

# This Week in Hemophilia

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

9. August 2024

## Integration des Adeno-assoziierten Virus (AAV)-basierten Vektors?

Link: [https://www.cell.com/molecular-therapy-family/methods/fulltext/S2329-0501\(24\)00110-4](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/methods/fulltext/S2329-0501(24)00110-4)

Die Studie untersucht, wie ein spezifischer Gentherapie-Vektor, der aus Adeno-assoziiertem Virus Serotyp 5 (AAV5) abgeleitet ist, im Laufe der Zeit mit der DNA der Wirtszellen interagiert. Diese Forschung ist entscheidend, da AAV-basierte Gentherapien, wie sie zur Behandlung von schwerer Hämophilie A eingesetzt werden, darin bestehen, neues genetisches Material in die Zellen von Patienten einzuführen. Es ist wichtig, zu verstehen, ob diese Einfügung unbeabsichtigte Folgen wie Krebs haben könnte, um die Sicherheit dieser Behandlungen zu gewährleisten.

Die Forscher führten ihre Studie an einem Mausmodell durch, wobei sie sich darauf konzentrierten, wie der AAV5-Vektor in die DNA von Leberzellen integriert wird, da diese Gentherapien üblicherweise auf die Leber abzielen. Sie verwendeten zwei verschiedene Produktionsmethoden für den Vektor - eine aus menschlichen embryonalen Nierenzellen (HEK293) und eine andere aus Insektenzellen (Sf-Zellen) - um zu sehen, ob die Quelle des Vektors einen Unterschied in seinem Verhalten im Körper macht. Die Mäuse wurden mit dem Vektor behandelt, und ihre Lebergewebe wurden zu verschiedenen Zeiten bis zu 57 Wochen nach der Behandlung analysiert.

Das Hauptergebnis war, dass der größte Teil des genetischen Materials des Vektors getrennt von der Wirts-DNA bleibt, aber ein kleiner Teil in das Wirtsgenom integriert wird. Diese Integrationen geschahen jedoch in geringer Häufigkeit und nahmen im Laufe der Zeit nicht zu. Wichtig ist, dass es keine Hinweise darauf gab, dass diese Integrationen zu schädlichen Auswirkungen wie unkontrolliertem Zellwachstum, das zu Tumoren führen könnte, führten.

Diese Studie leistet einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis der Gentherapie bei Hämophilie, indem sie die Idee unterstützt, dass AAV5-basierte Therapien im Allgemeinen auch über längere Zeiträume hinweg sicher zu sein scheinen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Risiko von Krebs oder anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen durch diese Integrationen gering ist, was die fortgesetzte Nutzung und Weiterentwicklung von Gentherapien für Hämophilie und möglicherweise andere genetische Störungen unterstützt.

---

## Concizumab – Eine neue Therapie für Hämophilie A und B

Link: [https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379\(24\)00165-1/fulltext](https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379(24)00165-1/fulltext)

Die Studie untersuchte die Wirkung von Concizumab, einer neuen Behandlung für Menschen mit Hämophilie A oder B, die Inhibitoren (Hemmkörper) entwickelt haben. Inhibitoren sind Antikörper, die manche Patienten entwickeln, wodurch traditionelle Behandlungen wie die Faktorersatztherapie weniger wirksam werden. Dies ist ein sehr ernstes Problem, da es zu häufigeren und schwereren Blutungen führen kann, was die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigt.

Um dies zu erklären, testete die Studie Concizumab, das täglich unter die Haut injiziert werden kann. Die Forscher wollten sehen, wie sich diese Behandlung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, ihre Behandlungserfahrungen und ihre Präferenz im Vergleich zu ihren bisherigen Therapien auswirkt. Dazu wurden Fragebögen verwendet, um diese Informationen direkt von den Patienten zu erhalten, wobei der Schwerpunkt auf Aspekte wie Schmerz, körperlicher Funktionsfähigkeit und allgemeiner Zufriedenheit mit der Behandlung lag.

Die Studie umfasste eine s.g. Phase-3-Studie, in der die Behandlung in größeren Patientengruppen getestet wird, um ihre Wirksamkeit zu bestätigen, Nebenwirkungen zu überwachen und sie mit Standardbehandlungen zu vergleichen. Die Patienten wurden in Gruppen eingeteilt, wobei einige Concizumab erhielten und andere keine Prophylaxe (vorbeugende Behandlung). Dieser Vergleich ermöglichte es den Forschern zu sehen, ob diejenigen mit Concizumab bessere Ergebnisse erzielten.

Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten, die Concizumab erhielten, von einer besseren Lebensqualität berichteten, mit weniger Blutungen, weniger Schmerzen und einer einfacheren Behandlungsroutine im Vergleich zu ihren bisherigen Erfahrungen. Sie äußerten auch eine starke Präferenz für Concizumab, insbesondere wegen der Bequemlichkeit der weniger invasiven subkutanen Injektionen, die einfacher und weniger schmerzhaft sind als intravenöse Verabreichung.

Diese Erkenntnisse sind wichtig, da sie darauf hindeuten, dass Concizumab eine besser handhabbare und wirksamere Behandlungsoption für Menschen mit Hemmkörper-Hämophilie, haben und ihr tägliches Leben erheblich verbessern könnte. Die Studie trägt zur wachsenden Evidenz für neue Ansätze in der Behandlung von Hämophilie bei, insbesondere für Patienten mit komplexen Fällen, die Inhibitoren betreffen.

---

### **Neue Studien mit Efmoroctocog alfa**

Link: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20406207241257917?url\\_ver=Z39.88-2003](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20406207241257917?url_ver=Z39.88-2003)

Diese Studie untersucht die langfristigen Auswirkungen von Efmoroctocog alfa, einer Behandlung für Hämophilie A auf die Lebensqualität der Patienten. Hier mit dem Schwerpunkt auf Schmerzen, psychischer und körperlicher Gesundheit. Hämophilie A ist eine genetische Störung, bei der das Blut nicht richtig gerinnt, was zu häufigen Blutungen, insbesondere in die Gelenke, führt. Dies kann erhebliche Schmerzen, Gelenkschäden und eine geringere Lebensqualität verursachen. Diese Studie ist wichtig, weil viele Behandlungen zwar darauf abzielen Blutungen zu reduzieren, aber auch das allgemeine Wohlbefinden der Patienten, einschließlich Schmerzmanagement und Lebensqualität, berücksichtigt werden muss.

Die Forschung verwendete Daten aus drei klinischen Studien, an denen sowohl Erwachsene als auch Kinder mit schwerer Hämophilie A teilnahmen. Die Patienten erhielten Efmoroctocog alfa als prophylaktische Behandlung. Die Studie analysierte Patientendaten über einen langen Zeitraum (bis zu sechs Jahren) und konzentrierte sich darauf, wie die Patienten ihre Schmerzen, körperlichen Aktivitäten sowie ihre allgemeine psychische und körperliche Gesundheit empfanden.

Die Ergebnisse zeigten signifikante Verbesserungen in der Wahrnehmung von Schmerz und körperlicher Gesundheit der Patienten. Zum Beispiel berichteten mehr Erwachsene, dass sie im

Verlauf der Studie weniger Schmerzen und weniger Probleme mit ihren täglichen Aktivitäten hatten. Auch Kinder berichteten von einer besseren Schmerzbewältigung und hoher Zufriedenheit mit ihrer Behandlung. Diese Verbesserungen hielten über mehrere Jahre an, was darauf hindeutet, dass Efmoroctocog alfa nicht nur dazu beiträgt, Blutungsepisoden zu reduzieren, sondern auch die allgemeine Lebensqualität von Patienten mit Hämophilie A verbessert.

Diese Erkenntnisse tragen zu einem umfassenderen Verständnis der Hämophilie-Behandlung bei, indem sie hervorheben, dass ein effektives Management sich nicht nur auf die Verhinderung von Blutungen konzentrieren sollte, sondern auch auf die Verbesserung der täglichen Erfahrungen der Patienten, wie die Reduzierung von Schmerzen und die Verbesserung des psychischen und physischen Wohlbefindens. Die langfristige Anwendung von Efmoroctocog alfa scheint ein vielversprechender Ansatz zur Erreichung dieser Ziele bei Patienten mit Hämophilie A zu sein.