



Givlaari® – einzige Therapie bei akuter hepatischer Porphyrie

RNA-Interferenz-Therapeutikum

Givosiran (Givlaari®) von Alnylam ist in Deutschland seit April 2020 zur Behandlung der akuten hepatischen Porphyrie (AHP) verfügbar. AHP ist eine seltene, genetisch bedingte Stoffwechselerkrankung, die mit einem Enzymdefekt assoziiert ist. In der Folge kommt es zu einer Ansammlung toxischer Mengen an Zwischenprodukten der Häm-Biosynthese im Körper. Dies zieht Attacken mit starken Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie epileptischen Anfällen nach sich. Da es während der Attacken zu Lähmungen und zum Atemstillstand

kommen kann, können die Schübe potenziell lebensbedrohlich sein.

Givosiran ist mit 2,5 mg/kg Körpergewicht für die Dauertherapie vorgesehen und wird einmal monatlich s.c. verabreicht. Das Medikament ist ein Vertreter der neuartigen RNA-Interferenz(RNAi)-Therapeutika, wobei es sich um eine kurze Doppelstrang-RNA (small interfering Ribonucleic Acid; siRNA) handelt.

Die Zulassung von Givosiran beruht auf den Daten der doppelblinden, placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie ENVISION mit 94 Studienteil-

nehmern. Unter der Therapie reduzierte sich die mittlere Rate an Attacken bei den 89 Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie (AIP), dem häufigsten AHP-Typ, nach sechs Monaten im Vergleich zu Placebo signifikant um 74%. Die Hälfte der mit Givosiran behandelten AIP-Patienten blieben in dieser Zeit frei von Attacken, im Vergleich zu 16% der Probanden des Placeboarms. Die Patienten berichteten außerdem über weniger Schmerzen, einen geringeren Hämingebrauch und höhere Lebensqualität.

Dr. Silke Wedekind

Kaftrio® – Dreifachkombi bei Cystischer Fibrose

CFTR-Modulator

Die autosomal-rezessiv vererbte Multiorganerkrankung Cystische Fibrose (CF) zeichnet sich durch eine zähe Schleimproduktion aus, der die Atemwege belegt und die Funktion verschiedener Drüsen stört. Ursächlich sind bestimmte Mutationen im Gen des Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), wobei die F508del-Mutation am häufigsten auftritt. Folge dieser Mutation ist eine zu geringe Aktivität sowie eine reduzierte Menge des CFTR-Proteins an der Zelloberfläche.

Mit CFTR-Modulatoren lässt sich die Gesamtkomplexaktivität des CFTR-Proteins erhöhen.

Sie ergänzen die Basistherapie bei CF mit regelmäßigen Inhalationen, Einnahme von Verdauungsenzymen und bei Bedarf von Antibiotika.

Die Triple-Therapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX; Kaftrio®) von Vertex ist zugelassen für alle CF-Patienten ab 12 Jahren und mindestens einer F508del-Mutation. Die empfohlene Dosis beträgt zwei Tabletten der Dreifachkombination morgens und eine Tablette IVA 150 mg (Kalydeco®) abends.

Die Zulassung für die Dreifachkombination plus IVA beruht auf drei Phase-III-Studien, in denen u. a. eine signifikante

Verbesserung der Lungenfunktion sowie eine Reduktion der akuten Exazerbationsrate nachgewiesen wurde. Beispielsweise wurde bei 107 Patienten mit zwei F508del-Mutationen die Therapie mit IVA/TEZ/ELX plus IVA mit dem aktiven Komparator IVA/TEZ plus IVA verglichen. In der Gruppe der Triple-Therapie plus IVA verbesserte sich die Lungenfunktion gegenüber der Kontrollgruppe um 10% ($p < 0,001$). Es kam zudem zur Abnahme der Schweißchlorid-Konzentration sowie zur Verbesserung der lungenfunktionsbezogenen Lebensqualität.

Dr. Thomas Meißner