

## Kausaler Therapieansatz bei angeborener Hypophosphatämie

— Die angeborene X-chromosomale Hypophosphatämie (XLH) gehört zu den seltenen Erkrankungen und geht bei Kindern und Jugendlichen mit vielfältigen Knochendefekten einher. Typische Symptome sind Wachstumsverzögerung und Rachitis, Knochenschmerzen, vor allem unter körperlicher Belastung, aufgetriebene Epiphysenfugen, ein auffälliges Gangbild („Watschelang“) sowie O- oder X-Beine. Ursache der XLH ist ein Defekt im PHEX-Gen, der dominant vererbt wird oder durch spontane Mutation entsteht. Die Genveränderung führt zu einer bis zu zehnfachen Überexpression des im Blut zirkulierenden FGF23. Die Folgen: gesteigerte renale Phosphatausscheidung, erniedrigte Serumphosphatwerte und Hemmung der Vitamin-D-Aktivierung.

Mit dem rekombinanten humanen monoklonalen IgG1-Antikörper Burosumab (Crysvita®) von Kyowa Kirin, der seit April 2018 in Deutschland erhältlich ist, kann jetzt erstmals auf kausale Weise in die Pathogenese

der Erkrankung eingegriffen werden. Das subkutan anzuwendende Präparat ist zur Behandlung von Kindern ab einem Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit XLH und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung zugelassen.

In zwei Studien bei Patienten bis 12 Jahren konnten mit Burosumab-Injektionen alle 2 Wochen der renale Phosphatverlust verhindert und eine normale Phosphatreabsorption wiederhergestellt werden. Anhand zweier Rachitis-Schweregrad-Indizes und radiologischer Bewertungsverfahren konnte eine signifikante Verbesserung der Knochenmineralisation objektiviert werden. In einer weiteren Phase-II-Studie über 40 Wochen wurden diese Ergebnisse bei 13 Kindern mit XLH im Alter von 1–4 Jahren bestätigt. Bei allen Patienten kam es unter Burosumab-Applikationen alle 2 Wochen zu einem deutlichen Ausheilen der zuvor bestandenen Rachitis. Die Sicherheit der Antikörpertherapie wurde in beiden Studien als gut bewertet. *rf*

## Antisense-Oligonukleotid zur Therapie der spinalen Muskelatrophie

— Die spinale Muskelatrophie (SMA) zählt mit einer Häufigkeit von 1 : 10.000 bei Neugeborenen zu den seltenen Erkrankungen. In Deutschland leben schätzungsweise 1.500 Menschen mit SMA. Gleichzeitig ist sie eine der häufigsten genetisch bedingten Todesursachen. In 95% der Fälle liegen der SMA Mutationen (Deletion des SMN1-Gens und Defekt des SMN2-Gens) auf Chromosom 5 zugrunde, die zu einem Mangel an dem für Motoneuronen lebenswichtigen Protein SMN („survival of motor neuron“) führen. Die Folge ist eine progrediente Degeneration von Motoneuronen im Rückenmark und Hirnstamm sowie eine schwere Muskelatrophie.

Die Erkrankung manifestiert sich häufig in den ersten 6 Lebensmonaten (infantile SMA). In der Regel lernen die betroffenen Kinder nie, selbstständig zu sitzen, und sterben ohne Therapie noch vor ihrem 2. Geburtstag. Die Symptomatik der später

einsetzenden SMA (later-onset SMA) ist zwar weniger schwer ausgeprägt, allerdings können bereits erworbene motorische Meilensteine wie Heben des Kopfes, Stehen oder Gehen aufgrund der Progredienz der Erkrankung wieder verlorengehen.

Mit der EU-Zulassung von Nusinersen (Spinraza®) von Biogen ist erstmals eine kausale Therapie der 5q-assoziierten SMA möglich geworden. Nusinersen ist ein Antisense-Oligonukleotid, das den Spleißvorgang der prä-mRNA von SMN2 so modifiziert, dass vermehrt mRNA für funktionsfähiges SMN2-Protein entsteht und die Produktion von SMN-Protein gesteigert wird. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat Nusinersen, das seit Juli 2017 in Deutschland erhältlich ist, einen „erheblichen“ Zusatznutzen für die infantile SMA (Typ I) attestiert. Das Arzneimittel wird intrathekal per Lumbalpunktion in den Liquorraum des Wirbelkanals injiziert. *aam*

## Galenus-Preis 2018



Mit dem von der Springer Medizin Verlag GmbH gestifteten Galenus-von-Pergamon-Preis werden jedes Jahr herausragende Arzneimittelinnovationen gewürdigt. In diesem Jahr sind 13 Bewerbungen eingegangen, darunter auch drei für pädiatrische Patienten relevante Arzneimittel, die wir Ihnen auf dieser Seite vorstellen. Die Preisverleihung findet am 18. Oktober 2018 im Rahmen eines Festaktes in Berlin statt.

## Effektive Blutungsprophylaxe bei Hämophilie

Emicizumab (Hemlibra®), von Roche und Chugai gemeinsam entwickelt, ist nach mehr als 20 Jahren die erste medikamentöse Therapieoption für Patienten mit Hämophilie und Hemmkörpern gegen Faktor VIII. Der bispezifische monoklonale Antikörper ist für die Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A und Faktor-VIII-Hemmkörpern zugelassen. Er wird in Deutschland seit Februar 2018 vertrieben. Die einmal wöchentliche subkutane Applikation stellt im Vergleich zur Therapie mit einem Bypass-Medikament eine starke Vereinfachung des Therapieregimes dar. Die Wirksamkeit wurde in den beiden zulassungsrelevanten Phase-III-Studien bei Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörperbildung im Alter von mindestens 12 Jahren (HAVEN 1) und unter 12 Jahren (HAVEN 2) belegt. Die Ergebnisse einer Interimsanalyse der HAVEN-2-Studie deuten darauf hin, dass Kinder unter 12 Jahren mit Hämophilie A und Hemmkörpern sogar noch stärker von der neuen prophylaktischen Therapie profitieren. Dort traten bei 87% der Kinder keine behandlungsbedürftigen Blutungen auf. Bei den Patienten, die zuvor Bypass-Medikamente erhalten hatten, nahm die Zahl der behandelten Blutungen um 99% ab. Somit ermöglicht die prophylaktische Behandlung mit Emicizumab einen effektiven Schutz vor Blutungsereignissen. *aam*