

Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van hemofilie

New developments in the treatment of hemophilia

drs. M.L. Donker¹, dr. R.E.G. Schutgens² en prof. dr. H.C.J. Eikenboom³

Samenvatting

Hemofilie heeft zich ontwikkeld van een vaak dodelijke, erfelijke bloedingsziekte tot een aandoening waarvoor een veilige en effectieve behandeling beschikbaar is. De huidige behandeling kent echter meerdere beperkingen: de halfwaardetijd van de huidige stollingsfactorproducten vereist frequente intraveneuze toedieningen, de ontwikkeling van remmende antistoffen tegen factor VIII of factor IX geeft grote problemen bij de behandeling van acute bloedingen en bij profylactische behandeling, en door de hoge kosten is behandeling in een groot deel van de wereld niet mogelijk. Nieuwe ontwikkelingen, waaronder factorproducten met verbeterde farmacokinetische profielen, vooruitgang in de behandeling van remmers en alternatieve hemostatische benaderingen zijn veelbelovend, en gentherapie zou in potentie mogelijk curatief kunnen zijn.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2014;11:157-63)

Summary

Hemophilia has evolved from an often fatal genetic bleeding disorder to a condition for which a safe and effective treatment is available. However, the current therapy has several limitations: the half-life of the current products requires frequent intravenous injections, the development of inhibitory antibodies to factor VIII or factor IX is a major problem in the treatment of acute hemorrhage and in prophylactic treatment, and due the high costs treatment is not available in a large part of the world. New developments, including factor products with improved pharmacokinetic profiles, advances in the treatment of inhibitors and alternative hemostatic approaches are promising, and gene therapy could potentially be curative.

Inleiding

Hemofilie is een X-gebonden recessieve aandoening en wordt veroorzaakt door mutaties die resulteren in een deficiëntie van stollingsfactor VIII (hemofilie A) of factor IX (hemofilie B).¹ In Nederland zijn ongeveer 1.600 patiënten met hemofilie; bij ongeveer 85% is sprake van hemofilie A.² De ernst van de hemofilie is geassocieerd met het factorgehalte, waarbij bij <1% factoractiviteit sprake is van ernstige hemofilie, bij 1-5% van matig-

ernstige hemofilie en bij 5-40% van milde hemofilie.³ Bij ernstige hemofilie treden vaak spontaan bloedingen op, met name in spieren en gewrichten. Recidiverende gewrichtsbloedingen treden vooral op in enkels, knieën en ellebogen en resulteren in chronische artropathie, leidend tot verlies van functie en pijn. Bij matig-ernstige en milde hemofilie treden bloedingen met name op na traumata of bij ingrepen.

De huidige behandeling van hemofilie is gebaseerd op

¹arts-assistent interne geneeskunde-hematologie, afdeling Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, ²internist-hematoloog, Van Creveld Kliniek, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, ³internist-hematoloog/vascular geneeskundige, afdeling Trombose en Hemostase, Leids Universitair Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan mw. drs. M.L. Donker, arts-assistent interne geneeskunde-hematologie, afdeling Hematologie, C2-R, Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, tel.: 071 526 91 11, e-mailadres: m.l.donker@lumc.nl
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: albuminefusie, anti-TFPI, aptameren, behandeling gentherapie, bloedingen, Fc-fusie, hemofilie, nieuwe ontwikkelingen, non-anticoagulante gesulfateerde polysacchariden (NASP), PEGylering, polysialylering, remmers, therapie

Keywords: albumine fusion, anti-TFPI, aptamers, bleeding, Fc fusion, hemophilia, inhibitors, new developments, non-anticoagulant sulfated polysaccharides (NASP), PEGylation, polysialylation, therapy, treatment gene therapy

het vervangen van de ontbrekende factor met concentraten die factor VIII (FVIII) of factor IX (FIX) bevatten. Bij patiënten met milde hemofilie A kan soms desmopressine worden toegepast, waarbij tijdelijk het niveau van het eigen FVIII stijgt.¹ Behandeling kan 'on-demand' worden gegeven bij acute bloedingen of traumata of profylactisch ter voorkoming van spontane bloedingen of voor ingrepen. Profylactische behandeling heeft als doel de met hemofilie samenhangende morbiditeit, door schade aan spieren en gewrichten, en mortaliteit te verminderen, hetgeen bij patiënten met ernstige hemofilie nu de standaardbehandeling is.⁴ Momenteel zijn er stollingsfactorproducten beschikbaar die zijn bereid uit menselijk bloedplasma en sinds de jaren 90 van de vorige eeuw ook producten vervaardigd met recombinant-DNA-technieken. Recombinante producten verminderden drastisch het risico op de transmissie van bloedoverdraagbare pathogenen, hetgeen een grote zorg was geworden na besmetting van vele patiënten met hiv- en hepatitisvirussen door besmette plasmaproducten in de jaren 80 van de vorige eeuw.⁵

Hemofilie heeft zich ontwikkeld van een vaak dodelijke, erfelijke bloedingsziekte tot een aandoening waarvoor een veilige en effectieve behandeling beschikbaar is. De levensverwachting van een patiënt met ernstige hemofilie benadert nu die van de normale populatie.⁶ De huidige behandeling kent echter meerdere beperkingen. Door de halfwaardetijd van stollingsfactorproducten, van 8-12 uur voor FVIII en 18-24 uur voor FIX, is frequente intraveneuze toediening nodig van 2-3 keer per week om een factorconcentratie >1% te behouden, hetgeen meestal voldoende is om spontane bloedingen te voorkomen. Dit is met name bij kleine kinderen soms moeilijk te realiseren en regelmatig is plaatsing van centraalveneuze katheters nodig. Plaatsing van centraalveneuze katheters geeft echter risico op infecties en trombose. Verder maakt de ontwikkeling van remmende antistoffen (zogenoemde 'remmers'), ongeveer bij 30% tegen factor VIII en bij 3% tegen factor IX van de patiënten met ernstige hemofilie, de behandeling van acute bloedingen en profylaxe moeilijk. Dit kan resulteren in grote bloedingen en levensbedreigende situaties. Daarnaast is mede door de hoge kosten behandeling met stollingsfactoren in een groot deel van de wereld niet beschikbaar.

Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van hemofilie hebben de potentie om de morbiditeit en de kwaliteit van leven van patiënten met hemofilie te verbeteren. In dit artikel zullen we deze nieuwe ontwikkelingen bespreken. Voor een uitgebreider en meer gedetailleerd overzicht verwijzen wij naar een recente review van Peyvandi et al.⁷

Verbetering huidige stollingsfactorproducten

Recombinante factorproducten

Naast het voordeel dat bij het gebruik van recombinante stollingsfactoren de kans op overdracht van infectieuze agentia sterk is verminderd, geeft recombinant-DNA-technologie de mogelijkheid voor verdere verbeteringen. Er is gebleken dat het B-domein, waar ongeveer 38% van het DNA van het FVIII-eiwit voor codeert, kan worden verwijderd zonder dat er verlies van de stollingsfunctie van FVIII optreedt. Hierdoor kan de opbrengst van recombinant FVIII (rFVIII) worden verhoogd en is het kleinere B-domeinloos-FVIII-molecuul (BDD-rFVIII) makkelijker te gebruiken bij gentherapie.⁸ Daarnaast is gebleken dat varkens-BDD-rFVIII 10- tot 14-voudig hoger tot expressie komt in babyhamstercellijnen dan menselijk BDD-rFVIII. Dit varkens-BDD-rFVIII zou minder immunogeen zijn door een verschillende immunorespons tegen humaan- en varkens-FVIII en kunnen worden gebruikt bij patiënten met remmers, aangezien varkens-BDD-rFVIII over het algemeen een lagere kruisreactiviteit met humane FVIII-antilichamen vertoont.^{9,10}

Tevens zijn er recombinante FIX (rFIX)-varianten ontwikkeld met behulp van 'gain-of-function'-mutaties. Bij FIX-R338A is er substitutie van alanine met arginine op positie 338 van het FIX-gen, hetgeen tot een 3- tot 7-voudig hogere specifieke activiteit in vitro en in vivo leidt.⁸ Een verdere toename van FIX-activiteit kan worden bereikt door R338A met andere mutaties te combineren, zoals FIX-Triple (FIX-V86A/E277A/R338A), hetgeen is beschreven door Lin et al., waarbij een 13-voudig hogere specifieke stollingsactiviteit werd gezien.¹¹ Recentelijk is een nieuwe rFIX-variant ontwikkeld, FIX-TripleL (FIX-V86A/E277A/R338L), door vervanging van alanine met leucine op positie 338 van FIX-Triple. Kao et al. lieten zien dat dit FIX-TripleL een 22-voudig hogere specifieke stollingsactiviteit had dan wildtype FIX.¹² Dergelijke producten met rFIX-varianten zouden een goede vervanger kunnen zijn voor wildtype FIX in factorvervangstherapie en gentherapie.

PEGylering

Bij PEGylering wordt polyethyleenglycol (PEG) aan een eiwit gekoppeld. PEG is een polymeer dat hydrofiel is en daarmee de neiging heeft om watermoleculen om zich heen te verzamelen. Hierdoor neemt de schijnbare afmeting van het molecuul toe, waardoor de renale klaring afneemt. Voor FVIII is dit waarschijnlijk niet van belang, omdat het FVIII-molecuul te groot is om te worden gefiltreerd in de nier. Mogelijk reduceert PEGy-

lering wel de klaring van FVIII in de lever. Het doel van PEGylering is om de halfwaardetijd te verlengen. Daarnaast vormen de watermoleculen als het ware een barrière, waarvoor het eiwit minder gevoelig is voor proteolytische afbraak en minder immunogeen is.⁸ Rostin et al. lieten zien dat willekeurige koppeling van PEG aan BDD-rFVIII leidde tot een significante vermindering van de stollingsactiviteit. Daarnaast was er een deel van de moleculen dat niet aan vonwillebrandfactor (VWF) kon binden.¹³ Er zijn varianten ontworpen waarbij PEG specifiek is gekoppeld aan een deel van het BDD-rFVIII-molecuul, waarbij de stollingsbevorderende functie en binding aan VWF behouden is. Mei et al. beschreven in een diermodel met hemofiliemuizen dat gePEGyleerd BDD-rFVIII (BAY94-9027) een langere halfwaardetijd heeft en toonde een vergelijkbare werkzaamheid aan met die van ongemodificeerd rFVIII bij de behandeling van acute bloedingen.¹⁴ Naar aanleiding van de studie van Mei et al. en enkele andere preklinische studies is een aantal klinische studies gestart met gePEGyleerd FVIII van verschillende farmaceuten. Twee fase 1-studies zijn afgerond, waarvan resultaten door Tiede et al. zijn gepubliceerd.¹⁵ Hierbij had B-domein O-glycogePEGyleerd rFVIII (N8-GP) een 1,6 keer langere halfwaardetijd en FVIII bleef langer >1% dan het vorige product van de patiënt. Meerdere fase 2/3- en fase 3-studies met gePEGyleerd FVIII zijn momenteel open. Voor behandeling van patiënten met hemofilie B is N9-GP ontwikkeld; een rFIX-molecuul met plaatsgerichte PEGylering. Negrier et al. toonden in een fase 1-studie aan dat de halfwaardetijd hiermee vijfmaal hoger was dan met het vorige product van de patiënt.¹⁶ Een fase 3-studie met N9-GP is momenteel open. GePEGyleerd FVIII en FIX hebben de potentie om de dosering en het doseringsinterval te verlagen, terwijl een effectieve behandeling van bloedingen behouden blijft. Het is echter wel de vraag of het mogelijk is de halfwaardetijd van FVIII significant te verlengen met deze benaderingen, aangezien de halfwaardetijd van FVIII vooral wordt bepaald door de halfwaardetijd van VWF, het dragereiwit van FVIII. Vooral nog lijkt de verlenging van de halfwaardetijd van FIX dan ook succesvoller te lukken. Daarnaast is PEG niet biologisch afbreekbaar en is het de vraag bij langdurige behandeling of accumulatie van PEG schadelijk zou kunnen zijn.

GePEGyleerde liposomen

Een andere manier om de halfwaardetijd te verbeteren is om FVIII of FIX in micropartikels, zoals liposomen, in te bouwen. Omdat liposomen snel worden verwijderd uit de circulatie zijn ze gemodificeerd met PEG. Het

voordeel is dat rFVIII-moleculen ongewijzigd blijven, zodat er geen verlies van de normale eiwit-eiwit-interacties (zoals rFVIII-VWF-interactie) en functionele activiteit optreedt. Baru et al. toonden in een muismodel aan dat rFVIII met gePEGyleerde liposomen (rFVIII-PEG-Lip) ongeveer 1,5-maal verlenging van de halfwaardetijd en een verhoogde bescherming tegen bloedingen gaf.¹⁷ In een klinische studie door Spira et al. werd gesuggereerd dat de frequentie van toediening kan verminderen bij profylactische behandeling.¹⁸ Powell et al. publiceerden echter resultaten van een fase 3-studie, waarbij rFVIII-PEG-Lip werd vergeleken met standaard rFVIII driemaal per week, waarbij er meer bloedingen optraden in de groep die werd behandeld met rFVIII-PEG-Lip, waarop de studie voortijdig werd stopgezet.¹⁹

Polysialylering

Polysialylering is een alternatief voor PEGylering. Polysialylering (PSA's) zijn lineaire, hydrofiele polymeren en kunnen worden gekoppeld aan therapeutische eiwitten. PSA's zijn, in tegenstelling tot PEG, natuurlijk voorkomend en biologisch afbreekbaar, hetgeen een potentieel voordeel biedt bij toediening van hoge doseringen gedurende langere perioden. In een studie met een muizenmodel bleek de halfwaardetijd van gepolysialyleerd rFVIII viermaal hoger dan die van rFVIII.²⁰ Daarnaast zou polysialylering tot verminderde immunogeniciteit kunnen leiden door de barrière die wordt gevormd om het factoreiwit. Vooral nog werden geen klinische studies van gepolysialyleerd rFVIII of rFIX verricht.

Fusie-eiwitten

Een alternatieve strategie om de halfwaardetijd van een eiwit te verlengen is om ze te fuseren met een ander eiwit met een veel langere halfwaardetijd, zoals het Fc-domein van een immuunglobuline (IgG) of albumine. rFVIII_{IFc} is een fusie van een BDD-rFVIII-molecuul met het Fc-domein van IgG1. Recentelijk is in een fase 3-studie door Mahlangu et al. aangetoond dat de halfwaardetijd van rFVIII_{IFc} ongeveer 1,5-maal langer is dan rFVIII. In deze studie werd rFVIII_{IFc} goed verdragen door patiënten met ernstige hemofilie A en resulteerde bij een dosering van een- of tweemaal per week in minder bloedingen, echter wel in vergelijking met patiënten die 'on-demand'-behandeling kregen.²¹ Er lopen momenteel 2 fase 3-studies met rFVIII_{IFc}. rFIX_{IFc} is een fusie van een rFIX-molecuul met het Fc-domein van IgG1. Diao et al. rapporteerden in een onlangs voltooide fase 2/3-studie dat rFIX_{IFc} goed werd verdragen en effectief was in de behandeling van bloedingen, in routineprofylaxe en in perioperatief manage-

ment. De halfwaardetijd van rFIXFc was twee- tot driemaal langer dan conventioneel rFIX.²² rIX-FP is een recombinant fusie-eiwit waarbij FIX is gekoppeld aan albumine. Een fase 1/2-studie door Martinowitz et al. suggereert dat wekelijkse profylactische behandeling met rIX-FP mogelijk is voor patiënten met ernstige hemofilie B.²³

Behandeling van remmers

Immuuntolerantie-inductie

De standaardbehandeling van patiënten met anti-FVIII-antistoffen bestaat uit immuuntolerantie-inductie (ITI). Dit wordt gedaan door langdurige en veelvuldige toedieningen van stollingsfactoren met als doel de patiënt weer tolerant te maken voor exogeen toegediend stollingsfactorconcentraat. Het werkingsmechanisme berust op 1) de vorming van anti-idiotypische antistoffen, 2) clustering van B-celreceptoren met als gevolg B-celapoptose en 3) overexpressie van B7-moleculen, die remmend werken op T-cellen.²⁴ Het succespercentage van ITI is ongeveer 87%, maar bij 15% komt de remmer weer terug (gegevens van IIRT-, NAITR- en HIGS-studie).²⁵

Immuunmodulatie

Ter preventie van remmervorming zijn er in verschillende muismodellen aanwijzingen dat interacties tussen dendritische cellen en T-cellen cruciaal zijn.²⁴ Blokkade van CD40/CD40L-interactie door anti-CD40 beschermt muizen tegen de vorming van anti-FVIII-antistoffen, maar dit effect was niet langdurig. Bij mensen bleek blokkade van CD40 de plaatjesactivatie te bevorderen, leidend tot trombotische complicaties. Toediening van CTLA4-Ig, anti-CD3 en anti-CD4 hebben alle bij muizen laten zien dat de vorming van antistoffen wordt beperkt. Een aantrekkelijke hypothese is dat dendritische cellen in vitro of in vivo kunnen worden 'geladen' in een veilig milieu met FVIII, waardoor tolerantie optreedt.

De ervaring met non-specifieke T-celmodulatie, zoals bijvoorbeeld met mycofenolaatmofetil en ciclosporine A, is beperkt tot enkele 'case reports' met wisselend succes. Rituximab is in een aantal casus beschreven waar patiënten refractair waren voor standaard-ITI. Een systematische review door Franchini et al. liet een succeskans zien van 53%, maar een kanttekening hierbij is dat een selectiebias is opgetreden, als gevolg van de mogelijke publicatiebias ten aanzien van positieve resultaten.²⁶ Een meer gevalideerd cohort uit de Engelse database (UKHCDO), waarin alle patiënten met ernstige hemofilie A in het Verenigd Koninkrijk die rituximab hebben ontvangen ter behandeling van FVIII-remmers zijn opgenomen, liet zien dat de kans op succes 67% was (10 van 15 patiënten),

maar dat een langdurige respons slechts bij 15% werd gezien.²⁷ Wel werd uit de voorgaande 2 studies duidelijk dat rituximab alleen werkzaam is als tegelijkertijd ook ITI wordt gegeven.

Plasmaproduct versus recombinant

Er is veel discussie over het gebruik van plasmaproducten of recombinante producten met betrekking tot de vorming en de behandeling van remmers. De beschikbare literatuur over de lagere kans op de vorming van remmers met plasmaproducten komt uit retrospectieve studies (6,8% versus 37,5% en 14,3% versus 27,4%).²⁸ Een recente, deels prospectieve, studie (PedNet) liet echter zien dat er geen verschil lijkt te bestaan.²⁹ Ook was er een retrospectieve studie die liet zien dat de succeskans van ITI hoger was bij het gebruik van plasma versus recombinant (90% versus 29%).³⁰ Externe validatie of bewijs hiervoor in prospectieve studies ontbreken echter.

Lopende en toekomstige studies

De ObsITI-studie is een studie in Duitsland, waarbij primaire ITI met zeer hoge doses plasmaproducten prospectief wordt vervolgd. Er is geen vergelijkende groep in deze studie en de doseringen die worden gebruikt zijn vele malen hoger dan de doseringen die in Nederland worden gebruikt.

De internationale RESIST-studie onderzoekt in een observationele setting het verschil tussen plasma en recombinante producten bij primaire ITI. Daarnaast is er een groep voor patiënten die eerder hebben gefaald en waarbij ITI met een plasmaproduct wordt gegeven.

De SIPPET-studie is een internationale studie die randomiseert tussen plasma en recombinante producten voor primaire ITI.

De TRIUMPH-studie is een studie die in Universitair Medisch Centrum Utrecht is opgezet, waarin met tripeltherapie (ITI, rituximab en mesenchymale stamcellen) wordt geprobeerd om patiënten met refractaire remmers te behandelen.

Alternatieve hemostatische benaderingen

Een alternatieve benadering van hemofiliebehandeling is de ontwikkeling van medicatie die de hemostase zou kunnen bevorderen. Deze middelen zouden de afhankelijkheid van stollingsfactoren kunnen verminderen.

non-anticoagulante gesulfateerde polysacchariden (NASP)

Een benadering om hemostase te bevorderen is om de natuurlijke remmers van de stolling te blokkeren, zoals bijvoorbeeld *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) die de extrinsieke stollingsroute inhibeert. De remming van

TFPI zal de trombinevorming bevorderen en zou effectief kunnen zijn bij de behandeling van bloedingen bij hemofiliëpatiënten. Nonanticoagulant gesulfateerde polysacchariden (NASP's) zouden TFPI kunnen blokkeren. Liu et al. hebben beschreven dat bepaalde NASP's de hemostase in vivo verbeterde bij muizen met hemofilië A of B.³¹

Aptameren

Ook aptameren, enkelstrengsnucleïnezuuren die een functie van een eiwit direct kunnen remmen door zich te vormen in een specifieke structuur met een hoge affiniteit voor dat eiwit, kunnen TFPI remmen. Gissel et al. hebben preklinische gegevens gepubliceerd waarin wordt gesuggereerd dat remming van TFPI door de aptameer BAX499 een potentiële behandeling voor hemofilië zou kunnen zijn.³² Een klinische studie met BAX499 werd echter voortijdig gestopt vanwege een verhoogd aantal bloedingen.

RNA 'interference'

RNA 'interference' (RNAi) is een proces waarbij RNA-moleculen genexpressie remmen door specifieke mRNA-moleculen te vernietigen. Een andere nieuwe benadering die hiervan gebruikmaakt, is ALN-AT3, een synthetisch RNAi-product, dat de productie van antitrombine 3 (AT3)-mRNA door de lever onderdrukt. Behandeling van hemofiliëmuizen met ALN-AT3 normaliseerde trombinevorming. Klinische studies zijn in ontwikkeling.³³

Correctie van stopcodons

Mutaties leidend tot een prematuur stopcodon in FVIII of FIX treden bij ongeveer 10% tot 15% van de patiënten met hemofilië A dan wel B op. Medicatie die premature stopcodons kunnen onderdrukken, zijn in ontwikkeling. Een fase 2-studie met PTC124 (ataluren) is onderbroken, aangezien er onvoldoende bewijs was van activiteit van PTC124, zoals recentelijk beschreven door McElroy et al.³⁴

Gentherapie

Gentherapie is een bijzonder interessante ontwikkeling binnen de hemofilië, omdat het zou kunnen leiden tot genezing. Om dit te bereiken, moet een aanhoudende expressie van therapeutische niveaus van FVIII of FIX worden bereikt, significante toxiciteit ontbreken en er geen immuunrespons tegen FVIII of FIX ontstaan. Hemofilië is een aantrekkelijke ziekte voor gentherapie, aangezien het een monogenetische aandoening betreft. Daarnaast is een lichte toename van het factorniveau van 1-2% al voldoende om bloedingen te reduceren. Er zijn verschillende technieken om gentherapie toe te

passen. Een hiervan is het genetisch modificeren van autologe cellen ex vivo, waarbij de stollingsfactorgenen door middel van vectoren worden geïntegreerd. Vervolgens worden deze cellen gereïmplanteerd, zodat deze kunnen 'engraften' en FVIII of FIX kunnen produceren. Verschillende cellen zijn hiervoor onderzocht, waaronder fibroblasten, hematopoëtische stamcellen, endotheliale voorlopercellen en mesenchymale stamcellen, echter zonder het beoogde resultaat, mogelijk ten gevolge van een immunologische respons tegen deze cellen dan wel het onvermogen van deze cellen om langdurig het desbetreffende gen tot expressie te brengen.³⁵ Een nieuwer alternatief is het gebruik van trombocyten voor afgifte van FVIII of FIX. Kuether et al. lieten recentelijk zien dat door transplantatie van lentivirus getransduceerde stamcellen langdurige expressie van FVIII door trombocyten bij muizen met hemofilië A mogelijk is.³⁶ Een andere methode waarop de meeste van de huidige strategieën voor hemofiliëgentherapie zijn gebaseerd is in-vivo-gentransfer. Hierbij worden de stollingsfactorgenen in bijvoorbeeld het genoom van hepatocyten of skeletspiercellen geïntegreerd, door virale vectoren afgeleid van retro/lentivirussen of adeno-geassocieerde virussen (AAV).³⁷ De meest veelbelovende klinische resultaten zijn beschreven door Nathwani et al. voor patiënten met ernstige hemofilië B.³⁸ Hierbij resulteerde intraveneuze infusie van een AAV-vector coderend voor FIX in een langdurige expressie van FIX met plasma-FIX-spiegels variërend van 2-11%. Vier van de 6 patiënten konden hun FIX-profylaxe stoppen en bleven vrij van spontane bloedingen; bij de andere 2 patiënten kon het interval tussen profylactische injecties worden verlengd. Momenteel zijn Nathwani et al. bezig met klinische vervolgstudies die betrekking hebben op leverinflammatie als vectorgerelateerde toxiciteit; resultaten hiervan zijn nog niet gepubliceerd.³⁹ Daarnaast zijn er momenteel 3 fase 1-studies met gentherapie bij patiënten met hemofilië B open. Ook in Nederland zijn er plannen om in 2014 te starten met studies met gentherapie voor patiënten met hemofilië B in samenwerking met uniQure (Rotterdam, Groningen en Utrecht). Doordat het FVIII-gen veel groter is dan het FIX-gen is het moeilijker om het FVIII-cDNA in een virale vector toe te passen.

Conclusie

De laatste decennia is grote vooruitgang geboekt in de behandeling van hemofilië. Er is weinig twijfel over het bestaan van een veilige en effectieve behandeling voor hemofilië. De beperkingen van de huidige behandeling hebben echter nieuwe ontwikkelingen in de behande-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De huidige behandeling van hemofilie is effectief, maar duur en niet zonder beperkingen, derhalve zijn alternatieve therapieën gewenst.
2. Optimalisering van huidige factorproducten door verlenging van de halfwaardetijd, vermindering van de immunogeniciteit en verhoging van de intrinsieke stollingsactiviteit, verbetering van behandeling van remmers door immuunmodulatie en keuze van het factorproduct, alsmede nieuwe alternatieve hemostatische strategieën, kunnen de huidige therapeutische mogelijkheden verbeteren.
3. De veelbelovende resultaten van genterapie brengen de mogelijkheid van genezing van hemofilie dichterbij.

ling van hemofilie gestimuleerd.

FVIII- en FIX-eiwitten met verbeterde farmacokinetische profielen, door toepassing van PEGylering, gePEGyleerde liposomen, polysialylering of fusie van deze eiwitten met albumine of het Fc-domein van IgG, hebben een langere halfwaardetijd en zijn mogelijk minder immunogeen. Hierdoor zijn minder frequente injecties van stollingsfactoren nodig en zal de vorming van remmende anti-stoffen kunnen verminderen, wat tot een betere kwaliteit van leven zal leiden. Ontwikkelingen in immuunmodulatie, onder andere gericht op de interacties tussen dendritische cellen en T-cellen, en keuze van het factorproduct (plasmaproduct versus recombinant product) zouden de behandeling van remmers kunnen verbeteren en in de toekomst de vorming van remmende antistoffen wellicht kunnen voorkomen. Middelen met een alternatief werkingsmechanisme zouden de afhankelijkheid van de stollingsfactoren kunnen verminderen. In verschillende stadia van ontwikkeling zijn onder andere remmers die de stolling blokkeren, zoals NASP's, aptameren of door middel van RNAi, die TFPI of antitrombine zouden kunnen remmen. Hoewel genezing van hemofilie nog niet is gerealiseerd, zijn resultaten van klinische studies, waarbij succesvolle fenotypische correctie van hemofiliepatiënten met genterapie werd bereikt, veelbelovend. Een groot en vooralsnog onopgelost probleem in de behandeling van hemofilie is het gebrek aan beschikbaarheid van behandeling voor ruim tweederde van de wereldbevolking. De nieuwe ontwikkelingen zouden op de lange termijn wellicht kunnen helpen om de kosten te verminderen en behandeling toegankelijker te maken, ook voor patiënten in landen met minder economische middelen.

Referenties

1. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias: from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001;344:p1773-1779.

2. Leebeek FW, Mauser-Bunschoten EP, Eds. Nederlandse Vereniging van Hemofiliebehandelaars. Richtlijn diagnostiek en behandeling van hemofilie en aanverwante hemostasestoornissen. Alphen aan de Rijn: Van Zuiden Communications B.V.; 2009 (ISBN 978-90-8523-195-0).

3. White GC, Rosendaal F, et al. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:560.

4. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357:535-44.

5. Mannucci PM. AIDS, hepatitis and hemophilia in the 1980s: memoirs from an insider. *J Thromb Haemost* 2003;1:2065-9.

6. Plug I, Van der Bom JG, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2006;4:510-6.

7. Peyvandi F, Garagiola I, et al. Future of coagulation factor replacement therapy. *J Thromb Haemost* 2013;11(Suppl 1):84-98.

8. Pipe SW. Hemophilia: new protein therapeutics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:203-9.

9. Doering CB, Healey JF, et al. High level expression of recombinant porcine coagulation factor VIII. *J Biol Chem* 2002;277:38345-9.

10. Giangrande PL. Porcine factor VIII. *Haemophilia* 2012;18:305-9.

11. Lin CN, Kao CY, et al. Generation of a novel factor IX with augmented clotting activities in vitro and in vivo. *J Thromb Haemost* 2010;8:1773-83.

12. Kao CY, Yang SJ, et al. Incorporation of the factor IX Padua mutation into FIX-Triple improves clotting activity in vitro and in vivo. *Thromb Haemost* 2013;110:244-56.

13. Rostin J, Smeds AL, et al. B-Domain deleted recombinant coagulation factor VIII modified with monomethoxy polyethylene glycol. *Bioconjug Chem* 2000;11:387-96.

14. Mei B, Pan C, et al. Rational design of a fully active, long-acting PEGylated factor VIII for hemophilia A treatment. *Blood* 2010;116:270-9.

15. Tiede A, Brand B, et al. Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: first-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2013;11:670-8.

16. Negrier C, Knobe K, et al. Enhanced pharmacokinetic properties of a glyco-

PEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. *Blood* 2011;118:2695-2701.

17. Baru M, Carmel-Goren L, et al. Factor VIII efficient and specific non-covalent binding to PEGylated liposomes enables prolongation of its circulation time and haemostatic efficacy. *Thromb Haemost* 2005;93:1061-8.

18. Spira J, Plyushch OP, et al. Evaluation of liposomal dose in recombinant factor VIII reconstituted with pegylated liposomes for the treatment of patients with severe haemophilia A. *Thromb Haemost* 2008;100:429-34.

19. Powell J, Martinowitz U, et al. Efficacy and safety of prophylaxis with once-weekly BAY 79-4980 compared with thrice-weekly rFVIII-FS in haemophilia A patients. A randomised, active-controlled, double-blind study. *Thromb Haemost* 2012;108:913-22.

20. Fogarty PF. Biological rationale for new drugs in the bleeding disorders pipeline. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:397-404.

21. Mahlangu J, Powell JS, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 2014;123:317-25.

22. Diao L, Li S, et al. Population pharmacokinetic analysis of a longacting recombinant factor IX-Fc fusion protein (RFXFC) in patients with severe haemophilia B. *Haemophilia* 2013;19:33.

23. Martinowitz U, Lubetsky A. Phase I/II, open-label, multicenter, safety, efficacy and PK study of a recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in subjects with hemophilia B. *Thromb Res* 2013;131(Suppl 2):S11-4.

24. Waters B, Lillicrap D. The molecular mechanisms of immunomodulation and tolerance induction to factor VIII. *J Thromb Haemost* 2009;7:1446-56.

25. Hay C, Recht M, et al. Current and future approaches to inhibitor management and aversion. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(Suppl 2):15-21.

26. Franchini M, Mengoli C, et al. Immune tolerance with rituximab in congenital haemophilia with inhibitors: a systematic literature review based on individual patients' analysis. *Haemophilia* 2008;14:903-12.

27. Collins PW, Mathias M, et al. Rituximab and immune tolerance in severe hemophilia A: a consecutive national cohort. *J Thromb Haemost* 2009;7:787-94.

28. Kruse-Jarres R. Current controversies in the formation and treatment of allo-antibodies to factor VIII in congenital hemophilia A. *Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:407-12.

29. Gouw SC, Van der Bom JG, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2013;368:231-9.

30. Kreuz W. The role of VWF for the success of immune tolerance induction. *Thromb Res* 2008;122(Suppl 2):S7-12.

31. Liu T, Scallan CD, et al. Improved coagulation in bleeding disorders by non-anticoagulant sulfated polysaccharides (NASP). *Thromb Haemost* 2006;95:68-76.

32. Gissel M, Orfeo T, et al. Effect of BAX499 aptamer on tissue factor pathway inhibitor function and thrombin generation in models of hemophilia. *Thromb Res* 2012;130:948-55.

33. Kaufman RJ, Powell JS. Molecular approaches for improved clotting factors for hemophilia. *Blood* 2013;122:3568-74.

34. McElroy SP, Nomura T, et al. A lack of premature termination codon read-

through efficacy of PTC124 (Ataluren) in a diverse array of reporter assays. *PLoS Biol* 2013;11:e1001593.

35. Walsh CE, Batt KM. Hemophilia clinical gene therapy: brief review. *Transl Res* 2013;161:307-12.

36. Kuether EL, Schroeder JA, et al. Lentivirus-mediated platelet gene therapy of murine hemophilia A with pre-existing anti-factor VIII immunity. *J Thromb Haemost* 2012;10:1570-80.

37. Monahan PE, Gui T. Gene therapy for hemophilia: advancing beyond the first clinical success. *Curr Opin Hematol* 2013;20:410-6.

38. Nathwani AC, Tuddenham EG, et al. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med* 2011;365:2357-65.

39. Patel N, Reiss U, et al. Progress towards gene therapy for hemophilia B. *Int J Hematol* 2014;99:372-6.

Ontvangen 12 februari 2013, geaccepteerd 13 juli 2013.

Bijsluiter Velcade