

# Neue Therapieoptionen in der Behandlung der Hämophilie

## Nicht-Faktor-basierte Therapie und Gentherapie

### Zusammenfassung

Die Hämophilie ist eine angeborene x-chromosomal vererbte Blutungsneigung mit einer Prävalenz von 1:10.000 (Hämophilie A) bis 1:30.000 (Hämophilie B), die mit einer prophylaktischen oder bedarfsweisen intravenösen Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors behandelt wird. Verschiedene Techniken zur Verlängerung der Wirkdauer führten bei kürzlich zugelassenen Gerinnungsfaktorpräparaten dazu, dass insbesondere bei Hämophilie B der Gerinnungsfaktor deutlich seltener appliziert werden muss. In dem vorliegenden Artikel werden die bisherigen Fortschritte in der Therapie sowie neue Therapiemöglichkeiten der Hämophilie vorgestellt, die nicht weiter auf dem Ersatz des fehlenden Gerinnungsfaktors, sondern auf einem erweiterten Verständnis der Gerinnungsabläufe beruhen und die Limitationen der bisherigen Therapie überwinden. Die Nicht-Faktor-basierte Therapien werden subkutan appliziert und verfügen über eine längere Halbwertszeit, was einen größeren Schutz vor Blutungen bietet. Das Ziel der Gentherapie ist es, die regelmäßig durchzuführende Therapie durch eine einmalige Infusion zu ersetzen und dadurch dauerhaft eine Reduktion der Blutungsereignisse zu erzielen.

### Summary

Haemophilia is a congenital, x-chromosomal recessive bleeding disorder with a prevalence of 1:10,000 (haemophilia A) to 1:30,000 (haemophilia B) and is treated with prophylactic or on demand intravenous replacement of the missing coagulation factor. Various techniques to prolong the duration of action have led to a significant reduction in the need to administer the coagulation factor, especially in haemophilia B. This article presents the progress made so far in treatment of haemophilia as well as new treatment options for haemophilia which are no longer based on the replacement of the missing coagulation factor, but on an extended understanding of coagulation and can overcome the limitations of the previous therapy. In addition to subcutaneous injection, they have a longer half-life and are more effective in preventing bleeding. Finally, gene therapy of haemophilia aims to replace the regular therapy with a single infusion in order to achieve a permanent reduction in bleeding events.

## EINLEITUNG

Hämophilie ist eine Erbkrankheit, die vorwiegend bei Männern auftritt. Bei den Betroffenen gerinnt das Blut nicht oder sehr langsam. Auch spontan und ohne Verletzung können starke und schmerzhaftes Blutungen – oft in die großen Gelenke – auftreten mit nachfolgender Gelenkschädigung. Ursache ist ein x-chromosomaler Gendefekt, der bei Frauen meist durch das zweite, nicht betroffene x-Chromosom kompensiert wird, weshalb Frauen meist nur als Überträgerinnen der Hämophilie (Konduktorinnen) auftreten.

Es gibt zwei Formen der Hämophilie: Bei der Hämophilie A fehlt der Gerinnungsfaktor VIII (FVIII), bei der Hämophilie B der Gerinnungsfaktor IX (FIX). Einer von 10.000 Menschen weltweit leidet an Hämophilie A, Hämophilie B betrifft einen von 30.000 Menschen. Hämophilie tritt bei etwa einem Drittel der Patienten aufgrund einer neuen Mutation des FVIII- oder FIX-Gens auf. Der Schweregrad der Hämophilie wird durch die Restaktivität der Gerinnungsfaktoren VIII und IX im Blut bestimmt. Bei schwerer

Hämophilie sind weniger als ein Prozent der Gerinnungsfaktoren vorhanden, bei leichter Hämophilie mehr als fünf Prozent.

## ANSTIEG DER LEBENSERWARTUNG UND -QUALITÄT VON HÄMOPHILEN

Noch in den zwanziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts lag die durchschnittliche Lebenserwartung von Patienten mit schwerer Hämophilie bei lediglich 11 Jahren<sup>1</sup>. Seitdem ist sie mit Ausnahme des durch HIV- und Hepatitisinfektionen bedingten Einbruchs in den 1980er Jahren kontinuierlich angestiegen. So waren beispielsweise im Jahr 1978 nur 10% aller Patienten des Hämophiliezentrum Bonn älter als 35 Jahre, im Jahr 2006 waren es dann bereits mehr als 50% der Patienten mit schwerer Hämophilie<sup>2</sup>. Die Lebenserwartung von Hämophilen beträgt nach einer aktuellen Studie bei einer männlichen Gesamtlebenserwartung von ca. 76 Jahren inzwischen 71 Jahre<sup>3</sup>. Bei Patienten mit milder Hämophilie sowie ohne Begleiterkrankungen liegt sie höher<sup>4</sup>.

Vor allem vier Entwicklungen sind zu nennen, die in den letzten Jahrzehnten zu einem deutlichen Anstieg der Lebenserwartung geführt haben:

### **Therapie mit Faktor VIII- und IX-Präparaten**

Seit den Anfängen der Hämophilietherapie im Jahr 1935, als fehlende Gerinnungsfaktoren erstmals in einer wirksamen Konzentration durch die Gabe von Blutplasma übertragen werden konnten, kam es zu bedeutsamen Fortschritten in der Therapie und Diagnostik.

Als entscheidender Schritt gilt die Herstellung des ersten Faktor VIII-Präparats im Jahr 1955. Die 1958 von Inga Marie Nilsson eingeführte Heimselbsttherapie für Hämophilie ist ein weiterer Meilenstein. Im Jahr 1964 entwickelte Judith Pool erstmals Kryopräzipitate mit einem relativ geringen Volumen, die sowohl Bedarfsbehandlung als auch Prophylaxe von Blutungen wesentlich vereinfachten und zum ersten Mal auch in großen Mengen produziert werden konnten. Die Entwicklung lang haltbarer und leicht zu handhabender gefriergetrockneter Faktorpräparate im Jahr 1970 markierte den endgültigen Einstieg in die Phase der prophylaktischen Therapie der Hämophilie. 1984 wurde das Gen, das den menschlichen Faktor VIII kodiert, entdeckt und isoliert, wodurch der Entwicklung der ersten rekombinanten Präparate für den Faktor VIII im Jahr 1993 der Weg geebnet wurde. Rekombinante Präparate für den Faktor IX folgten im Jahr 1997.

### **Spezialisierte Zentren für die Behandlung der Hämophilie**

Auch die heute selbstverständliche, flächendeckende, ambulante und auf Maximalversorgung abzielende Behandlung von Hämophilen in multidisziplinären und hoch spezialisierten „Haemophilia Comprehensive Care Centers“ (CCC) begann aufbauend auf den beschriebenen Entwicklungen in den siebziger Jahren und wirkte sich positiv auf Lebenserwartung und -qualität von Hämophilen aus. Vor allem sollen die Patienten in die Lage versetzt werden, unter Instruktion des Arztes in Heimselbstbehandlung die Faktorpräparate selbstständig zu substituieren und in Notfällen oder zwecks Routineuntersuchungen auf das CCC zurückzugreifen. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die prophylaktische Gabe von Faktor VIII oder Faktor IX hoch effektiv ist, um Gelenkschäden zu verhindern und Folgeschäden wie Invalidität vorzubeugen<sup>5</sup>. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass die Kosten für die Prophylaxe geringer ausfallen als die Behandlungskosten der langfristigen Folgeerkrankungen. Die Behandlung im CCC zielt neben der Unterstützung bei der Prophylaxe auf die Behandlung von akuten Blutungen und Nebenerkrankungen sowie die all-

gemeine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten ab. Die enge Kooperation mit anderen Fachbereichen, wie etwa der Orthopädie, Infektiologie, Kardiologie, Chirurgie, Radiologie, Immunhämatologie, Angiologie, Neurologie oder Physiotherapie hat sich dabei als besonders effektiv erwiesen. Durch die Zusammenführung der Expertise aus verschiedenen Fachbereichen konnten sowohl Diagnostik als auch die Therapie von Hämophilie und Komorbiditäten wesentlich verbessert werden. Obwohl in CCCs behandelte Hämophiliepatienten sehr viel häufiger unter schwerer Hämophilie, schweren Lebererkrankungen, HIV-Infektionen oder AIDS leiden als Hämophile, die nicht im CCC behandelt werden, haben sie ein 40% niedrigeres Sterberisiko<sup>6</sup>.

### **Behandlung und Vorbeugung von HIV- und Hepatitis B- und -C-Infektionen**

Ende der 1970er bis Anfang der 1980er Jahre kam es bei Hämophilen in großem Ausmaß zu Infektionen durch HIV- und Hepatitis C-kontaminierte Blutprodukte. Zwischen 1990 und 2007 waren bei 43% aller Hämophilen HIV und bei 13% der Hämophilen Hepatitis und die damit zusammenhängenden Erkrankungen die Todesursachen<sup>4</sup>. Durch die Infektion mit HIV und Hepatitis sank der Altersmedian US-amerikanischer Hämophilie A-Patienten von 55 Jahren zwischen 1979–1982 auf 46 Jahre zwischen 1995–1998. Der Altersmedian lag zum Sterbezeitpunkt bei Hämophilen mit HIV-abhängigen Erkrankungen mit 33 Jahren weniger als halb so hoch wie derjenige von Hämophiliepatienten ohne HIV-abhängige Erkrankungen mit 72 Jahren<sup>7</sup>.

Das Risiko, sich heutzutage in einem hoch entwickelten Industriestaat durch verunreinigtes Blut oder Faktorenpräparate mit HIV zu infizieren, ist verschwindend gering. Durch den Einsatz von Verfahren zur Blutreinigung und Virusinaktivierung wie der Pasteurisierung, Trockenhitze und Solvent/Detergent-Verfahren ist die Virussicherheit heutzutage in Deutschland für alle zugelassenen Präparate gewährleistet. Der Einsatz von rekombinanten Präparaten trägt dazu bei, die Risiken durch infiziertes Spenderblut auszuschließen. Zudem können verbesserte Verfahren zur Behandlung von HIV und Hepatitis, wie etwa die „Highly Active Antiretroviral Therapy“ (HAART) den Ausbruch von AIDS bedeutend hinauszögern. Obwohl nach wie vor ein Anstieg der Todesfälle durch Lebererkrankungen zu beobachten ist und HIV- oder Hepatitisinfektionen mit einer erhöhten Anfälligkeit für andere Krankheiten, z. B. maligne Erkrankungen, einhergehen, tragen regelmäßige Kontrolluntersuchungen von Patienten mit chronischer Hepatitis (u. a. mit Fibroscan) und die Möglichkeit von Lebertransplantationen zu einer verlängerten

Lebensdauer und verbesserten Lebensqualität infizierter Hämophiler bei.

### **Immuntoleranztherapie für FVIII- und FIX-Inhibitoren**

Die Hemmkörperbildung ist die zurzeit schwerste Komplikation bei der Behandlung Hämophiler. Die Bildung von FVIII- und FIX-Inhibitoren bei Hämophilen führt dazu, dass bei diesen die Substitutionstherapie nicht wirksam ist und Blutungskomplikationen durch sog. Bypass-Präparate (aktiviertes Prothrombin-Komplex-Konzentrat, rekombinanter aktivierter Faktor VII) behandelt werden müssen.

Bei 20 % bis 30 % der Patienten mit schwerer Hämophilie A tritt eine Bildung von Hemmkörpern gegen verabreichte Faktorenpräparate auf. Die Hemmkörperbildung stellt dabei eine komplexe multifaktorielle Immunreaktion dar, bei der sowohl patientenspezifische als auch behandlungsabhängige Faktoren eine Rolle spielen. Neben genetischer Disposition haben vor allem auch Verletzungen und Gewebeschäden bei bislang unbehandelten Patienten Einfluss auf das Eintreten von Immunreaktionen; sie führen zu einer Aktivierung des Immunsystems, was die Hemmkörperbildung auslösen kann.

Das höchste Risiko für die Entwicklung von Inhibitoren besteht in den ersten 20 bis 50 Expositionstagen nach Gabe des Faktorenpräparats. Eine wirksame Methode zur Beseitigung von Hemmkörpern stellt die 1994 erstmals von Brackmann angewendete Hochdosis-Immuntoleranztherapie dar<sup>8</sup>. Über Monate hinweg wird das Immunsystem durch tägliche Gaben hoher Dosen von Faktorenpräparaten bei gleichzeitiger Immunsuppression wieder an die Faktoren VIII bzw. IX gewöhnt. In über 90 % der Fälle verläuft die Therapie erfolgreich, ist jedoch auch mit hohen Kosten und Belastungen für den Patienten verbunden.

## **NEUE THERAPIEENTWICKLUNGEN IN DER HÄMOPHILIE**

Moderne Therapiekonzepte in der Hämophilie zielen darauf ab, neben verbesserter Wirksamkeit und Sicherheit auch eine individuell angepasste Behandlung zu ermöglichen, die die körperliche Tätigkeit sowie Komorbidität und Komedikation des Patienten berücksichtigt. Ein Ziel hierbei ist es, das Zeitintervall der Medikamentengabe zu verlängern. Zur Halbwertszeitverlängerung werden verschiedene Techniken eingesetzt, wie Fusionstechniken, Pegylierung und Protein-Sequenz-Modifizierungen. Präparate mit Halbwertszeitverlängerung sind bereits für die

Hämophilie A und Hämophilie B zugelassen und führen dazu, dass teilweise deutlich weniger Injektionen pro Monat erforderlich sind. Durch weniger Infusionen soll die Lebensqualität und Compliance der Patienten weiter verbessert werden. Im Gegensatz zur Hämophilie B sind die Möglichkeiten zur Verlängerung der Wirkdauer bei der Hämophilie A bedingt durch die Bindung von FVIII an den von-Willebrand-Faktor jedoch beschränkt.

Weitere Ansätze für neue Medikamente, die einen Paradigmenwechsel in der Hämophilie-Therapie ankündigen, sind subkutane Applikationsformen, z. B. mit einem bispezifischen Antikörper, der die Funktion von Faktor VIII imitiert. Andere subkutan zu applizierende Therapiearten werden eingesetzt unter der Vorstellung, dass das Gleichgewicht der Hämostase durch Veränderungen der natürlichen Antikoagulantien, wie Tissue Factor Pathway Inhibitoren, Antithrombin oder Protein C auch bei verminderten Gerinnungsfaktoren wie FVIII oder FIX wiederhergestellt werden kann. Nach subkutaner Injektion verfügen sie über eine längere Halbwertszeit als die herkömmliche Therapie.

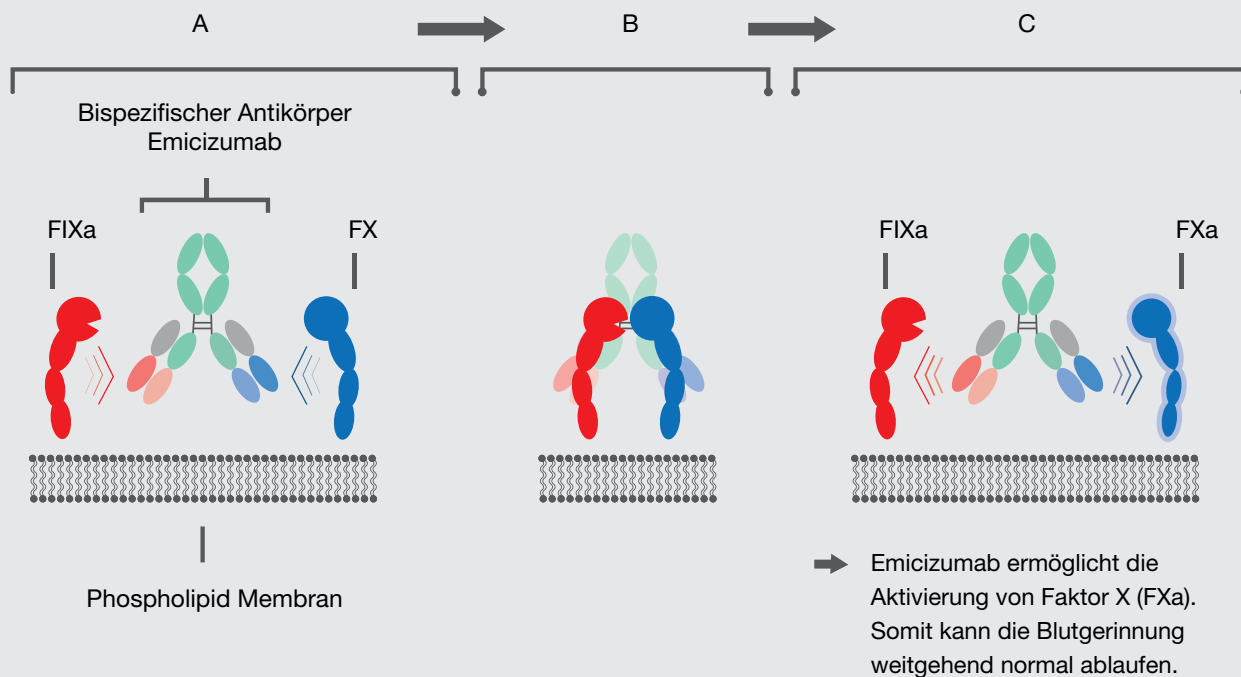
Schließlich strebt die Gentherapie der Hämophilie an, die regelmäßig durchzuführende Therapie durch eine einmalige Infusion zu ersetzen und dadurch dauerhaft eine Reduktion der Blutungsereignisse zu erzielen.

### **Die Nicht-Faktor-basierte Therapie der Hämophilie**

Gegenwärtig werden verschiedene neuartige Substanzen und Wirkprinzipien zur Therapie der Hämophilie in Studien getestet. Dabei ist die Entwicklung von drei verschiedenen Therapeutika am weitesten fortgeschritten, die nicht auf dem bisherigen Therapieprinzip beruhen, den fehlenden Gerinnungsfaktor zu substituieren, sondern auf unterschiedliche Art zu einer Stabilisierung der Gerinnung beitragen und subkutan appliziert werden können.

**Emicizumab (ACE910)** ist ein bispezifischer, humanisierter monoklonaler Antikörper, der speziell für Hämophilie A-Patienten mit Inhibitoren gegen FVIII entwickelt wurde und in Deutschland für diese Indikation unter dem Namen Hemlibra<sup>®</sup> bereits zugelassen ist. Eine weitere Zulassung für Patienten mit Hämophilie A ohne Hemmkörper steht unmittelbar bevor.

Die Substanz übernimmt die Funktion von FVIIIa und bindet mit einem Arm am Enzym Faktor IXa und mit dem anderen Arm am Zymogen Faktor X, wodurch die FIXa vermittelte Aktivierung von FX mit Formierung des Tenase-Komplexes initiiert wird (**Abbildung 1**). Wenn auch der



**Abbildung 1: Wirkmechanismus von Emicizumab**

Quelle: Roche, modifiziert nach Sampei Z. et. al., PLoS One 2013; 8(2): e57479

Effekt zur Wirkung von FVIII sehr ähnlich, bestehen Unterschiede in vielen Bereichen, wie Affinität und Regulation der Faktorenbindung<sup>9</sup>.

Die einmal wöchentliche subkutane Applikation konnte in den Zulassungsstudien nicht nur eine deutliche Reduktion der Blutungen, sondern auch eine Linderung der mit den Blutungen assoziierten Symptome und Gelenkschmerzen zeigen.

In eine Phase-3 Studie wurden 109 Patienten mit Hämophilie und einem Hemmkörper gegen FVIII mit einem Alter von über 12 Jahren eingeschlossen. Die mit Emicizumab behandelten Patienten wiesen eine signifikant geringere Blutungsrate auf als die Kontrollgruppe und 63% der Patienten hatten überhaupt keine Einblutung. In einer Gruppe von Studienteilnehmern, die zuvor zur Blutungsprophylaxe sogenannte Bypass-Medikamente erhalten hatten und bei welchen diese durch Emicizumab ersetzt worden waren, sank die Blutungsrate um 79%<sup>10</sup>. Bei insgesamt 5 Patienten sind schwere Nebenwirkungen aufgetreten, wie thrombotische Mikroangiopathie oder Thrombosen, die mit der Gabe von aktiviertem Prothrombin-Komplex-Konzentrat zur Behandlung von sogenannten Durchbruchblutungen assoziiert waren. Als Folge wurde im weiteren Verlauf der Studie die Kombination von Emicizumab und aktiviertem Prothrombin-Komplex-Konzentrat

unterlassen und es traten keine weiteren thromboembolischen Komplikationen auf.

Ein natürliches Antikoagulum im Gerinnungssystem ist Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI), das durch Interaktion mit dem Faktor VII/Tissue Factor (Gewebefaktor)-Komplex und Faktor X die Aktivierung der extrinsischen Gerinnung inhibiert. Zur Hemmung von TFPI wurden unterschiedliche Moleküle entwickelt, wobei am weitesten fortgeschritten die Entwicklung humanisierter monoklonaler Antikörper ist, wie z. B. Concizumab, das bereits erfolgreich in einer Phase-1-Studie eingesetzt wurde<sup>11</sup>.

Eine weitere Möglichkeit der subkutanen Therapie besteht in dem sogenannten Gen-Silencing, was mit „Stilllegung von Genen“ übersetzt werden kann. Patienten mit Hämophilie A und Hämophilie B sowie mit Hemmkörper-Hämophilie werden aktuell im Rahmen von Studien mit small interfering RNA (siRNA) Molekülen (Fitusiran) behandelt, die einmal pro Monat subkutan verabreicht in den Hepatozyten die Synthese von Antithrombin, dem Gegenspieler von Thrombin, hemmen. Hierunter kommt es trotz Hämophilie zu einer ausreichenden Gerinnungsaktivierung, die u. a. durch die Thrombin-Generierung gemessen werden kann. In einer Phase-II-Studie fielen die AT-Spiegel der Teilnehmer um durchschnittlich 80% und blieben ein Jahr lang stabil niedrig. Etwa die

Substanz	Wirkprinzip	Indikation	Verabreichungsform	Halbwertszeit/ Behandlungszeit
Emicizumab (Hemlibra®)	FVIIIa -Mimetikum, bispezifischer, monoklonaler Antikörper	Hämophilie A mit und ohne Hemmkörper	Subkutan	30 Tage/einmal wöchentlich
Concizumab	Reduktion des natürlichen Antikoagulanz TFPI, monoklonaler Antikörper	Hämophilie A und B mit und ohne Hemmkörper sowie evtl. weitere Blutungserkrankungen	Subkutan	1–5 Tage
Fitusiran	Reduktion des natürlichen Antikoagulanz Antithrombin, small interfering RNA (siRNA)	Hämophilie A und B mit und ohne Hemmkörper sowie evtl. weitere Blutungserkrankungen	Subkutan	Einmal monatlich

**Tabelle 1: Charakteristika der subkutanen Non-Faktor-Therapien der Hämophilie**

Hälfte der 33 Studienteilnehmer hatte keinerlei Blutungen im Beobachtungszeitraum, 67 % keine spontanen Blutungen<sup>12</sup>. Allerdings ist bei einem Patienten nach zusätzlicher Behandlung mit hochdosiertem FVIII eine Sinusvenenthrombose aufgetreten, die zunächst fälschlicherweise als Blutung diagnostiziert wurde und in deren weiterem Verlauf der Patient verstarb.

In **Tabelle 1** sind die verschiedenen Ansätze der subkutanen Therapieoptionen der Hämophilie zusammengefasst.

### Die Gentherapie der Hämophilie

Die Hämophilie bietet sich auch als Modell für die Gentherapie an, da jeweils nur ein einzelnes, gut charakterisiertes und vollständig entschlüsselt Gen betroffen ist und ein bereits geringer Anstieg der Gerinnungsfaktortätigkeit zu einer deutlichen Verbesserung der klinischen Symptomatik führen kann.

Ziel der Gentherapie ist es, genetisch bedingte Erkrankungen durch eine Korrektur des defekten Gens zu beheben und nach einer einzigen Infusion dauerhaft hohe Faktorenspiegel zu erreichen, so dass bei der Hämophilie auch nach Stopp der prophylaktischen Faktorensubstitution keine spontanen Blutungen mehr auftreten und ein normales, infusionsfreies Leben geführt werden kann.

Dieses Ziel kann durch verschiedene Methoden erreicht werden:

- **Gentransfer:** Dies ist die klassische und am weitesten fortgeschrittene Form der Gentherapie. Eine korrekte Kopie des betroffenen Gens wird in den Organismus eingebracht, woraufhin im Zielgewebe des Gentransfers das entsprechende Protein produziert

wird und in die Blutbahn gelangt. Man kann zwischen einem Gentransfer in vivo (direkte Applikation in verschiedene Organsysteme innerhalb des Organismus) und ex vivo (Gentransfer außerhalb des Organismus) unterscheiden, z. B. bei der Korrektur von hämatopoetischen Stammzellen.

- **Genkorrektur:** Im Gegensatz zum Gentransfer erfolgt bei der Genkorrektur die Reparatur des eigentlichen defekten Genabschnitts durch gezielten, punktgenauen Austausch der fehlerhaften Gensequenz, z. B. mittels CRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats). Dieser Mechanismus wurde zuerst bei Bakterien gefunden, die bestimmte Sequenzen im Virusgenom zerschneiden, um sich damit vor Viren zu schützen.

### Wie funktioniert die Gentherapie?

Die Gentherapie bei Hämophilen wird derzeit als in vivo Gentherapie durchgeführt.

Das intravenös zu injizierende Gentherapie-Produkt besteht aus dem Gen für den Gerinnungsfaktor in einem viralen Vektor, in diesem Fall Adeno-assoziiertes Virus (AAV). Die Vektoren enthalten zugleich die für die Expression des Gens in der Zielzelle notwendigen Kontrollelemente wie Promotor und Enhancer, die dafür verantwortlich sind, dass das Gen spezifisch in der Leber exprimiert wird (**Abbildung 2**).

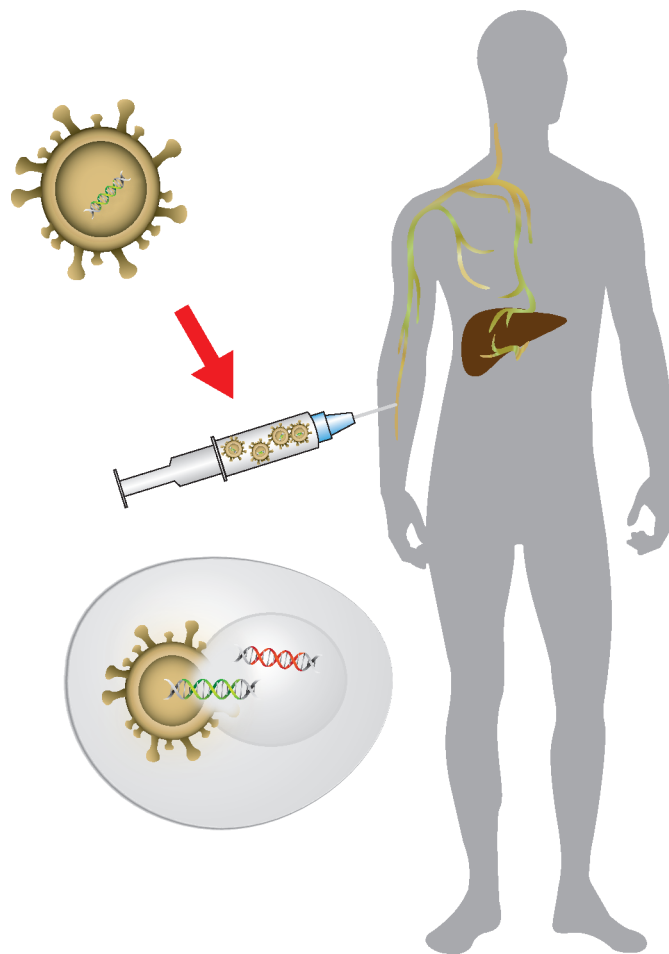
Bei den AAV handelt es sich um rekombinant hergestellte, nicht-pathogene Viren, die eine Kapazität von 4,7 Kilobasen (kb) haben, um ein Gen zu transportieren. Es sind zahlreiche AAV-Serotypen bekannt, die sich in ihrem Tropismus für unterschiedliche Zielgewebe unterscheiden.

1. Produktion eines Vektors als Gen-Shuttle mit einer intakten Kopie des FVIII-Gens.

2. Der virale Vektor wird dem Patienten per Infusion in die Vene verabreicht.

3. Im Körper schleust das Virus das intakte FVIII-Gen in die Zielzellen (Hepatozyten) ein.

4. Mit dem intakten Gen kann der Patient nun FVIII selbstständig herstellen.



**Abbildung 2: Vektorbasierte in vivo Gentherapie**

AAV werden als virale Vektoren in der Gentherapie verwendet, weil sie nicht mit Krankheiten assoziiert sind, je nach Serotyp einen starken Lebertropismus zeigen und sich das virale Erbgut nur selten in das Genom der Wirtszelle integriert und somit das Risiko für eine sog. Insertionsmutagenese und damit verbundene Komplikationen wie beispielsweise Krebserkrankungen als sehr gering eingeschätzt wird.

Gegenwärtig finden klinische Studien der Phase 1 bis 3 mit verschiedenen Genapplikationen des Gentransfers für die Behandlung der Hämophilie A und Hämophilie B statt. Teilnehmen können erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie ohne Entwicklung eines Hemmkörpers und ohne ausgeprägte Komorbidität. Vor Teilnahme wird geprüft, ob Antikörper gegen AAV vorliegen, da dies das Ansprechen auf die Gentherapie vermindern kann.

### Aktuelle Studienergebnisse

Erstmalige, bahnbrechende Ergebnisse zur Gentherapie der Hämophilie B wurden in den Jahren 2011 und 2014 publiziert<sup>13,14</sup>. Nach Verabreichung der Therapie zeigte sich auch Jahre später ein konstant erhöhter FIX-Wert um 5–7%. Die Blutungsrate nahm um 90% ab, so dass ein

Teil der Patienten die regelmäßige prophylaktische Substitution mit einem Faktorenkonzentrat einstellen konnte. Trotz sportlicher Aktivitäten sind bei diesen Patienten keine weiteren Blutungen aufgetreten.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Wesentlichen durch eine weitere Studie bestätigt, die dasselbe Gen, jedoch einen anderen AAV-Serotyp, verwendete. Von 10 Patienten konnten 9 Patienten die prophylaktische Substitution mit einem Faktorenkonzentrat beenden und es zeigte sich ein deutlicher Rückgang der Blutungen<sup>15</sup>.

In einer weiteren Studie, die eine hoch effektive Variante des FIX (Padua-Variante) verwendet, konnte sogar ein Anstieg der FIX-Aktivität auf über 30% erzielt werden, was einen Schutz vor Blutungen auch bei Verletzung bieten kann, wodurch die Blutungsrate insgesamt um 97% reduziert werden konnte<sup>16</sup>.

Kürzlich wurden erste Ergebnisse einer Studie zur Gentherapie der Hämophilie A veröffentlicht. Bereits nach wenigen Wochen konnte ein deutlicher Anstieg der FVIII-Aktivität erzielt werden<sup>17</sup>. In einer Pilotstudie hatten 15 Männer mit schwerer Hämophilie A über einen AAV-

basierten Vektor das Gen zur FVIII-Bildung erhalten. Ziel war es, eine Faktoraktivität von mindestens 5% zu erzielen. Tatsächlich wurden jedoch mit Gesunden vergleichbare Faktor-Spiegel von 50 bis 150 IE/dL erreicht, die über ein Jahr lang konstant blieben. Es traten keinerlei spontane Blutungen mehr auf und selbst bei schweren Traumata oder notwendigen Operationen musste, abgesehen von einem Patienten, kein FVIII-Konzentrat substituiert werden.

Die vorliegenden Ergebnisse gehen somit von einem guten Ansprechen auf die Gentherapie und stabil erhöhten Gerinnungsfaktorwerten aus und werden gegenwärtig in umfangreicheren Phase-3-Studien überprüft.

Eine mögliche Nebenwirkung der Gentherapie ist eine nicht vorhersagbare, T-Zell-bedingte Immunabwehr gegen korrigierte Leberzellen, die Kapsidfragmente des viralen Vektors an ihrer Oberfläche präsentieren, was zu einer asymptomatischen Leberwerterhöhung und einem Verlust der therapeutischen Wirkung führen kann. Alle aufgetretenen Leberwerterhöhungen konnten bislang erfolgreich mit einer vorübergehenden immunsuppressiven Therapie, z.B. mit Kortison, behandelt werden. Bei manchen Patienten konnte jedoch der ursprüngliche Gerinnungsfaktorspiegel nicht wieder erreicht werden.

## ZUSAMMENFASSUNG

Neue Optionen zur Behandlung der Hämophilie gehen über das bisherige Therapieprinzip der Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors und deren Limitationen hinaus. Die Nicht-Faktor-basierten Therapien werden subkutan injiziert und verfügen über eine längere Halbwertszeit, was einen größeren Schutz vor Blutungen bietet. Vorteil ist auch die teilweise breite Anwendung bei Patienten mit Hämophilie A und B sowie bei Patienten mit Hemmkörpern. Studienergebnisse zur Gentherapie zeigen einen langanhaltenden Anstieg des Gerinnungsfaktors nach einer einmaligen Infusion. Es fehlen jedoch noch Langzeitdaten zur Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität, die in weiteren Studien erhoben werden. Auch kann das Labormonitoring je nach verwendeter Substanz von der bisherigen Praxis abweichen. Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass die Patienten mit Hämophilie von den neuen Therapieoptionen deutlich profitieren können und der Schutz vor Blutungen wie auch die Lebensqualität ansteigen werden.

## Die Autoren



**Prof. Dr. med. Wolfgang Miesbach**  
Facharzt für Innere Medizin  
Zusatzbezeichnung Hämostaseologie,  
Universitätsklinikum Frankfurt  
wolfgang.miesbach@kgu.de



**Dr. med. Markus M. Müller**  
Facharzt für Transfusionsmedizin Zusatzbezeichnung  
Hämostaseologie,  
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg –  
Hessen gemeinnützige GmbH  
Institut für Transfusionsmedizin und  
Immunhämatologie  
m.mueller@blutspende.de



**Dr. med. Joachim Schwäble**  
Facharzt für Innere Medizin  
Institut für Transfusionsmedizin und  
Immunhämatologie Frankfurt  
j.schwaeble@blutspende.de



**Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Erhard Seifried**  
Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und  
Transfusionsmedizin, DRK-Blutspendedienst Baden-  
Württemberg – Hessen  
Institut für Transfusionsmedizin und  
Immunhämatologie  
e.seifried@blutspende.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum  
Download unter: [www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)