

Hämophilie B

Erste Gentherapie

Etranacogen dezaparvovec (Handelsname: Hemgenix®) von CSL Behring ist die erste zugelassene Gentherapie bei Hämophilie B.

Etwa zwei Drittel der 900 Menschen mit Hämophilie B in Deutschland leiden unter einer mittelschweren oder schweren Form der Erkrankung, bei der die Aktivität des Gerinnungsfaktors IX (FIX) als Folge eines monogenetisch X-chromosomal vererbten Defekts im Faktor-IX-Gen reduziert ist. In der Regel sind die Betroffenen auf eine lebenslange prophylaktische Substitution mit Faktor IX angewiesen [1, 2].

Einmalige intravenöse Infusion

Hier setzt die Gentherapie mit Hemgenix® an. Etranacogen dezaparvovec wird einmalig als intravenöse Infusion verabreicht und besteht aus einer Codon-optimierten DNA-Sequenz des menschlichen Gerinnungsfaktors IX (hFIXco-Padua), die durch den leberspezifischen Promotor LP1 kontrolliert wird. Als Vektor wird das rekombinante, nicht replizierende Virus AAV5 genutzt. Der Wirkstoff wurde im Februar 2023 in der EU zugelassen und ist seit Mai 2023 auf dem deutschen Markt verfügbar.

Zulassungsrelevant waren die positiven Ergebnisse von HOPE-B, einer offenen Phase-III-Studie (54 männliche Hämophilie-B-Patienten, FIX-Aktivität $\leq 2\%$) [3]. Die Mehrheit der Teilnehmer erreichte den Definitionsbereich einer milden Hämophilie, teilweise sogar Normalwerte. 94,4% der Patienten benötigten bis Monat 36 der Nachbeobachtungsphase keine zusätzliche Prophylaxe.

Philipp Grätzler von Grätz

1. Miesbach W et al. *Hämostaseologie*. 2023;43:196–207

2. Peyvandi F et al. *Haematologica*. 2020;105:2038–43

3. Pipe SW et al. *N Engl J Med*. 2023; 388(8):706–18



Gegen Hitzewallungen in den Wechseljahren

Hormonfreie Behandlung

Fezolinetant (Veoza™) von Astellas Pharma ist eine nicht hormonelle Therapieoption bei vasomotorischen Symptomen (VMS) in der Menopause.

Bis zu 80% aller Frauen berichten während der Wechseljahre über VMS, also Hitzewallungen und Nachtschweiß. Da Hormontherapien häufig Nebenwirkungen zeigen, wird seit langem nach nicht hormonellen Behandlungsalternativen gesucht. Eine solche steht seit Februar 2024 mit Fezolinetant (Veoza™) für Frauen mit moderaten bis schweren menopauseassoziierten VMS zur Verfügung. Der Antagonist des Neurokinin-3-Rezeptors wirkt im Thermoregulationszentrum des Hypothalamus und blockiert hier einen Signalweg, der VMS auslöst.

Fezolinetant wurde in zwölfwöchigen, placebokontrollierten Phase-III-Dop-

pelblindstudien SKYLIGHT 1 und 2 untersucht [1, 2], in der an VMS leidende Teilnehmerinnen (n = 1.022) randomisiert einmal täglich eine orale Therapie mit Fezolinetant oder Placebo erhielten. Daran schloss sich eine 40-wöchige Verlängerung an, in der die Patientinnen der Placeboarme in einen der beiden Verumarme randomisiert wurden.

Signifikante Symptomreduktion

Unter Fezolinetant verringerte sich die VMS-Frequenz bis Woche 12 im Mittel um 62,8%, unter Placebo um 40,2% (p < 0,001). Die VMS-Reduktion hielt über die gesamte Dauer der Verlängerungsphase an. Auch der Schweregrad der VMS verringerte sich signifikant. *Dr. Silke Wedekind*

1. Lederman S et al. *Lancet* 2023;401:1091–102

2. Johnson KA et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108:1981–97

Therapie der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie

Zielgerichtet gegen HOCM

Mit Mavacamten (Camzyos®) von Bristol Myers Squibb steht seit Juli 2023 erstmals eine Therapie der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) zur Verfügung, die zielgerichtet an der Pathophysiologie ansetzt.

Die HOCM ist durch eine chronisch fortschreitende Myokardhypertrophie gekennzeichnet, die zu einer Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt führt. Es kommt zur diastolischen Dysfunktion mit Störung von Relaxation und Compliance. Ursache ist eine Fehlfunktion der Sarkomere mit übermäßiger Bildung von Aktin-Myosin-Querbrücken.

Mit dem kardialen Myosin-Inhibitor Mavacamten (Camzyos®) steht jetzt eine medikamentöse Therapie zur Verfügung, die gezielt in den Krankheitsmechanismus eingreift, indem sie die übermäßige Bildung von Myosin-Aktin-Querbrü-

ckenverbindungen unterbindet. Mavacamten wird angewendet bei Erwachsenen zur Therapie der symptomatischen HOCM in den NYHA-Klassen II bis III.

Verbesserung kardialer Messgrößen

Basis für die EU-Zulassung waren die Phase-III-Studien EXPLORER-HCM [1] und VALOR-HCM [2]. Erstere zeigte unter Mavacamten Verbesserungen der Leistungsfähigkeit, der Symptome und des Gesundheitsstatus der Teilnehmer sowie eine Verringerung der Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt.

In VALOR-HCM verbesserten sich bei HOCM-Patienten unter Mavacamten die wichtigsten kardialen Messgrößen, wodurch septale Reduktionstherapien im Vergleich zu Placebo signifikant verringert wurden. *Dr. Kirsten Westphal*

1. Olivetto I et al. *Lancet*. 2020;396:759–69

2. Desai MY et al. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:95–108