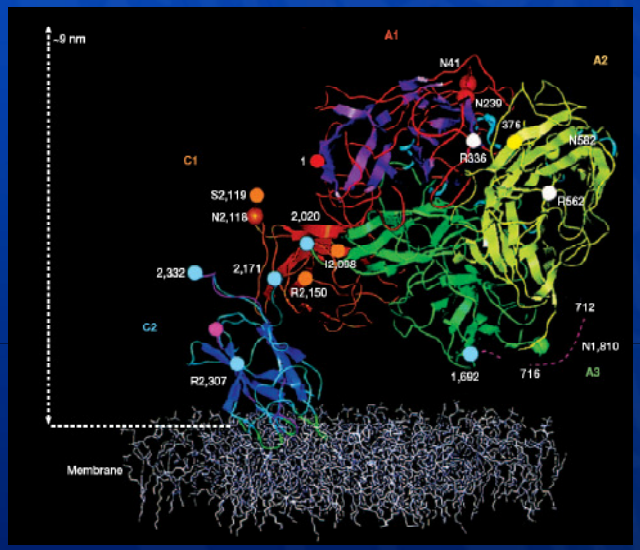
# Neuere Entwicklungen in der Therapie und Prophylaxe der Hämophilie A




Sabine Heine

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes

Hämophilie-Symposium Homburg / Saar

24.11.2007

Prophylaxe

Gentherapie

Länger wirkender Faktor VIII

Prophylaxe

Gentherapie

Länger wirkender Faktor VIII

# Prophylaxe

- Prophylaxe soll blutungsbedingte Gelenkschäden bei Blutern verhindern
- Ziel: primäre Prophylaxe
  - Vor Beginn von Gelenkschäden
  - Schweren Bluter in mittelschweren überführen, F VIII >1%
- I. Nilsson: nach 25 Jahren exzellenter Muskel- und Gelenkstatus

# Beginn Prophylaxe

- Wann soll Prophylaxe beginnen?
  - Vor oder nach der ersten oder zweiten Gelenkblutung?

# Prophylaxe-Schemata

- Malmö Protokoll:

  Alter 1-2 Jahre, 20-40 IU/kg alle 2 Tage / 3* pro Woche

  F IX 2*Woche, lebenslang
- Holländisches Protokoll:

  intermediäre Dosierung, individuell, 1*50 IE / kg Woche
- Kanada:

  Vergleich Tailored (TP) vs Standard Prophylaxe (SP)

  TP: 25 U / kg 2*, 30 U/kg 2*, 40 U/kg 2*, (50 U/kg 1*Woche)

  SP: rFVIII 30 U/kg 3*Woche

# Prophylaxe-Schemata

– Neues pharmakokinetisches Malmö Protokoll:
  Tägliche, sehr niedrig dosierte Gabe von Faktor VIII

# Beendigung der Prophylaxe

- Wie lange soll primäre Prophylaxe gegeben werden?
  - Wann / ob einige Patienten aufhören können, ist unklar

Prophylaxe

Gentherapie

Länger wirkender Faktor VIII

# Gentherapie: Hintergründe

- Monogenetisch bedingt (Hämophilie A und B)
- Gene für Faktor VIII und IX sind kloniert
- Schon geringe Expression bringt großen therapeutischen Effekt (Aktivität >1%)
- Breites therapeutisches Fenster
- Kein bestimmtes Zielorgan für Transfektion
- Erfolg einfach durch Labortest zu bestimmen
- Tiermodelle etabliert (Maus, Kaninchen, Hund)

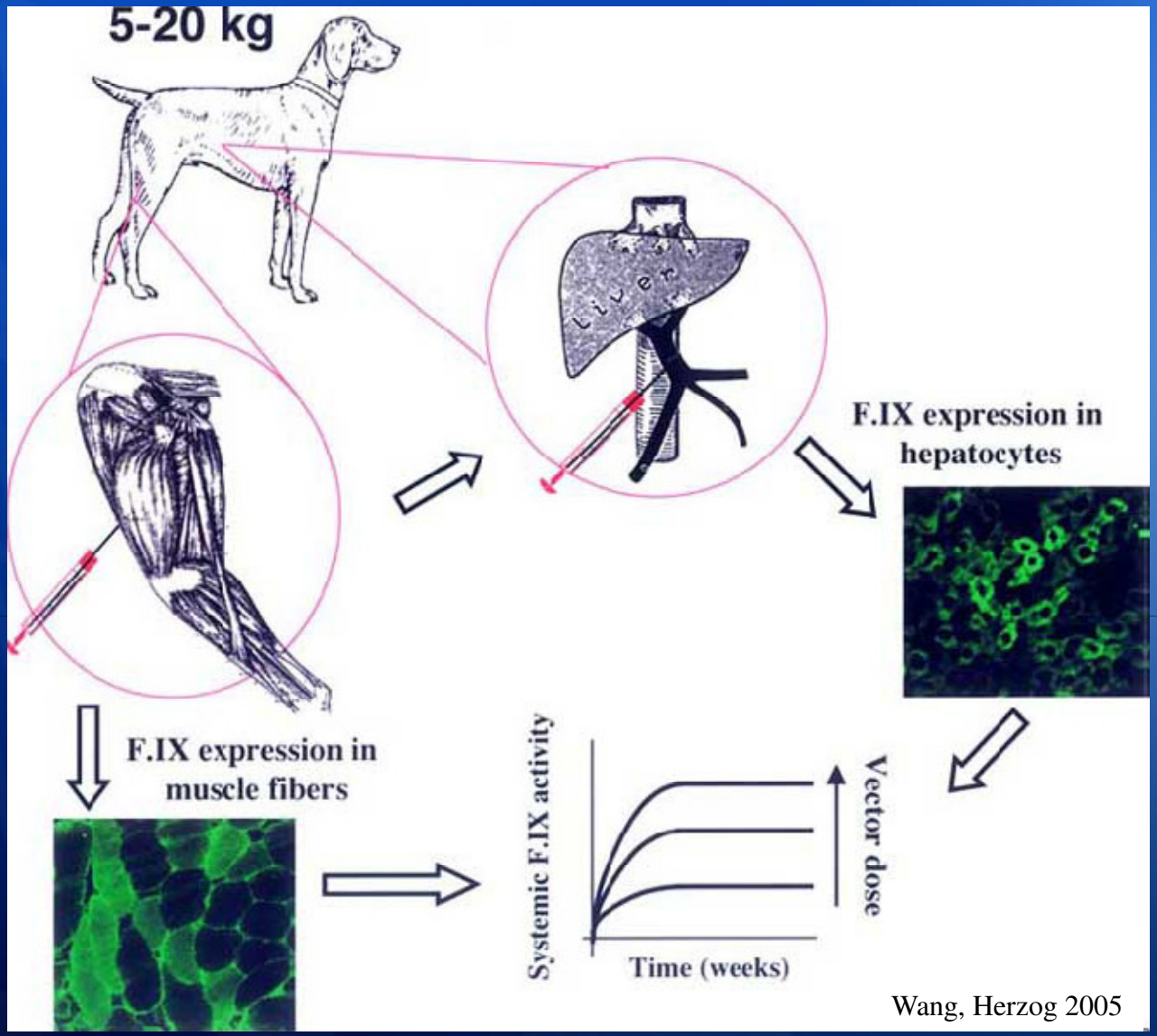
# Gentherapie: Hintergründe

- Ziel Gentransfer realistisch und erreichbar
- Gerinnungsfaktor-Gene mit viralem Vektorsystem
- Einige können sehr effizient DNA in Empfängerzellen liefern
- Viruspartikel rufen Immunantworten hervor (Langlebigkeit⇓, Ausmaß der Genantwort⇓)
- Einige hundert registrierte Versuchsreihen

# Gentherapie

Tierstudie Gentherapie Hämophilie B

- AAV 8 (befällt Menschen nicht, keine Immunität)
- AAV 8 nur leberaffin
- Gabe über periphere Vene 5 Primaten
- Faktor IX 23%


5-20 kg
Liver
F.IX expression in hepatocytes
F.IX expression in muscle fibers
Systemic F.IX activity
Time (weeks)
Vector dose
Wang, Herzog 2005

# Gentherapie: Probleme

- Systemische Gabe von Adenovirus-Vektoren
  - Eigene Immunaktivierung
  - Schwere Entzündung
- Retrovirale Vektoren und adenoassoziierte Vektoren
  - Eigene Immunaktierung gering
  - Aber vorbestehende Immunität erschwert Abgabe des Vektors und Überleben der transduzierten Zellen
- Hemmkörper-Entwicklung?
- Keimzelllinien-Modifikation?

# Gentherapie: Klinische Studien

Klinische Gentransfer-Studien für Hämophilie B

- 2 FDA genehmigte klinische Studien durchgeführt (zuerst an Hunden)
- Beide Adenovirus assoziierte virale Vektoren

- i.m. Spritzen mit Vektor in Arme / Beine
- 8 Patienten
- Muskelproben zeigten Gentransfer + Expression
- Faktor IX jedoch nicht >1%

- Systemisch AAV >Ziel Leber
- Infusion AAV über Leberarterie
- 7 Patienten
- keine Toxizität
- hohe Dosen, hoher Faktor IX
- Therapeutische Werte nur 8 Wochen
- langsamer Abfall Faktor IX

# Gentherapie: Ausblicke

- Abbau transduzierter Leberzellen durch zellvermittelte Immunität?
- ➢ Immunsuppressive Medikamente aus Transplantationsmedizin?

Prophylaxe

Gentherapie

Länger wirkender Faktor VIII

# Strategien für länger wirkenden F VIII

- PEG (Polyethylenglykol) Konjugierung
  - Pegylierung führt zu Aufnahme von Wassermolekülen
  - größeres Volumen, keine Nierenfiltration

# Strategien für länger wirkenden F VIII

Vorteile PEG

- keine Nierenfiltration
- Schutz vor Immunzellen
- Schutz vor Abbau durch Proteasen

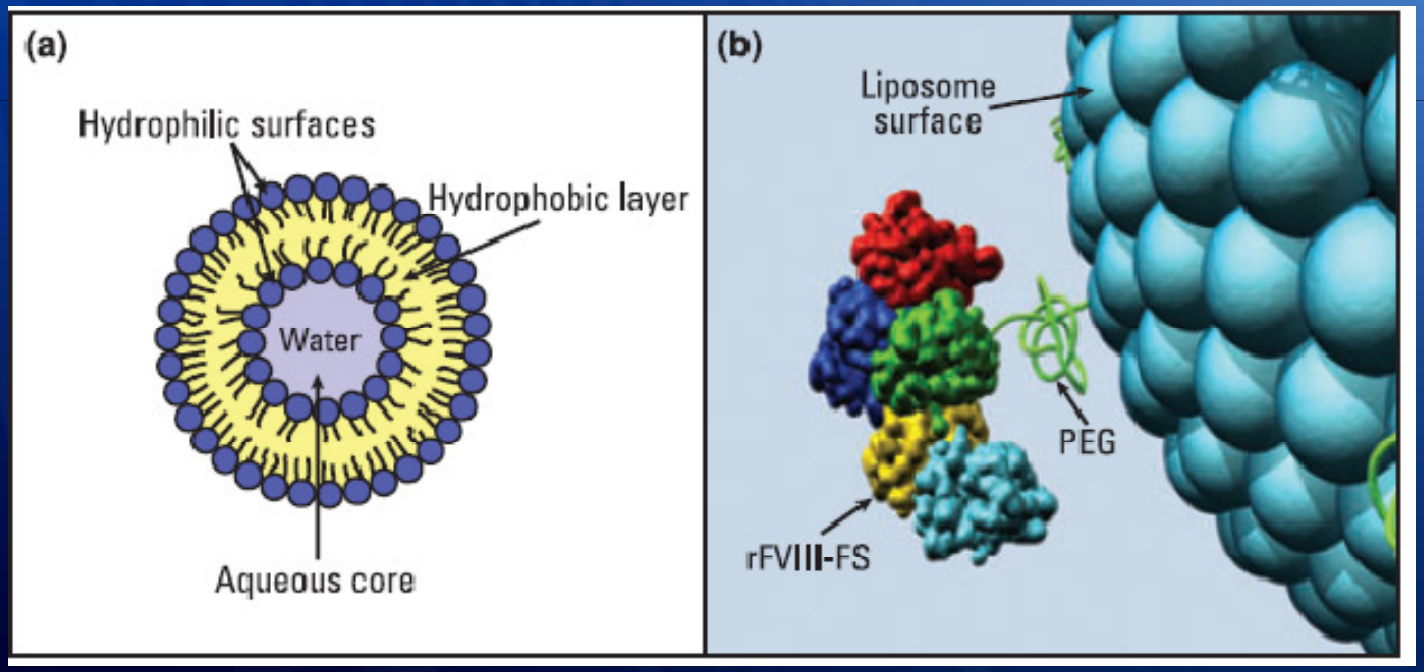
# Strategien für länger wirkenden F VIII

## Nachteile PEG

- Weniger spezifische Aktivität (Schlüsselenzyme können nicht andocken)
  - z. B. F VIII inaktiv in nativer Form, braucht Spaltung durch Fibrin zur Aktivierung und Interaktion mit PL, F IXa und FX, um seine Cofaktorfunktion zu erfüllen
- großes Molekül, wird nicht über die Niere ausgeschieden
- Haltbarkeit durch vWF von 2 auf 12 h erhöht
  - Evtl Probleme bei Interaktion mit vWF
- PEG nicht biologisch abbaubar (intralysosymale Speicherung)

# Strategien für länger wirkenden F VIII

- PEG enthaltender liposomaler Träger für Kogenate
  - 32 PTPs (35 IU/kg) 1*, dann 7 Tage Pause
  - Verlängert Zeit bis zur nächsten Blutung



# Strategien für länger wirkenden F VIII

- Polysialinsäure
  - „Tarnkappen“Spezialisten der Natur
  - Auf vielen Oberflächen von Zellen und Proteinen, schützen vor Bakterien und Abbau
  - Bildet „Wasserwolke“ um therapeutisches Molekül
  - Biologisch abbaubar

# Strategien für länger wirkenden F VIII

- Stabilisierter aktivierter F VIII
  - Inaktivierungsresistenter F VIII wurde gentechnisch hergestellt
- Faktor VIII Mimetikum
  - Therapeutisches Molekül, das die Wirkung von F VIII nachahmt

# Strategien für länger wirkenden F VIII

- Modifizierung von Rezeptor-gebundenem Abbau von FVIII
  - Abbau von F VIII durch zwei Rezeptoren
  - Low density lipoprotein receptor related protein (LRP-in Leber)
  - Low density lipoprotein receptor (LDLR), überall, viel in Leber
  - Mindestens 3 Bindungsstellen bei LRP
  - „site-directed mutagenesis“

# Zusammenfassung

Prophylaxe

– Primäre Prophylaxe Goldstandard

Gentherapie

– In näherer Zukunft unwahrscheinliche Option

Länger wirkender Faktor VIII

– Realistischeres Ziel, viele Fragen offen