

Hämophilie – die königliche Krankheit

Neue Therapieoptionen bei Hämophilie B

Einleitung / Historie

Der wohl bekannteste adelige Bluterkranke ist der Zarensohn Alexej (1904 bis 1918).

Bei diesem Hämophilie-Patienten konnte es schon durch kleine Verletzungen oder Hautabschürfungen zu schwerwiegenden, zum Teil kaum stillbaren Blutungen aus der Hautwunde kommen.

Auch leichte Traumata lösten ausgedehnte Haut- und Muskelblutungen aus.

Ein Bericht aus dem Jahr 1915 beschreibt, dass Alexej nachdem er beim Anfahren eines Zuges leicht an die Scheibe seines Eisenbahnwaggon gestoßen war, unstillbares Nasenbluten bekommen haben soll. Als es auch keinem der hinzugezogenen Ärzte gelang, die Blutung zum Stillstand zu bringen, brachte man den kleinen Zaren zu Rasputin, der die Blutung behandeln konnte. Rasputin erlangte insbesondere durch seine Fähigkeit Alexej durch Hypnose von seinen Schmerzen zu befreien einen enormen Einfluss am Zaren Hof.

Insbesondere die Zarin Alexandra brachte dem begnadeten Arzt und Heiler alle Gunst entgegen. Rasputin nutzte die Protektion des Zarenhofes und verschaffte sich eine einflussreiche Stellung, was von politischen Gegnern und Neidern kritisch verfolgt wurde.

Rasputin fiel im Dezember 1916 einem Mordkomplott zum Opfer.

Nur zwei Jahre später, am 17. Juli 1918, wurden auch Alexej, seine vier Schwestern und seine Eltern Nikolaus und Alexandra im Rahmen der russischen Revolution in Jekaterinburg hingerichtet.

Hundert Jahre später konnte mittels moderner Genanalysen nachgewiesen werden, dass Alexej und auch seine vier Schwestern den Gendefekt für die Hämophilie B (siehe Abschnitt „Hämophilie B“) von der Mutter Alexandra von Hessen Darmstadt (1872 – 1918) geerbt hatten.

Der Ausgangspunkt für die Hämophilie B in der Welt des europäischen Hochadels geht wahrscheinlich auf die englische Königin Victoria (1819 – 1901) zurück. Ihr früh an den Folgen einer Kopfverletzung verstorbener Sohn Leopold litt an der Hämophilie und übertrug diese durch seine beiden Töchter in die russischen und spanischen Adelshäuser. Mit Prinz Waldemar von Preußen verstarb 1945 das letzte Mitglied der königlichen Familie, der den für die Hämophilie B verantwortlichen Gen-Defekt in seinem Erbgut aufwies.

Die Hämophilie B

Die seit den 1950er-Jahren bekannte Hämophilie B, die früher auch nach dem ersten betroffenen Pati-

enten als Christmas-Krankheit bezeichnet wurde, ist bei den klassischen Bluterkrankungen nach der Hämophilie A die zweithäufigste Form der Hämophilie.

Circa 15–20 Prozent der Patienten mit Hämophilie sind davon betroffen.

Die Hämophilie B ist eine angeborene, vererbte Blutgerinnungsstörung, bei der lebenslang der Gerinnungsfaktor IX (FIX), der zur Blutstillung notwendig ist, im Blut fehlt.

Dadurch verläuft beim unbehandelten Hämophilen die Blutstillung verzögert und unvollständig und es kommt bei Verletzungen, aber auch ohne erkennbaren Anlass, zu ausgedehnten Blutungen. Die Blutungen betreffen vorwiegend Muskeln, Gelenke und Haut, seltener innere Organe.

Die Hämophilie B kann in verschiedenen Schweregraden auftreten, wobei nur bei der schweren Verlaufsform mit dem Auftreten von spontanen Blutungen – ohne äußere Einwirkung – zu rechnen ist.

Die Hämophilie B gehört zu den seltenen, vererbten Erkrankungen. Sie tritt bei einem von etwa 20000 bis 30000 männlichen Neugeborenen auf.

Die Hämophilie B ist nicht heilbar, aber mit speziellen Medikamenten (Faktorkonzentraten), die den fehlenden Gerinnungsfaktor ersetzen, erfolgreich zu behandeln.

Es gibt zwei Arten der Therapie:

- Die Bedarfstherapie („On-demand-Therapie“), bei der der fehlende Gerinnungsfaktor erst verabreicht wird nachdem sich der Patient verletzt hat und eine sichtbare Blutung auftritt oder befürchtet wird.
- Die prophylaktische Therapie, bei der der fehlende Gerinnungsfaktor regelmäßig gespritzt wird, um spontane Blutungen zu vermeiden. Diese Form der Therapie wird vor allem bei Kindern bzw. schwereren Verlaufsformen der Hämophilie eingesetzt.

Hierbei muss derzeit bei der Hämophilie B der Faktor IX in der Regel 2 – 3 x wöchentlich in die Vene gespritzt werden, um einen ausreichenden Wirkspiegel im Blut aufrechterhalten zu können.

Neue Techniken zur Verlängerung der Medikamentenhalbwertszeit bei Hämophilie B

Ein großes Ziel der Forschung zu neuen Medikamenten für Bluter ist es das Zeitintervall der Medikamentengabe zu verlängern oder vielleicht zu-



Dr. med. Georg Goldmann



Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

künftig sogar ohne intravenöse Injektion auskommen.

Eine Methode um das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen zu verlängern, ist die Halbwertszeitverlängerung der Faktoren. Zur Halbwertszeitverlängerung werden derzeit verschiedene Techniken erprobt wie Fusionstechniken, Pegylierung und Protein-Sequenz-Modifizierungen. Im Gegensatz zu Faktor IX scheint eine verlängerte Wirkdauer von Faktor VIII allerdings nur bedingt möglich zu sein. Dies ist durch die Bindung des Faktor VIII und in der Konsequenz dessen Abbau gemeinsam mit dem von-Willebrand-Faktor (vWF) erklärbar. Alternative Ansätze für neue Medikamente wie ein bispezifischer Antikörper, der Faktor VIII (Hämophilie A) imitiert sowie ein monoklonaler Antikörper, der die Wechselwirkung zwischen den Gerinnungsfaktoren TFPI und FXa inhibiert, werden derzeit ebenfalls erforscht.

Daneben wird zunehmend an Medikamenten geforscht, die auch bei Hämophilie-Patienten eingesetzt werden können, bei denen normale Faktorpräparate aufgrund von Immunreaktionen nicht mehr wirken (Hemmkörperbildungen gegen den zugeführten Gerinnungsfaktor).

Die angewandten Techniken zur Halbwertszeitverlängerung bei Faktor IX:

Genetische Fusion

Bei den Fusionsproteinen wird der FIX durch die sogenannte „genetische Fusion“ mit einem zweiten Protein, das eine deutlich längere Halbwertszeit im Kreislauf aufweist, gekoppelt, um damit die Wirkdauer des Gerinnungsfaktors im Blut zu verlängern. Die Fusion geschieht dabei bereits auf genetischer Ebene, so dass die Fusionsproteine als ein komplettes rekombinantes Protein hergestellt werden (siehe „Albumin-Fusionstechnologie“). Proteine, die zur Verlängerung der Wirkdauer von FIX eingesetzt werden, sind Albumin oder ein bestimmter Teil eines Immunglobulins. Albumin ist das häufigste im Blut vorkommende Protein und ist bereits über viele Jahre gut erforscht. Mit dem rekombinanten Faktor-IX-Albumin-Fusionsprotein wurde in den klinischen Phase-3-Studien mit erwachsenen Hämophilie-B-Patienten eine signifikante, nahezu fünffache Halbwertszeitverlängerung erreicht. Die medianen FIX-Talspiegel lagen in den klinischen Studien bei prophylaktischer Behandlung auch nach 7 Tagen noch bei 20% und nach 14 Tagen noch bei 12%. (Santagostino et al., Blood. 2016 Apr 7;127(14):1761-9.)

PEGylierung

Polyethylenglykol (PEG)-Moleküle sind hydrophile, wasserliebende, je nach Länge flüssige oder feste Makromoleküle mit unterschiedlichen Molekulargewichten. Die Bindung an ein Zielprotein, also den Gerinnungsfaktor IX, führt zur Erhöhung des Molekulargewichtes und umformt den Faktor IX mit einer wässrigen Wolke, die den Abbau des Gerinnungsfak-

tors bzw. dessen Ausscheidung über Nieren und Leber verzögert.

Das Hämophiliezentrum Bonn



Das Hämophiliezentrum Bonn, ist seit über 40 Jahren eines der größten Hämophiliezentren weltweit. Jährlich werden hier rund 1600 Patienten mit erblich bedingten Formen der Blutungsneigung versorgt, wobei die Patienten mit der schweren Erkrankungsform einen Anteil von 30% ausmachen. Jährlich werden circa 200 Hämophiliepatienten operiert und durch die verschiedenen Kliniken der Universitätsklinik Bonn interdisziplinär betreut. Alle Abläufe und Organisationsstrukturen sind hier für die Hämophiliebehandlung optimiert. Diese Strukturen bedingen ein überregionales Versorgungskonzept. Viele Patienten fahren über 100 km zu ihrem Behandlungszentrum. Das Bonner Hämophiliezentrum behandelt derzeit etwa 20% aller schwer betroffenen Hämophilie A-Patienten in Deutschland. Ein wichtiger Grund für die Größe des Zentrums ist das durch Herrn Dr. Hans Hermann Brackmann bereits in den frühen 70er Jahren eingeführte Konzept der ärztlich kontrollierten (Heim-) Selbstbehandlung der Hämophilie. Dabei erhalten Patienten Faktorkonzentrate und werden angeleitet sich selbstständig eine bestimmte Menge in einem bestimmten Intervall (z.B. 2-3 x Woche) in die Vene zu applizieren. Dieses hat den Vorteil spontanen Blutungen vorzubeugen und damit Blutungskomplikationen und das Entwickeln eines Gelenkverschleißes zu verhindern.

Das Hämophiliezentrum verfügt für ambulante und stationäre Patienten, zudem über einen rund um die Uhr besetzten ärztlichen Notdienst sowie eine eigene psychosoziale Betreuung der Patienten und ihrer Angehörigen über eine angegliederte psychologische Beratungsstelle.

Des Weiteren gehört zum Hämophiliezentrum ein hämostaseologisches Labor der Maximalversorgung, in dem alle diagnose- und therapielevanten Parameter einschließlich Techniken zur Hemmkörperdiagnostik (24 Stunden / 7 Tage) durchgeführt werden. Darüber hinaus verfügt das Bonner Hämophiliezentrum über eine eigene Abteilung für klinische Studien, in der bisher eine große Zahl der in den letzten Jahren neu auf den Markt gebrachten Medikamente im Bereich Hämophilie klinisch erprobt worden sind.

Michael P. ist immer noch ganz fasziniert von seinem neuen Medikament, einem langwirksamen Faktor-IX-Präparat, das er jetzt nur noch alle 2 Wochen zur Behandlung seiner Hämophilie B in die Armvene injizieren muss: „Hätte mir jemand vor zehn Jahren erzählt, dass so etwas möglich sein könnte, hätte ich das nicht geglaubt. Seit Beginn der Hämophilietherapie und auch damit auch meiner Therapie mit industriell hergestellten Faktorenpräparaten in den siebziger Jahren gab es hinsichtlich der Wirkdauer keine Weiterentwicklungen.

Das bedeutete für mich seit vierzig Jahren zur lebensnotwendigen Therapie meiner Bluterkrankheit mehrmals wöchentliche Injektionen in die Vene. Da kommen im Laufe meines Lebens schon ein paar Tausend Spritzen und ein ganz enormer Zeitaufwand zusammen.

Deswegen war ich auch ganz begeistert, als mir meine behandelnden Ärzte 2011 davon berichteten dieses neue Medikament bereits im Rahmen einer klinischen Studie erhalten zu können. Ich habe mich sofort entschieden teilzunehmen und war einer der ersten Patienten, die ab 2012 mit diesem neuen Studienmedikament behandelt werden durften.

Ich erinnere mich noch gut, dass es initial vollkommen ungewohnt – wenn auch unglaublich entlastend und positiv – für mich war, nur noch so selten meinen Gerinnungsfaktor spritzen zu müssen. Auch verfolgte mich anfänglich die Sorge, dass die Faktorspiegel im Blut nicht mehr ausreichen könnten und ich eine Blutung bekommen könnte. Nach und nach habe ich mich dann aber an das lange Intervall gewöhnt, manchmal sogar fast vergessen, dass ich den Faktor überhaupt noch injizieren muss. Auch entgegen meiner Befürchtung gab es eigentlich überhaupt keine wesentlichen größeren Blutungsereignisse unter der neuen Medikation. Wenn es dann doch mal zu einer kleineren Blutung z.B. im Rahmen des Sports gekommen ist, reichte dann auch ein Viertel der Applikationsdosis im Vergleich zu meinem alten Faktorkonzentrat zur Blutungstherapie aus. Ein komplizierter Bruch des rechten Unterschenkels heilte unter der Therapie mit dem neuen Medikament komplikationslos ab. Einen besonderen Unterschied machten auch die Vorbereitungen für längere Urlaube, für die ich insbesondere bei Flugreisen früher immer einen extra Koffer für meinen Gerinnungsfaktor aufgeben musste.

Ich freue mich schon auf meinen nächste Rundreise durch die USA, die ich von meiner Familie zum 60. geschenkt bekommen habe.“

Hämophilie-B-Therapie: Wie funktioniert die Albumin-Fusionstechnologie?

Albumin und Faktor IX – warum passen sie so gut zusammen?

Albumin ist ein physiologisches (körpereigenes) und damit natürliches Eiweiß (Protein). Zudem ist Albumin das am häufigsten im Blut vorkommende Eiweiß. Hieraus erklärt sich seine gute Verträglichkeit. Ein weiterer Vorteil des Albumins besteht darin, dass es sehr gut erforscht ist und als Trägerstoff bereits für andere Medikamente eingesetzt wird (z.B. in der Diabetes-Therapie). Ein ganz besonderer Vorzug des Albumins ist die sehr lange Halbwertszeit im Blut. Die Halbwertszeit sagt aus, wie lange ein Eiweiß im Körper verfügbar ist. Je länger die Halbwertszeit ist, desto länger ist es verfügbar. Für Albumin liegt die Halbwertszeit bei etwa 20 Tagen. Diese lange Verweildauer im Blut kann sich bis zu einem gewissen Grad auf andere Eiweiße übertragen, die mit Albumin verknüpft werden – so auch auf den Faktor IX.

Wie funktioniert die Verknüpfung von Faktor IX mit Albumin?

Schritt 1: Die Erbinformation (DNA) von Faktor IX wird mit der Erbinformation von Albumin verknüpft, also fusioniert.



Schritt 2: Die fusionierte Erbinformation wird in eine tierische Zelle eingebracht, abgelesen und ein einzelnes sogenanntes rekombinantes Albumin-Fusionsprotein gebildet. Dieses wird vervielfältigt und aufgereinigt.



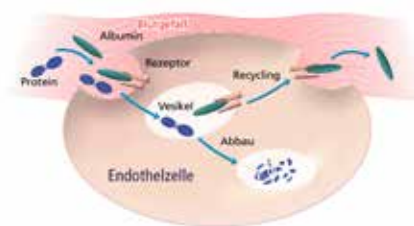
Schritt 3: Wenn im Körper Bedarf besteht, wird das rekombinante Albumin-Fusionsprotein im Blut aktiviert. Dabei wird zeitgleich Albumin abgetrennt und Faktor IX in seine aktive Form überführt. Der aktivierte Faktor IX (FIXa), der dabei entsteht, entspricht dem natürlich vorkommenden FIXa.



Warum hat Albumin diese lange Verweildauer im Blut und wie wirkt sich das auf den Faktor IX aus?

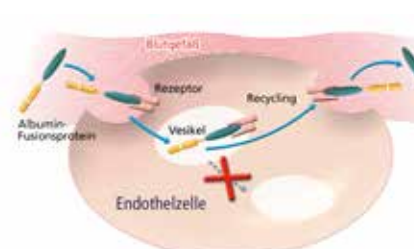
Recycling-Mechanismus von Albumin

Der natürliche Faktor IX im Blut hat eine relativ kurze Halbwertszeit von ca. 17 bis 20 Stunden. Demgegenüber liegt die Halbwertszeit von Albumin im Blut – wie schon gesagt – bei etwa 20 Tagen. Diese lange Verweildauer lässt sich damit erklären, dass Albumin einem speziellen Recycling-Mechanismus unterzogen wird, der den Abbau verzögert. Albumin bindet an einen bestimmten Rezeptor, dem sogenannten „FcRn-Rezeptor“, und wird in Form eines sogenannten Vesikels in die Zelle aufgenommen. In diesen Vesikeln werden die meisten Eiweiße abgebaut. Dies gilt z.B. auch für normalen Faktor IX. Aufgrund der Bindung an den Rezeptor wird Albumin recycelt, d.h. wieder ins Blut freigesetzt und somit vor Abbau geschützt.



Recycling von Faktor IX bei Fusion mit Albumin:

Wird Faktor IX mit Albumin verknüpft, also fusioniert (FIX-Albumin-Fusionsprotein), bindet es über Albumin ebenfalls an den Rezeptor. Faktor IX wird nun zusammen mit Albumin recycelt und wieder ins Blut freigesetzt. Im Blut kann es bei Bedarf aktiviert werden, um Blutungen zu vermeiden. Der Abbau von Faktor IX wird also durch die Fusion mit Albumin verzögert.



Durch den speziellen Recycling-Mechanismus des Albumins bleibt der mit Albumin fusionierte Faktor IX deutlich länger im Blut verfügbar als die herkömmlichen Faktor-IX-Konzentrate.

Informationen

■ Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin (IHT) im Universitätsklinikum Bonn: Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn
Direktor Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg;
Dr. med. Georg Goldmann
Telefon: +49-(0)-228-287-15188
Telefax: +49-(0)-228-287-14320
24-Notfalltelefon:
+49-(0)-170-2144888

■ Interessengemeinschaft Hämophiler e.V.
Bundesgeschäftsstelle
Wilhelmstr. 2, D-53604 Bad Honnef
Telefon: +49 (0) 2224 980 5988
Telefax: +49 (0) 2224 980 5987
E-mail: mail@igh.info

■ Deutsche Hämophiliegesellschaft e. V.
www.dhg.de

■ www.haemophilie-experte.de