Figuur 2 ▼**

**Klinische impact van de veroudering van de getroffen populatie en van de CFTR-modulatoren.**



**Figuur 3 ▼**

Bindingssites op het CFTR-kanaal van de verschillende modulatoren die beschikbaar zijn in de klinische praktijk.



het intracellulaire transport van het eiwit, waardoor het tot expressie gebracht kan worden op de membraan. Er bestaan meerdere types van correctors, die zich aan verschillende sites van het CFTR-eiwit binden (12) en ingrijpen op verschillende niveaus van het rijpingsproces (**Figuur 3**). Hun synergetisch effect leidt tot een meer volledige en werkzame correctie (12), vooral omdat het eiwit daardoor beter aan het proteasoom kan ontsnappen.

Om een optimaal resultaat te bereiken worden die modulatoren meestal gecombineerd. Er zijn vandaag meerdere combinatiebehandelingen beschikbaar, met specifieke

terugbetalingscriteria, afhankelijk van het genotype van de patiënt (**Tabel 2**). De tritherapie elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) is momenteel de standaardbehandeling. Sinds februari 2025 wordt die in België terugbetaald voor kinderen vanaf 2 jaar, en er lopen studies om die leeftijdsgrens nog te verlagen (ClinicalTrials.gov: NCT05882357, NCT02725567).

De vaakst voorkomende **bijwerkingen** met CFTR-modulatoren zijn de talrijke geneesmiddeleninteracties, maag-darmstoornissen (diarree, buikpijn), verhoging van de transaminasen, huiduitslag, hoofdpijn, hypertensie en neuropsychologische stoornis-

sen (slapeloosheid, concentratiestoornissen, angst, depressie) (2).

De recente studies bevestigen de **spectaculaire en duurzame klinische voordelen** die met de eerste tests waargenomen werden (13,14): een significante verbetering van de respiratoire functie, een afname van het aantal exacerbaties van longsymptomen, gewichtstoename, betere levenskwaliteit en een afname van het aantal ziekenhuisopnamen. Bij sommige zuigelingen die erg vroeg werden behandeld, is ook een gedeeltelijk herstel van de pancreasfunctie beschreven (15). Er zijn evenwel nog vragen over het gebruik van die verbindingen tijdens de zwangerschap, zowel over hun veiligheid voor moeder en foetus als over hun mogelijke invloed op neonatale screening. Een vroege behandeling in utero zou het resultaat van die screening immers kunnen vertekenen. Daarnaast gebeurt er onderzoek naar hun mogelijke effect op de embryonale ontwikkeling van de pancreas of de preventie van meconiumileus bij foetussen met de aandoening.

## Vooruitzichten

Ondanks de grote vooruitgang die geboekt is dankzij de CFTR-modulatoren, **komen**

**Tabel 2 ▼**

Modulatoren en terugbetalingscriteria in België.

| Modulator                                        | Toegelaten genotype             | Minimale leeftijd |
|--------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| Kalydeco®<br>Ivacaftor                           | Variant type III§               | 4 maanden         |
| Orkambi®<br>Lumacaftor + Ivacaftor               | F508del/F508del                 | 2 jaar            |
| Symkevi®<br>Tezacaftor + Ivacaftor               | F508del/F508del<br>F508del/FR§§ | 6 jaar            |
| Kaftrio®<br>Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor | F508del/-                       | 2 jaar            |

§ Lijst van 9 'gating'-mutaties.

§§ Lijst van 14 mutaties met residuele functie. RF: residuele functie.

sommige patiënten door hun genotype niet in aanmerking voor de behandelingen. Zo kunnen patiënten die geen drager zijn van de F508del-mutatie momenteel niet behandeld worden met ETI. In Frankrijk hebben dergelijke patiënten die behandeling gekregen via 'compassionate use'-programma's. De resultaten daarvan waren bemoedigend: bij meer dan 50% werd een gunstige klinische respons waargenomen [16].

Er zijn verschillende onderzoeken aan te gang om meer patiënten toegang te kunnen bieden tot die behandelingen.

Zo worden er **nieuwe generaties van modulatoren** ontwikkeld, zoals deutivacaftor, een afgeleide van ivacaftor met een betere metabole stabiliteit. Die eigenschap vermindert het risico op geneesmiddeleninteracties, zodat de indicatie mogelijk uitgebreid kan worden naar patiënten met leverinsufficiëntie. Als ze samen met twee correctors toegediend worden, wordt één enkele inname per dag mogelijk [17]. Daarnaast gebeurt er onderzoek naar nieuwe types van modulatoren: de **amplificators**, die de hoeveelheid beschikbaar mRNA voor CFTR verhogen, de **stabilisators**, die de halfwaardetijd van het CFTR-eiwit in de apicale membraan verlengen door de vroegtijdige recyclage ervan te beperken, en de **translators**, die de voortijdige stopcodons van non-sensmutaties van klasse Ib omzeilen.

## Take-home messages

- De revolutionaire tritherapie met CFTR-modulatoren (ETI) verbetert significant de respiratoire functie, de levenskwaliteit en de levensverwachting van patiënten met mucoviscidose. Daardoor veroudert de getroffen populatie geleidelijk en maken nieuwe complicaties hun opwachting.
- Die drie verbindingen binden zich op verschillende sites van het disfunctionele eiwit, wat de kans op opening en rijping van het CFTR-kanaal verhoogt.
- Helaas komen bepaalde patiënten niet in aanmerking voor de behandeling of hebben ze geen geschikt genotype, en dat maakt verder onderzoek naar nieuwe behandelingen nodig.

Daarnaast gebeurt er onderzoek naar andere soorten behandelingen. **Gentherapie** heeft als doel een functionele kopie van het CFTR-gen te introduceren, terwijl genome-editing de mutaties rechtstreeks corrigeert. Bij een transfert van het transcript wordt er boodschapper-RNA in de cellen gebracht dat codeert voor een functioneel CFTR-eiwit. Sommige onderzoekers richten zich trouwens specifiek op alternatieve ionenkanalen (ENaC, CaCC) om het ionenverwicht in de epitheelcellen te herstellen.

Het zou kunnen dat CFTR-modulatoren niet alleen toegepast kunnen worden voor mucoviscidose, maar ook voor andere aandoeningen met een verworven CFTR-disfunctie, zoals bepaalde vormen van **pancreatitis**, of

**chronisch obstructief longlijden** [18,19]. Door hun anti-inflammatoire werking, hun effect op het ionentransport en hun werking op het microbiom zijn het interessante kandidaten in die contexten.

Op termijn kunnen die gerichte behandelingen de belasting van de symptomatische behandelingen significant verlagen, wat de levenskwaliteit van de patiënten nog verder kan verbeteren [20]. De extreem hoge kostprijs van de modulatoren vormt evenwel een grote uitdaging voor de beschikbaarheid ervan. Als we willen dat alle patiënten toegang krijgen tot de nieuwe behandelingen, zullen we strategieën moeten uitdenken om de prijs ervan te verlagen, of generische alternatieven moeten ontwikkelen.

## Referenties

1. Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(1):93-115.
2. Grasemann H, Ratjen F. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2023;389(18):1693-1707.
3. Wanyama S, Van Humbeek N, Daneau G, et al. Annual Report Belgian Cystic Fibrosis Registry (BCFR-2022). *Sciensano.be*:2025.
4. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir Med*. 2016;4(8):e37-e38.
5. Pranke IM, Sermet-Gaudelus I. Biosynthesis of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014;52:26-38.
6. Amaral MD. CFTR and chaperones: processing and degradation. *J Mol Neurosci*. 2004;23(1-2):41-48.
7. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2003;361(9370):1671-1676.
8. Rave-Harel N, Kerem E, Nissim-Rafinia M, et al. The molecular basis of partial penetrance of splicing mutations in cystic fibrosis. *Am J Hum Genet*. 1997;60(1):87-94.
9. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(5):475-482.
10. Burgel PR, Burnet E, Regard L, Martin C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: The Implications for Adult Care. *Chest*. 2023;163(1):89-99.
11. Sullivan LJ, Mingora CM, Flume PA. The Aging Patient with Cystic Fibrosis. *Drugs Aging*. 2025;42(6):513-525.
12. Fiedorczuk K, Chen J. Molecular structures reveal synergistic rescue of Δ508 CFTR by Trikafta modulators. *Science*. 2022;378(6617):284-290.
13. Tümmler B, Pallenberg ST, Dittrich AM, et al. Progress of personalized medicine of cystic fibrosis in the times of efficient CFTR modulators. *Mol Cell Pediatr*. 2025;12(1):6.
14. Daines CL, Polineni D, Tullis E, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Adults and Adolescents with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele: A Phase 3, Open-Label Extension Study. *Am J Respir Crit Care Med*. Published online April 10, 2025.
15. McKay IR, Ooi CY. The Exocrine Pancreas in Cystic Fibrosis in the Era of CFTR Modulation: A Mini Review. *Front Pediatr*. 2022;10:914790.
16. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, et al. The expanded French compassionate programme for elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use in people with cystic fibrosis without a F508del CFTR variant: a real-world study. *Lancet Respir Med*. 2024;12(11):e70.
17. Hoppe JE, Kasi AS, Pittman JE, 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):e19.
18. Regard L, Burgel PR. CFTR Modulators for the Treatment of COPD: The Jury Is Still Out! *Am J Respir Crit Care Med*. Published online November 5, 2024.
19. Jiang J, Waidyaratne G, Mussad S, et al. Prevalence of CFTR Pathogenic Variants in Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2025;16(7):e00846.
20. Mayer-Hamblett N, Ratjen F, Russell R, et al. Discontinuation versus continuation of hypertonic saline or dornase alfa in modulator treated people with cystic fibrosis (SIMPLIFY): results from two parallel, multicentre, open-label, randomised, controlled, non-inferiority trials. *Lancet Respir Med*. 2023;11(4):329-40.