

Die komplexe Welt der Hemmkörper

VON JOHANNA BADORREK

Dr. Dr. Christoph Königs ist Immunologe, Kinderarzt und Leiter des Labors für Molekulare Hämostaseologie des Universitätsklinikums Frankfurt, Klinik für Kinder und Jugendmedizin. Dort geht es vorrangig um die Erforschung der Entstehung und Elimination von neutralisierenden Antikörpern – sogenannte Hemmkörper, also die komplexe Welt des Immunsystems. Wir sprachen mit ihm über den aktuellen Stand, Herausforderungen und Ausblick.

Vorab bitte kurz: Was meint Molekulare Hämostaseologie?

Das ist die Lehre von der Gerinnung mit Fokus auf die immunologischen und biochemischen Aspekte.

Welchen Fragestellungen gehen Sie bei Ihrer Forschung nach?

Wir versuchen zu verstehen, wie Hemmkörper entstehen und wie wir ihre Entwicklung vorhersagen können. Und vor allem: Wie werden wir sie wieder los. Wir arbeiten zum Beispiel an klinischen Protokollen mit bereits auf dem Markt befindlichen Medikamenten. Der Fokus hier ist eine Verbesserung der Therapie durch neue Kombinationen und Einsatzmöglichkeiten der zugelassenen Wirkstoffe. Zusätzlich erforschen und entwickeln wir im Labor neue Therapieansätze in Form einer personalisierten Immuntherapie. Ein Beispiel sind Therapien gegen Hemmkörper, die sehr spezifisch nur diese und die korrespondierenden Zellen angreifen, ohne das Immunsystem generell zu beeinflussen. Ziel ist eine hoch effektive und vor allem nebenwirkungsarme Therapie.

Welche Rolle spielen Hemmkörper bei der Hämophilie?

Leider noch eine sehr große. Hemmkörper sind Antikörper, die das Immunsystem gegen Faktor VIII oder IX bei Hämophilie A oder B im Rahmen der Therapie mit Gerinnungsfaktoren bilden. Bei der schweren Hämophilie A sind ca. ein Drittel der Patienten betroffen. Bei der schwereren Hämophilie B bis zehn Prozent.

Welche Patienten sind davon betroffen?

In erster Linie Jungen mit einer schweren Form der Hämophilie. Außerdem gilt: Gibt es Verwandte mit Hemmkörpern, sind die Kinder häufiger betroffen. Es existieren viele verschiedene Genmutationen im Faktor VIII, die eine Hämophilie auslösen. Das Hemmkörperisiko hängt stark von der Mutation ab. Bei der Hämophilie B wissen wir deutlich weniger, da sie deutlich seltener ist.

Wie sieht die aktuelle Therapie bei Hemmkörpern aus?

Nach dem Auftreten der Hemmkörper sind Faktor VIII oder IX kaum oder gar nicht mehr wirksam – was die effektive



Dr. Dr. Christoph Königs erforscht am Universitätsklinikum Frankfurt die Entstehung und Elimination von neutralisierenden Antikörpern.

Prophylaxe und Blutungstherapie nahezu unmöglich macht. Bei Hämophilie B können zusätzliche Komplikationen wie schwerste allergische Reaktionen und Nierenschäden auftreten. Aktuell wenden wir die sogenannte Immuntoleranztherapie an, die bei Hämophilie A in 60 bis 90 Prozent der Fälle erfolgreich ist. Sie basiert auf der bis zu zweimal täglichen Gabe größerer Mengen an Faktor VIII oder IX. Teilweise wird das Immunsystem zusätzlich medikamentös beeinflusst. Da es sich meist um Kleinkinder handelt, benötigt man für eine derart intensive Therapie meist einen zentralvenösen Zugang – mit der Notwendigkeit einer Operation bei einem Kind mit schwerer Gerinnungsstörung. Die Diagnose und Therapie ist eine Katastrophe und enorme Belastung für die betroffenen Familien. Und die Therapie ist extrem teuer: Je nach Verlauf ist mit Kosten im sechs- bis siebenstelligen Bereich zu rechnen. Ohne Therapie haben die be-

troffenen Patienten auch heute noch ein höheres Todes- und Krankheitsrisiko.

Und wenn diese Therapie nicht wirkt?

Wenn die Immuntoleranztherapie erfolglos ist, bleiben zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen sogenannte Bypass-Produkte, die trotz Hemmkörper wirken. Die klassischen sind deutlich weniger effektiv als Faktor VIII. Neuerdings gibt es noch einen hoch effektiven bispezifischen Antikörper, der die Funktion von Faktor VIII in der Gerinnungskaskade ersetzt. Er ist bei der Vorbeugung von Blutungen hoch wirksam und damit ein Quantensprung für Hemmkörperpatienten, allerdings nicht zur Therapie von Blutungen geeignet.

Was wissen Sie bereits über die Entstehung von Hemmkörpern?

Auch wenn Hemmkörper seit ca. 100 Jahren und die Therapie seit mehr als 40 Jahren bekannt ist, ist das Wissen über

Entstehung, Entwicklung und Elimination nach wie vor begrenzt. Wir wissen, dass Patienten zu Beginn der Behandlung mit einem Faktorpräparat das höchste Hemmkörperisiko haben. Die Entstehung ist u. a. abhängig von der krankheitsauslösenden Mutation und von der Art der Therapie: Eine Prophylaxe reduziert neben den Blutungen auch die Hemmkörperbildung. Bei einer Bedarfsbehandlung besteht ein deutlich höheres Hemmkörperisiko. Viele weitere Faktoren werden diskutiert. Dennoch können wir das Risiko nur begrenzt beeinflussen und nicht vorhersagen.

Und über die Möglichkeiten, Hemmkörper zu eliminieren?

Bekannt ist die oben genannte Immuntoleranztherapie, die sehr aufwendig und belastend ist. Zusätzlich können die Funktionen des Immunsystems breit unterdrückt werden – mit den entsprechenden Folgen für die Immunabwehr. Spezifischere Therapien und prognostische Faktoren werden benötigt – übertragen gesagt arbeiten wir am Uhrenschraubenzieher statt am Vorschlaghammer.

In welchen anderen Zusammenhängen werden derartige Antikörper erforscht?

Antikörper gegen biologische Medikamente kommen bei fast allen Therapien vor – also im Prinzip bei jeder Erkrankung, bei der biologische Medikamente verabreicht werden, beispielsweise Krebs, Rheuma und Diabetes.

Welche Übertragungsmöglichkeiten gibt es für Ihre Forschungsergebnisse?

Wir forschen an spezifischen immunologischen Therapien. Im Labor und im Mausmodell können wir Faktor VIII-spezifische Immunzellen eliminieren. Der Ansatz kann theoretisch auf immunologisch bedingte Erkrankungen wie Autoimmunerkrankungen oder auch spezifische Krebstherapien übertragen werden.

Wie sehen die langfristigen Ziele aus?

Ziel ist, dass Hemmkörper keine Rolle mehr spielen. Wir wollen die Immunreaktion begreifen und verhindern und (Nicht-)Faktorpräparate weiter etablieren, sodass Patienten effektiv und weniger belastend therapiert werden können. fi

Die X-Women

VON JOHANNA BADORREK

Nur Männer erkranken an der Erbkrankheit Hämophilie. Aber auch Frauen, die das betroffene X-Chromosom tragen, erleben Auswirkungen. Ulrike Menzel ist Konduktorin und berichtet aus ihrer Erfahrung.

Bei der Erbkrankheit Hämophilie dreht sich vieles um die männlichen Patienten. Dabei gehören zur Vererbung erstens immer zwei und zweitens wird die Erkrankung über ein X-Chromosom vererbt. Zur Erinnerung: Männer sind die Träger eines XY-, Frauen eines XX-Chromosomenpaares. Das bedeutet, dass Väter das „gesunde“ Y-Chromosom an ihre Söhne weitergeben und das „betroffene“ X-Chromosom an ihre Töchter. Mütter geben es mit jeweils 50-prozentiger Wahrscheinlichkeit an Söhne und Töchter weiter. Dabei erkranken die sogenannten Konduktorinnen zwar im Gegensatz zu Männern nicht, aber auch sie sind von der

Hämophilie auf unterschiedliche Weise betroffen.

Deshalb und wegen der Vererbungskette ist es in einer Familie mit Hämophilie wichtig, dass auch Töchter getestet werden. Denn nur wer weiß, woran er ist, kann verantwortungsvolle Entscheidungen treffen und ist im Falle eigener Kinder und gesundheitlicher Belastungen vorbereitet. „Wenn es mehrere Generationen mit Mädchen gibt, kann das schon mal in Vergessenheit geraten“, erklärt Ulrike Menzel, die selbst Konduktorin und Mutter von drei Söhnen ist. Ulrike Menzels Vater hatte Hämophilie B und ließ seine Töchter testen, sodass sie früh erfuhren,

dass sie Konduktorinnen sind. Seine Generation wurde die meiste Lebenszeit noch nicht mit den heutigen Standards behandelt.

Im Notfall Gerinnungspräparat

Trotz dieser familiären Geschichte wollte Ulrike Menzel Kinder. Schuldgefühle gab es nie. Von Konduktorinnen-Treffen weiß sie aber, dass das bei anderen Frauen anders ist. „Manchen macht es schon zu schaffen, dass sie die Erkrankung vererben“, erzählt sie. „Oder wenn zum Beispiel der Partner begeistert Fußball spielt und das gern mit den Söhnen täte.“ In ihrer Familie herrscht ein offener und pragmatischer Umgang mit der Hämophilie. Sie gehört einfach zum Leben dazu, zumal die heutigen medizinischen Standards vieles abfedern, auch bei den Konduktorinnen. Denn obwohl diese nicht direkt erkranken, ist auch bei ihnen die Faktoraktivität mal mehr, mal weniger eingeschränkt. Sie erzählt: „Ich habe noch 60 Prozent Restaktivität und schnell mal blaue Flecken, andere Frauen haben vielleicht nur 38 Prozent.“ So können die Menstruation, eine Zahn-OP oder Entbindung zum Problem werden und es muss unter Umständen mit einem Gerinnungspräparat vorgesorgt werden. „Wir bekommen deshalb auch Notfall-



Ulrike Menzel ist Mutter dreier Söhne. Sie ist Konduktorin, das heißt, sie trägt das für Hämophilie verantwortliche X-Chromosom.

ausweise“, so Menzel. All das im Blick managen sie und ihre Familie das Leben mit der Hämophilie positiv und offensiv. „Mein Mann und ich haben den Kindern das Vertrauen dazu mitgegeben. Das ist jetzt schließlich der Status und wir müssen das Beste daraus machen. Wir haben ja viel Hilfe durch Ärzte und Zentren“, wie sie erklärt. f

Über 100 Jahre
Plasmaprotein-Forschung



Think Human

Einfach ersetzen, was fehlt.

CSL wurde vor mehr als 100 Jahren gegründet, um mithilfe der neuesten Technologien Leben zu retten. Seither hat sich CSL Behring zu einem der führenden internationalen Biotechnologieunternehmen für seltene Erkrankungen entwickelt. Wir verfügen über eine breite Produktpalette wie u.a. zur Behandlung der Blutgerinnungsstörungen:

- **Hämophilie A und B**
- **von-Willebrand-Syndrom**

Wir sind CSL Behring und wir sind unserem Versprechen, Leben zu retten, verpflichtet.

Mehr Informationen finden Sie unter:
www.cslobehring.de/vws

