

This Week in Hemophilia

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

2 August 2024

Gentherapie - Wohin gehen die Virenkapsiden?

Link:

<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/doi/10.1182/bloodadvances.2024013150/517075/Blood-biodistribution-and-vector-shedding-of>

Die Studie untersucht die Biodistribution und das Ausscheiden des Vektors von Valoctocogene Roxaparvovec, einer Gentherapie für schwere Hämophilie A, bei Teilnehmern der Phase-3-Studie GENE8-1. Hämophilie A ist eine genetische Störung, bei der das Blut aufgrund des Mangels an Faktor VIII nicht richtig gerinnt. Traditionelle Behandlungen erfordern regelmäßige Infusionen von Gerinnungsfaktor, aber die Gentherapie bietet eine potenzielle Langzeitlösung, indem sie ein Gen einführt, das die Produktion von Faktor VIII im Körper unterstützt.

Diese Forschung ist wichtig, da sie Sicherheitsbedenken hinsichtlich der Gentherapie anspricht, insbesondere ob der virale Vektor, der zur Genübertragung verwendet wird, sich auf andere ausbreiten kann (horizontale Übertragung) oder an zukünftige Generationen weitergegeben wird (Keimbahnübertragung). Die Studie überwachte 134 Männer, die eine Einzeldosis der Gentherapie erhielten, und verfolgte, wie sich die virale DNA in ihren Körpern verteilte und wie lange es dauerte, bis sie aus verschiedenen Körperflüssigkeiten über drei Jahre ausgeschieden wurde.

Die Methoden umfassten die Verwendung der quantitativen PCR (qPCR) zur Messung der gesamten Vektoren-DNA in Blut, Speichel, Stuhl, Samen und Urin. Zusätzlich wurde immunocapture-basierte qPCR verwendet, um verkapselte Vektoren-DNA (die aktive Form des Virus, die Zellen infizieren kann) in Plasma und Samen nachzuweisen. Mit der Multi-Color-Digital-PCR wurde die Vollständigkeit der Vektorgenome in Blutzellen bewertet.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Vektoren-DNA-Werte innerhalb der ersten Woche nach der Infusion ihren Höhepunkt erreichten, wobei die höchsten Werte im Blut und gefolgt von anderen Flüssigkeiten gemessen wurden. Mit der Zeit nahmen die Werte stetig ab. Die verkapselte Vektoren-DNA wurde innerhalb von 12 Wochen aus Plasma und Samen ausgeschieden, was auf ein geringes Übertragungsrisiko hinweist. Die Studie fand heraus, dass die vorherrschenden Formen der Vektoren-DNA im Blut von fragmentierten zu vollständigen Formen übergangen, was auf eine stabile Genintegration in den Zellen hinweist.

Diese Erkenntnisse tragen erheblich zum Verständnis der Gentherapie bei Hämophilie bei. Sie deuten darauf hin, dass Valoctocogene Roxaparvovec sicher ist und ein minimales Risiko besteht, das therapeutische Gen auf andere oder auf zukünftige Generationen zu übertragen. Dies unterstützt das Potenzial der Gentherapie, eine langfristige Lösung zur Behandlung schwerer Hämophilie A zu bieten, den Bedarf an häufigen Behandlungen zu reduzieren und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Arthropathie und miRNAs

Link: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049384824002317>

Hämophile Arthropathie (HArt) ist eine schwere Gelenkerkrankung, die viele Menschen mit Hämophilie betrifft und zu chronischen Schmerzen und Behinderungen führt. Das Hauptproblem in dieser Studie besteht darin, zuverlässige Biomarker für die frühzeitige Erkennung und Überwachung von HArt zu identifizieren. Dies ist wichtig, da die derzeitigen Diagnosemethoden, wie Röntgenaufnahmen und MRTs, Gelenkschäden oft erst nach erheblicher Fortschreitung erkennen, was eine frühzeitige Intervention erschwert.

Die Studie verwendete einen zweiphasigen Ansatz: eine Pilot-Screening-Phase und eine Validierungsphase. In der Screening-Phase wurden Blutplasmaproben von Hämophilen mit und ohne Arthropathie sowie von gesunden Kontrollpersonen analysiert, um microRNAs (miRNAs) zu identifizieren, die unterschiedlich exprimiert wurden. miRNAs sind kleine Moleküle, die bei der Regulierung der Genexpression helfen, und ihre Konzentration im Blut kann zugrunde liegende biologische Veränderungen widerspiegeln, einschließlich solcher, die mit Krankheiten verbunden sind. Die Forscher verwendeten die quantitative Echtzeit-PCR, eine Technik zur Messung der Konzentrationen spezifischer miRNAs, um herauszufinden, welche miRNAs mit Gelenkschäden bei Hämophilen in Verbindung stehen.

In der Pilotphase identifizierten sie 19 Kandidaten-miRNAs. In der Validierungsphase wurden diese miRNAs in einer größeren, unabhängigen Patientengruppe weiter untersucht. Sie entdeckten, dass zwei miRNAs, miR-208a-3p und miR-524-3p, bei Patienten mit fortgeschrittener Arthropathie im Vergleich zu denen ohne Gelenkschäden signifikant unterexprimiert waren. Dies deutet darauf hin, dass diese miRNAs als Biomarker zur Erkennung von HArt dienen könnten. Darüber hinaus zeigten drei weitere miRNAs, miR-130a-3p, miR-335-5p und miR-506-3p, signifikante Veränderungen bei Patienten mit moderater Arthropathie, was auf ihre potenzielle Rolle in den frühen Stadien von Gelenkschäden hinweist.

Diese Erkenntnisse tragen wesentlich zum Gesamtbild des Hämophilie-Managements bei. Durch die Identifizierung von miRNAs, die mit Gelenkschäden korrelieren, öffnet diese Forschung die Tür zur Entwicklung nicht-invasiver Bluttests, die HArt frühzeitig erkennen können, was rechtzeitige Interventionen und eine bessere Verwaltung der Gelenkgesundheit bei Hämophilen ermöglicht. Eine frühzeitige Erkennung ist entscheidend, da sie zu Behandlungen führen kann, die weitere Gelenkschäden verhindern und die Lebensqualität der Betroffenen verbessern. Diese Studie stellt einen vielversprechenden Schritt in Richtung Integration des miRNA-Profilings in die routinemäßige klinische Praxis zum Nutzen von Hämophilie-Patienten dar.

Inhibitoren nach 50 Expositionstagen

Link: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S247503792400150X>

Die Studie befasst sich mit dem Problem der Entwicklung von Inhibitoren (neutralisierenden Antikörpern) gegen Gerinnungsfaktorkonzentrate bei Patienten mit schwerer Hämophilie A und B. Dieses Problem ist kritisch, da diese Inhibitoren die Wirksamkeit der Behandlung beeinträchtigen können, was zu Komplikationen bei der Behandlung von Blutungen führt. Die Studie konzentriert sich speziell auf zuvor behandelte Patienten (PTPs), da Daten zur Inhibitorentwicklung nach den ersten 50 Expositionstagen (EDs) begrenzt sind.

Die Forscher sammelten Daten von 97 Zentren, die am Europäischen Hämophilie-Sicherheitsüberwachungssystem (EUHASS) von 2008 bis 2023 teilnahmen. Sie analysierten die Inzidenzraten (IRs) der Inhibitorentwicklung pro 1000 Behandlungsjahre und verglichen verschiedene Arten von Gerinnungsfaktorkonzentraten: plasma-derived (pdFVIII/FIX), Standard-Halbwertszeit rekombinant (SHL-rFVIII/IX) und verlängerte Halbwertszeit rekombinant (EHL-rFVIII/IX).

Die Ergebnisse zeigten, dass für schwere Hämophilie A die Gesamtinhibitorrate bei 1,00 pro 1000 Behandlungsjahre lag. Die Inhibitorrate für plasma-derived und Standard-Halbwertszeit rekombinantes FVIII war ähnlich, bei 1,13 bzw. 1,12. Die Rate für verlängerte Halbwertszeit rekombinantes FVIII war jedoch signifikant niedriger, bei 0,13. Für schwere Hämophilie B lag die Inhibitorrate bei 0,45 pro 1000 Behandlungsjahre, aber die Daten waren unzureichend, um verschiedene FIX-Konzentrate zuverlässig zu vergleichen.

Diese Ergebnisse sind wichtig, da sie darauf hindeuten, dass verlängerte Halbwertszeit rekombinantes FVIII das Risiko der Inhibitorentwicklung im Vergleich zu anderen Typen verringern kann. Dies könnte die Behandlungsentscheidungen beeinflussen, um Komplikationen zu minimieren und die Lebensqualität von Hämophiliepatienten zu verbessern. Die Studie liefert wertvolle Daten zum bestehenden Wissen über die Hämophiliebehandlung und betont die Notwendigkeit einer fortlaufenden Überwachung und Forschung, um Behandlungsstrategien zu verfeinern und die Patientenergebnisse zu verbessern.

Exom-Sequenzierung von Hämophilie und anderen Gerinnungsstörungen

Link: [https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379\(24\)00166-3/fulltext](https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379(24)00166-3/fulltext)

Die Studie befasste sich mit einem wichtigen Thema bei Hämophilie und anderen seltenen Blutungsstörungen (RBDs), die genetische Erkrankungen sind und die Blutgerinnung betreffen. Diese Störungen können zu übermäßigen Blutungen führen, was selbst kleine Verletzungen potenziell gefährlich macht. Das Verständnis der genetischen Grundlagen dieser Störungen ist entscheidend für die Verbesserung der Diagnose und Behandlung.

Forscher führten eine landesweite Studie in den Niederlanden durch, an der Patienten aus allen sechs niederländischen Hämophilie-Behandlungszentren teilnahmen. Ziel der Studie war es, seltene genetische Varianten zu identifizieren, die mit RBDs in Verbindung stehen, und zu untersuchen, wie diese genetischen Unterschiede mit der Schwere der Blutungssymptome zusammenhängen. Dazu verwendeten sie eine zielgerichtete Exomsequenzierung, eine Methode, die spezifische Bereiche des Genoms analysiert, die mit der Blutgerinnung und Blutungsstörungen in Verbindung stehen.

An der Studie nahmen 156 Patienten teil, und die Forscher sammelten detaillierte klinische Informationen, einschließlich der Blutungsgeschichte und Laborwerte der Gerinnungsfaktoren. Die zielgerichtete Exomsequenzierung konzentrierte sich auf 156 Gene, die mit Thrombose und Hämostase (dem Prozess der Blutgerinnung und Blutstillung) zusammenhängen. Sie identifizierten 214 genetische Varianten, von denen 57% als eindeutig pathogen (krankheitsverursachend), 19% als wahrscheinlich pathogen und 24% als Varianten unbekannter Bedeutung (VUS) eingestuft wurden.

Eine wichtige Erkenntnis war, dass 85% der Patienten genetische Varianten aufwiesen, die mit ihren spezifischen RBDs übereinstimmten. Darüber hinaus fanden sie bei einigen Patienten mehrere genetische Varianten, was darauf hindeutet, dass das Vorhandensein von mehr als einer genetischen Veränderung das Blutungsphänotyp beeinflussen könnte. Interessanterweise wurden bei 15% der Patienten keine genetischen Varianten identifiziert, die ihre Blutungsstörung erklären könnten, was die Komplexität dieser Erkrankungen unterstreicht.

Die Ergebnisse zeigten eine starke Korrelation zwischen der Art der genetischen Variante und der Schwere der Blutungsstörung. Patienten mit schwereren genetischen Mutationen hatten beispielsweise niedrigere Gerinnungsfaktorwerte, was ihre erhöhte Blutungsneigung erklärte. Diese Korrelation ist wichtig, da sie personalisierte Behandlungsansätze leiten kann und sicherstellt, dass Patienten Therapien erhalten, die auf ihr spezifisches genetisches Profil zugeschnitten sind.

Diese Studie erweitert unser Verständnis der genetischen Grundlagen von RBDs und zeigt den Wert umfassender genetischer Tests. Durch die Identifizierung der genetischen Ursachen von Blutungsstörungen können Gesundheitsdienstleister die Diagnose verbessern, den Schweregrad der Krankheit vorhersagen und die Behandlungen effektiver anpassen. Dieser personalisierte Ansatz verspricht eine bessere Betreuung und Ergebnisse für Patienten mit Hämophilie und anderen RBDs.

Hämophilie und Lebensqualität

Link: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-024-02267-6>

Hämophilie A ist eine genetische Störung, die das Blut daran hindert, richtig zu gerinnen, da ein Mangel an Faktor VIII besteht. Dies führt zu übermäßigem Bluten, oft in die Gelenke, was chronische Schmerzen und Gelenkschäden verursacht. Die Studie untersucht, wie der Schweregrad der Hämophilie A die Lebensqualität von Menschen in Europa beeinflusst. Dieses Verständnis ist entscheidend, da das Management der Hämophilie A die Balance zwischen der Belastung durch die Behandlung und der Verbesserung der Lebensqualität erfordert.

Forscher nutzten Daten aus der CHESS II-Studie, die 381 Erwachsene mit unterschiedlichen Schweregraden der Hämophilie A umfasste. Sie verwendeten ein verallgemeinertes lineares Regressionsmodell, um die Beziehung zwischen Krankheitsgrad und Lebensqualität zu analysieren, gemessen mit dem EQ-5D-5L-Fragebogen. Dieser Fragebogen bewertet Mobilität, Selbstversorgung, übliche Aktivitäten, Schmerzen/Unbehagen und Angst/Depression und bewertet die Gesundheit auf einer Skala von 0 (schlecht) bis 1 (gut).

Die Ergebnisse zeigten, dass Personen mit milder Hämophilie A eine signifikant höhere Lebensqualität hatten als diejenigen mit schwerer Hämophilie A. Konkret erzielten diejenigen mit milder Hämophilie A im Durchschnitt 0,085 Punkte höher auf dem EQ-5D-5L-Index als diejenigen mit schwerer Hämophilie A. Zudem wurde festgestellt, dass chronische Schmerzen einen erheblichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben, wobei schwere Schmerzen den Score im Durchschnitt um 0,332 Punkte senkten.

Diese Erkenntnisse unterstreichen die Bedeutung einer effektiven Schmerzbehandlung und fortschrittlicher Therapien zur Verbesserung der Lebensqualität bei schwerer Hämophilie A. Neue Therapien wie die Gentherapie, die eine langfristige Produktion des Gerinnungsfaktors ermöglichen

Deutsch

und die Häufigkeit der Behandlungen reduzieren können, zeigen vielversprechende Ansätze zur deutlichen Verbesserung des Lebens der Betroffenen.

Durch das Verständnis, wie der Schweregrad den Alltag beeinflusst, können Gesundheitsdienstleister die Behandlungen besser an die individuellen Bedürfnisse anpassen und sicherstellen, dass Menschen mit Hämophilie A die effektivste Pflege erhalten. Diese Studie hebt die dringende Notwendigkeit weiterer Forschung und die Entwicklung neuer Therapien hervor, die nicht nur Blutungen kontrollieren, sondern auch die allgemeine Lebensqualität der Patienten verbessern.