



Voorbij de stollingsfactoren

Anja Mäkelburg

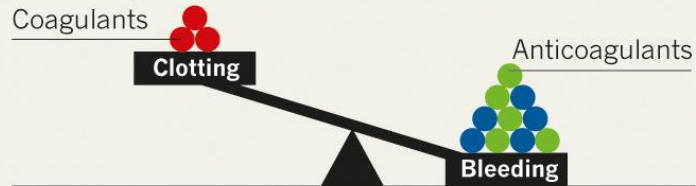
Hemofilie Behandel Centrum Groningen

27 oktober 2016

To boldly go...

HAEMOPHILIA

People with haemophilia do not produce enough factor VIII or factor IX, proteins that play a crucial part in clotting.



FACTOR REPLACEMENT TREATMENT

To prevent and staunch bleeding, physicians typically give patients with haemophilia infusions of the factors they lack. Adding these extra factors restores the balance between bleeding and clotting.



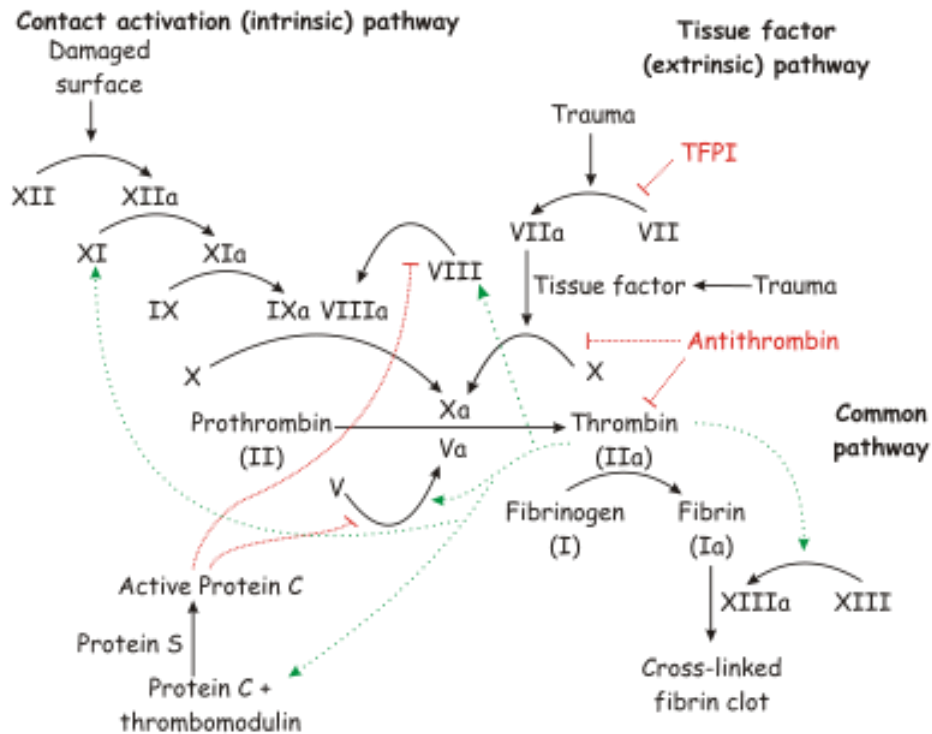
ANTICOAGULANT INHIBITION TREATMENT

An approach under development restores balance instead by inhibiting the proteins that prevent clotting – natural anticoagulants such as tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and antithrombin.



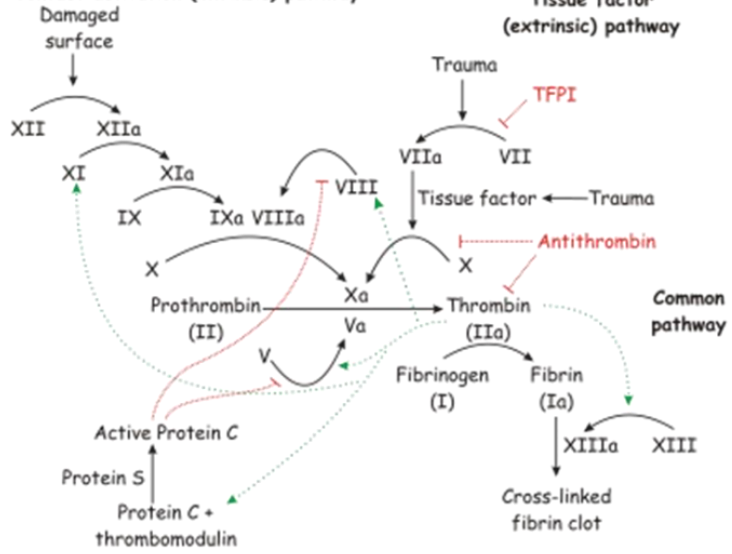
- Idealiter zijn stolling en anti-stolling in evenwicht, als niet:
 - bloedingen / hemofilie
 - trombose
- hemofilie-behandeling:
 - aanvullen van ontbrekende stollingsfactor
- Wat, als de *anti*-stolling verlaagd kan worden?

De normale bloedstolling



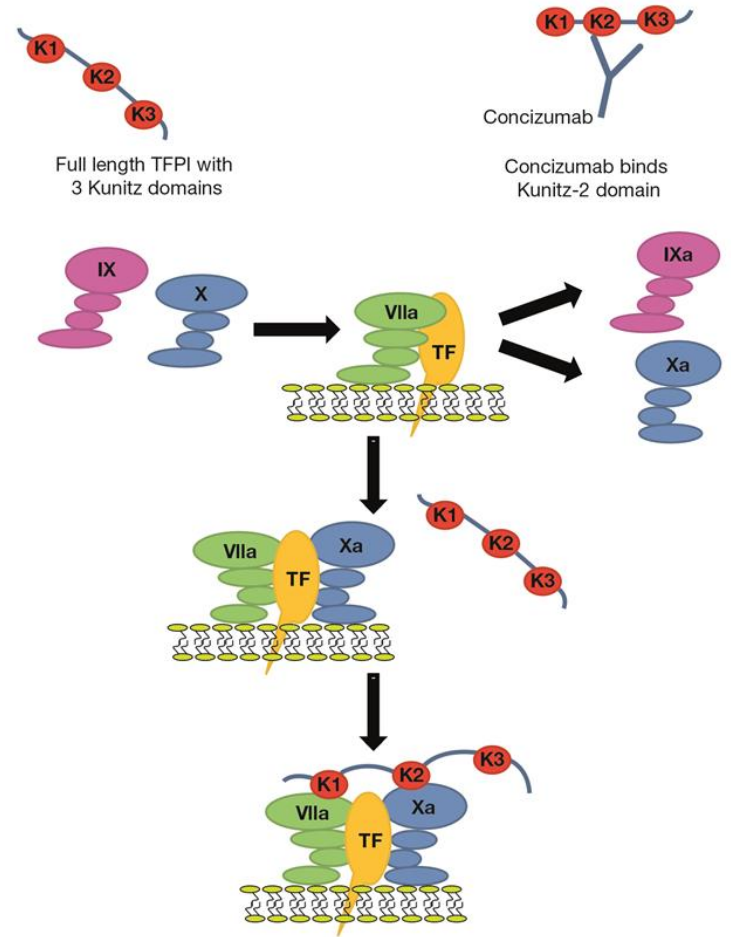
Normale stolling

- Het weefsel uit de vaatwand activeert de stolling
- De factoren activeren elkaar (stollings-cascade)
- Als de stolling op gang is versterkt het proces zichzelf (“vliegwiel-effect”, werkt niet bij tekort aan FVIII of FIX)
- Gelijktijdig worden ook remmers van de stolling actief (om te voorkomen dat het stollen door gaat als de bloeding staat)



Hoe werkt het?

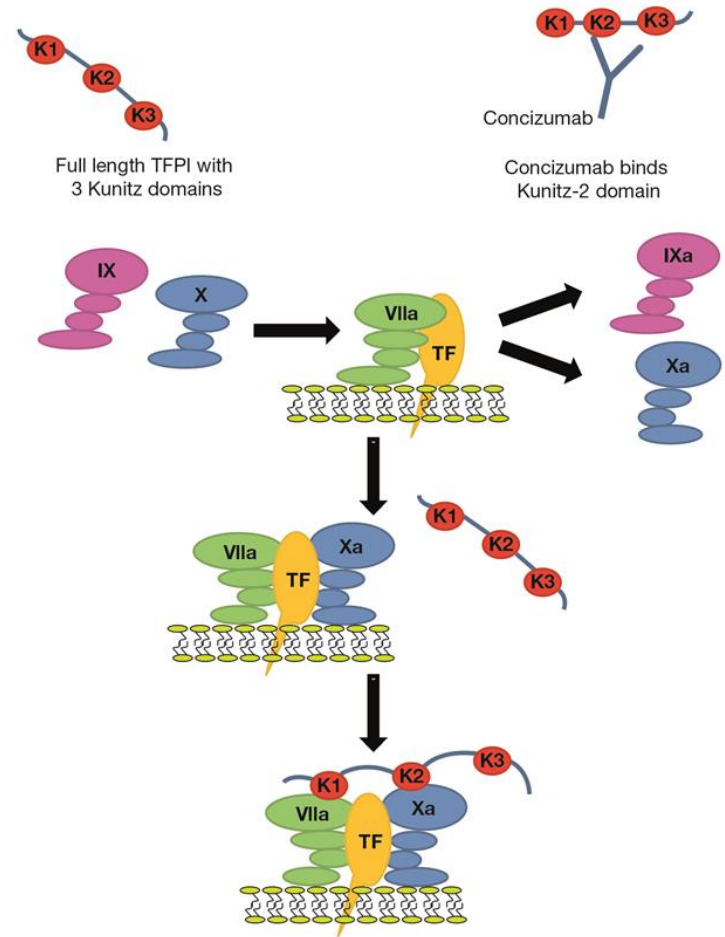
- Actief factor VII (VIIa) en weefsel-factor (Tissue Factor = TF) activeren factor X (Xa) en IX (IXa)
- Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) bindt aan VIIa en Xa en blokkeert het proces (= remt de stolling)
- Als de "remmer" TFPI zelf geremd wordt kan het stollingsproces doorgaan



Remming TFPI (= anti-stolling)

Hoe kun je TFPI remmen?

- Een klein stukje daar blokkeren waar het aan een van de stollingsfactoren bindt
 - Werkte in de praktijk niet
- Een antistof die het gehele TFPI weg vangt
 - Veelbelovend in dierproeven
 - Eerste studies bij mensen



Remming TFPI (= anti-stolling)

Voor- en nadelen anti-TFPI

- Voordelen:
 - klein molecuul (kan onderhuids gespoten worden)
 - geen FVIII of FIX nodig
 - zou ook bij hemofilie moeten werken
 - zou ook bij patiënten met remmers moeten werken
- Nadelen:
 - kans op trombose
 - eiwit
 - kans op (huid-)reacties

Hoe ver zijn de TFPI-remmers?

- Helemaal in het begin:
 - een studie tot nu toe gepubliceerd, andere lopen
 - Dose-finding studie
- 28 gezonde mannen + 24 ernstige hemofilie-patiënten
- Placebo vs TFPI-remmer, stijgende dosering
- Een vrijwilliger stolsel in oppervlakkige ader
- Vier deelnemers milde huidreacties spuitplek
 - 2 placebo, 2 TFPI-remmer
- 24 bloedingen & hematomen in 14 patiënten
 - Allen bij lage anti-TFPI-bloedspiegels - op een vinger-snee na

Conclusie

- Een veelbelovend concept om factor VIII en IX zelf te “omzeilen”
- De eerste studies bij patiënten lopen
- Over enkele jaren weten wij meer over
 - Veiligheid en
 - Praktische toepasbaarheid



