

Entwicklung einer PROFNAIT-PROphylaxe zur Prävention der fetalen / neonatalen Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT)

Dr. med. Christof Geisen

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen

gemeinnützige GmbH

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie

Sandhofstraße 1

60528 Frankfurt am Main

Zusammenfassung

Die fetale und neonatale Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT) ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die bei etwa 1 von 2.000 Schwangerschaften auftritt. Ursächlich sind mütterliche Antikörper gegen Merkmale auf den kindlichen Blutplättchen (Humane Plättchen-Antigene; HPA). Diese Antikörper können über die Plazenta in den kindlichen Blutkreislauf gelangen und dort kindliche Blutplättchen, die eine wesentliche Rolle bei der Blutstillung spielen, zerstören.

Eine gefürchtete Komplikation ist das Auftreten lebensbedrohlicher Hirnblutungen. Derzeit besteht keine Möglichkeit einer sicheren und wirksamen vorbeugenden Behandlung (Prophylaxe).

Aufgrund der pathophysiologischen Analogie der FNAIT zum Krankheitsbild des Morbus haemolyticus neonatorum (M.h.n.) ist das Ziel des PROFNAIT-Projekts, ein Anti-HPA-1a-Immunglobulinpräparat (Tromplate® hyperimmune) für die Prävention der FNAIT zu entwickeln, das in gleicher Weise wie die Anti-D-Prophylaxe die Immunisierung der Mütter und damit das Krankheitsbild wirksam verhindert.

Summary

Foetal/Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT) is a rare but potentially very serious condition that occurs in about 1 out of 2,000 pregnancies. The condition is characterized by destruction of the platelets of the foetus or newborn due to maternal alloantibodies most commonly directed to the Human Platelet Antigen 1a (HPA-1a). The foetus or newborn becomes thrombocytopenic and is at risk of intracranial haemorrhage, which may result in lifelong disability or death. Currently no satisfactory preventive treatment exists for this rare but potentially life-threatening condition. The PROFNAIT consortium is an EU-funded collaboration between universities, hospitals and pharmaceutical industry with the aim to develop a prophylactic treatment consisting of anti-HPA-1a IgG (Tromplate® hyperimmune) for preventing FNAIT.

The theory behind this prophylactic treatment is based on research that shows a closer similarity between FNAIT and Hemolytic Disease of the Foetus and Newborn (HDFN) than previously believed. The discovery opens for the possibility to prevent the development of maternal antibodies against HPA-1a, in the same manner as has been done to prevent the development of anti-Rh(D) antibodies related to HDFN since the mid-sixties. Anti-HPA-1a IgG is intended to be given after birth to clear the foetal HPA-1a positive platelets from the mother's blood. This medicinal product will be produced from plasma collected from women who previously have had a pregnancy complicated with FNAIT.

The PROFNAIT consortium has with internationally joint forces taken a first step towards the manufacturing of clinical trial material to develop a polyclonal antibody-based prophylaxis preventing FNAIT.

PROFNAIT

PROFNAIT ist ein EU-finanziertes Kooperationsprojekt mit dem Ziel, eine sichere und wirksame vorbeugende Behandlung (Prophylaxe) der fetalen und neonatalen Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT) zu entwickeln.

Was ist FNAIT?

Die fetale und neonatale Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT) ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die bei etwa 1 von 2.000 Schwangerschaften auftritt. Ursächlich sind mütterliche Antikörper gegen Merkmale auf den kindlichen Blutplättchen (Humane Plättchen-Antigene; HPA). Diese Antikörper können über die Plazenta in den kindlichen Blutkreislauf gelangen und dort kindliche Blutplättchen, die eine wesentliche Rolle bei der Blutstillung spielen, zerstören.

Eine gefürchtete Komplikation ist das Auftreten lebensbedrohlicher Hirnblutungen. Derzeit besteht keine Möglichkeit einer sicheren und wirksamen vorbeugenden Behandlung (Prophylaxe).

Die FNAIT wird am häufigsten (etwa 75 % der Fälle) durch eine Unverträglichkeit (Antikörper) zwischen Mutter und Kind in Bezug auf das humane

Plättchen-Antigen 1a (HPA-1a) verursacht.

Analogie zur hämolytischen Erkrankung des Neugeborenen - Morbus hämolyticus neonatorum (M.h.n.)

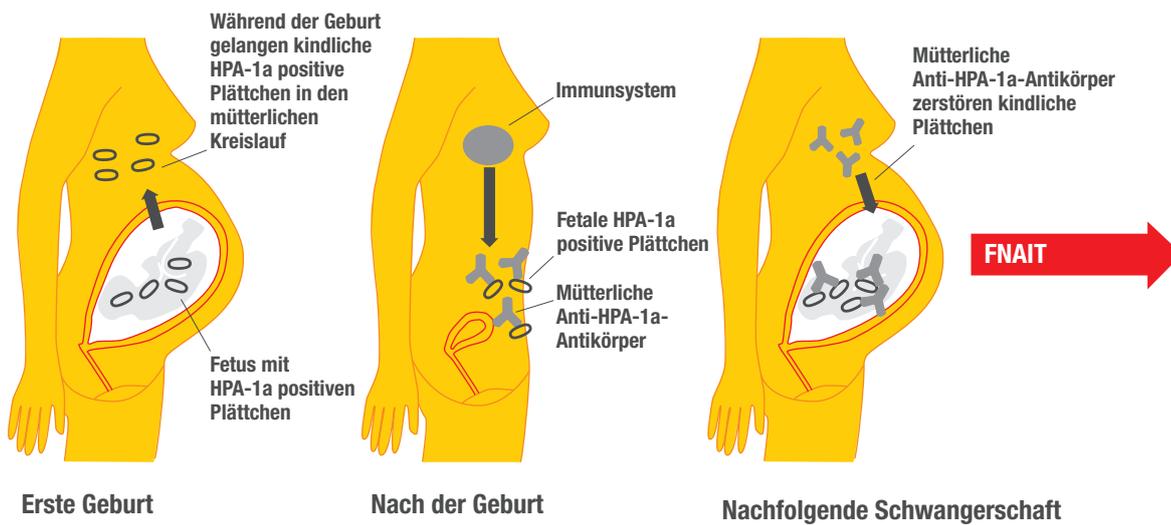
Unter dem Morbus haemolyticus neonatorum versteht man eine schwerwiegende und komplexe Erkrankung des Neugeborenen. Meist wird sie durch eine Blutgruppenunverträglichkeit zwischen Mutter und Kind in Bezug auf das RhD-Merkmal („Rhesusfaktor“ D) verursacht. Wird eine D-negative Mutter im Rahmen der Geburt eines D-positiven Kindes immunisiert, können im Verlauf einer zweiten Schwangerschaft Antikörper gegen das D-Merkmal über die Plazenta zum Kind übertreten. Tragen die roten Blutkörperchen (Erythrozyten) des Kindes ebenfalls das D-Merkmal, kommt es zu einer Schädigung und Auflösung der kindlichen Erythrozyten (Hämolyse). Früher führte diese hämolytische Erkrankung des Neugeborenen zu einer großen Anzahl von Totgeburten oder schweren Hirnschäden bei Neugeborenen.

Anti-D-Prophylaxe

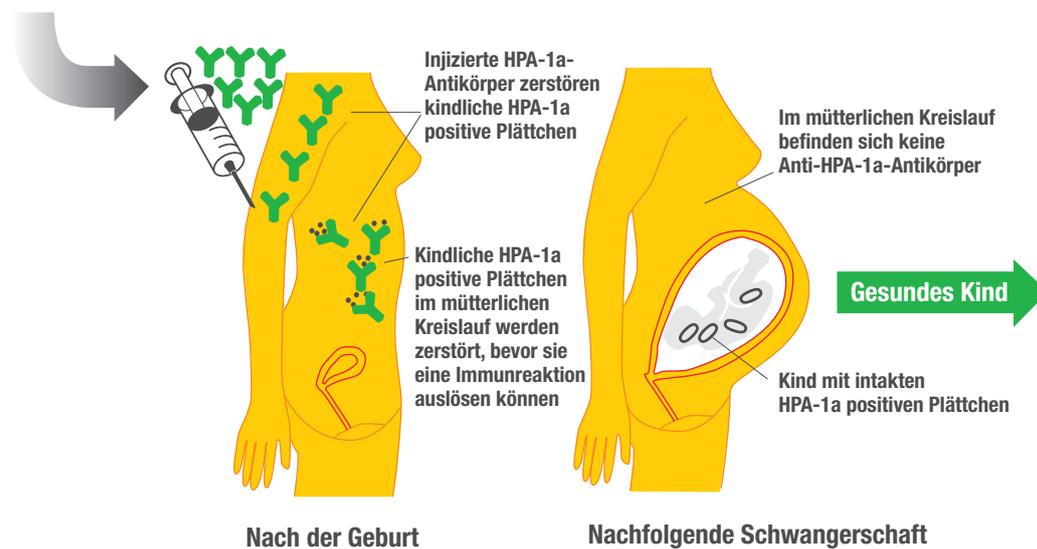
Die vorbeugende Behandlung (Prophylaxe) wurde vor vierzig Jahren

Pathophysiologie der FNAIT und neues Behandlungskonzept

HPA-1 negative Mutter



Tromplate hyperimie (Prophylaxe)



© Prophylux Pharma 2012

eingeführt und hat zu einer drastischen Reduktion der Todesfälle durch M.h.n. geführt. Durch Verabreichung von Antikörpern gegen das

RhD-Merkmal an alle RhD-negativen Mütter (Anti-D-Prophylaxe) kommt es zu einer Elimination der D-positiven kindlichen roten Blutzellen im mütter-

lichen Kreislauf, bevor diese eine Immunreaktion bei der Mutter auslösen können. Hierdurch wird das Krankheitsbild wirksam vermieden.

Fetale und neonatale Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT)

FNAIT ähnelt dem M.h.n. in Bezug auf den Entstehungsmechanismus, allerdings sind die mütterlichen Antikörper gegen kindliche Blutplättchen und nicht gegen die roten Blutzellen gerichtet. In den meisten Fällen (75 %) liegen mütterliche Antikörper gegen das Humane Plättchen-Antigen (HPA) 1a vor. Das Ziel des PROFNAIT-Projektes ist es, ein Anti-HPA-1a-Immunglobulinpräparat für die Prävention von FNAIT zu entwickeln. Wir erwarten, dass dieses Medikament in gleicher Weise wie die Anti-D-Prophylaxe die Immunisierung der Mütter und damit das Krankheitsbild wirksam verhindert.

Prävention der FNAIT

Das Medikament, das wir für die Prophylaxe einer FNAIT entwickeln



wollen, soll in gleicher Weise wie die Anti-D-Prophylaxe eine Immunisierung der Mutter gegen das inkompatible Blutgruppen-Merkmal verhindern.

Der erfolgreiche Einsatz der Anti-D-Prophylaxe hat gezeigt, dass die Gabe korrespondierender Antikörper (Immunglobuline) gegen das inkompatible Blutgruppen-Merkmal des Kindes wirksam eine Immunisierung der Mutter verhindern kann. Dabei ist die Behandlung heute praktisch nebenwirkungsfrei.

Plasmaspende

Aus antikörperhaltigem (Anti-HPA-1a) Plasma wird ein prophylaktisches Medikament entwickelt. Hierzu benötigen wir Plasma von Frauen, die im Rahmen einer vorherigen Schwangerschaft gegen das HPA-1a-Merkmal immunisiert wurden. Ergänzend

wird auch Plasma von Männern gewonnen, deren Blutplättchen das Merkmal HPA-1a ebenfalls nicht aufweisen, bei denen aber aufgrund fehlender Immunisierung keine Anti-HPA-1a-Antikörper vorliegen.

Plasma kann in speziellen Blutspendeinrichtungen in Deutschland, Norwegen, Schweden oder den USA gespendet werden. Bitte melden Sie sich als potenzielle Plasmaspenderin, wenn Sie ein Kind mit FNAIT zur Welt gebracht haben. Ihr Plasma kann das Leben zukünftig betroffener Kinder retten.

Was bedeutet Plasmaspenden?

Die Plasmaspende wird mit einer speziellen Maschine, dem Plasmaseparator, durchgeführt. Dabei wird dem Spender ausschließlich Plasma entnommen, wobei die Blutzellen (rote und weiße Blutkörperchen und



Blutplättchen) während des Spendevorgangs zurückgegeben werden. Aus einer Vene des Spenders wird Blut in den Plasmaseparator geleitet. Dort erfolgt durch Zentrifugation und Filtration eine Auftrennung in Blutflüssigkeit (Plasma) und Blutzellen. Das Plasma wird in speziellen Beuteln gesammelt. Die Plasmaspende, bei der etwa 650 ml Plasma gesammelt werden, dauert ca. 45 Minuten.

Wo und wie oft kann gespendet werden?

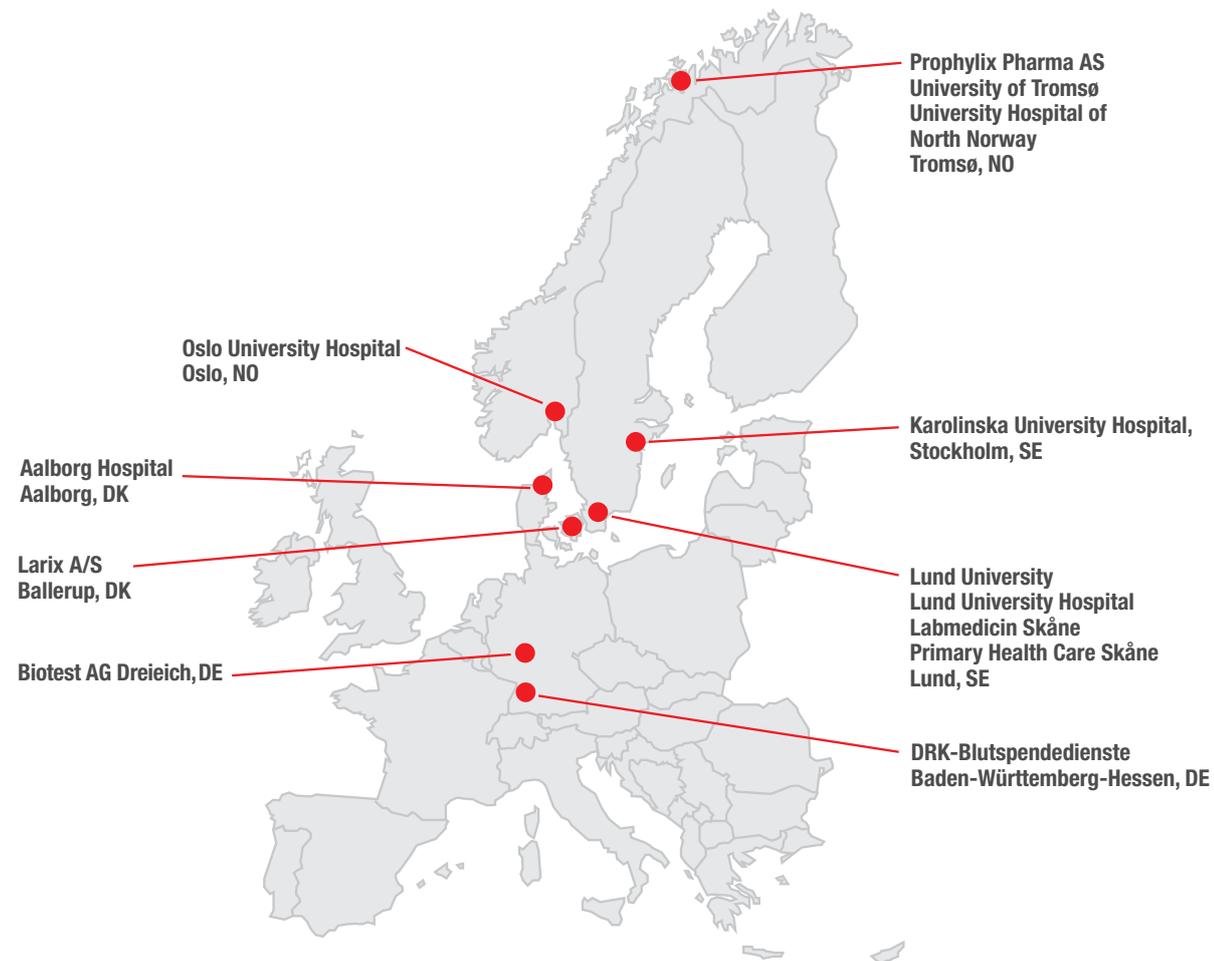
Plasmaspenden werden in den Spendeeinrichtungen nach Ihren Terminwünschen ohne Wartezeiten durchgeführt. Blutplasma kann im Gegensatz zu Vollblut bis zu 24mal pro Jahr im Abstand von 2 Wochen gespendet werden, da es rasch im Körper nachgebildet wird. Plasma

spenden kann jeder gesunde Mensch im Alter von 18-60 Jahren.

Wir möchten gerne mit Ihnen in Kontakt treten, wenn Sie wissen oder vermuten, dass Sie Antikörper gegen das Humane Plättchen-Antigen (HPA) 1a gebildet haben und somit als Plasmaspender in Frage kommen. Wenn Sie Plasmaspender werden wollen, senden Sie bitte eine

Das PROFNAIT-Projekt wird durch 11 europäische Projektpartner getragen.

Die Mitglieder des Konsortiums sind:



E-Mail an: Plasmaspender in Deutschland: c.geisen@blutspende.de

Die Registrierung als Plasmaspender ist freiwillig, unverbindlich und beinhaltet keinerlei Verpflichtung. Sie können jederzeit Ihre Teilnahme am PROFNAIT-Projekt widerrufen. Ihre Daten unterliegen dem Datenschutz und werden vertraulich behandelt.

Mitglieder des Konsortiums

Das PROFNAIT-Projekt wird durch 11 europäische Projektpartner (Universitäten, Krankenhäuser, Blutspendedienste und pharmazeutische Industrie) aus Norwegen, Schweden, Dänemark und Deutschland getragen. Alle Schlüsselkompetenzen in Bezug auf Diagnostik und Behandlung der FNAIT sowie in Bezug auf Arzneimittelentwicklung und -herstellung sind im Konsortium vertreten.

Alle Projektpartner erfüllen höchste Sicherheitsstandards. Die klinischen Studien werden von den nationalen Ethikkommissionen genehmigt und folgen allen Vorgaben der Europäischen Arzneimittel-Agentur („European Medicines Agency“; EMA).

Gemeinsam streben wir die Entwicklung und Prüfung einer neuartigen, sicheren vorbeugenden Behandlung der FNAIT an.



Projektförderung

Das PROFNAIT-Projekt wird durch die Europäische Union im Rahmen des 7. Forschungsrahmenprogramms über einen Zeitraum von sechs Jahren von 2012 bis 2018 mit 6 Mio. Euro gefördert. Die Projektpartner tragen darüber hinaus etwa 25 % der Finanzierung durch Eigenmittel.

Kontaktieren Sie uns:

PROFNAIT-Projektkoordination in
Deutschland
c.geisen@blutspende.de

Die Literaturhinweise finden Sie im Internet zum Download unter:
www.drk-haemotherapie.de