

Stollingscontrole bij hemofiliepatiënten: een stand van zaken

Cédric Hermans¹, Dominique-Jean Bouilliez²

1. Hematologie, Cliniques Universitaires St-Luc, UCL

2. Redactie BHL



▼
Cédric Hermans

Hemofilie is een van vaakst voorkomende erfelijke bloedingsziekten. De behandeling daarvan is sterk geëvolueerd, met name door de vooruitgang in de biotechnologie. Een paar van de opmerkelijke ontwikkelingen zijn nieuwe substitutietherapieën in de vorm van factorconcentraten met een verlengde halfwaardetijd en verschillende zogenaamde niet-substitutietherapieën zoals emicizumab, die een werkzame profylaxe mogelijk maken door middel van weinig frequente subcutane injecties, of ook gentherapie, wat op lange termijn perspectief op genezing biedt. Het doel van die behandelingen is de preventie van bloedingen te verbeteren en bevorderen, de levenskwaliteit verhogen en op termijn perspectief op genezing bieden.

Inleiding

Hemofilie is een zeldzame aangeboren bloedingsziekte die gekoppeld is aan het X-chromosoom en wordt gekenmerkt door een tekort aan stollingsfactoren. Er zijn twee types: hemofilie van type A, dat te wijten is aan een tekort aan factor VIII (FVIII) en hemofilie van type B, dat te wijten is aan een tekort aan factor IX (FIX). De tekorten aan stollingsfactoren worden veroorzaakt door pathogene variaties in de genen F8 en F9. Meestal wordt de ziekte geërfd van een getroffen familielid, maar sporadische gevallen van hemofilie A en B zijn niet zeldzaam. Wereldwijd wordt de prevalentie van hemofilie, dat vooral bij mannen voorkomt, geschat op ongeveer 1/125.000 personen. Onder hen zijn er ongeveer 418.000 mannen met ernstige vormen die vaak niet worden herkend. De normale concentraties van deze factoren bedragen 50 tot 150% van de normale waarden, terwijl in het geval van hemofilie de restactiviteit van deze factoren tussen 1 en 40% van het normale ligt (1).

De **ernst** van de hemofilie wordt bepaald door de restactiviteit van de stollingsfactoren (2):

- **Ernstige** hemofilie: restactiviteit < 1% van wat normaal is. De patiënten vertonen vaak spontane bloedingen in gewrichtsholten (hemartrose), die leidt tot een irreversibele artropathie die vooral de enkels, knieën en ellebogen treft. Als ze niet worden behandeld, kunnen patiënten met een ernstige hemofilie tot 50 keer per jaar bloeden (3).
- **Matige** hemofilie: restactiviteit van 1-5%. Gewrichtsbloedingen doen zich voor na matige trauma's en minder vaak spontaan (1-5 keer/jaar bij concentraties < 24%, 0-1 keer per jaar wanneer de concentraties tussen 25 en 49% liggen).
- **Lichte** hemofilie: restactiviteit van 6-40%. De bloedingen doen zich alleen voor bij trauma of chirurgie.

De bloedingen treffen in bijna 90% van de gevallen het bewegingsapparaat (4) en leiden tot functionele gebreken en handicaps. Interne (hersenen-) bloedingen zijn niet zeldzaam.

Complicaties die verder gaan dan de bloeding

Spier- en gewrichtsbloedingen zijn de voornaamste complicaties van de aandoening (5), maar we mogen niet vergeten dat **interne bloedingen** levensbedreigend kunnen zijn en hevige pijn veroorzaken. Daarnaast leiden ze tot chronische gewrichtsafwijkingen met handicap (1), een functionele stoornis en de noodzaak voor orthopedische chirurgie (1). Die bloedingen beperken de fysieke activiteiten van de patiënten, en maken het moeilijker voor hen om aan sport te doen (5). Ten slotte heeft de ziekte een weerslag op de scholing, de productiviteit op het werk en de keuze van een carrière (6), zonder nog rekening te houden met de grote financiële (1), psychosociale, familiale en psychische weerslag (5).

Alles draait om trombine

Wanneer de bloedplaatjesprop is gevormd, moet de structuur ervan worden verstevigd door de mazen van een fibrineweefsel dat ontstaat uit de omzetting van fibrinogeen in fibrine, onder werking van het enzym trombine (FIIa). Dat kan niet in het bloed circuleren in zijn enzymatische vorm en bestaat dus in een inactieve vorm: protrombine (FII). De activering is het resultaat van een reeks activeringen van andere enzymatische verbindingen (stollingsfactoren) die ook in een inactieve vorm in het bloed circuleren (**Figuur 1A**). De stollingscascade wordt in gang gezet doordat weefselfactor vrijkomt en interageert met factor VIIa. Het resultaat is de vorming van een kleine hoeveelheid trombine. De ketteringreactie waarbij de factoren XI, IX en VIII betrokken zijn, versterkt de stollingscascade, en bevordert de aanmaak van een grote hoeveelheid trombine en de vorming van een stabiele trombus. Die ketteringreactie is vooral belangrijk in de weefsels waarin weinig weefselfactor fysiologisch aanwezig is, zoals spieren en gewrichten. Dat verklaart waarom hemofiliepatiënten die niet op een werkzame ketteringreactie kunnen rekenen spier- en gewrichtsbloedingen hebben. De klassieke behandeling van hemofilie berust op het toedienen van exogene factoren VIII of IX, maar heel wat nieuwe therapeutische opties gaan uit van

het herstel van de aanmaak van trombine (**Figuur 1B**) (7).

Wat zijn de (toekomstige) behandelingsopties?

Substitutie therapie

Bij deze behandeling, die geregeld vernieuwd moet worden, worden de defecte stollingsfactoren intraveneus toegediend. De behandeling heeft meerdere beperkingen:

- De **beschikbaarheid**. De stollingsfactoren kunnen uit het plasma van donoren worden gehaald, of in het ideale geval synthetisch geproduceerd worden door middel van biotechnologie.
- **Intraveneuze toediening** veronderstelt een goede veneuze toegang en maakt de toediening bij jonge kinderen moeilijk.
- De **injecties moeten worden herhaald**, omdat deze intraveneus toegediende behandelingen een korte halfwaardetijd hebben en het effect fluctueert.
- Hun **immunogeniciteit**, vooral voor factor VIII.

Grote ambities

In het ideale geval zou de behandeling van hemofilie bij alle patiënten een profylaxe mogelijk moeten maken met een minimale therapeutische belasting, zonder bloedingen, ook subklinisch, zonder bijwerking of bijzonder risico, en met een optimale levenskwaliteit. Kortom, de huidige doelstelling is om van een stadium van overleven over te gaan tot een normale hemostase (**Figuur 2**) (8).

Om dat te bereiken worden er op dit moment verschillende stappen gezet, of ze zijn al gezet: FVIII en FIX met een langere halfwaardetijd, bispecifieke antilichamen (FVIII) die SC in plaats van IV toegediend worden, niet-substitutie therapieën die de hemostase weer in evenwicht brengen en gentherapie die een endogene aanmaak van deze factoren mogelijk moet maken na één enkele injectie (9).

FVIII en FIX met verlengde halfwaardetijd

Verschiedende teams hebben gezocht naar een verbetering van de halfwaardetijd van

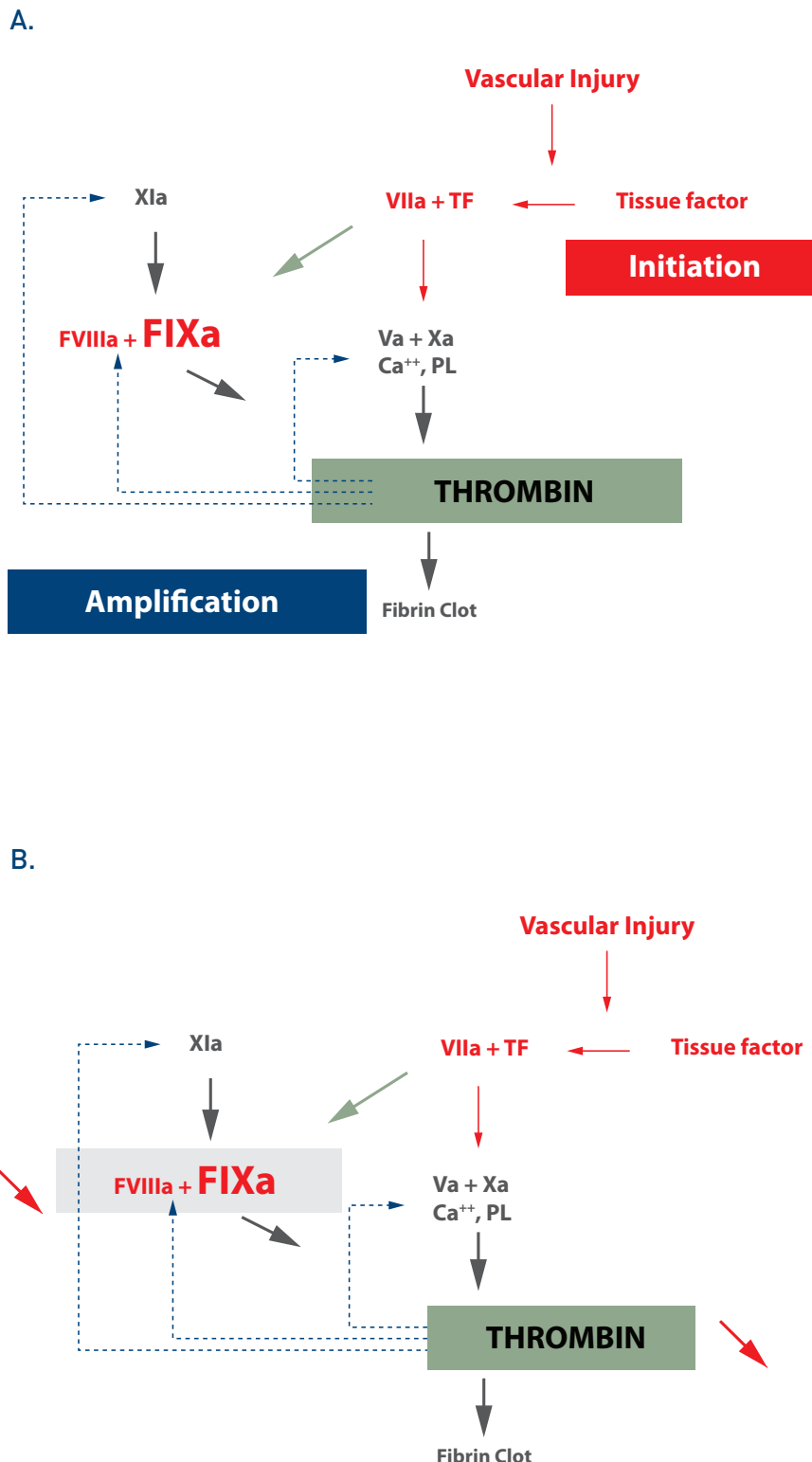
deze stollingsfactoren, ofwel via PEGylatie (FVIII en FIX), ofwel via fusie met de Fc (FVIII en FIX), ofwel via fusie met albumine (FIX). Deze technieken hebben geleid tot een halfwaardetijd die een factor 1,5 groter is in het geval van EHL FVIII (*extended half-life* FVIII) en een factor 4,5 groter in het geval van EHL FIX. Daardoor kan de frequentie van de injecties worden verlaagd, worden hogere basiswaarden gehaald, is de therapietrouw beter, zijn er minder bloedingen en is de therapeutische belasting minder zwaar (10).

Onlangs is er met de ontwikkeling van een ultralange gemodificeerde factor (F)VIII een opmerkelijke vooruitgang geboekt in de behandeling van hemofilie A. Met efanesoctocog alfa, dat ontwikkeld werd op basis van de expertise die werd verworven dankzij de fusie op Fc-fragmenten van immunoglobuline, is een nieuw tijdperk ingegaan in de behandeling van hemofilie A. Deze recombinante vorm van FVIII bindt zich niet aan de endogene von Willebrand-factor en blijft langer farmacokinetisch actief dankzij toevoeging van hydrofiele polypeptiden (11). Deze behandeling wordt één keer per week toegediend en maakt het mogelijk om de concentratie van factor VIII gedurende meerdere dagen min of meer normaal te houden (40). Bloedingen worden ook beter voorkomen door middel van wekelijkse insputingen (12).

De actie van FVIII nabootsen met een bispecifiek antilichaam Emicizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat zich bindt aan de geactiveerde factor IX en factor X en de werking van de ontbrekende FVIII nabootst (**Figuur 3**). Het is niet structureel verwant aan factor VIII en heeft er ook geen sequenties mee gemeen (13), waardoor er zich geen antilichamen ontwikkelen die tegen deze factor VIII zijn gericht (14).

De verbindingen die FVIII nabootsen worden subcutaan toegediend en hebben een lange halfwaardetijd, waardoor het aantal injecties kan worden beperkt en er constante waarden worden gehaald, die niet fluctueren (14), zelfs bij hemofilie met remmers (15). Ze zijn onafhankelijk van de vWF en

Figuur 1 ▼
Aangepast model van de stollingscascade
A: bij een normaal persoon.
B: in geval van hemofilie (7).



zijn slechts in beperkte mate immunogeen [14]. Ten slotte hebben ze ook het voordeel dat ze toegankelijk zijn voor populaties met beperkte middelen [16,17].

Deze bispecifieke antilichamen bieden heel wat mogelijkheden [18], wat geleid heeft tot de ontwikkeling van Mim8 [19] en NXT007 [20], die tot een grotere aanmaak van trombine leiden dan emicizumab. Het onderzoek focust zich vandaag de dag op oraal toegediende FVIII-mimetica [21].

Ingrijpen op fysiologische remmers om de stollingscascade opnieuw in evenwicht brengen

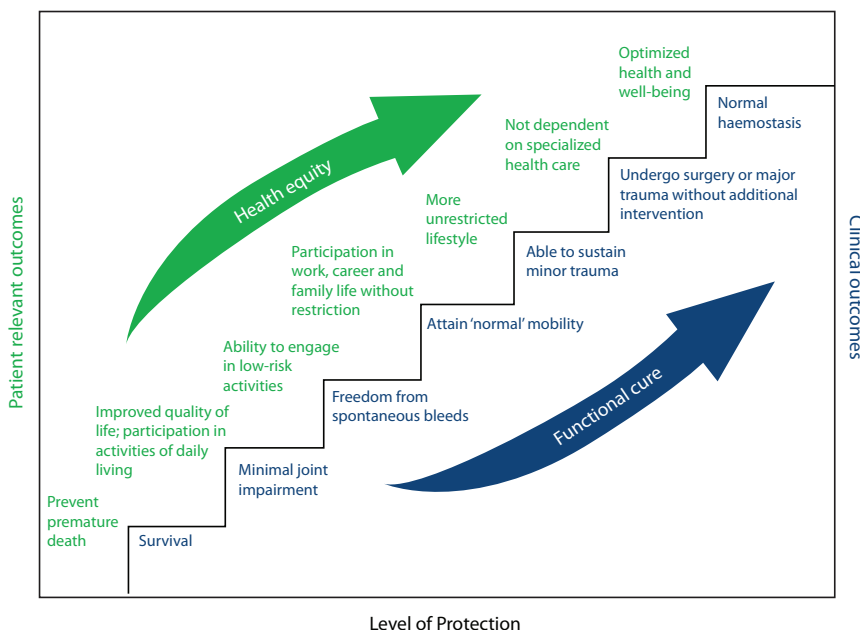
Een overmaat aan trombine brengt een risico op trombose met zich mee, en een gebrek eraan een risico op bloedingen. Nochtans wordt trombine normaal gezien niet gemeten. De stollingscascade staat onder strikte controle van fysiologische remmers: anti-trombine, dat FIIa (trombine), FXa en FIXa remt, TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*), die FVIIa/weefselfactor en FXa remt, en de geactiveerde proteïne C (APC), die FVa en FVIIIa remt (**Figuur 4**) [22].

We kunnen ingrijpen op die remmers met fitusiran, een klein interfererend RNA dat de aanmaak van antitrombine in de lever vermindert, met serpine-PC dat APC remt, en met concizimab en marstacimab, die allebei TFPI remmen [23]. Ze worden allemaal SC toegediend, hebben een variabele halfwaardetijd (dagen-maanden) en hebben het voordeel dat ze op een stabiele manier trombine produceren, los van FVIII/FIX, dat ze voor het grootste deel snel werken en de ernst van de hemofilie verminderen [22]. Bovendien zijn er geen kruisreacties met de FVIII/FIX-remmers, hebben ze verschillende doelwitten, en zijn ze zeer aantrekkelijk voor patiënten met/ zonder remmers. Tot slot zijn ze waarschijnlijk bruikbaar voor andere zeldzame stollingsziekten en zouden ze toegankelijk kunnen zijn in landen met beperkte middelen, omdat er niet veel monitoring nodig is (controle van de antitrombine- en TFPI-gehalten). Daar komt nog bij dat ze minder vaak moeten worden toegediend en dat ze zonder grote moeilijkheden kunnen worden bewaard [22].

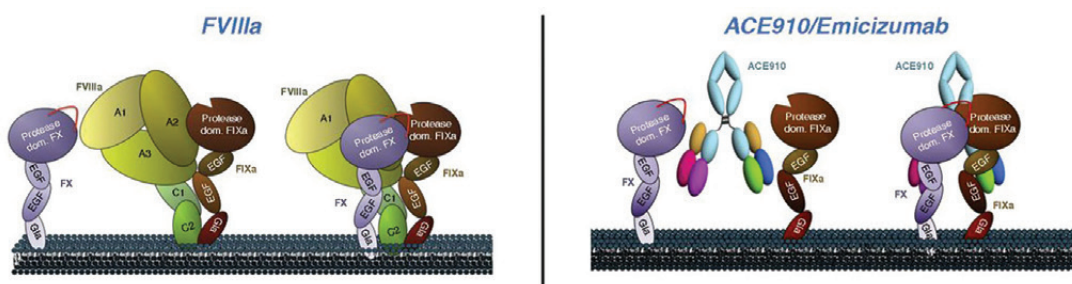
Ze kunnen evenwel trombose veroorzaken, waardoor voorzichtigheid geboden is bij chirurgische ingrepen of trauma. Ze zijn overigens niet meetbaar in een acute situatie, hebben een complex werkingsmechanisme, zijn niet flexibel, en het is niet aangetoond dat ze superieur zijn aan andere profylactische middelen. Ten slotte hebben we geen gegevens over deze middelen bij vrouwen of kinderen [22].

Rondaptivon pegol tot slot is een aptameer (= synthetisch oligonucleotide) dat zich bindt aan de von Willebrandfactor (vWF). In een

Figuur 2 ▼
Het ultieme doel: een normale hemostase en een werkelijk goede levenskwaliteit bereiken (8).



Figuur 3 ▼
Werkingsmechanisme van emicizumab [13].



fase II-studie is aangetoond dat het werkzaam en veilig is voor de behandeling van niet-ernstige hemofilie A. Het verhoogt de plasmaspiegels van vWF/FVIII bij personen met hemofilie A en is daardoor een beloftevolle behandeling voor deze patiënten [24].

En gentherapie?

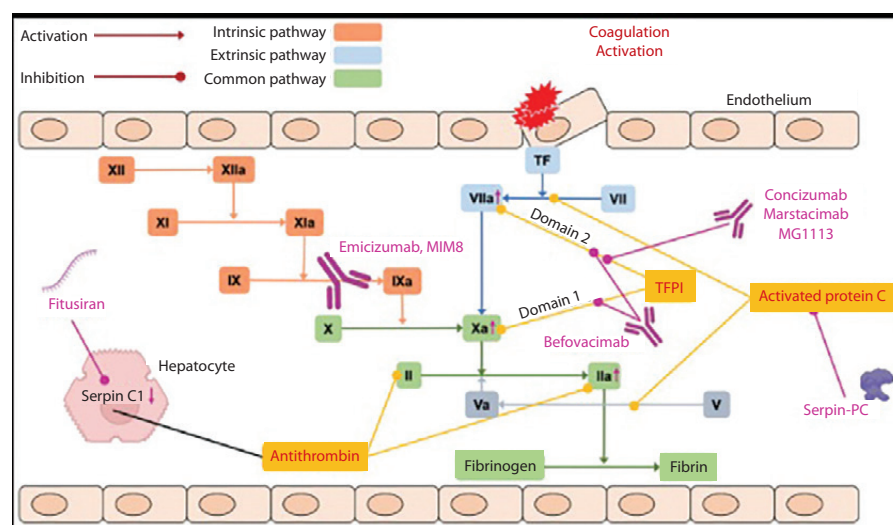
Door de ontwikkeling van adeno-geassocieerde virale vectoren (AAV) konden er klinische studies in een vroege fase opgestart worden voor hemofilie B en vervolgens voor hemofilie A [25]. We weten nu dat het mogelijk is om hemofilie B en A met gentherapie te genezen. Toch zijn er nog heel wat obstakels, zoals de vele exclusiecriteria, waardoor veel patiënten niet in aanmerking komen, de variabiliteit van de respons en de onvoorspelbaarheid (vooral voor hemofilie A), het verdwijnen van de respons na verloop van tijd (op zijn minst voor hemofilie A) en de onmogelijkheid om de procedure over te doen.

Onlangs kon met een gentherapie voor hemofilie A met behulp van autologe hematopoëtische stamcellen die getransduceerd werden door een lentivirale vector een stabiele expressie van de factor VIII bereikt. De activiteit van factor VIII bleek te correleren met het aantal kopieën van de vector in het perifere bloed [26, 27]. Waarschijnlijk zal de ontwikkeling van nieuwe varianten van FVIII de werkzaamheid van gentherapie voor hemofilie A verbeteren. In de toekomst zullen er

mogelijk varianten van factor VIII ontwikkeld worden die resistent zijn tegen APC [28]. Wat hemofilie B betreft, zijn de vooruitzichten op genezing door genbewerking veelbelovend, net zoals het vooruitzicht om endogene FIX te laten produceren door gemodificeerde B-lymfocyten [29].

werkzaamheid beperkt is, en dat er een risico bestaat op de ontwikkeling van neutraliserende antilichamen. Op dit moment dringen factoren met een verlengde halfwaardetijd zich op als de nieuwe strategie, net zoals bispecifieke antilichamen die de werking van FVIII nabootsen. De

Figuur 4 ▼
Werkingsmechanisme van de cascaderemmers [22].



Samengevat

De referentiebehandeling voor hemofilie bestond lange tijd uit de regelmatige en profylactische toediening van de defecte stollingsfactoren (FVIII en FIX), maar die benadering heeft het nadeel dat er herhaalde IV injecties nodig zijn, dat de

therapeutische evolutie steunt steeds meer op niet-substitutie- en disruptieve benaderingen, met name met stoffen die de fysiologische controle van de stolling wijzigen, of ook op gentherapie, wat op dit moment veelbelovender is voor hemofilie B dan voor hemofilie A.

Referenties

- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158.
- den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, et al. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia*. 2011 Jan;17(1):41-4.
- McDaniel M. Treatment of hemophilia A and B. *National Hematology Foundation* 2013;1-9.
- Rodriguez-Merchan EC. Hemophilic arthropathy: how to diagnose subclinical bleeding early and how to orthopedically treat a damaged joint. *Expert Rev Hematol*. 2023 Jul-Dec;16(9):651-658.
- Berntorp E, LeBeau P, Ragni MV, et al. Quality of life in a large multinational haemophilia B cohort (The B-Natural study) - Unmet needs remain. *Haemophilia*. 2022 May;28(3):453-461.
- van Balen EC, Wesselo ML, Baker BL, et al. Patient Perspectives on Novel Treatments in Haemophilia: A Qualitative Study. *Patient*. 2020 Apr;13(2):201-210.
- Gailani D, Broze GJ Jr. Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. *Science*. 1991 Aug 23;253(5022):909-12.
- Skinner MW, Nugent D, Wilton P, et al. Achieving the unimaginable: Health equity in haemophilia. *Haemophilia*. 2020 Jan;26(1):17-24.
- Laffan M. New products for the treatment of haemophilia. *Br J Haematol*. 2016 Jan;172(1):23-31.
- Zanon E, Porreca A, Napolitano A, Simion C, Simioni P. FVIII half-life products: A real-world experience. *Thromb Res*. 2025 May;249:109306. doi: 10.1016/j.thromres.2025.109306. Epub 2025 Mar 14. PMID: 40147314.
- Hermans C, Pierce GF. Ultra-Long factor VIII: a major step forward toward a hemophilia-free mind. *J Thromb Haemost*. 2024 Jul;22(7):1844-1846.
- von Drygalski A, Chowdhury P, Kulkarni R, et al. Efa-nesoctocog Alfa Prophylaxis for Patients with Severe Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2023 Jan 26;388(4):310-318.
- Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med*. 2012 Oct;18(10):1570-4.
- Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood*. 2017 Dec 7;130(23):2463-2468.
- Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):809-818.
- Alcedo Andrade PE, Mannucci PM, Kessler CM. Emicizumab: the hemophilia A game-changer. *Haematologica*. 2024 May 1;109(5):1334-1347.
- Lambert C, Meité N, Kouassi GK, et al. Nonreplacement therapy for hemophilia in low-income countries: experience from a prospective study in Ivory Coast. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022 Dec 28;7(1):100033.
- Wang Q, Chen Y, Park J, et al. Design and Production of Bispecific Antibodies. *Antibodies (Basel)*. 2019 Aug 2;8(3):43.
- Østergaard H, Lund J, Greisen PJ, et al. A factor VIII-mimetic bispecific antibody, Mim8, ameliorates bleeding upon severe vascular challenge in hemophilia A mice. *Blood*. 2021 Oct 7;138(14):1258-1268.
- Koga H, Yamano T, Betancur J, et al. Efficient production of bispecific antibody by FAST-IgTm and its application to NXT007 for the treatment of hemophilia A. *MAbs*. 2023 Jan-Dec;15(1):2222441.
- Lund J, Bjelke J, Granata D, et al. Novel FVIIIa-mimetic molecule with the potential to be the first oral treatment for severe hemophilia A. *ISTH 2024. Abstract#OC21.1*.
- Gualtierotti R, Pasca S, Ciavarella A, et al. Updates on Novel Non-Replacement Drugs for Hemophilia. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Sep 23;15(10):1183.
- Wichaiyo S. Advances in Development of Drug Treatment for Hemophilia with Inhibitors. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2024 Nov 8;7(12):3795-3803.
- Ay C, Kovacevic KD, Kraemmer D, et al. The von Willebrand factor-binding aptamer rondaptin pegol as a treatment for severe and nonsevere hemophilia A. *Blood*. 2023 Mar 9;141(10):1147-1158.
- Arruda VR, Doshi BS. Gene Therapy for Hemophilia: Facts and Quandaries in the 21st Century. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020 Sep 1;12(1):e2020069.
- Srivastava A, Abraham A, Aboobacker F, et al. Lentiviral Gene Therapy with CD34+ Hematopoietic Cells for Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2025 Jan 30;392(5):450-457.
- Mahlangu J. Could Lentivirus Overcome the AAV Gene-Therapy Challenges in Hemophilia A? *N Engl J Med*. 2025 Jan 30;392(5):507-508.
- Sternberg AR, Martos-Rus C, Davidson RJ, et al. Pre-clinical evaluation of an enhanced-function factor VIII variant for durable hemophilia A gene therapy in male mice. *Nat Commun*. 2024 Aug 21;15(1):7193.
- Pipe S, Reding M, Chin B, et al. Become-9: A Phase 1/2 Dose Escalation and Expansion Study of be-101 for the Treatment of Adults with Moderately Severe or Severe Hemophilia B. *ASH 2024. Poster. Blood 144 (2024) 2593.1-2593.2*