This Week in Hemophilia

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

08. Oktober 2024

Operationen nach Gentherapie bei Hämophilie B
Link: https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(24)00552-X/abstract

Diese Studie befasst sich mit der Wirkung der Etranacogene Dezaparvovec-Gentherapie bei Menschen mit Hämophilie B (HB), die anschließend invasive Eingriffe wie Operationen oder zahnärztliche Behandlungen durchliefen. Hämophilie B ist eine genetische Störung, bei der das Blut aufgrund eines niedrigen Faktors IX (FIX), einem für die Blutgerinnung notwendigen Protein, nicht richtig gerinnt. Normalerweise benötigen Menschen mit HB häufige FIX-Infusionen, um übermäßige Blutungen, insbesondere bei Operationen, zu verhindern. Die Gentherapie, wie Etranacogene Dezaparvovec, zielt jedoch darauf ab, eine länger anhaltende Lösung zu bieten, indem sie ein modifiziertes Gen einführt, das dem Körper hilft, sein eigenes FIX auf einem höheren Levels selbst zu produzieren.

Das in der Studie behandelte Problem ist, wie Personen, die diese Gentherapie erhalten haben, während Operationen oder anderen invasiven Eingriffen zurechtkommen. Dies ist wichtig, da Operationen bei Menschen mit Hämophilie ein höheres Blutungsrisiken haben und eine sichere Durchführung dieser Eingriffe nach der Gentherapie von entscheidender Bedeutung ist.

Die Studie analysierte Daten von Teilnehmern aus zwei klinischen Studien, die die Gentherapie erhalten hatten und anschließend innerhalb von zwei bis drei Jahren nach der Behandlung invasive Eingriffe durchführten. Die Forscher sammelten Informationen über die FIX-Werte der Teilnehmer vor den Eingriffen, den Einsatz zusätzlicher FIX-Infusionen während der Eingriffe und ob postoperative Blutungen auftraten.

Die Ergebnisse waren ermutigend. In den meisten Fällen hatten die Teilnehmer hohe FIX-Werte, die es ermöglichten, kleinere Operationen oder zahnärztliche Eingriffe ohne zusätzliche FIX-Infusionen durchzuführen. Größere Operationen erforderten zwar zusätzliche FIX-Infusionen, jedoch in wesentlich geringeren Mengen und für kürzere Zeiträume als normalerweise bei Hämophilen ohne Gentherapie. Besonders bemerkenswert war, dass nur sehr wenige Fälle von postoperativen Blutungen auftraten und keine schwerwiegenden Komplikationen wie die Entwicklung von FIX-Inhibitoren oder Blutgerinnseln beobachtet wurden.

Diese Ergebnisse sind für die Hämophilie-Community von großer Bedeutung. Sie deuten darauf hin, dass die Gentherapie den Bedarf an FIX-Infusionen bei Operationen erheblich reduzieren könnte, was das Leben für Menschen mit Hämophilie B einfacher und sicherer macht. Dies könnte zu weniger medizinischen Eingriffen und einer insgesamt besseren Lebensqualität, insbesondere in kritischen Situationen wie Operationen, führen.

Genetik der Inhibitorentwicklung
Link: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1473050224001733

Diese Studie untersucht den Zusammenhang zwischen genetischen Mutationen und der Entwicklung von Inhibitoren bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (HA). Hämophilie A ist eine genetische Erkrankung, die durch einen Mangel an Gerinnungsfaktor VIII (FVIII) verursacht wird, was zu häufigen und schweren Blutungen führen kann. Eine der größten Herausforderungen für Menschen mit schwerer HA ist die mögliche Entwicklung von Inhibitoren – Antikörpern, die die Wirkung der FVIII-Behandlung neutralisieren. Dies erschwert das Management von Blutungen erheblich und kann zu mehr Komplikationen und einer verringerten Lebensqualität führen.

Die Studie wurde an 480 Patienten durchgeführt, wobei genetische Profile analysiert wurden, um zu verstehen, warum manche Patienten Inhibitoren entwickeln und andere nicht. Die Forscher konzentrierten sich auf spezifische Mutationen, insbesondere eine Inversion im Genbereich namens Intron-22 (Inv-22), die bei etwa 41,5 % der Patienten auftritt. Sie sammelten über einen Zeitraum von 23 Jahren demografische und klinische Daten, um Muster bei der Inhibitorentwicklung zu erkennen. Moderne Techniken wie inverse-shifting PCR und Sanger-Sequenzierung wurden verwendet, um genetische Mutationen zu identifizieren und deren Zusammenhang mit der Bildung von Inhibitoren zu bewerten.

Die Ergebnisse zeigten, dass das Vorhandensein der Inv-22-Mutation, eine familiäre Vorgeschichte von Inhibitoren und eine Geschichte intensiver FVIII-Behandlungen stark mit einem höheren Risiko für die Entwicklung von Inhibitoren verbunden sind. Unter den Patienten, die Inhibitoren entwickelten, wurden 73,6 % als High-Titer klassifiziert, was bedeutet, dass ihre Antikörper besonders wirksam bei der Neutralisierung von FVIII waren. Dieser Zusammenhang zwischen genetischen Faktoren und dem Inhibitorrisiko hilft zu erklären, warum einige Patienten anfälliger sind als andere.

Im größeren Kontext der Hämophilie sind diese Erkenntnisse von großer Bedeutung. Durch die Identifizierung von Patienten, die ein höheres Risiko für die Entwicklung von Inhibitoren haben, können Ärzte die Behandlungsstrategien gezielter anpassen. Außerdem wird die Bedeutung von genetischen Tests für die frühzeitige Diagnose und Behandlungsplanung hervorgehoben. Diese Studie trägt dazu bei, die Herausforderungen bei der Behandlung von Hämophilie besser zu verstehen und personalisierte, präventive Versorgungsansätze für Patienten mit schwerer Hämophilie A zu entwickeln.

Gelenkgesundheit bei Hämophilie
Link: https://bmjopen.bmj.com/content/14/9/e082204

Diese Studie untersucht die Gelenkgesundheit, Schmerzen und Lebensqualität bei Menschen mit Hämophilie A, einer Erkrankung, bei der das Blut nicht richtig gerinnt. Patienten mit moderater bis schwerer Hämophilie A haben ein hohes Risiko für Gelenkschäden aufgrund wiederholter Gelenkblutungen, die als Hämarthrose bezeichnet werden. Im Laufe der Zeit führen diese Blutungen zu einer speziellen Form der Arthritis, der sogenannten hämophilen Arthropathie. Die Studie ist wichtig, weil trotz vorbeugender Behandlung (Prophylaxe) Gelenkprobleme und Schmerzen häufig auftreten und das Leben der Betroffenen stark beeinträchtigen.

Die Forscher sammelten Daten aus der Praxis mithilfe von Umfragen, die von Patienten und ihren Ärzten in fünf europäischen Ländern ausgefüllt wurden. Sie erfassten Informationen über die Gelenkgesundheit, Schmerzintensität und das allgemeine Wohlbefinden von Erwachsenen mit moderater oder schwerer Hämophilie A, die eine prophylaktische Behandlung erhielten. Ziel der Studie war es, Patienten mit hämophiliebedingten Gelenkschäden (HAJs) mit denen ohne solche Schäden zu vergleichen.

Die Ergebnisse zeigten, dass 60 % der 351 Patienten trotz der Prophylaxe HAJs aufwiesen. Patienten mit HAJs berichteten über mehr Schmerzen, benötigten mehr Schmerzmedikamente und hatten eine geringere Lebensqualität als jene ohne HAJs. Viele litten unter Gelenkentzündungen (Synovitis) und hämophiler Arthropathie, und einige hatten bereits Gelenkoperationen hinter sich. Diese Ergebnisse zeigen, dass Prophylaxe zwar hilfreich ist, aber Gelenkschäden oder die damit verbundenen Schmerzen nicht vollständig verhindert.

Die Bedeutung dieser Studie liegt darin, dass sie die anhaltende Herausforderung bei der Behandlung der Gelenkgesundheit bei Hämophilie A aufzeigt. Obwohl die Behandlungen verbessert wurden, bleibt die Gelenkerkrankung ein ernstes Problem, das den Alltag und die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigt. Dies deutet darauf hin, dass effektivere Behandlungen oder eine bessere Nutzung der vorhandenen Therapien notwendig sind, um Gelenkschäden zu verhindern und die Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie A zu verbessern.

Gentherapie versus Standardbehandlung bei Hämophilie B
Link: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.15096

Die Studie untersucht den Einsatz von Etranacogene Dezaparvovec (ED), einer Gentherapie zur Behandlung von mittelschwerer und schwerer Hämophilie B (HB). Hämophilie B ist eine genetische Erkrankung, bei der den Patienten der Gerinnungsfaktor IX (FIX) fehlt, was häufig zu Blutungen, insbesondere in die Gelenke, führt. Dies verursacht Schmerzen und langfristige Gelenkschäden. Die herkömmlichen Behandlungen bestehen aus regelmäßigen Infusionen von FIX. Diese Therapien sind zwar hilfreich, bieten aber keine Heilung und lassen die Patienten weiterhin anfällig für spontane Blutungen und andere Komplikationen.

Die Bedeutung dieser Studie liegt darin, zu untersuchen, ob die Gentherapie mit ED bessere Ergebnisse liefert als die derzeitigen Therapien mit rekombinantem Faktor IX (rFIX) mit verlängerter Halbwertszeit. Diese Behandlungen haben die Patientenversorgung verbessert, aber es bestehen weiterhin ungelöste Bedürfnisse, insbesondere die Hoffnung auf eine dauerhaftere Lösung. ED zielt darauf ab, eine potenziell einmalige Gentherapie zu bieten, die die Krankheit verändern und die Notwendigkeit regelmäßiger FIX-Infusionen erheblich reduzieren oder sogar beseitigen kann.

Die Studie nutzte eine Multi-Kriterien-Entscheidungsanalyse (MCDA), eine strukturierte Methode zur Bewertung von Behandlungen auf der Grundlage verschiedener Faktoren, nicht nur der Wirksamkeit und Sicherheit. Experten bewerteten ED anhand von Kriterien wie Wirksamkeit, Lebensqualität der Patienten, Sicherheit, Kosten und Qualität der Beweise. ED wurde mit den derzeit führenden Behandlungen verglichen: rIXFc, rIX-FP und N9-GP.

Die Ergebnisse zeigten, dass Experten ED als wirksamer einstuften als diese Alternativen, insbesondere aufgrund des Potenzials, die Lebensqualität der Patienten durch weniger Blutungen und eine geringere Behandlungsfrequenz zu verbessern. Es wurden jedoch Bedenken hinsichtlich der Sicherheit geäußert, insbesondere in Bezug auf mögliche Leberschäden, die eine kontinuierliche Überwachung erfordern und die Langzeitanwendung beeinträchtigen könnten. Trotz dieser Bedenken waren sich die Experten einig, dass ED langfristig zu Kosteneinsparungen führen könnte, da der Bedarf an kontinuierlicher FIX-Behandlung reduziert wird.

Insgesamt stellt ED einen vielversprechenden Schritt hin zu einer nachhaltigeren und wirksameren Therapie für Hämophilie B dar. Obwohl noch Unsicherheiten bestehen – insbesondere hinsichtlich der Langzeitsicherheit – könnte es die Behandlung von Hämophilie B revolutionieren und der Heilung der Krankheit einen großen Schritt näherkommen.