Erste Gentherapie für Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B zugelassen

Die Hämophilie ist eine Erbkrankheit, die zu einer Störung der Blutgerinnung führt und hauptsächlich das männliche Geschlecht betrifft. Noch bis in die 1960er-Jahre war die Lebensqualität von Menschen mit einer schweren Verlaufsform der Hämophilie deutlich eingeschränkt. Einblutungen in Gelenke und Muskulatur führten zu Fehlzeiten und stationären Aufenthalten. Erst mit Einführung der sogenannten „ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung für Bluter" ab den 1970er-Jahren, konnte Hämophilie-Patienten eine wirksame Therapieoption mit Faktorkonzentraten angeboten werden. Heutzutage stehen in Deutschland seit Ende 2022 bzw. seit Anfang 2023 die ersten beiden Gentherapien für Patienten mit schwerer Hämophilie A und schwerer/mittelschwerer Hämophilie B zur Verfügung.

Einleitung

Die Hämophilie wird den Orphan Diseases zugeordnet, wobei die Hämophilie B mit etwa einem Betroffenen auf 20. - 30.000 männliche Geburten deutlich seltener als die Hämophilie A (einer von etwa 5.000 bis 8.000 männlichen Neugeborenen) auftritt. Es sind unterschiedliche Formen und Ausprägungen der erblichen Blutgerinnungsstörung bekannt.

Während es bei Hämophilie A an Aktivität des Blutgerinnungsfaktors VIII mangelt, fehlt bei Hämophilie B der Faktor IX.

Beim unbehandelten Hämophilen ist die Blutstillung verzögert und unvollständig und es kommt bei Verletzungen, aber auch ohne erkennbaren Anlass, zu ausgedehnten Blutungen – vorwiegend in Muskeln, Gelenken und Haut, seltener auch in den inneren Organen. Der Schweregrad der Hämophilie wird durch die Restaktivität des jeweiligen Gerinnungsfaktors definiert.

Die Erkrankung ist oft mit operativen Eingriffen, einer konsequenten medizinischen Überwachung und in der Regel mit einer dauerhaften medikamentösen Therapie assoziiert. Das bedeutet für betroffene Patienten neben der körperlichen auch eine psychische Belastung. Seit Ende der 1960er-Jahre stehen für Patienten, insbesondere mit der schweren Verlaufsform, therapeutisch wirksame Gerinnungsfaktorkonzentrate zur Verfügung, die ab den 1970er-Jahren von den Betroffenen selbst – im Rahmen der sogenannten „ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung für Bluter" – verabreicht werden konnten. Faktor VIII und IX wurden seinerzeit noch ausschließlich aus menschlichem Blutplasma gewonnen. In den 1990er-Jahren kamen erstmals rekombinante Faktorkonzentrate zum Einsatz.

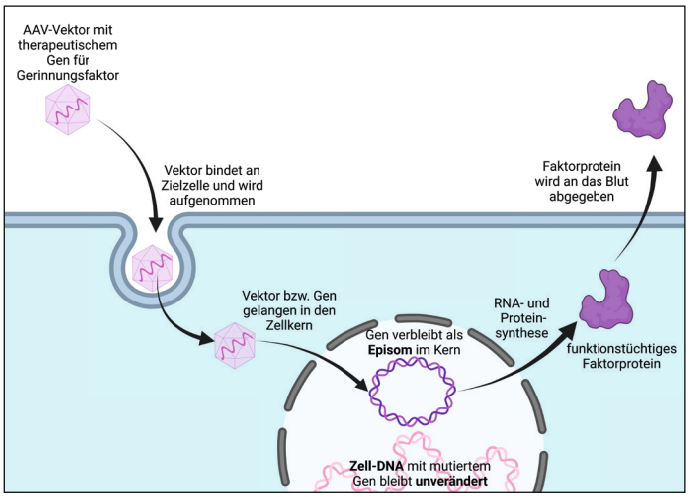

Abb. 1: Gentransfer mit AAV-Vektoren
Die für die Gentherapie eingesetzten AAV-Vektoren können sich nicht mehr vermehren. Die verschiedenen Serotypen haben unterschiedliche Präferenzen hinsichtlich ihrer Zielzellen, die sie effektive transduzieren können. Sie integrieren nicht (zumindest nicht gezielt) in die körpereigene DNA der Zellen, sondern verbleiben als sog. Episome im Kern. Das funktionell zu ersetzende Gen verbleibt also unverändert in der Zelle. (Created with BioRender.com)

Behandlungsmöglichkeiten der Hämophilie

Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

Die Behandlung eines Hämophilie-Patienten sollte mit Diagnosestellung und so früh wie möglich eingeleitet werden, um insbesondere Gelenkblutungen zu vermeiden. Dabei werden zu Therapiebeginn einmal wöchentlich niedrige Dosen eines Faktorkonzentrates, das den fehlenden Gerinnungsfaktor ersetzt, intravenös verabreicht.

Das Problem dabei: Die Patienten (vor allem mit Hämophilie A) haben ein hohes Risiko, einen sogenannten Hemmkörper zu entwickeln, der dazu führt, dass der Gerinnungsfaktor nicht mehr ausreichend wirkt. Bei initial niedrigen Dosierungen wird dieses Risiko etwas geringer eingeschätzt – man therapiert deshalb möglichst früh, aber in geringeren Dosen. Oft beginnt die Therapie schon, wenn das Kind ein halbes Jahr alt ist oder sobald die Venenverhältnisse es zulassen. Alternativ kann bei der Hämophilie A auch ein monoklonaler Antikörper für die Prophylaxe eingesetzt werden, der eine lange Halbwertszeit besitzt und alle 1 bis 4 Wochen subcutan appliziert wird. Neben den Faktor-Standardpräparaten und den sog. „Non-Faktor-Replacement-Therapien" (nur Hämo-

Dr. med. Georg Goldmann

philie A), werden aktuell zunehmend in der Wirkungsdauer verlängerte, sogenannte EHL-Faktorprodukte (Extended-Half-Life) angewendet. Durch den Einsatz von diesen Faktorprodukten mit verlängerter Halbwertszeit und damit längerer Verweildauer des applizierten Faktors im Blut, kann durch höhere Faktor-Trough-Level (Faktor-Talspiegel) noch effektiver Blutungen vorgebeugt werden.

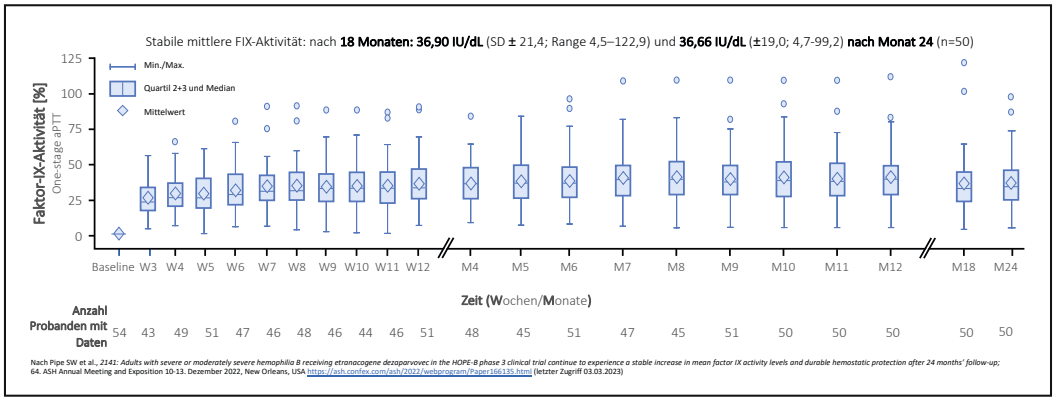

Abb. 2: Stabile Faktor-IX-Aktivität nach Gentherapie der Hämophilie B

Daneben wird intensiv an neuen Medikamenten geforscht, die die Gerinnungssituation der Patienten noch stabiler halten sollen, wie z. B. die Hemmung von TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) oder Antithrombin. Seit vielen Jahren laufen bereits Studien zu Gentherapien; Seit August 2022 steht nun in Europa für die schwere Verlaufsform der Hämophilie A, und seit Februar 2023 für Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B eine zugelassene Gentherapie zur Verfügung (siehe Tab.). Daneben befinden sich weitere Gentherapieansätze in der klinischen Prüfung. Viele Patienten erhoffen sich von der Gentherapie nicht nur eine bessere Kontrolle ihrer Erkrankung, sondern gegebenenfalls auch vorübergende oder gänzliche Heilung.

Gentherapie bei Hämophilie

Beim Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Mangel fehlt ein Eiweiß, das in der Leber (Faktor IX) oder hochspezialisierten Zellen, den sogenannten Sinusendothelzellen der Leber gebildet wird (Faktor VIII). Man schleust deshalb mittels Gentransfer eine neue, funktionsfähige Kopie des fehlenden Gens in die Leberzellen ein, dass die Information enthält, diesen Gerinnungsfaktor durch den Körper selbst in funktionsfähiger Form zu bilden. Bei den zugelassenen Therapien bleibt das genetische Ursprungsmaterial in den Chromosomen, also die Erbanlage zur Hämophilie, unverändert, was bedeutet, dass die Hämophilie weiterhin auf die Nachkommen vererbt werden kann. Andere Möglichkeiten der Gentherapie, die aber derzeit bei den beiden bisher zugelassenen Medikamenten bzw. den zulassungsrelevanten Studien zur Hämophilie nicht zur Anwendung kommen, sind die Ex-vivo-Gentherapie (dabei wird im Labor das funktionelle genetische Material in die Zellen des Patienten eingebracht, die dann wieder in den Körper zurückgegeben werden) und die Gen-Editierung, bei der eine Änderungen an der ursprünglichen DNA vorgenommen wird. Diese Technik ermöglicht es, die ursprüngliche DNA zu reparieren oder neue DNA an einer bestimmten Stelle einzufügen. Derzeit werden die Gen-Editierungs-Methoden ZFN (Zinkfingernukleasen) und CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) weiter erforscht.

Beim Gentransfer wird mittels einer einmaligen intravenösen Infusion das neue funktionsfähige Gen in den Körper bzw. das Zielorgan eingebracht. Um das Gen zu schützen und dessen Einbringung in den Körper zu ermöglichen, wird ein Transportvehikel, eine sogenannte Genfähre, in der Regel aus einem neutralisierten Virus hergestellt (therapeutischer Vektor). Bei der Herstellung eines neutralisierten Virus wird das innere virale Material im Labor entfernt und nur eine leere Proteinhülle verwendet. Bei den für einen Gentransfer verwendeten Viren handelt es sich zumeist um Adenoviren, Adeno-assoziierte-Viren (AAV) und Lentiviren. Der therapeutische Vektor ist so konzipiert, dass das funktionsfähige Gen auf ein anvisiertes Gewebe ausgerichtet wird.

Bei der Hämophilie A und B ist dieses Ziel die Leber, da die Leber die Proteine generiert, die für die Blutgerinnung benötigt werden. (Bei anderen Erkrankungen wie beispielsweise Chorea Huntington, ist das Gehirn das Ziel).

Bei den derzeit für die Gentherapie der Hämophilie verwendeten AAV-Vektoren dringt das neue funktionsfähige Gen in den Kern der Zielzellen ein (Abb.1). Dort soll es im Allgemeinen als Episom (kreisförmiges Stück DNA) außerhalb der Chromosomen vorliegen. Das ursprüngliche, körpereigene genetische Material in den Chromosomen bleibt also normalerweise unverändert.

Wie bei jedem Virus wird das Immunsystem des Körpers auf den neu eingebrachten therapeutischen Adeno-assoziierten-Virus-Vektor (AAV-Vektor) immunologisch reagieren. Da diese Viren auch in der Natur vorkommen und einige Personen bereits Antikörper gebildet haben, die zu einer Neutralisation der Therapie führen könnte, werden die Patienten vor der Gentherapie-Behandlung daraufhin untersucht, ob und in welcher Anzahl Antikörper gegen ein spezifisches Vektor-Virus vorliegen. Bei dem derzeit für die Therapie der schweren Hämophilie A zugelasssenen Wirkstoff (Valoctocogen Roxaparvovec) ist der Nachweis eines solchen Antikörpers ein Ausschlusskriterium zur Teilnahme an einer Therapie. Mit dem für die mittelschwere und schwere

Tabelle:
Zeitlicher Entwicklungsverlauf der Gentherapie

1972:	Das Konzept der Gentherapie wird in der Zeitschrift Science als Behandlungsform in Erwägung gezogen.
1984:	Dr. Gordon Vehar veröffentlicht einen Artikel über die erfolgreiche Klonierung des Faktors VIII.
1990:	Erste Gentherapie-Studie am Menschen.
1999:	In einer frühen Gentherapie-Studie über nicht Adeno-assoziierte Viren (AAV) werden Erkenntnisse über Risiken im Zusammenhang mit dem Potenzial einer schweren Immunantwort gewonnen.
2003:	Das Humangenomprojekt wird abgeschlossen. China lässt die erste Gentherapie zur Behandlung von Kopf- und Hals-Karzinomen zu.
2005:	Erste Gentherapie-Studie zur Hämophilie B mit AAV-Vektor-Technologie.
2015:	Erste Gentherapie-Studie zur Hämophilie A mit AAV-Vektor-Technologie.
2012:	Die erste Gentherapie für eine genetisch bedingte Fettstoffwechselstörung wird in Europa zugelassen. Auch sie beruht auf der AAV-Vektor-Technologie
2017:	Die erste Gentherapie für eine genetisch bedingte Augenerkrankung wird in den USA zugelassen.
2022:	Die erste Gentherapie für die Behandlung der schweren Hämophilie A wird in Europa zugelassen.
2023:	Die erste Gentherapie für die Behandlung der schweren und mittelschweren Hämophilie B wird in den USA (Dez. 2022) und Europa (Feb. 2023 zugelassen).

Hämophilie B zugelassenen Wirkstoff (Etranacogen dezaparvovec) hingegen können in gewissen Grenzen auch Patienten mit Antikörpern gegen den verwendeten AAV-Vektor erfolgreich behandelt werden.

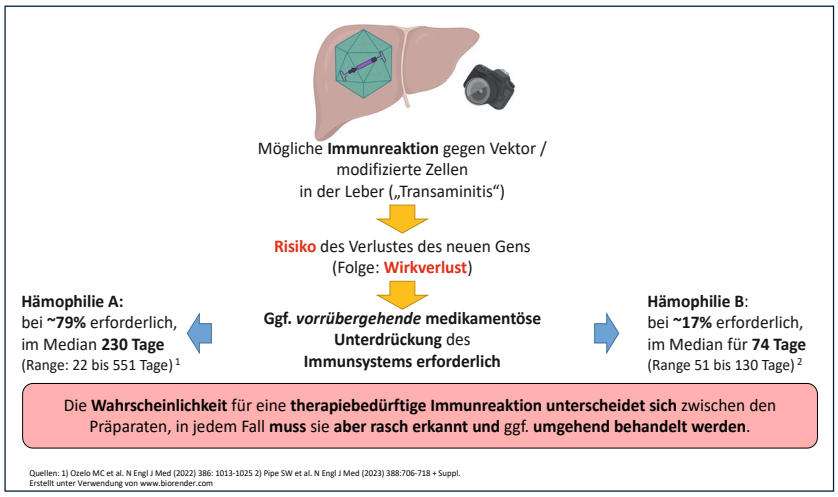

Abb. 3: Relevanz der engmaschigen Überwachung zu Therapiebeginn

Studienergebnisse

Daten zur Langzeitwirkung des ersten zugelassenen Präparates zur Gentherapie der schweren und mittelschweren Hämophilie B (Etranacogen dezaparvovec) aus der bisher größten Gentherapie-Studie für Hämophilie B (HOPE-B-Studie) zeigen, dass sich die jährliche Blutungsrate um 64 % gegenüber der Standarttherapie mit FIX-Prophylaxe weiter verringern ließ, wobei die Mehrzahl der Patienten in den ersten 18 Monaten nach der Gentherapie über keine Blutungen berichteten (63 % gegenüber 26 % in der Einleitungsphase mit FIX-Prophylaxe). Nahezu alle Patienten (96,3 %) konnten die Routine-Prophylaxe mittels FIX-Substitutionstherapie dauerhaft beenden. In dieser Phase-3-Studie erhielten insgesamt 54 Patienten zwischen 19 und 75 Jahren (durchschnittliches Alter 41,5 Jahre) mit einer überwiegend schweren Hämophilie B (FIX < 1 %) eine einmalige Infusion mit Etranacogen dezaparvovec. Bei den mit der Therapie behandelten Patienten lag die durchschnittliche Faktor-IX-Aktivität sechs Monate nach der Verabreichung bei 39 % und auch nach 24 Monaten stabil bei 36,7 % (Abb. 2). Die Studie zeigte weiterhin, dass Etranacogen dezaparvovec im Allgemeinen gut vertragen wurde. Mehr als 80 % der Nebenwirkungen bei den 53 Patienten, die an der 18-monatigen Nachbeobachtung beteiligt waren, wurden als mild eingestuft. Das Auftreten eines Hemmkörpers gegen FIX wurde nicht berichtet. Eine häufige Nebenwirkung der Gentherapie sind Erhöhungen der Leberenzyme, insbesondere Erhöhungen der ALT. Dies ist Ausdruck einer vorrübergehenden Immunreaktion gegen die gentherapierten Leberzellen, die unbehandelt zu einer Verringerung oder einem Verlust der therapeutischen Wirkung führen kann. In der Phase-3-Studie zur Gentherapie der Hämophilie A traten sie häufiger auf (ca. 80 %) als den Studien zur Gentherapie der Hämophilie B (ca. 23 %). Bisher konnten alle aufgetretenen Leberwerterhöhungen mit einer vorübergehenden immunsuppressiven Therapie, zum Beispiel mit Glukokortikoiden, erfolgreich behandelt werden. Wichtig ist daher die engmaschige Kontrolle der Leberwerte in den ersten Monaten, um ggf. so früh wie möglich die Behandlung mit einer Immunsuppression einleiten zu können. Es zeigte sich, dass ein frühzeitiger Beginn der Immunsuppression zum Erhalt der Faktorexpression beitragen kann. In der Open-label-Phase-3-Studie zur Gentherapie der Hämophilie A lag die mediane Dauer der Immunsuppression bei 230 Tagen (22–551 Tagen). In der Phase-3-Studie der Gentherapie der Hämophilie B (HOPE-B-Studie) musste die Immunsuppression im Median 74 Tage (51-130 Tage) lang durchgeführt werden, wobei kein Patient über die 26. Woche hinaus therapiert werden musste (Abb. 3).

Gentherapie als Chance

Die Gentherapie könnte für einige Hämophilie-Patienten einen sinnvollen therapeutischen Ansatz darstellen. Bis in die Mitte des 20. Jahrhunderts gab es keine adäquate Therapie für die genetisch bedingte Blutgerinnungsstörung, was mit langen Krankenhausaufenthalten, Morbidität und Mortalität verbunden war. Die Einführung der ärztlich kontrollierten Heim-Selbstbehandlung mit vorbeugenden Injektionen ermöglichte betroffenen Patienten erstmals einen großen Therapiefortschritt, der eine verbesserte Teilhabe am normalen Leben ermöglichte.

Die Gentherapie ist als nächste Stufe von zahlreichen Entwicklungen in der Therapie der Hämophilie zugelassen worden. Sie bietet die Chance auf langfristig gesteigerte Faktorspiegel und somit mehr Freiheit und Unabhängigkeit im Alltag. Die meisten Patienten stehen dem neuen genbasierten Therapieansatz bisher positiv gegenüber. Insbesondere die nur einmalige gentherapeutische Behandlung lässt viele Patienten auf Unabhängigkeit von einer Dauermedikation hoffen. Ob Gentherapien zum Standard für Hämophilie-Patienten werden können oder nur für einige Betroffene geeignet sind, wird letztendlich die längerfristige Anwendung in der klinischen Praxis zeigen.

Optimierte Patientenversorgung

Durch die Implementation eines sogenannten Hub-and-Spoke-Modells soll zukünftig eine vom Wohnort und Hämophiliezentrum unabhängige integrierte Netzwerkversorgung für alle Patienten möglich sein, die sich zu einer Gentherapie entschließen. Beim Hub-and-Spoke-Modell wird eine zentrale Behandlungseinheit als Nabe (Hub), im Sinne eines schon in der Gentherapie erfahrenen Behandlungszentrums eingerichtet, auf die alle weniger erfahrenen Behandlungszentren als Speiche (Spoke) zulaufen bzw. zugreifen können. Die zentrale Behandlungseinheit, also die Nabe (Hub), sollte über Erfahrung mit Gentherapiestudien und/oder Spezialisten verfügen, die Fachwissen in der Gentherapieforschung, -ausbildung und -überwachung, einschließlich Laborüberwachung, sicherstellen können. Das Hub-and-Spoke-Modell zielt darauf ab, eine abgestufte Versorgung im Rahmen von Kliniknetzwerken, die sich teilweise überlappen können, zu fördern, damit ein vollständiges Betreuungspaket für alle Patienten die sich zu einer Gentherapie entschließen, bereitgestellt werden kann, unabhängig von der regionalen Versorgungssituation des Patienten.

Informationen

■ **Dr. med. Georg Goldmann**
Oberarzt Hämophiliezentrum
Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg
Ärztlicher Direktor
Institut für Experimentelle Hämatologie
und Transfusionsmedizin
Universitätsklinikum Bonn
Venusberg-Campus 1
53127 Bonn
www.ukbonn.de

■ **Weitere Informationen:**
www.dhg.de
www.igh.info
www.cslbehring.de
www.haemophilie-experte.de
https://wfh.org
www.HaemEvolution.de