

# This Week in Hemophilia

Made with ❤️ by Tiago Lopes, MSc, PhD, Research Scientist  
Nezu Life Sciences, Germany

19 Juli 2024

## Subcutaneous FIX Injection?

Link: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1538783624004240>

Hämophilie B ist eine genetische Störung, bei der das Blut aufgrund von Mutationen im Faktor IX (FIX)-Gen nicht richtig gerinnt. Dies führt zu verlängerten Blutungsepisoden, die lebensbedrohlich sein können, wenn sie in kritischen Bereichen wie dem Gehirn auftreten. Aktuelle Behandlungen beinhalten regelmäßige intravenöse (IV) Injektionen von FIX, die jedoch für die Patienten herausfordernd und unbequem sein können und ihre Lebensqualität beeinträchtigen.

Die Studie untersuchte einen potenziell neuen Behandlungsansatz mit rekombinanten FIX-Fusionsproteinen (rIX-FP), die subkutan (unter die Haut) verabreicht werden können, anstatt durch die invasivere IV-Methode. Dies würde die Behandlung weniger belastend und zugänglicher machen. Die Forscher konzentrierten sich auf zwei Varianten von rIX-FP, bekannt als R338L und R338L/E410K, die voraussichtlich eine erhöhte spezifische Aktivität aufweisen würden. Die spezifische Aktivität bezieht sich auf die Wirksamkeit eines Proteins bei der Förderung einer biochemischen Reaktion, in diesem Fall der Blutgerinnung.

In ihren Methoden verwendeten die Forscher sowohl *in vitro* (im Reagenzglas) als auch *in vivo* (in lebenden Tieren) Experimente. Sie testeten die FIX-Aktivität und Pharmakokinetik (wie das Medikament im Körper bewegt und verarbeitet wird) dieser Varianten in FIX-defizienten Mäusen. Sie führten auch einen Schwanzschnitt-Blutungstest durch, um die hämostatische (Blutungshemmungs-) Wirksamkeit dieser Varianten nach IV- und subkutaner Verabreichung zu bewerten.

Die Ergebnisse zeigten, dass beide Varianten im Vergleich zum Wildtyp (WT) rIX-FP eine signifikant höhere spezifische Aktivität aufwiesen. Die R338L-Variante zeigte jedoch eine höhere FIX-Aktivitätsexposition und eine vergleichbare Wirksamkeit zur WT-Variante bei subkutaner Verabreichung. Diese Variante konnte die Blutungszeit und den Blutverlust bei Mäusen mit Hämophilie B mit einer geringeren Proteinmenge im Vergleich zur WT-Variante reduzieren.

Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass die R338L-Variante von rIX-FP ein vielversprechender Kandidat für die subkutane Verabreichung bei Patienten mit Hämophilie B ist. Dies könnte möglicherweise die Häufigkeit und Invasivität der Behandlungen reduzieren, die Compliance der Patienten verbessern und ihre Lebensqualität steigern. Es stellt einen bedeutenden Schritt in Richtung einer bequemereren und effektiveren Behandlung der Hämophilie B dar, im Einklang mit den laufenden Bemühungen, die therapeutischen Optionen für diese Erkrankung zu verbessern.

## Gute Ergebnisse für ein neuartiges Hämophilie-A-Medikament

Link: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2312611>

Hämophilie A ist eine genetische Störung, bei der das Blut nicht richtig gerinnt, was zu übermäßigen Blutungen selbst bei kleineren Verletzungen führt. Die Standardbehandlungen umfassen häufige Injektionen von Gerinnungsfaktoren, was besonders für Kinder eine Herausforderung darstellen kann. Diese Studie konzentriert sich auf eine neue Behandlung, Efanesoctocog alfa, die das Leben von Kindern mit schwerer Hämophilie A erleichtern soll, indem die Häufigkeit dieser Injektionen verringert wird.

An der Studie nahmen 74 Jungen unter 12 Jahren teil, die zuvor wegen Hämophilie A behandelt wurden. Sie erhielten ein Jahr lang wöchentliche Injektionen von Efanesoctocog alfa. Das Hauptziel war zu prüfen, ob sich bei den Kindern Hemmstoffe entwickelten, also Antikörper, die die Behandlung weniger wirksam machen können. Weitere Ziele waren die Messung der Häufigkeit von Blutungsepisoden, die Sicherheit der Behandlung und das Verhalten des Medikaments im Körper (Pharmakokinetik).

Die Ergebnisse waren vielversprechend. Bei keinem Kind entwickelten sich Hemmstoffe, was die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung belegt. Die meisten Nebenwirkungen waren mild und nicht ernst. Bemerkenswert ist, dass viele Kinder überhaupt keine Blutungsepisoden hatten. Die durchschnittliche annualisierte Blutungsrate (wie oft Blutungsepisoden im Jahr auftraten) war sehr niedrig. Darüber hinaus war die Behandlung sehr effektiv beim schnellen Stoppen von Blutungen, wenn diese auftraten; die meisten Blutungsepisoden wurden nach nur einer Injektion gestoppt.

Diese neue Behandlung ermöglicht es, höhere Werte des Gerinnungsfaktors länger im Blut aufrechtzuerhalten, wodurch die Anzahl der benötigten Injektionen reduziert wird. Dies ist bedeutend, da häufige Injektionen besonders für Kinder belastend sind. Efanesoctocog alfa hat eine längere Halbwertszeit, was bedeutet, dass es länger im Körper aktiv bleibt als herkömmliche Behandlungen.

Im großen Ganzen deutet diese Studie darauf hin, dass Efanesoctocog alfa die Lebensqualität von Kindern mit schwerer Hämophilie A erheblich verbessern kann. Durch die Verringerung der Injektionshäufigkeit und die effektive Verhinderung von Blutungsepisoden kann diese Behandlung die Hämophilie effizienter und komfortabler handhaben. Dieser Fortschritt stellt einen bedeutenden Schritt hin zu handhabbareren und wirksameren Langzeitbehandlungsoptionen für Hämophilie-Patienten dar.

### **Längere Verweildauer von FVIII und von Willebrand-Faktor im Blut**

Link: <https://ashpublications.org/blood/article/doi/10.1182/blood.2024024055/517007/Aptamer-BT200-blocks-interaction-of-K1405-1408-in>

BT200, auch bekannt als Rondaptivan pegol, ist ein PEGyliertes RNA-Aptamer, was bedeutet, dass es sich um ein kleines Stück RNA handelt, das chemisch modifiziert wurde, um seine Stabilität im Blutkreislauf zu verbessern. Es bindet spezifisch an einen Bereich des von Willebrand-Faktors (VWF) namens A1-Domäne. Diese Bindung hilft, die Clearance von VWF aus dem Blut zu verhindern und erhöht somit die Spiegel von VWF und Faktor VIII (FVIII) im Plasma. Dies ist wichtig, da VWF und FVIII entscheidend für die Blutgerinnung sind, was besonders relevant für Menschen mit Blutungsstörungen wie Hämophilie ist.

Eine Proteindomäne ist wie ein spezifischer Abschnitt eines Proteins, der eine einzigartige Struktur und Funktion hat, ähnlich wie ein Raum in einem Haus, der einem bestimmten Zweck dient. Im Kontext von VWF ist die A1-Domäne einer dieser „Räume“, der eine entscheidende Rolle dabei spielt, wie VWF mit anderen Molekülen und Zellen im Blut interagiert.

Blutplättchen sind kleine Zellfragmente im Blut, die für die Gerinnung essentiell sind. Wenn man sich schneidet, sammeln sich die Blutplättchen an der Verletzungsstelle und haften zusammen, um einen Pfropf zu bilden, der hilft, die Blutung zu stoppen. Sie arbeiten zusammen mit VWF und FVIII, um sicherzustellen, dass die Blutgerinnung effizient und effektiv erfolgt.

Die Studie konzentriert sich darauf, zu verstehen, wie BT200 hilft, die Clearance von VWF aus dem Blutkreislauf zu verhindern. Dies ist entscheidend, da VWF eine bedeutende Rolle bei der Blutgerinnung spielt und seine schnelle Clearance zu Blutungsproblemen führen kann, insbesondere bei Menschen mit Hämophilie oder von-Willebrand-Krankheit (VWD).

Die Forscher vermuteten, dass BT200 die Clearance von VWF reduzieren könnte, indem es dessen Interaktion mit bestimmten Rezeptoren auf Makrophagen (einer Art weißer Blutkörperchen) blockiert.

Sie testeten dies, indem sie beobachteten, wie BT200 die Bindung von VWF an diese Rezeptoren in verschiedenen Experimenten beeinflusst. Sie verwendeten Techniken wie die Durchflusszytometrie, um zu messen, wie gut VWF an Makrophagen und spezifische Zellrezeptoren bindet, wenn BT200 vorhanden ist.

Die Ergebnisse zeigten, dass BT200 die Bindung von VWF an Makrophagen und spezifische Rezeptoren wie LRP1 und MGL signifikant reduzierte. Durch die Blockierung dieser Interaktionen verlängerte BT200 effektiv die Präsenz von VWF im Blut. Diese Erkenntnis ist bedeutend, da sie die potenzielle Verwendung von BT200 als therapeutischen Ansatz unterstützt, um die Spiegel von VWF und FVIII bei Patienten mit Blutungsstörungen zu erhöhen und somit ihre Gerinnungsfähigkeit zu verbessern und Blutungsepisoden zu reduzieren.

Zusammengefasst scheint BT200 eine vielversprechende Behandlung zu sein, die helfen kann, Blutungsstörungen zu bewältigen, indem sie die Spiegel entscheidender Gerinnungsfaktoren im Blut erhöht und so eine bedeutende Herausforderung in der Behandlung von Hämophilie und VWD angeht.

### **Roctavian (Gentherapie): Ergebnisse aus klinischen Versuchen**

Link:

<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/doi/10.1182/bloodadvances.2023011847/516942/Roctavian-Gene-Therapy-for-Hemophilia-A>

Interessante Entwicklung und klinischen Studien von Roctavian, einer Gentherapie für Hämophilie A (HA). Hämophilie A ist eine genetische Störung, bei der das Blut aufgrund eines Mangels an Faktor VIII (FVIII) nicht normal gerinnt, was zu übermäßigen Blutungen führt. Traditionelle Behandlungen beinhalten regelmäßige Infusionen von FVIII oder anderen Medikamenten zur Vorbeugung von Blutungsepisoden, die jedoch lebenslang erforderlich sind und dennoch zu Gelenkschäden führen können.

Roctavian stellt einen neuen Behandlungsansatz dar, indem ein adeno-assoziiertes Virus (AAV) verwendet wird, um eine funktionelle Kopie des FVIII-Gens direkt in die Leberzellen des Patienten zu übertragen. Diese Genaddition soll der Leber ermöglichen, FVIII zu produzieren, wodurch die Notwendigkeit regelmäßiger Infusionen möglicherweise reduziert oder sogar beseitigt wird.

Die klinischen Studien von Roctavian umfassten sowohl Phase 1/2- als auch Phase 3-Studien. In der Phase 1/2-Studie wurden verschiedene Dosen der Gentherapie getestet, um die optimale Dosis zu bestimmen, die Sicherheit und Wirksamkeit ausbalanciert. Die Teilnehmer wurden anhand von Kriterien wie einer Vorgeschichte der FVIII-Verwendung, dem Fehlen von Inhibitoren gegen FVIII und keiner signifikanten Lebererkrankung ausgewählt. Die höchste Dosiskohorte zeigte vielversprechende Ergebnisse, wobei einige Teilnehmer FVIII-Spiegel im Bereich von mild bis normal erreichten und ihre jährlichen Blutungsraten erheblich reduzierten. Es gab jedoch Herausforderungen wie erhöhte Leberenzyme (ein Zeichen für Leberbelastung) und die Notwendigkeit von Immunsuppressiva, um diese Nebenwirkungen zu behandeln.

In der größeren Phase 3-Studie, die zur Zulassung von Roctavian führte, zeigten die Ergebnisse eine signifikante Reduktion der Blutungsepisoden und eine deutliche Verbesserung der FVIII-Spiegel bei den meisten Teilnehmern. Es wurde jedoch ein konstanter Rückgang der FVIII-Spiegel im Laufe der Zeit beobachtet, was Fragen zur langfristigen Haltbarkeit der Behandlung aufwirft. Darüber hinaus erlebten einige Teilnehmer Nebenwirkungen wie erhöhte Leberenzyme und benötigten eine verlängerte Verwendung von Steroiden.

Trotz dieser Probleme stellt die Entwicklung von Roctavian einen bedeutenden Meilenstein in der Behandlung von HA dar. Es zeigt das Potenzial der Gentherapie, eine langanhaltende Produktion von FVIII zu ermöglichen, die Notwendigkeit häufiger Behandlungen zu reduzieren und die Lebensqualität derjenigen mit HA zu verbessern. Laufende Forschung zielt darauf ab, den Rückgang der FVIII-Spiegel zu adressieren und die Sicherheit und Wirksamkeit von Gentherapien zu

verbessern. Dieser Durchbruch eröffnet die Tür für zukünftige Fortschritte in der Gentherapie und bietet Hoffnung auf eine stabilere und effektivere Behandlung für Hämophilie und andere genetische Störungen.

### **Neue Technik zum Nachweis von FVIII-Inhibitoren**

Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38992344/>

Inhibitoren sind Antikörper, die Faktor VIII, ein für die Blutgerinnung essentielles Protein, angreifen und inaktivieren. Dies kann die Behandlung von Hämophilie erschweren, besonders da die aktuellen Methoden zur Erkennung dieser Inhibitoren, wie der Nijmegen- und Bethesda-Test, arbeitsintensiv, zeitaufwendig und oft ungenau sind, besonders bei niedrigen Inhibitoren-Niveaus.

Um dieses Problem zu lösen, haben Forscher einen neuen, schnellen und vollautomatisierten Test zur Erkennung von Faktor VIII-Inhibitoren entwickelt, der durch das Medikament Emicizumab, das häufig in der Hämophilie-Behandlung eingesetzt wird, nicht beeinträchtigt wird. Emicizumab kann die traditionellen Tests stören und zu ungenauen Ergebnissen führen. Der neue Test verwendet einen rekombinanten Faktor VIII (rFVIII) als Ziel für die Inhibitoren anstelle des plasma-abgeleiteten Faktor VIII, der schneller und effektiver bindet, da der von-Willebrand-Faktor (VWF) fehlt. Diese Eigenschaft verkürzt die Testzeit erheblich.

Der Test wird auf einem fortschrittlichen Gerinnungsanalysator durchgeführt, der den gesamten Prozess, einschließlich der Probenvorbereitung und mehrerer Verdünnungsschritte, automatisiert und Ergebnisse in etwa 20 Minuten liefert. Das Hauptprinzip besteht darin, die Patientenplasma mit rFVIII zu mischen, 10 Minuten zu inkubieren und dann die verbleibende FVIII-Aktivität mit einer chromogenen Methode zu messen. Der Unterschied in der FVIII-Aktivität zwischen der Patientenprobe und einer Referenz ermöglicht die Berechnung der Inhibitoren-Niveaus.

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass dieser neue Test Inhibitoren mit hoher Sensitivität und Spezifität erkennen kann. Er funktionierte unter verschiedenen Bedingungen zuverlässig und behielt seine Genauigkeit auch in Anwesenheit von Emicizumab bei. Zudem zeigte der Test eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit in verschiedenen Laboren.

Diese Weiterentwicklung ist bedeutend für die Hämophilie-Gemeinschaft. Eine schnellere, zuverlässigere und automatisierte Methode zur Erkennung von Inhibitoren bedeutet eine bessere Verwaltung der Hämophilie, da sie rechtzeitige und genaue Anpassungen der Behandlungspläne ermöglicht. Dies könnte zu verbesserten Ergebnissen und einer höheren Lebensqualität für Patienten führen, indem Blutungsepisoden reduziert und Komplikationen durch ineffektive Gerinnung verhindert werden.

Zusammengefasst stellt der neue automatisierte Faktor VIII-Inhibitor-Test eine vielversprechende Entwicklung in der Hämophilie-Versorgung dar, indem er eine präzise, schnelle und zuverlässige Inhibitor-Erkennung bietet, die entscheidend für das effektive Patientenmanagement und die Optimierung der Behandlung ist.

Tiago Lopes, MSc, PhD  
Research Scientist  
Nezu Life Sciences, Germany