

289-ENMC Internationaler Workshop

Veranstaltungsort: Hoofddorp, Niederlande

Thema: Bewertung und Management von Toxizitäten nach Gentherapien mit AAV Vektoren bei neuromuskulären Erkrankungen (im Original: "Assessing and managing emerging AAV related toxicities after AAV gene therapy for neuromuscular disorders")

Veranstaltungszeitraum: 26. bis 28. September 2025

Organisatoren: Prof. Dr. Carsten Bönnemann (USA), Prof. Dr. Hildegard Büning (Deutschland) und Prof. Dr. Francesco Muntoni (Großbritannien).

Nachwuchswissenschaftler: Dr. Rotem Orbach (USA) und Dr. Rebeca Gil (Großbritannien)

Übersetzungen des Englisch-sprachigen Originalberichts:

Deutsch von Hildegard Büning

Französisch von Serge Braun

Italienisch von Francesco Muntoni

Niederländisch von Elizabeth Vroom

Spanisch von Rebeca Gil

Finnisch von Anna Kajaste-Rudnitski

Hebräisch von Rotem Orbach

Arabisch von Basel Assaf

Workshop-Teilnehmer:

Dr. Carsten Bönnemann (USA); Dr. Hildegard Büning (Deutschland); Dr. Basel Assaf (USA); Frau Katherine Beaverson (Patientenvertreterin, USA); Dr. Serge Braun (Frankreich); Dr. Gabriel Brooks (USA); Dr. Barry Byrne (USA); Dr. Ana Buj-Bello (Frankreich); Dr. Jeff Chamberlain (USA); Dr. Nas Dastgir (USA); Dr. Anil Dhawan (Großbritannien); Dr. Kevin Flanigan (USA); Frau Pat Furlong (Patientenvertreterin, USA); Dr. Amitava Ganguli (Großbritannien); Dr. Rebeca Gil (Großbritannien); Dr. Jan Kirschner (Deutschland); Dr. Bradley Hamilton (USA); Dr. Sharon Hesterlee (Patientenvertreterin, USA); Dr. Juliette Hordeaux (USA); Dr. Anna Kajaste-Rudnitski (Italien); Dr. Rohit Kohli (USA); Dr. Genevieve Laforet (USA); Dr. Dan Levy (USA); Dr. Hugh McMillian (Kanada); Dr. Yanis Mimouni (Frankreich); Dr. Francesco Muntoni (Großbritannien); Dr. Alex Murphy (Schweiz); Dr. Kanneboyina Nagaraju (USA); Dr. Ros Quinlivan (Großbritannien); Dr. Rotem Orbach (USA); Dr. James Richardson (USA); Dr. Isabelle Richard (Frankreich); Dr. Giuseppe Ronzitti (Frankreich); Dr. Ulrike Schara-Schmidt (Deutschland); Dr. Jonathan Schwartz (USA); Dr. Qi Shen (USA); Frau Elizabeth Vroom (Patientenvertreterin, Niederlande); Dr. Karim Wahbi (Frankreich).

Zusammenfassung:

Vom 26. bis 28. September 2025 fand der 289. ENMC-Workshop statt. Er verzeichnete insgesamt 38 Teilnehmer aus dem Bereich der neuromuskulären Erkrankungen mit Vertretern von Interessenverbänden, aus der Industrie sowie Wissenschaftlern und Klinikern aus Europa (inklusive Großbritannien) und den

Vereinigten Staaten. Gentherapien mit Adeno-assoziierte Virus (AAV) Vektoren stellen eine leistungsstarke Technologie dar, die das Potenzial besitzt, die Lebensqualität von Patienten mit unterschiedlichsten neuromuskulären Erkrankungen erheblich zu verbessern.

Eine Reihe von Gentherapieprodukten wurde bereits zugelassen, während sich andere noch in unterschiedlichen Stadien der klinischen Entwicklung befinden. Im Bereich der neuromuskulären Erkrankungen erhielten bisher zwei Produkte die behördliche Zulassung: die AAV9 Vektor-basierte SMN-Gentherapie (*Onasemnogene Apeparvovec*, Zolgensma®) zur Therapie der spinalen Muskelatrophie (SMA), die nach Zulassung weltweit bereits mehr als 10.000 Patienten verabreicht wurde, und die AAV-Rh74 Vektor-basierte Mikrodystrophin-Gentherapie (*Delandistrogene Moxeparvovec-Rokl*, Elevidys) für die Duchenne Muskeldystrophie (DMD), die in den Vereinigten Staaten in 2024 die Zulassung durch die FDA erhielt. In mehreren Veröffentlichungen wurde der Nutzen dieser und anderer sich derzeit in der Entwicklung befindlicher Therapien bei der Behandlung von neuromuskulären Erkrankungen beschrieben, mit eindeutigen Nutzen bei SMA für Zolgensma, bei DMD-Patienten für Elevidys und bei Kindern, die an myotubulärer Myopathie leiden und mit einem AAV8-basierten Vektor behandelt werden, der das fehlende MTM1-Gen transferriert (*Resamirigen Bilparvovec*). Dennoch wurde in klinischen Studien und bei Anwendungen dieser neuartigen Produkte nach Zulassung eine Reihe schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE; Severe Adverse Events (SAE)) beobachtet. Dazu gehörten verschiedene Komplikationen, die das Blut, das Herz und die Leber betrafen, und von denen einige tödlich verliefen, während andere ohne langfristige Beeinträchtigungen abklangen. Um eine Verbesserung des Nutzen/Risiko-Profiles und damit eine Weiterentwicklung der Gentherapieprodukte zu ermöglichen, widmete sich der Workshop der Vorstellung und dem detaillierten Austausch zu den neuesten Erkenntnisse im Zusammenhang mit den erwähnten SUE. Der Austausch umfasste hierbei neuste Erkenntnisse zum Spektrum der Erscheinungsformen und zu möglichen Ursachen, zu Beiträgen, die verschiedene in der Forschung verwendete Modelle zum Verständnis der Prozesse leisten können, und zur potenziellen Wirksamkeit aktueller Behandlungsschemata, die auf das Immunsystem einwirken, um unerwünschte Ergebnisse (UE, Adverse Events) zu verhindern oder abzuschwächen. Es wurde zudem über neue Erscheinungsformen von Toxizitäten im Zusammenhang mit der AAV Vektor-basierten Gentherapie beim Menschen berichtet und die Wirkung verschiedener therapeutischer Modalitäten diskutiert.

In Vorbereitung auf den Workshop haben sich vier themen-spezifische Arbeitsgruppen gebildet. Die Arbeitsgruppen haben die jeweilige Themen in den letzten sechs Monaten u.a. in mehreren Videokonferenzen intensiv bearbeitet. Die vier Arbeitsgruppen konzentrierten sich hierbei auf folgende Themen: 1. Transgen-bedingte UE; 2. Thrombotische Mikroangiopathie; 3. Leber-bezogene UE; 4. Herz-bezogene UE.

Die Vorstellungen und Diskussionen innerhalb des Workshops folgten den von den vier Arbeitsgruppen festgelegten Themen, insbesondere:

1. **Transgen-bedingte UE:** Der Schwerpunkt lag auf aktuellen Informationen zu Anti-Transgen-bedingten UEs, d.h. Abstoßungsreaktionen, die sich gegen das neue Protein richten, welches basierend auf dem transferrierten Transgen hergestellt wird.

Dieses Protein wird manchmal durch das Immunsystem des Empfängers als fremd erkannt. Die Diskussion der Daten konzentrierte sich hierbei auf das Outcome bereits früher beschriebener UEs, auf die Rolle verschiedener immunsuppressiver Therapie-Regime und die theoretische Möglichkeit einer schwelenden, niedriggradigen Form der Abstoßung. Der umfassende fachliche Austausch konzentrierte sich auf die Notwendigkeit, diese Ereignisse mithilfe umfassenden Labormethoden wie Histologie, Histochemie und Immunhistochemie gründlich zu charakterisieren, um mögliche Abstoßungsreaktionen von einer fortschreitenden Grunderkrankung abzugrenzen und Strategien zu entwickeln, die dem Immunsystem helfen, das therapeutische Genprodukt zu tolerieren.

2. Thrombotische Mikroangiopathie: Die klinischen Manifestationen der thrombotischen Mikroangiopathie wirken sich auf das Blut, die Blutgefäße und das Gerinnungssystem in verschiedenen Organen aus. Der Schwerpunkt der Diskussion lag auf der ersten "Verteidigungslinie des Körpers", dem sogenannten angeborenen Immunsystem. Dieses induziert eine unspezifische Immunantwort gegen Fremdstoffe oder Erreger, die in den Körper eindringen und richtet sich auch gegen AAV-Vektoren. Zu den Faktoren, die diese Art der UE auslösen können, gehören die spezifischen Kapside der AAV-Vektoren, die Dosierung der Vektoren sowie das Vorhandensein von kontaminierenden Nukleinsäuren (= nicht-Transgen). Die Diskussion umfasste auch verschiedene immunsuppressive Behandlungsstrategien, die zur Vorbeugung oder Behandlung dieser Komplikationen eingesetzt wurden oder eingesetzt werden könnten.

3. Leber-bezogene UE: AAV Vektoren, die intravenös verabreicht werden, treffen zunächst auf die Leber, die bei hoher Vektordosis eine Immunreaktion des angeborenen oder später eine adaptive Immunantwort gegen die noch in der Leber vorhandenen Kapside der AAV-Vektoren auslösen können. Besondere Aufmerksamkeit wurde der adaptiven Immunantwort gewidmet, die potenziell extrem stark sein kann und die kürzlich zum Tod von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen geführt hat. Im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Austausches stand die Frage, wie Patienten vor der Behandlung mit einer AAV Vektor-basierten Gentherapie hinsichtlich ihres Risikos der Ausbildung einer Leber-bezogenen UE stratifiziert werden können, sowie die Frage, welche immunsuppressiven Therapien in diesen sich schnell entwickelnden medizinischen Notfällen in Betracht gezogen werden könnten. Es wurde mehrfach betont, dass das Verständnis der Dynamik dieser Ereignisse noch unvollständig ist und dass weitere Erkenntnisse durch Leberbiopsien gewonnen werden sollten, die von Patienten erbeten werden, bei denen eine schwere Reaktion in der Leber beobachtet wurde oder die einem hohen Risiko für eine solche Reaktion ausgesetzt sind.

4. Herz-bezogene UE: Der wissenschaftliche Austausch konzentrierte sich insbesondere auf die derzeit vorliegenden Informationen zu zwei Fällen von DMD-Patienten, die innerhalb der ersten Woche nach Gentherapie verstarben. Es wurde betont, dass es hierbei zu einer komplexen überschießenden Reaktion des angeborenen Immunsystems gekommen sein könnte, die auch zu einer interstitiellen Lungenerkrankung führt. In einem Fall trug die Autopsie dazu bei, diese wenig

verstandene Komplikation zu erklären, die nach einer AAV Vektor-basierten Gentherapie auftreten kann.

Im weiteren Verlauf konzentrierten sich mehrere Vorträge auf spezifische klinische Komplikationen, die nach einer AAV Vektor-basierten Gentherapie auftreten können oder erkannt werden, darunter eine potenziell schwerwiegende multisystemische Erkrankung, die als “capillary leak syndrome” bezeichnet wird. Hier war es wichtig zu verstehen, wie bestehende krankheitsbedingte Veränderungen, wie z. B. eine Grundentzündung oder Schäden der Blutgefäße, diese Nebenwirkungen verschlimmern, zu ihnen beitragen oder sie sogar auslösen können. Die Teilnehmer tauschten sich zudem zu neuen Labormethoden aus, die möglicherweise dazu dienen könnten, das Immunsystem einer Person vor der Gentherapie zu beurteilen und die Reaktion des Immunsystems vorherzusagen.

Im letzten Teil des Workshops wurde die Notwendigkeit angesprochen, die aktuellen “Standard Operating Procedures” (SOP; standardisiertes Vorgehen) und klinische Leitlinien zur Erfassung von Daten zu UE zu überarbeiten und auszutauschen. Dadurch soll eine bessere Einschätzung der Eignung und des persönlichen Risikos jeder einzelnen Person hinsichtlich einer AAV Vektor-basierten Therapie ermöglicht werden. Es wurde die große Wichtigkeit eines offenen Austauschs und Vergleichs von Daten zu diesen neuen Herausforderungen im Zusammenhang mit der AAV Vektor-vermittelten Gentherapie herausgestellt und Strategien für eine effektive Datenerfassung und -weitergabe diskutiert.

Es wurden mehrere Möglichkeiten für die zukünftige Zusammenarbeit vereinbart, die von Registern für Patienten, die mit entsprechenden Therapien behandelt wurden, bis hin zu zukünftigen Arbeitsgruppen und Treffen reichen, um die Protokolle für die Überwachung und das Management der häufigeren UE weiter zu verfeinern. Eine der wichtigsten Erkenntnisse aus dem Treffen war, dass wir einen Rahmen für die Zusammenarbeit schaffen wollen, um die Auswirkungen der Verwendung von AAV als therapeutischen Vektor beim Menschen besser zu verstehen und rationale Ansätze zu entwickeln, um die damit verbundenen Herausforderungen und Toxizitäten proaktiv und auf individueller, patientenorientierter Weise anzugehen, damit die potenziellen Vorteile dieses noch jungen, aber potenziell revolutionären Therapiekonzepts voll ausgeschöpft werden können.

Ein vollständiger Bericht über die Konferenz wird derzeit erstellt und wird in “Neuromuscular Disorders” veröffentlicht.