

Innovatieve ontwikkelingen in de behandeling van hemofilie A

Editorial bij het artikel van S.J. Schep, H.C.J. Eikenboom en R.E.G. Schutgens, getiteld 'Nieuwe 'designerdrugs' in de behandeling van hemofilie A'.

prof. dr. F.W.G. Leebeek

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2017;14:75-6)

De introductie van gezuiverde stollingsfactoren in de jaren 70 van de vorige eeuw en de introductie van de recombinante stollingsfactorproducten in de jaren 90 betekende voor de behandeling van hemofilie-A-patiënten een enorme vooruitgang. Weliswaar werden plasmaproducten daarna veiliger door gebruik van virus-inactivatiestappen en werden verbeterde recombinante producten geïntroduceerd, maar patiënten bleven voor hun behandeling afhankelijk van frequente intraveneuze toediening van stollingsfactoren. In de afgelopen jaren zijn er echter verschillende nieuwe ontwikkelingen geweest in de behandeling van hemofilie A. Belangrijk is de introductie van langwerkende recombinante stollingsfactorproducten, waarvan er inmiddels één is geregistreerd in Nederland en waarschijnlijk ook andere zullen worden geïntroduceerd in de komende jaren. Helaas is, in tegenstelling tot de langwerkende factor-IX-producten, de halfwaardetijd van FVIII maar beperkt verlengd van ongeveer 12 uur naar maximaal 18-20 uur. Hierdoor kunnen patiënten weliswaar minder vaak FVIII toedienen ter voorkoming van bloedingen, bijvoorbeeld in plaats van 3 x per week 2 x per week, maar deze vooruitgang is beperkt.¹

Een andere veelbelovende ontwikkeling is de toepassing van gentherapie. Bij deze vorm van behandeling van hemofilie wordt een gemodificeerd en geïnactiveerd 'Adeno-Associated Virus' met daarin het normale stollingsfactor gen intraveneus toegediend, waarna het virus in de hepatocyten wordt opgenomen. Hier wordt FVIII of FIX tot expressie gebracht, wat leidt tot stijging van de plasmaspiegel.² Inmiddels lopen meer dan 10 gentherapiestudies voor zowel hemofilie A en B (www.clinicaltrials.gov), waarvan op internationale con-

gressen bemoedigende resultaten zijn gepresenteerd.^{3,4} Er zijn bij hemofilie-B-patiënten FIX-spiegels van 0,10 tot 0,30 U/ml verkregen, waardoor profylaxe kon worden gestopt, er geen spontane bloedingen meer optraden en de toediening van stollingsfactoren sterk reduceerde. In de eerste gentherapiestudie is de expressie tot zes jaar aantoonbaar en stabiel.² In een hemofilie-A-gentherapiestudie werd sterke expressie gezien van FVIII, waarbij suprafysiologische spiegels werden bereikt (>2,0 U/ml) en het onderzoek (tijdelijk) werd stopgezet. Helaas is gentherapie nog in een onderzoeksfase en dienen fase 3-studies te worden uitgevoerd, voordat deze vorm van hemofiliebehandeling beschikbaar komt voor de patiënten.

Een persisterend probleem bij de behandeling van hemofilie is het ontstaan van remmende antistoffen, wat optreedt bij ongeveer 30% van de patiënten met ernstige hemofilie A. Bij het gebruik van de recombinantproducten is deze kans mogelijk zelfs iets groter dan bij plasmaproducten.⁵ De behandeling van bloedingen bij deze patiënten is complex en niet altijd effectief. Monitoring van deze producten is ook niet goed mogelijk met de gebruikelijke stollingstesten. 'Bypassing agents' zoals recombinant factor VIIa of FEIBA moeten frequent worden toegediend en zijn bovendien erg kostbaar. Nieuwe producten voor de behandeling van bloedingen bij hemofiliepatiënten met remmers zijn gewenst.

In dit nummer van het Nederlands Tijdschrift voor Hematologie beschrijven Schep et al. de introductie van nieuwe 'designerdrugs' in de behandeling van hemofilie A.⁶ Deze behandelingen zijn een totaal andere wijze van hemofiliebehandeling en lijken veelbelovend. Deze

drugs kunnen niet alleen worden ingezet bij de behandeling van erfelijke hemofilie, met of zonder remmers, maar ook bij verworven hemofilie. De aangrijpingspunten van de drie besproken 'designerdrugs' is verschillend. 'Anti-tissue factor pathway inhibitor' (TFPI) remt een belangrijke remmer van de initiatiefase van de bloedstolling, namelijk TFPI. Hierdoor is er minder remming van weefselfactor ('tissue factor')/FVIIa en factor Xa, wat uiteindelijk leidt tot meer trombinegeneratie en fibrinevorming, ook in de afwezigheid van factor VIII of IX. Er is inmiddels een anti-TFPI-product in een klinische fase 1-studie onderzocht.⁷ Een andere mogelijkheid is het gebruik van 'small interfering-RNA' (siRNA) gericht tegen antitrombine. Toediening van siRNA leidt tot afbraak van mRNA van antitrombine en vermindert zo de expressie en de activiteit van antitrombine en vermindert daarmee de remming van de stollingscascade.⁸ Voor beide nieuwe middelen geldt dat door remming van anticoagulante factoren de door hemofilie verstoorde hemostatische balans weer wordt hersteld. Het grote voordeel van deze therapieën is dat zij subcutaan kunnen worden toegepast.

Een andere ontwikkeling die wordt beschreven is het gebruik van een bispecifieke antistof die de functie van FVIII overneemt. De antistof wordt subcutaan toegediend en bindt aan factor IX en X en activeert vervolgens factor X.⁹ De eerste fase 3-studie is inmiddels afgerond bij hemofilie-A-patiënten en de firma rapporteert al prachtige resultaten in persberichten. Helaas traden er bij hemofiliepatiënten met remmers tijdens behandeling met de antistof toch bloedingen op en was alsnog behandeling met 'bypassing agents' noodzakelijk. Dit leidde bij vier patiënten tot trombotische complicaties en een nog onbegrepen beeld van trombotische microangiopathie. Dit toont aan dat nieuwe middelen ook nog onverwachte bijwerkingen hebben en verder onderzoek in grotere klinische studies nodig is om de juiste dosering vast te stellen, alsmede de juiste behandeling van doorbraakbloedingen tijdens deze therapie, voordat deze middelen beschikbaar komen voor de patiënten.

Wat betekenen deze nieuwe ontwikkelingen van 'designerdrugs' voor de patiënten met hemofilie A? Deze ontwikkelingen zijn veelbelovend en vormen een totaal nieuwe wijze van behandeling van hemofilie. Ingrijpen

in de hemostatische balans heeft echter ook het potentiële gevaar van teveel stolling en daardoor het ontstaan van trombose. Er zijn nog geen laboratoriumtesten om het effect van de behandeling te monitoren. Andere korte- en langetermijneffecten van de nieuwe therapieën zijn nog onbekend. Daarom zullen eerst grotere klinische studies bij patiënten met hemofilie A met en zonder remmers moeten worden uitgevoerd om de veiligheid en effectiviteit vast te stellen. Ook zal moeten worden gekeken naar de kosten van de nieuwe middelen in vergelijking met de huidige kosten van de hemofiliebehandeling met stollingsfactorconcentraten. Ook de mogelijke bredere toepassing van gentherapie is in aantocht en zal een plaats verwerven in het therapeutisch arsenaal. Het is van belang om te onderzoeken voor welke subgroep van hemofiliepatiënten welke nieuwe therapie het meest geschikt is. Door deze nieuwe ontwikkelingen is het een enerverende tijd voor hemofiliepatiënten en hun behandelend artsen. Het is fantastisch dat voor deze relatief zeldzame bloedingsziekten zo veel innovatieve behandelmogelijkheden worden ontwikkeld en bestudeerd.

REFERENTIES

1. Tiede A. Half-life extended factor VIII for the treatment of hemophilia A. *J Thromb Haemostas* 2015;13(Suppl 1):S176-9.
2. Nathwani, AC, Reiss UM, Tuddenham E, et al. Long-term efficacy and safety of gene therapy for hemophilia B. *N Engl J Med* 2014;371:1994-2004.
3. George, LA, Sullivan, SK, Giermasz, A, et al. Adeno-associated virus mediated gene transfer for hemophilia B achieves sustained mean factor IX activity levels of >30% without immunosuppression. *Blood* 2016 (abstract).
4. Leebeek FW, Tangelder M, Meijer K, et al. Interim results from a dose escalating study of AMT-060 (AAV5-hFIX) gene transfer in adult patients with severe hemophilia B. *Blood* 2016 (abstract).
5. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med* 2016;374:2054-64.
6. Schep SJ, Eikenboom HC, Schutgens RE. Nieuwe 'designerdrugs' in de behandeling van hemofilie A. *Ned Tijdschr Hematol* 2017;14:77-86.
7. Chowdary P, Lethagen S, Frierich U, et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (cocizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *J Thromb Haemostas* 2015;13:743-54.
8. Pasi KJ, Pencho G, Mant T, et al. A subcutaneously administered investigational RNAi therapeutic (ALN-AT3) targeting antithrombin for treatment of hemophilia: interim weekly and monthly dosing in patients with hemophilia A or B. *Blood* 2015;126:551.
9. Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al. Factor VIII mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia. *N Engl J Med* 2016;374:2044-53.