

Hämatologie

111 Jahre nach Alexei Nikolajewitsch Romanow – Heilung für schwere Hämophilie B in Sicht

Johanna A. Kremer Hovinga

Universitätsklinik für Hämatologie & Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital, Universitätsspital Bern

Die besten Ärzte waren machtlos

Die Freude bei Zar Nikolaus II. war gross, als seine Frau, Alexandra Fjodorowna nach vier Töchtern am 12. August 1904 in der Nähe von St. Petersburg von einem Sohn, einem Thronfolger, entbunden wurde. Bald schon stellten sich aber Sorgen ein – Alexei (1904–1918) war – wie zahlreiche andere Nachkommen von Königin Victoria von England – ein Bluter, ein Hämophiler. Die besten Ärzte wurden beigezogen, doch sie waren machtlos, gab es doch noch keine effektiven Möglichkeiten, die häufigen Blutungen bei Patienten mit Hämophilie zu stoppen und zu behandeln. Wiederkehrende schmerzhafte Muskel- und Gelenkblutungen führen zu sekundären Arthropathien von Sprunggelenken, Knien und Ellenbogen mit chronischen Schmerzen und Funktionsverlust. Von Alexei und seinen Geschwistern existieren viele Fotos. Oft ist er sitzend, auf dem Arm seines Vaters oder grosser, kräftiger Soldaten, aber auch mit leicht gebogenem Knie, einer typischen Entlastungshaltung bei Kniegelenkblutung, abgebildet. Um 1900 lag die durchschnittliche Lebenserwartung eines Patienten mit schwerer Hämophilie bei 16 Jahren.

Schwere der Blutungsneigung korreliert mit den Plasmaspiegeln

Die Hämophilie A und B sind X-chromosomale, rezessive Erkrankungen infolge Mutationen im *F8*- resp. im *F9*-Gen. Ein neugeborener Knabe auf 5000–10000 leidet an Hämophilie A, 1:25000–50000 an Hämophilie B. Trotz genetischer und biochemischer Unterschiede ist der klinische Phänotyp relativ ähnlich. Die Schwere der Blutungsneigung korreliert mit den Plasmaspiegeln von FVIII und FIX: Patienten mit FVIII- oder FIX-Spiegel >5% sind im täglichen Leben praktisch beschwerdefrei und haben selten spontane Blutungen, können aber schwere und lebensbedrohliche Blutungen nach Traumata oder bei Operationen erleiden (Tab. 1). Mehr

als die Hälfte aller Hämophilen weist aber FVIII- oder FIX-Spiegel <1% auf und hat eine schwere Blutungsneigung mit häufigen spontanen Muskel- und Gelenkblutungen.

Bis in die 1960er Jahre bestand die einzige mögliche Behandlung der Blutungen in der Ruhigstellung sowie der Gabe von frisch gefrorenem Plasma (FFP), das nur wenig FVIII und FIX enthält. Durch die Fraktionierung von grossen Plasmapools konnten in den 1970–1980er Jahren Faktor-Konzentrate mit höherem und standardisiertem FVIII- und FIX-Gehalt gewonnen werden.



Johanna A. Kremer Hovinga



Tabelle 1: Hämophilie: Schweregrad in Abhängigkeit der Faktor-Spiegel im Plasma.

Schweregrad	Faktor-Spiegel	Blutungsneigung	Häufigkeit
Schwer	<1%	Häufige spontane Blutungen in Muskulatur und grosse Gelenke, oft ohne Erinnerung an ein Trauma	50%
Moderat	1–5%	Gelegentlich spontane Blutungen, Blutungen schon nach kleinen Verletzungen und bei Operationen	30%
Mild	>5–40%	Spontane Blutungen selten, Blutungen nach schweren Traumen und bei Operationen	20%

Grössere Operationen konnten jetzt auch bei Hämophilen gewagt werden, die Heimselbstbehandlung wurde möglich. Der Preis war die Ansteckung vieler Hämophiler mit HIV sowie Hepatitis B und C. Die plasmatischen Faktor-Konzentrate sind heute bezüglich HIV, HBV und HCV sicher, das Risiko für die Übertragung neuer, bisher unbekannter Erkrankungen, wie das Beispiel der neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit zeigt, bleibt aber bestehen.

Neue Herausforderungen

Rekombinante Faktor-Konzentrate (für FVIII seit 1992, für FIX seit 1997 erhältlich) haben heute vielerorts die plasmatischen Präparate ersetzt und zu neuen Herausforderungen geführt (Kontroverse über die möglicherweise höhere FVIII-Hemmkörper-Inzidenz unter Therapie mit rekombinatem FVIII; vermutete geringere Effektivität von rekombinatem FIX gegenüber plasmatischem FIX). Die Möglichkeit, die Faktor-Spiegel >1% zu halten und die Heimselbstbehandlung haben die Zahl der spontanen Blutungen massiv reduziert. Unter Prophylaxe – Faktor-Substitution 2–3×/Woche – können hämophile Kinder heute normal am Sport teilnehmen, und es wird über das ehrgeizige Ziel einer *Annual Bleeding Rate* von Null nachgedacht, da Knorpelschäden bereits ab der zweiten Gelenkblutung dokumentierbar sind. Neben der nötigen Planung der Prophylaxe um die täglichen Aktivitäten herum und den regelmässigen intravenösen Injektionen als Belastungen aufseiten der Patienten ist eine flächendeckende Prophylaxe mit hohen, jährlich wiederkehrenden Kosten verbunden (nach internationalen Standards empfohlene Prophylaxe: 25–30 E/kg Körpergewicht, dies 2–3×/Woche, ergeben bei einem jungen Mann von 70 kg in einem Jahr gut 300 000 E oder über den Daumen gepeilt 300 000 Franken; zusätzliche Kosten durch Substitution bei Durchbruchblutungen und Eingriffen).

Gentherapieansätze für Hämophilie

Nach zahlreichen Misserfolgen und zum Teil tödlichen Rückschlägen (Fall Jesse Gelsinger) hat die Verfügbarkeit von viralen Gentransfer-Vektoren mit akzeptablem Sicherheitsprofil (Adeno-assoziierte Viren, AAV) und – im Falle der Hämophilie – mit hohem Leber-Tropismus (wodurch die Verabreichung in eine periphere Vene möglich wird) dem Traum einer Heilung durch endogene Produktion fehlender Faktoren Auftrieb gegeben.

Die Hämophilie B steht diesbezüglich gegenüber der Hämophilie A im Vorteil, weil das FIX-Protein lediglich aus 461 Aminosäuren besteht, im Unterschied zu 2351 Aminosäuren für FVIII; das *F9*-Gen ist entsprechend kleiner. Zudem scheint die FIX-Expression weniger kompliziert zu sein als jene von FVIII. Hämophilie B ist daher ein idealer Kandidat für Gentherapieansätze, da die Klinik auf das Fehlen eines einzigen Faktors, der nur in kleinen Mengen im Plasma zirkuliert, zurückzuführen ist. Bereits durch geringe FIX-Erhöhungen von lediglich 1–2% kann eine deutliche Besserung der Blutungsneigung erwartet werden, gleichzeitig sind höhere FIX-Spiegel unbedenklich. Folglich wird seit über zehn Jahren an Gentherapieansätzen für Hämophilie B (und A) gearbeitet. Erste Erfolge berichtet die Gruppe um Amit Nathwani am Royal Free Hospital in London 2011 (clinicaltrials.gov NCT00979238; Einschluss von sechs Patienten zwischen März 2010 und Januar 2011, je zwei Patienten erhielten einmalig eine tiefe, eine intermediäre und eine hohe AAV2/8-FIX-Vektor-Dosis) [1]. Ende 2014 wurde nun der Folgeartikel publiziert mit zusätzlichen vier Patienten (Studieneinschluss zwischen Februar und Dezember 2012, alle vier Patienten erhielten wiederum einmalig die hohe AAV2/8-FIX-Vektor-Dosis) sowie dem Follow-up aller zehn Patienten (mediane Beobachtungszeit 3,2 Jahre; minimal 16, maximal 48 Monate) [2]. Alle Patienten, die die hohe AAV2/8-FIX-Vektor-Dosis erhalten hatten, hatten nach einem Jahr (noch) messbare FIX-Spiegel, im Mittel zwischen $2,89 \pm 1,62\%$ und $7,21 \pm 2,92\%$. Die *Annual Bleeding Rate* reduzierte sich auf 0–2 in fünf sowie auf 10 im sechsten Patienten (Patient 5) und der FIX-Bedarf um 86–100% (22% in Patient 5). Obwohl alle Patienten die Vektorinjektion gut tolerierten, kam es bei zwei Dritteln in der 7.–10. Woche nach Vektorinjektion zu einem passageren Transaminasen-Anstieg, der durch kurzzeitige Verabreichung von Kortikosteroiden einfach zu beherrschen war und in keinem Fall zum Verlust der FIX-Expression führte. Vektorgenom wurde bis zu sechs Wochen in Speichel, Stuhl, Urin, Samenflüssigkeit, und Plasma nachgewiesen. Hochtitrige Anti-AAV8-IgG-Antikörper fanden sich ein Jahr nach Vektortransfer noch

bei allen Patienten, erfreulicherweise entwickelte aber keiner der Patienten einen FIX-Hemmkörper. Noch ist die Vektorproduktion zu wenig ausgereift, um grössere Patientenzahlen behandeln zu können. Die benötigten hohen Vektordosen, die mit einer passageren Hepatitis einhergehen, sind unter anderem darauf zurückzuführen, dass mit den heutigen Produktionssystemen noch gut 80% leere Vektorkapside (ohne FIX-Transgen) anfallen. Ein interessanter Ansatz in diesem Zusammenhang ist die Verwendung eines hyperaktiven FIX-Transgens, des FIX-Padua [3], bei dem die *gain-of-function*-Mutation p.R338L mit einer fünf- bis zehnfach höheren spezifischen Aktivität gegenüber Wildtyp-FIX einhergeht (clinicaltrials.gov NCT01687608). Langdauernde Expression mit dem FIX-Padua-Vektor wurde bisher nur bei einem von sieben behandelten Patienten dokumentiert, was darauf hinweist, dass auch hier die Probleme mit der Vektorproduktion noch nicht gelöst sind. Der Preis der Hämophilie-B-Gentherapie ist noch offen. Die erste von der EMA (European Medicines Agency) zugelassene AAV-basierte Gentherapie (Glybera®, zugelassen für die Behandlung einer schweren erblichen Form der Hypertriglyzeridämie) kostet 1 Mio. Euro pro Spritze. Neue Entschädigungsmodelle mit Teilzahlungen über einige Jahre und/oder nur bei Erfolg (Pay for Performance) müssen evaluiert werden.

Gute Aussichten

Lange glaubte man, dass Königin Victoria eine Konkurrentin für Hämophilie A gewesen sei (Hämophilie A ist häufiger, und auch das Auftreten von Spontanmutationen im *F8*-Gen kommt häufiger vor); seit 2009 wissen wir, dass Alexei an einer schweren Hämophilie B infolge privater *F9-splice site*-Mutation litt [4]. Gut 100 Jahre nach seiner Geburt braucht die schwere Hämophilie B kein gut gehütetes Staatsgeheimnis mehr zu sein. Es gibt effektive Möglichkeiten der Blutungsbehandlung, und die Lebenserwartung eines heute geborenen Hämophilen entspricht jener von nicht-hämophilen Knaben. Wenn die noch bestehenden Probleme mit der Gentherapie gelöst werden können, besteht für sie sogar Aussicht auf Heilung.

Bild

Porträt des Zarewitsch Alexei von 1911, gemalt von Sergei Jegorow (1860–1920). © Wikimedia Commons.

Literatur

- 1 Nathwani AC, et al. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med.* 2011;365:2357–65.
- 2 Nathwani AC, et al. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med.* 2014;371:1994–2004.
- 3 Simioni P, et al. X-linked thrombophilia with a mutant factor IX (factor IX Padua). *N Engl J Med.* 2009;361:1671–5.
- 4 Rogaev EI, et al. Genotype analysis identifies the cause of the «royal disease». *Science.* 2009;326:817.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
J. A. Kremer Hovinga
Universitätsklinik
für Hämatologie & Hämatologisches Zentrallabor
Inselspital
Universitätsspital Bern
CH-3010 Bern
johanna.kremer[at]insel.ch