

Anfang 1970er
Erste
plasmabasierte
FVIII- und FIX-
Präparate auf
dem Markt^{1*}

1997
Erstes
rekombinantes
FIX-
Ersatzpräparat
zugelassen^{2*}

1999
Erste Studie
zur
Hämophilie-
Gentherapie^{3*}

Seit 2017
Fortgeschrittene
Studien zur
Hämophilie-
Gentherapie
laufen^{4*}

2022
Zulassung einer
ersten Gentherapie
zur Behandlung der
Hämophilie^{38*}


HaemEvolution

WAS BEDEUTET GENTHERAPIE BEI HÄMOPHILIE FÜR MICH?

* Meilensteine der wissenschaftlichen Community, die nicht spezifisch für die Hämophilie F&E-Programme von CSL Behring sind.

CSL Behring

Inhalt

Die Grundlagen der Hämophilie	4
Eine kurze Einführung in die Gentherapie	10
Gentherapie bei Hämophilie	14
Wie funktioniert die Gentherapie bei Hämophilie?	19
Was erwartet mich bei der Durchführung der Gentherapie?	21
Wie ist der aktuelle Stand der Gentherapie bei Hämophilie?	24
Weiterführende Informationen	31
Fachbegriffe	32
Literatur	33





Die Grundlagen der Hämophilie

Was ist Hämophilie?

- Hämophilie, auch als „Bluterkrankheit“ bekannt, ist eine seltene, erbliche Blutgerinnungsstörung.⁵
- Ihre Ursache ist ein Fehler in einem einzelnen Gen.⁵
- Es gibt zwei Formen von Hämophilie:⁵
 - Hämophilie A ist ein Mangel an Blutgerinnungsfaktor VIII (FVIII).
 - Hämophilie B ist ein Mangel an Blutgerinnungsfaktor IX (FIX).
- Bei Hämophilie hat der Körper nicht genug funktionstüchtigen FVIII oder FIX. Dadurch ist die Blutgerinnung gestört, und es kann zu stark verlängerten oder auch spontanen Blutungen kommen.⁵

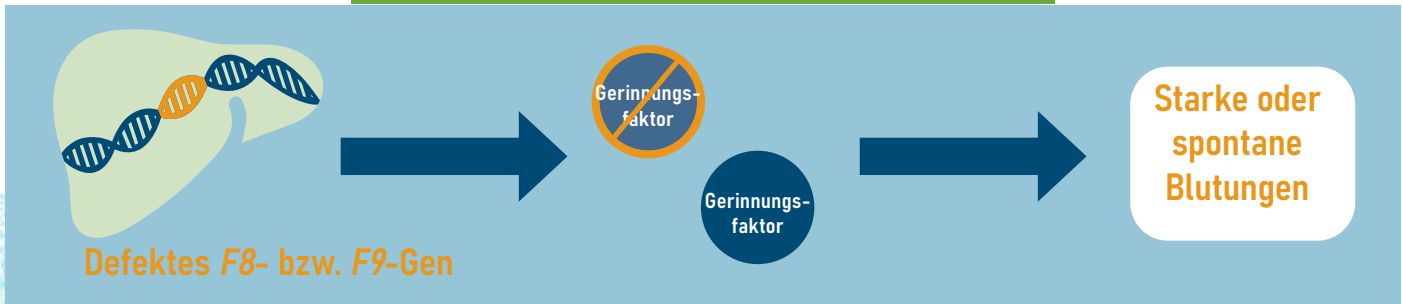
Schon gewusst?

Die Leber ist die körpereigene Fabrik für fast alle Gerinnungsfaktoren – sie hat alle notwendigen Maschinen für die Produktion und braucht nur den richtigen Bauplan.⁶

Normale Blutgerinnung



Gestörte Blutgerinnung bei Hämophilie



Was sind die Symptome der Hämophilie?

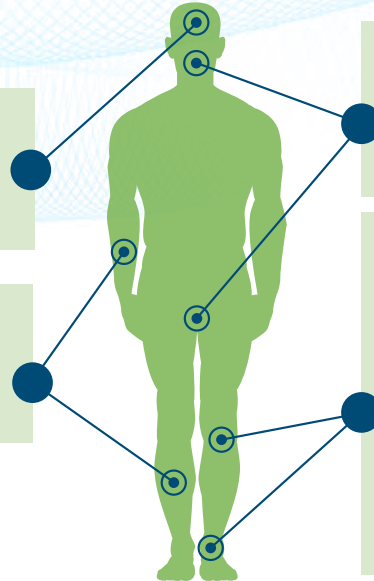
- Die wichtigsten Symptome sind starke, langanhaltende Blutungen, die zum Teil spontan auftreten, d. h. ohne erkennbaren Grund.⁵
- Am häufigsten handelt es sich um Einblutungen in Gelenke und Muskeln.⁵
- Mit der Zeit können die Blutungen zu chronischen Schmerzen und Gelenkschäden führen.^{5,7}

Blutungen im zentralen Nervensystem (< 5 %)

- Am seltensten, aber potenziell lebensbedrohlich (z. B. Blutung im Gehirn)

Muskelblutungen (10–20 %)

- Oft betroffen sind z. B. Muskeln in der Wade oder im Unterarm



Sonstige schwere Blutungen (5–10 %)

- Schwerwiegende Blutungen an anderen Stellen (z. B. Mund, Nase, Urogenitaltrakt)

Gelenkblutungen (70–80 %)

- Am häufigsten betroffen sind Sprunggelenke, Knie und Ellenbogen
- Oft beeinträchtigen die Lebensqualität und können zu Behinderung führen
- Wiederholte Mikroblutungen können unbemerkt bleiben, aber langfristig dennoch zu schweren Gelenkschäden führen

Wie schwer sind die Symptome der Hämophilie?

- Wie schwer die Symptome ausgeprägt sind, hängt insbesondere davon ab, wie viel Gerinnungsfaktor im Blut vorliegt – je weniger Gerinnungsfaktor, desto höher zumeist das Blutungsrisiko.⁵

Leicht

Gerinnungsfaktor-Spiegel 5 bis < 40 % vom Normalwert

- Spontane Blutungen sind selten
- Langanhaltende Blutungen nach größeren Operationen oder Verletzungen

Mittelschwer

Gerinnungsfaktor-Spiegel 1 bis < 5 % vom Normalwert

- Gelegentliche spontane Blutungen
- Langanhaltende Blutungen nach kleineren Eingriffen oder Verletzungen

Schwer

Gerinnungsfaktor-Spiegel < 1 % vom Normalwert

- Spontane Einblutungen in Gelenke und Muskeln
- langanhaltende Blutungen bereits nach minimalen Traumata

Wissenschaftlicher Fortschritt bei Hämophilie

Das übergeordnete Ziel der Hämophilie-Therapie ist es immer, die Blutgerinnung und damit den Schutz vor Blutungen zu verbessern.⁵

Wie wird Hämophilie heute behandelt?

- Es gibt zwei Arten von Therapien:
 - „**Bedarfstherapie**“ (wenn aktuell eine Blutung auftritt)⁵
 - „**Prophylaxe**“ (regelmäßig, z. B. einmal wöchentlich, um Blutungen vorzubeugen)⁵
- Bei den meisten Betroffenen lässt sich die Hämophilie mit der Prophylaxe gut beherrschen⁵
- Die Prophylaxe wird für Sie maßgeschneidert gestaltet – je nach Alter, Gewicht, Zustand der Gelenke, Häufigkeit der Blutungen und Lebensgewohnheiten^{5,8,9}

Vorteile der regelmäßigen Prophylaxe¹⁰

WENIGER

- Blutungen
- Gelenkschäden
- Behinderung
- Bedarf an orthopädischer Chirurgie

MEHR

- Lebensqualität

Wo bedarf es weiterer Verbesserungen in der Hämophilie-Therapie?

Trotz aller Fortschritte, die auf dem Gebiet der Hämophilie schon erreicht worden sind, gibt es weiterhin Bedarf an neuen, weiter verbesserten Behandlungsmöglichkeiten für Menschen, die mit Hämophilie leben.



Selbst mit regelmäßiger Prophylaxe können noch Blutungen auftreten, die zu Schmerzen, Gelenkschäden und beeinträchtigter Lebensqualität führen können.^{5,11-13}
Ein gleichbleibend höherer FVIII- bzw. FIX-Spiegel würde besseren Schutz bedeuten.^{5,11}



Die regelmäßige Prophylaxe ist lebenslang mit zahllosen, lästigen Infusionen verbunden, die auch Nebenwirkungen und Probleme bereiten können.¹⁴⁻¹⁷



Für die Betroffenen und Ihr Umfeld können die Symptome der Hämophilie, aber auch die regelmäßigen Infusionen in vielfacher Hinsicht eine Belastung sein. Fehlzeiten bei der Arbeit, in der Ausbildung oder Schule sind sehr häufig. Bei körperliche Aktivitäten muss stets auf die Hämophilie Rücksicht genommen werden. All dies wirkt sich oft auf die Lebensgestaltung, Beziehungen und Partnerschaften aus.^{12,13,18-20}

Eine kurze Einführung in die Gentherapie

Was ist Gentherapie?

- Gene sind die körpereigenen Baupläne für Proteine, also die Eiweißstoffe, aus denen der Körper aufgebaut ist und die die Körperfunktionen regulieren und aufrechterhalten.²¹
- Die Gesamtheit der Gene ist das Erbgut – man erbt praktisch von jedem Gen jeweils eine Kopie von jedem Elternteil.²¹
- Manchmal treten Veränderungen in den Genen auf, sogenannte Mutationen. Diese können genetische Krankheiten auslösen – wie zum Beispiel Hämophilie.²¹
- Gentherapie ist ein neuartiger Ansatz zur Behandlung genetischer Krankheiten. Dabei wird ein funktionsfähiges Gen in den Körper eingeschleust, um das krankmachende Gen zu ersetzen, oder das krankmachende Gen wird „abgeschaltet“ oder verändert.²¹

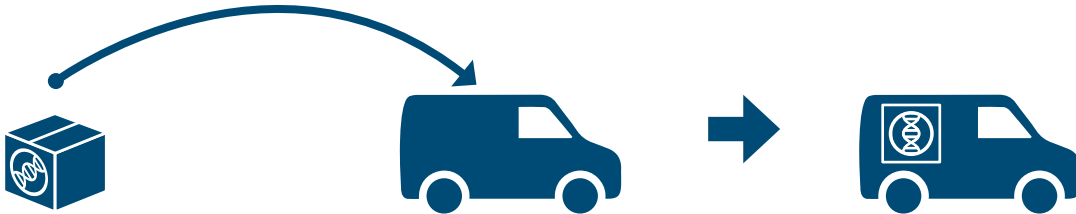
- Das funktionsfähige Gen kann nicht einfach so in den Körper gelangen, sondern es braucht ein Transportmittel.
- Das funktionsfähige Gen wird in sogenannte Vektoren verpackt, die das Gen auf der Reise in die Körperzellen schützen und zum Ziel leiten. Vektoren werden aus Viren hergestellt, die unschädlich gemacht wurden und keine Infektionen mehr auslösen können.²⁵



Schon gewusst?

An Gentherapien wird schon seit über 50 Jahren geforscht.²²

Manche seltenen Krankheiten werden heute bereits mit Gentherapien behandelt, zum Beispiel bestimmte Netzhauterkrankungen oder spinale Muskelatrophie.^{23,24}



Das funktionsfähige Gen
mit dem genetischen Bauplan

Das Transportmittel
Der Vektor

Der Transport
Das funktionsfähige Gen wird in
den Vektor verpackt. Der Vektor
schützt das Gen und bringt es an
seinen Bestimmungsort

Für die Durchführung der Gentherapie gibt es mehrere Möglichkeiten

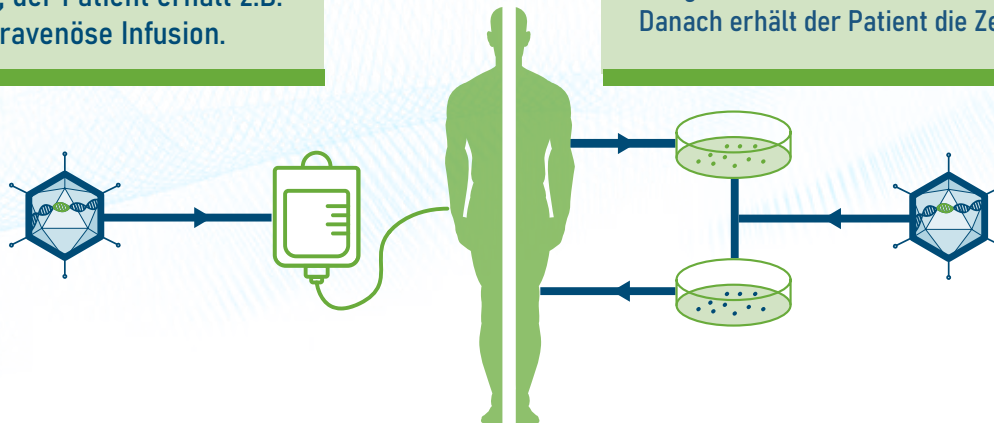
- Üblicherweise werden die funktionsfähigen Gene für den Transport in die Zielzellen in Vektoren verpackt.²⁵
- Die Anwendung der Gentherapie kann als Gen-Transfer *in vivo* oder *ex vivo* erfolgen.²⁵

In vivo

Der Vektor mit dem funktionsfähigen Gen wird direkt in den Körper eingebracht; der Patient erhält z.B. eine intravenöse Infusion.

Ex vivo

Dem Patienten werden Zellen entnommen. Die Vektoren mit dem funktionsfähigen Gen werden in diese Zellen eingebracht und das Gen in das Erbgut eingebaut. Danach erhält der Patient die Zellen wieder zurück.

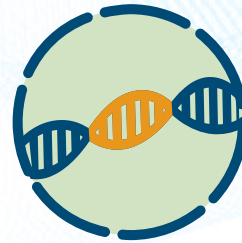


- Nachdem das Gen die Zielzelle erreicht hat, gibt es zwei Wirkungsansätze für die Gentherapie: Gen-Addition oder Gen-Editing.²⁵

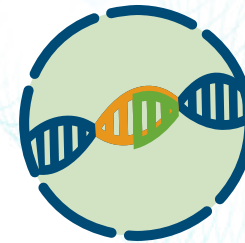


Gen-Addition

Das funktionsfähige Gen kommt zum defekten Gen hinzu, beide existieren in der Zielzelle nebeneinander.



Zielzelle mit defektem Gen



Gen-Editing

Das defekte Gen wird ersetzt, entfernt oder verändert, sodass ein funktionierendes Gen entsteht.



Erben meine Kinder das neue Gen, sind sie also automatisch gesund?
Nein. Eine Gentherapie ist lediglich darauf ausgelegt, das fehlende oder fehlerhafte Gen derjenigen Person zu korrigieren, die die Therapie bekommt.
Das neue Gen kann normalerweise nicht weitervererbt werden.

Gentherapie bei Hämophilie

Was macht die Gentherapie zu einer Behandlungsmöglichkeit bei Hämophilie?



Hämophilie ist eine erbliche Blutungsstörung, die durch einen Fehler in einem einzigen Gen verursacht wird.⁶ Bei einer Gentherapie wird der Körper mit einer funktionsfähigen Kopie dieses Gens ausgestattet.



Schon eine leichte Erhöhung des Gerinnungsfaktor-Spiegels kann bewirken, dass Sie weniger Blutungen bekommen.⁶



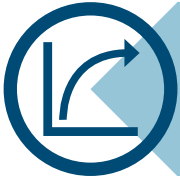
Wie gut die Gentherapie wirkt, lässt sich ganz einfach feststellen, indem man den Gerinnungsfaktor-Spiegel im Blut misst.²⁶

Was sind die Ziele der Gentherapie?

Die einmalige Infusion der Gentherapie hat folgende Behandlungsziele:



Die Leber wird in die Lage versetzt, für lange Zeit selbst den bisher unzureichend vorhandenen Gerinnungsfaktor herzustellen.²⁷



Der Gerinnungsfaktor-Spiegel bleibt danach weitgehend stabil, und zwar ohne die Schwankungen (zwischen „Spitzen- und „Talspiegel“), die bei der regelmäßigen Prophylaxe und der Bedarfstherapie auftreten.²⁷



Spontane Blutungen kommen seltener vor oder bleiben ganz aus, und mit ihnen die Notwendigkeit lebenslanger, regelmäßiger Infusionen von Gerinnungsfaktor-Ersatzpräparaten.²⁸





Entdecken Sie, wie die Gentherapie bei Hämophilie funktioniert



Schon gewusst?

In der Gentherapie können viele verschiedene Arten von Vektoren zum Einsatz kommen.²⁷

In der Gentherapie bei Hämophilie nutzt man Vektoren aus Adeno-assoziierten Viren (AAV).³⁰

Die eingesetzten AAV-Vektoren zeichnen sich dadurch aus, dass sie beim Menschen keine bekannten Infektionskrankheiten auslösen und kein Genmaterial gezielt in die körpereigene DNA einbauen.³⁰

Wie funktioniert die Gentherapie bei Hämophilie?³¹

Das funktionsfähige Gerinnungsfaktor-Gen wird für den Transport in den Vektor verpackt.²⁹

Das funktionsfähige Gen

Als erstes entwickelt man für den fehlenden Gerinnungsfaktor einen korrekten genetischen Bauplan – das funktionsfähige Gen.



2

Das Transportmittel
Dann baut man den Vektor, der später in die Zielzellen in der Leber eindringen soll.

Das Beladen des Transportmittels

Das Transportmittel wird wie ein Lieferwagen mit dem fertigen Bauplan beladen.



Pharmazeutische Produktionsanlage



4

Auslieferung an die Leber
Der „Lieferwagen“ steuert gezielt die Leber an; sie ist die körpereigene Fabrik für Gerinnungsfaktoren.



5

Produktionsbeginn
Sobald die Lieferung da ist, kann die Fabrik mit der Gerinnungsfaktor-Produktion loslegen.



6

Langfristige Produktion
Nach der Auslieferung wird der Vektor abgebaut und eliminiert, aber die Bauanleitung für die Herstellung des Gerinnungsfaktors liegt weiterhin vor.

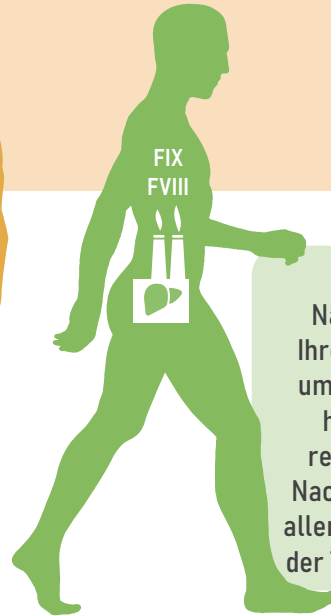
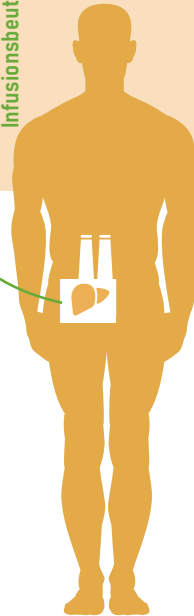
Hämophilie-Behandlungszentrum

Zu Hause

Was erwartet mich bei der Durchführung der Gentherapie?

Krankenhaus/Hämophilie-Behandlungszentrum

Die Gentherapie wird als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.²⁷ Während der Infusion werden Sie von den Ärzten und dem Pflege-Team aufmerksam überwacht.²⁷



Zu Hause

Nach der Infusion hat Ihre Leber den Bauplan, um Gerinnungsfaktoren herzustellen.²⁷ Eine regelmäßige ärztliche Nachbeobachtung ist vor allem im ersten Jahr nach der Therapie erforderlich.

?

Kann ich die Gentherapie beenden oder rückgängig machen?

Nein. Die Gentherapie wird nur einmal als intravenöse Infusion gegeben. Danach ist die Therapie beendet und kann nicht mehr rückgängig gemacht werden.

Wie finden die Vektoren ihre Zielzellen?

- Die Vektoren tragen auf ihrer Oberfläche spezielle Merkmale, die nur zu entsprechenden Gegenständen auf den Zielzellen passen.³⁰
- Wenn die Merkmale auf einer Zelle nicht zu denen des Vektors passen, findet in der Regel keine „Lieferung“ statt.³⁰
- Die Vektoren, die in der Gentherapie bei Hämophilie eingesetzt werden, passen besonders gut zu Leberzellen.³⁰



Leberzellen



Gehirnzellen



Herzzellen



Wie ist der aktuelle Stand der Gentherapie bei Hämophilie?

- Aktuell laufen mehrere klinische Studien, in denen der Einsatz der Gentherapie mit Adeno-assoziierten Viren (AAV) bei Menschen mit Hämophilie untersucht wird.³²⁻³⁶
- Die bisherigen Ergebnisse:



Starker Rückgang der Blutungshäufigkeit³²⁻³⁷



Lang anhaltende Bildung wirksamer Gerinnungsfaktor-Spiegel³²⁻³⁷



Starke Abnahme des Bedarfs an regelmäßigen Infusionen von Gerinnungsfaktor-Ersatzpräparaten³²⁻³⁷



Insgesamt günstiges Sicherheitsprofil mit überwiegend milden und beherrschbaren Nebenwirkungen³²⁻³⁷

?

Wie lange hält die Wirkung der Gentherapie auf die Gerinnungsfaktor-Werte an?

Das ist derzeit noch eine offene Frage. Klinische Studien haben Belege dafür erbracht, dass der FIX-Spiegel über 8 Jahre nach der Gentherapie konstant bleibt.²⁸

Aber es wurde auch ein Rückgang des FVIII-Spiegels in den ersten 4 Jahren nach einer Gentherapie bei Menschen mit Hämophilie A festgestellt.²⁸

?

Welche Gerinnungsfaktor-Spiegel kann ich nach der Gentherapie erwarten?

Derzeit ist es schwierig, die persönlichen Gerinnungsfaktor-Werte nach der Gentherapie genau vorherzusagen. Klinische Studien zeigen bei den meisten Patienten einen deutlichen Anstieg der Gerinnungsfaktor-Spiegel, doch es gibt auch eine große Bandbreite zwischen den einzelnen Patienten.^{34,36,37}

Welche ungelösten Herausforderungen gibt es noch in der Gentherapie bei Hämophilie?

Nicht für alle Menschen mit Hämophilie kommt eine Gentherapie in Frage.²⁶

- Manche Menschen haben eine natürliche Immunität (in Form von Antikörpern) gegen die Vektoren aus Adeno-assoziierten Viren (AAV), die für die Gentherapie genutzt werden. Dadurch kann der Gen-Transport abgefangen werden, und die Auslieferung findet nicht oder weniger effektiv statt.
- Es ist noch ungeklärt, ob die derzeitigen AAV-basierten Gentherapien bei Kindern mit Hämophilie eingesetzt werden können. Bisher sind in alle klinischen Studien nur Erwachsene mit Hämophilie aufgenommen worden.²⁷
- Auch die Anwendbarkeit der Gentherapie bei Patienten mit Hemmkörpern gegen FVIII oder FIX ist noch ungeklärt. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie Hemmkörper haben oder hatten, waren bisher ebenfalls von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen.²⁴

Die langfristige Sicherheit der Gentherapie ist noch ungeklärt.^{26,27}

- Vektoren aus Adeno-assoziierten Viren (AAV) werden in der Gentherapie bei Hämophilie eingesetzt, weil sie beim Menschen keine Infektionskrankheiten auslösen können und kein Genmaterial gezielt in die körpereigene DNA einbauen.³⁰
- Dennoch verbleibt ein potenzielles Risiko, dass sie in seltenen Fällen in die Wirts-DNA integriert werden was unter ungünstigen Umständen eine Tumorbildung begünstigen könnte.^{26,27,30}

Welche ungelösten Herausforderungen gibt es noch in der Gentherapie bei Hämophilie?

?

Wenn ich auf eine erste Gentherapie nicht anspreche, kann ich es dann nochmal versuchen?

Eine zweite Dosis mit derselben AAV-basierten Gentherapie ist aktuell nicht möglich, da der Körper durch die erste Gabe viele Antikörper gegen den Vektor bildet.
Die Gentherapie wird daher derzeit als „einmalige Chance“ für die Behandlung betrachtet.
Zukünftige Verfahren könnten dies vielleicht ändern.



Schon gewusst?

Wer eine Gentherapie erhält, muss danach langfristig nachbeobachtet werden, um etwaige unerwartete Nebenwirkungen zu erkennen.²⁸

Das bedeutet für Sie regelmäßige Kontrolltermine in Ihrem Hämophilie-Behandlungszentrum.²⁸





Weiterführende Informationen

- Wenn Sie Fragen zur Gentherapie bei Hämophilie haben, wenden Sie sich an Ihre behandelnden Ärzte oder an das Pflegepersonal im Hämophilie-Behandlungszentrum.
- Dass Sie mit Ihren Ärzten und dem Team des Hämophilie-Behandlungszentrums gemeinsam den Entscheidungsprozess durchlaufen, ist der Schlüssel dazu, mit den richtigen Erwartungen an die Gentherapie heranzugehen und sich mit allen verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten vertraut zu machen.^{21,28}
- Mehr über die wissenschaftlichen Hintergründe der Gentherapie erfahren Sie hier:

www.HaemEvolution.de

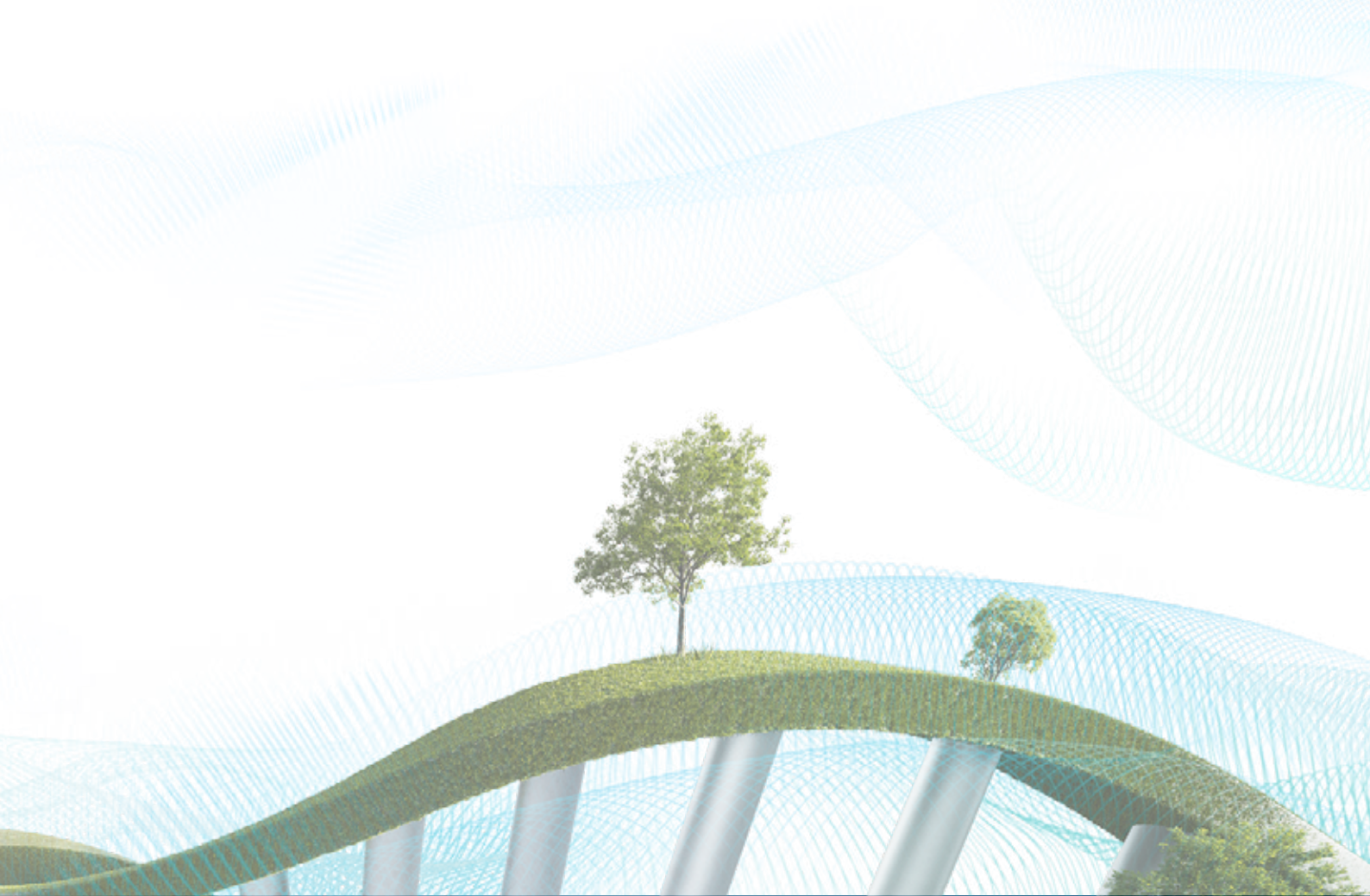
Fachbegriffe

- **Adeno-assoziiierter-Virus-(AAV-)Vektor:** Eines der möglichen Transportmittel, um in der Gentherapie das funktionsfähige Gen in die Zielzelle einzuschleusen. AAV-Vektoren sind derzeit das am häufigsten verwendete Transportmittel in der Gentherapie bei Hämophilie.²¹
- **Gerinnungsfaktoren:** Proteine (Eiweiße) im Blut, die an der Blutungsstillung nach einer Verletzung beteiligt sind. Menschen mit Hämophilie haben zu wenig funktionstüchtige Gerinnungsfaktoren im Blut und neigen dadurch zu übermäßig starken oder langanhaltenden Blutungen.⁵
- **Ex vivo:** Eine von zwei Methoden, um eine Gentherapie in den Körper einzuschleusen (die andere ist *in vivo*). Bei diesem mehrstufigen Prozess werden dem Patienten zunächst bestimmte Zellen entnommen. Außerhalb des Körpers (*ex vivo*) wird dann das funktionsfähige Gen in diese Zellen eingebracht. Danach erhält der Patient die Zellen, die jetzt das funktionsfähige Gen enthalten, über eine intravenöse Infusion wieder zurück.²⁵
- **Gene:** Die Bauleitungen zur Herstellung von Proteinen im Körper. Von jedem Gen liegen im Körper zwei Kopien vor, man erbt jeweils eine von jedem Elternteil.²¹
- **Gen-Addition:** Einer von zwei Ansätzen der Gentherapie (der andere ist Gen-Editing). Bei der Gen-Addition wird das funktionsfähige Gen zusätzlich zum defekten Gen in die Zielzelle eingebracht, beide existieren dann nebeneinander.²⁵
- **Gen-Editing:** Einer von zwei Ansätzen der Gentherapie (der andere ist Gen-Addition). Beim Gen-Editing wird das vorhandene, defekte Gen ersetzt, entfernt oder verändert, sodass ein funktionierendes Gen entsteht.²⁵
- **Immunität:** Körper eigene Abwehrkräfte gegen Krankheiten und Keime. Wenn man gegen etwas immun ist, wird man davon weniger beeinflusst.
- **Erblich:** Merkmale oder Krankheiten, die von Eltern mit den Genen an ihre Kinder weitergegeben werden können.²¹
- **Hemmkörper:** Antikörper gegen Gerinnungsfaktor-Ersatzpräparate. Während der Behandlung Hemmkörper dagegen zu entwickeln, ist derzeit einer der größten Risiken der Gerinnungsfaktor-Ersatztherapie.⁵
- **Intravenös:** Arzneimittelgabe direkt in die Blutbahn (in eine Vene).
- **In vivo:** Eine von zwei Methoden, um eine Gentherapie in den Körper einzuschleusen (die andere ist *ex vivo*). Bei diesem einstufigen Verfahren wird der Vektor mit dem funktionsfähigen Gen meist über eine intravenöse Infusion direkt in den Körper eingebracht.²⁵ Die meisten Gentherapien bei Hämophilie werden *in vivo* verabreicht.
- **Prophylaxe:** Regelmäßige Anwendung von Gerinnungsfaktor-Ersatzpräparaten nach einem festen Schema, z. B. einmal wöchentlich.
- **Ersatzpräparat:** Die derzeitige Standardbehandlung bei Hämophilie. Die niedrigen Gerinnungsfaktor-Spiegel im Blut von Patienten mit Hämophilie werden durch Injektion von zusätzlichem Gerinnungsfaktor aufgefüllt/ausgeglichen. Das Ziel der Behandlung ist es, durch die Erhöhung der Gerinnungsfaktor-Spiegel im Blut Blutungsereignisse zu verhindern. Man unterscheidet zwei Formen von Ersatzpräparaten; plasmabasierte und rekombinante. Beide wirken auf dieselbe Weise, werden aber unterschiedlich hergestellt und können sich in der Verweildauer im Körper unterscheiden.³
- **Vektor:** „Transportmittel“ für ein Gen, das bei einer Gentherapie in bestimmte Zellen eingebracht werden soll. Ein Vektor wird aus einem veränderten Virus hergestellt, dessen eigene Virusgene vor der Verwendung entfernt werden. Der Vektor kann also das gewünschte Gen transportieren, ohne Krankheiten zu verursachen.²⁵

Literatur

1. Morfini M. The history of clotting factor concentrates pharmacokinetics. *J Clin Med* 2017;6:35.
2. US-Fachinformation für BeneFIX, www.fda.gov/media/73556/download (abgerufen im Mai 2022).
3. Kay MA et al. Evidence for gene transfer and expression of factor IX in haemophilia B patients treated with an AAV vector. *Nat Genet* 2000;24:257 – 61.
4. www.clinicaltrials.gov (NCT03370913, NCT03392974, NCT03587116, NCT03876301, NCT03569891, NCT03587116) (Abgerufen im Mai 2022).
5. Srivastava A et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020;26(S6):1 – 158.
6. Perrin G et al. Update on clinical gene therapy for hemophilia. *Blood* 2019;33:407 – 14.
7. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood* 2015;125:2038 – 44.
8. Poon MC et al. Individualized prophylaxis for optimizing hemophilia care: can we apply this to both developed and developing nations? *Thromb J* 2016;14:32.
9. Yu JK et al. Using pharmacokinetics for tailoring prophylaxis in people with hemophilia switching between clotting factor products: A scoping review. *Res Pract Thromb Haemost* 2019;3:528 – 41.
10. Batty P et al. Advances and challenges for hemophilia gene therapy. *Hum Mol Genet* 2019;28:R95 – R101.
11. Shapiro A et al. Association of bleeding tendency with time under target FIX activity levels in severe hemophilia B patients treated with recombinant factor IX Fc fusion protein. *Blood* 2013;122:2349 – 49.
12. Curtis R et al. Young adults with hemophilia in the U.S.: demographics, comorbidities, and health status. *Am J Hematol* 2015;90(S2):S11 – 6.
13. Forsyth AL et al. Associations of quality of life, pain, and self-reported arthritis with age, employment, bleed rate, and utilization of hemophilia treatment center and health care provider services: results in adults with hemophilia in the HERO study. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:1549 – 60.
14. Vasquez-Loarte TC et al. Beliefs and values about gene therapy in in utero gene editing in patients with hemophilia and their relatives. *Patient* 2020;13:633 – 42.
15. Witkop M et al. Treatment outcomes, quality of life, and impact of hemophilia on young adults (aged 18–30 years) with hemophilia. *Am J Hematol* 2015;90(S2):S3 – 10.
16. Schrijvers LH et al. Adherence to prophylaxis and bleeding outcome in haemophilia: a multicentre study. *Br J Haematol* 2016;174:454 – 60.
17. Thornburg CD et al. Treatment adherence in hemophilia. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:1677 – 86.
18. Castaman G et al. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. *Haematologica* 2019;104:1702 – 09.
19. duTrel S. Physical and psychosocial challenges in adult hemophilia patients with inhibitors. *J Blood Med* 2014;5:115 – 22.

20. Palareti L et al. Shared topics on the experience of people with haemophilia living in the UK and the USA and the influence of individual and contextual variables: Results from the HERO qualitative study. *Int J Qual Stud Health Wellbeing* 2015;10:28915.
21. Miesbach W et al. How to discuss gene therapy for haemophilia? A patient and physician perspective. *Haemophilia* 2019;25:545 – 57.
22. Friedmann T RR. Gene therapy for human genetic disease? *Science* 1972;175:949 – 55.
23. Luxturna Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luxturna-epar-product-information_en.pdf (Abgerufen im Mai 2022).
24. Zolgensma Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_en.pdf (Abgerufen im Mai 2022).
25. Prakash V et al. Current progress in therapeutic gene editing for monogenic diseases. *Mol Ther* 2016;24:465 – 74.
26. Arruda VR et al. Gene therapy for hemophilia: facts and quandaries in the 21st Century. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2020;12:e2020069.
27. Doshi BS et al. Gene therapy for hemophilia: what does the future hold? *Ther Adv Hematol* 2018;9:273 – 93.
28. Batty P et al. Hemophilia gene therapy: approaching the first licensed product. *Hemasphere* 2021;5:e540.
29. Mitchell AM et al. AAVs anatomy: roadmap for optimizing vectors for translational success. *Curr Gene Ther* 2010;10:319 – 40.
30. Pipe S et al. Clinical Considerations for Capsid Choice in the Development of Liver-Targeted AAV-Based Gene Transfer. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2019;15:170 – 78.
31. Wang D et al. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18:358 – 78.
32. Pasi KJ et al. Persistence of haemostatic response following gene therapy with valoctocogene roxaparovec in severe haemophilia A. *Haemophilia* 2021;27:947 – 56.
33. von Drygalski A et al. Etranacogene dezaparovec (AAV5-Padua hFIX variant) in adults with severe or moderate-severe hemophilia B: two year data from a phase 2b trial. *Haemophilia* 2021;27:72 – 3.
34. Nathwani AC et al. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *New Engl J Med* 2014;371:1994 – 2004.
35. Miesbach W et al. Gene therapy with adeno-associated virus vector 5–human factor IX in adults with hemophilia B. *Blood* 2018;131:1022 – 31.
36. Pasi KJ et al. Multiyear follow-up of AAV5-hFVIII-SQ gene therapy for hemophilia A. *New Engl J Med* 2020;382:29 – 40.
37. George LA et al. Hemophilia B gene therapy with a high-specific-activity factor IX variant. *New Engl J Med* 2017; 23:2215 – 2227.
38. Paul-Ehrlich-Institut, <https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2022/220624-gentherapie-haemophilie-a-roctavian-zulassungsempfehlung.html> (Abgerufen September 2022)





Wir arbeiten daran, die Gentherapie bei Hämophilie für Sie Wirklichkeit werden zu lassen.


HaemEvolution

Über die wissenschaftlichen Hintergründe der Gentherapie:
[HaemEvolution.de](https://www.haemevolution.de)