

# Inhaltsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Grundlagenwissen zur Hämophilie</b>  | <b>13</b> |
| 1.1. Historie.....  | 13        |
| 1.2. Klinisches Erscheinungsbild.....   | 14        |
| 1.3. Therapie.....  | 14        |
| <b>Gentherapie bei Hämophilie: Das Ende des Anfangs?</b>  | <b>17</b> |
| 2.1. Klinische Phase-III-Studien zu AAV-Gentherapien für die Behandlung von Hämophilie A ...    | 18        |
| 2.2. Klinische Phase-III-Studien zu AAV-Gentherapien für die Behandlung von Hämophilie B....    | 22        |
| 2.3. Geneditierung.....   | 24        |
| <b>Welche Patienten kommen für die Gentherapie der Hämophilie in Frage?</b>                     | <b>31</b> |
| 3.1. Einschluss- und Ausschlusskriterien in klinischen Studien zur Gentherapie bei Hämophilie . | 31        |
| 3.2. Patientenbezogene Faktoren als Eignungskriterien für Gentherapie .....                     | 33        |
| <b>Einfluss der Gentherapie auf die im Gerinnungslabor gemessenen Faktorwerte</b>               | <b>37</b> |
| 4.1. Assay-Diskrepanzen im Rahmen der Gentherapie der Hämophilie A .....                        | 38        |
| 4.2. Assay-Diskrepanzen im Rahmen der Gentherapie der Hämophilie B .....                        | 40        |
| <b>Leberbezogene Fragen bei der Gentherapie</b>   | <b>43</b> |
| 5.1. Gentherapie-assoziierte Hepatitis .....  | 43        |
| 5.2. Mechanismen der Hepatotoxizität.....   | 44        |
| 5.3. Leberkrebs und AAV-Gentherapie .....   | 45        |
| 5.4. Management von Lebererkrankungen bei Patienten vor, während und nach der Gentherapie ..... | 45        |
| <b>Immunantwort auf AAV-vermittelte Gentherapie bei Hämophilie</b>                              | <b>49</b> |
| 6.1. AAV-Vektoren .....   | 49        |
| 6.2. AAV-Vektordosis und Immuntoxizität.....  | 50        |
| 6.3. Angeborene Immunreaktionen auf AAV .....   | 51        |
| 6.4. Adaptive Immunreaktionen auf den AAV-Gentransfer.....                                      | 53        |
| 6.4.1. Vorhandene adaptive Immunität gegen AAV.....   | 53        |
| 6.4.2. Antikörperreaktionen auf den AAV-Gentransfer .....                                       | 55        |
| 6.4.3. CD8 <sup>+</sup> -T-Zell-Reaktionen auf AAV-Gentransfer .....                            | 57        |
| 6.4.4. Tregs .....  | 60        |
| <b>Praktischer Ansatz für die Gentherapie bei Hämophilie – das Hub and Spoke-Modell</b>         | <b>65</b> |
| 7.1. Besonderheiten der Gentherapie bei Hämophilie .....  | 65        |
| 7.2. Herausforderungen der Gentherapie für Hämophilie-Zentren .....                             | 66        |
| 7.3. Praktische Implikationen .....   | 67        |
| 7.3.1. Vorbehandlungsphase .....  | 67        |
| 7.3.2. Behandlungsphase.....  | 68        |
| 7.3.3. Nachbehandlungsphase.....  | 68        |

|      |   |           |
|------|---|-----------|
| ■    | <b>Die Rolle von <i>Shared Decision Making</i></b>                                      | <b>71</b> |
| 8.1. | Warum ist die gemeinsame Entscheidungsfindung in der Hämophilieversorgung wichtig?..    | 71        |
| 8.2. | Gemeinsame Entscheidungsfindung und Gentherapie bei Hämophilie .....                    | 72        |
| 8.3. | Wie können wir sicherstellen, dass die gemeinsame Entscheidungsfindung Realität wird?.. | 72        |
| ■    | <b>Glossar</b>  | <b>75</b> |
| ■    | <b>Index</b>  | <b>77</b> |