

# This Week in Hemophilia

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

11. September.2024

## **Trägerinnen-Screening ist entscheidend für die Hämophilie-Versorgung von Frauen**

Link:

<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/doi/10.1182/bloodadvances.2024013866/517516/Proactive-Systematic-Hemophilia-Carrier-Screening>

Der Artikel befasst sich mit bisher nicht diagnostizierten Hämophilie-Trägerinnen (Konduktorinnen) und Frauen mit Hämophilie, insbesondere in der Kohorte eines einzelnen Zentrums. Hämophilie ist eine vererbte Blutgerinnungsstörung, die hauptsächlich Männer betrifft, Frauen können das defekte Gen weitergeben und möglicherweise auch Symptome zeigen. Die Identifizierung von Trägerinnen ist von entscheidender Bedeutung, da sie niedrige Gerinnungsfaktorwerte aufweisen können, was zu Blutungskomplikationen führt. Die Studie zielt darauf ab, Lücken in der Diagnose und Versorgung dieser Personen zu schließen.

Für die Durchführung dieser Studie haben die Forscher systematisch Familienstammbäume von männlichen Hämophiliepatienten analysiert und kontaktierten deren weibliche Verwandte zur Trägerinnenuntersuchung. Genetische Tests und Gerinnungsfaktorbestimmungen wurden bei obligaten (sicheren) und potenziellen Trägerinnen durchgeführt. Dieser proaktive Ansatz umfasste auch Einladungen an ungetestete weibliche Verwandte, die über Briefe an ihre Familien verschickt wurden. Ziel war es, so viele Trägerinnen wie möglich zu identifizieren und ihnen eine frühzeitige diagnostische Versorgung zu ermöglichen.

Die Ergebnisse zeigten, dass etwa die Hälfte der 900 identifizierten weiblichen Verwandten als Trägerinnen bestätigt wurden, aber eine erhebliche Anzahl blieb ungetestet. Unter den getesteten Frauen wies ein beträchtlicher Teil niedrige Faktorwerte auf, was darauf hinweist, dass sie ein Risiko für Blutungsprobleme haben. Trägerinnen mit Faktorendefiziten wurden früher diagnostiziert als solche ohne, was die Bedeutung einer rechtzeitigen Untersuchung unterstreicht.

Diese Studie ist von großer Bedeutung für die Verbesserung der Anerkennung und Versorgung von Frauen mit Blutgerinnungsstörungen, die in der Vergangenheit oft übersehen wurden. Durch die frühzeitige Identifizierung können betroffene Frauen angemessene Behandlungen erhalten und fundierte Entscheidungen über Familienplanung und Gesundheitsmanagement treffen. Die Ergebnisse betonen die Notwendigkeit systematischer Screening-Programme und eines besseren Bewusstseins bei Gesundheitsdienstleistern, um sicherzustellen, dass alle von Hämophilie betroffenen Personen, unabhängig vom Geschlecht, gleichberechtigten Zugang zur Versorgung erhalten.

## **Körperfett und fettfreie Masse bei Hämophilie**

Link: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hae.15091>

Die Studie befasst sich mit einer wichtigen Wissenslücke in Bezug auf die Körperzusammensetzung bei Menschen mit Hämophilie (PwH) und untersucht speziell Unterschiede im Körperfett und der

Muskelmasse in Abhängigkeit von der Schwere der Hämophilie und dem Alter. Dies ist von Bedeutung, da bei PwH, insbesondere bei schweren Fällen, häufig unter Gelenkproblemen leiden, die ihre Beweglichkeit einschränken und zu einem Rückgang der Muskelmasse (sogenannte Muskelatrophie) sowie zu einem Anstieg des Körperfetts führen können. Ein besseres Verständnis dieser Veränderungen in der Körperzusammensetzung kann helfen, die Gesundheitsversorgung von PwH zu verbessern, da ein erhöhter Körperfettanteil und eine verminderte Muskelmasse mit einem höheren Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Stoffwechselstörungen verbunden sind.

Um dies zu untersuchen, verwendeten die Forscher eine Technologie namens Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA), die eine sehr genaue Methode zur Messung von Körperfett, Muskelmasse und viszeralem Fettgewebe (VAT, das Fett, das um die Organe herum gespeichert wird) darstellt. An der Studie nahmen 201 Männer mit unterschiedlichen Schweregraden der Hämophilie (mild, moderat und schwer) teil, die in fünf Altersgruppen eingeteilt wurden. Durch eine Ganzkörper-DXA-Scan wurden der Körperfettanteil, die Muskelmasse in Armen und Beinen sowie das VAT gemessen.

Die Ergebnisse zeigten, dass PwH mit schwerer Hämophilie deutlich weniger Muskelmasse aufwiesen als Personen mit moderater oder milder Hämophilie, insbesondere in den Armen und Beinen. Der Körperfettanteil und das VAT waren jedoch bei allen Schweregraden ähnlich, stiegen aber mit zunehmendem Alter an. Ältere Teilnehmer (40 Jahre und älter) hatten mehr Fett, während sich die Muskelmasse zwischen den Altersgruppen nicht signifikant unterschied.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass bei PwH, insbesondere diejenigen mit schwerer Hämophilie, aufgrund reduzierter körperlicher Aktivität einem höheren Risiko für Muskelabbau ausgesetzt sind. Die Erkenntnisse der Studie tragen zu einem besseren Verständnis der Körperzusammensetzung bei Hämophilie bei und deuten darauf hin, dass der Erhalt der Muskelmasse ein Schwerpunkt in Behandlungsplänen sein sollte, insbesondere bei älteren Patienten. Dieses Wissen könnte dazu beitragen, individuellere Physiotherapie- und Lebensstilinterventionen zu entwickeln, um Gesundheitsrisiken bei PwH besser zu managen, insbesondere im Alter.

### **Modifizierte FVIII-Variante für die Gentherapie**

Link: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-51296-8>

Diese Studie befasst sich mit einer bedeutenden Herausforderung bei der Behandlung von Hämophilie A durch Gentherapie: dem Erreichen einer dauerhaften und effektiven Expression von Faktor VIII (FVIII), einem wichtigen Protein, das bei Menschen mit Hämophilie A fehlt. Während erste Gentherapien vielversprechend waren und die FVIII-Werte vorübergehend anstiegen, kam es oft zu einem langfristigen Rückgang der FVIII-Expression, was die Wirksamkeit einschränkte. Dieses Problem ist wichtig, da eine stabile und langfristige Produktion von FVIII die Notwendigkeit häufiger FVIII-Infusionen beseitigen und die Lebensqualität von Menschen mit Hämophilie A verbessern könnte.

In dieser Forschung untersuchten die Autoren, ob eine modifizierte Version von FVIII, bekannt als FVIII-QQ, eine bessere Lösung bieten könnte. Diese Variante ist so konzipiert, dass sie resistent gegen die Inaktivierung durch aktiviertes Protein C (APC) ist, das normalerweise die Aktivität von FVIII reduziert. Durch diese Resistenz wollten die Forscher sicherstellen, dass FVIII-QQ auch bei niedrigen Konzentrationen eine effektive Blutgerinnung aufrechterhalten kann, was die benötigten

Dosen der Gentherapie verringern und mögliche Nebenwirkungen durch die verwendeten viralen Vektoren reduzieren könnte.

Die Methoden umfassten Tests dieser modifizierten FVIII-QQ-Gentherapie an männlichen Mäusen mit Hämophilie A. Die Forscher haben gemessen, wie lange FVIII-QQ im Blutkreislauf verblieb und wie effektiv es im Vergleich zu Standard-FVIII die Gerinnung förderte. Die Ergebnisse zeigten, dass FVIII-QQ stärkere gerinnungsfördernde Effekte hatte als das Standard-FVIII, selbst bei niedrigeren Konzentrationen. Wichtig ist, dass FVIII-QQ kein erhöhtes Risiko für Blutgerinnsel darstellte, was ein zentrales Sicherheitsbedenken ist.

Diese Ergebnisse tragen zum übergeordneten Ziel bei, zuverlässigere Gentherapien für Hämophilie A zu entwickeln. Da gezeigt wurde, dass FVIII-QQ bei niedrigeren Dosen eine dauerhafte und effektive Gerinnungsfunktion bietet, deutet diese Forschung auf einen möglichen Weg hin, sicherere und langfristig wirksamere Gentherapien zu entwickeln. Sollten sich diese Ergebnisse beim Menschen bestätigen, könnte dies die Behandlungslandschaft für Menschen mit Hämophilie A revolutionieren und eine dauerhafte und besser handhabbare Lösung bieten.