

Nieuwe behandelingen van hemofilie:

Stand van zaken

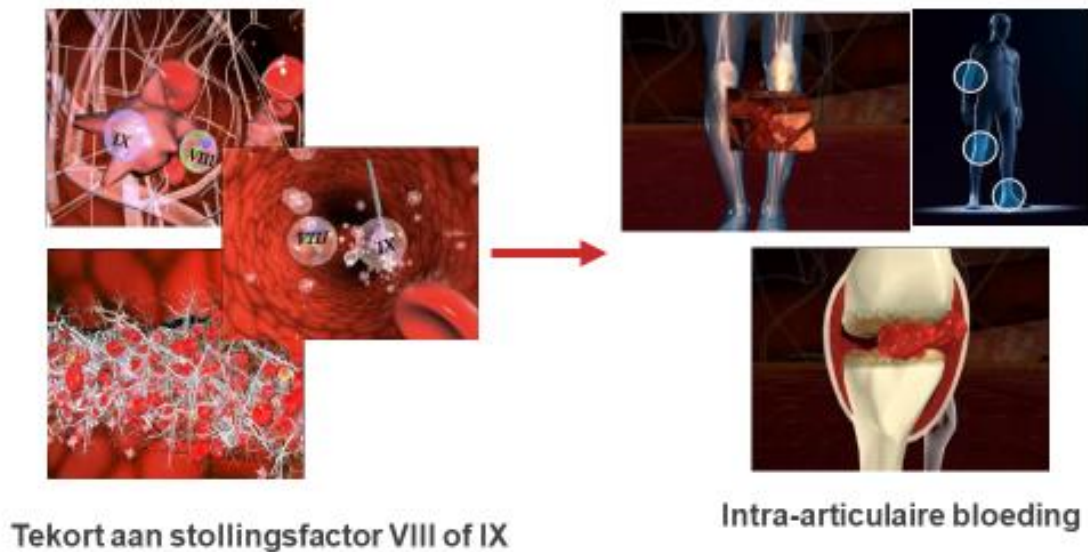
Professor Cedric HERMANS, Dokter Catherine LAMBERT

Inleiding

Hemofilie is het gevolg van ontbrekende (bij ernstige hemofilie) of verminderde (bij matig ernstige of bij milde hemofilie) aanmaak van stollingsfactor VIII of stollingsfactor IX. Hemofiliepatiënten hebben geen, respectievelijk heel weinig of weinig stollingsfactoren in het bloed.

Het tekort aan stollingsfactor VIII of aan stollingsfactor IX bij hemofiliepatiënten veroorzaakt bloedingen die in ernst variëren. De bloedingen treden meestal op in de gewrichten, spieren of inwendige structuren (ook de hersenen) (Afbeelding 1)

Slide 1: Fysiopathologie van hemofilie



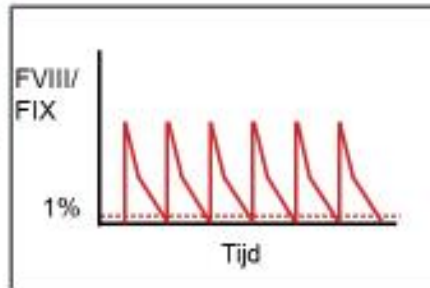
De klassieke behandeling van hemofilie bestaat uit vervanging van de ontbrekende stollingsfactor VIII of stollingsfactor IX. Dit wordt een substitutiebehandeling genoemd. Het is bewezen dat gewrichts- en spierbloedingen veel vaker voorkomen bij patiënten met ernstige hemofilie (factor VIII of factor IX onder 1%) dan bij patiënten met een matig ernstige vorm van hemofilie (factor VIII of factor IX boven 2 of 3%).

Vanwege deze vaststelling werd de zogeheten profylactische substitutiebehandeling ingevoerd, waarbij regelmatig inspuitingen met factor VIII of factor IX worden gegeven om het tekort te corrigeren en het factor VIII- of factor IX-gehalte boven 1 à 2% te houden, en op die manier spontane bloedingen te voorkomen (Afbeelding 2).

Slide 2: Preventieve (profylactische) behandeling van hemofilie met regelmatige intraveneuze injecties FVIII- of FIX-concentraat



Zelftoediening van FVIII of FIX-concentraat om bloedingen te voorkomen (ideaaliter 20-40 eenheden/kg – 3x/week of 1x/2 dagen)



Correctie van FVIII-FIX met regelmatige injecties



Preventie van gewrichtsbloedingen

Hemofiliebehandeling: hoe, wat, waarom?

De standaardbehandeling van hemofilie is gebaseerd op toediening van stollingsfactor VIII of stollingsfactor IX om het tekort te corrigeren. Deze behandeling beoogt het voorkomen of behandelen van gewrichts- en spierbloedingen en het voorkomen van intracraniale bloedingen.

De behandeling heeft vooral tot doel de gewrichts- en spierweefsels bij hemofiliepatiënten gezond en intact te houden. Het oogmerk is hemofiliepatiënten in staat te stellen tot normale fysieke activiteiten, een sociaal en professioneel leven dat vergelijkbaar is met dat van personen zonder hemofilie, en een normale zelfontplooiing en kwaliteit van leven.

Wat weten we over stollingsfactor VIII bij personen zonder hemofilie?

Personen zonder hemofilie hebben veel factor VIII in het bloed. Het factor VIII-gehalte ligt dan tussen 50 en 150%. De in het bloed circulerende factor VIII is gebonden aan de von willebrandfactor, die de factor VIII beschermt tegen snelle afbraak en naar de plaatsen voert waar het bloedt. Factor VIII is een zeer complexe moleculen. Het is belangrijk erop te wijzen dat het factor VIII-gehalte bij personen zonder hemofilie toeneemt bij stress, infectie, zwangerschap, kanker en bij inname van de pil. Bij personen zonder hemofilie en bij behandelde hemofiliepatiënten is factor VIII onderworpen aan zeer doeltreffende regelmechanismen, meer bepaald proteïne C, dat in geactiveerde vorm de activiteit van factor VIII helpt reguleren. Het is belangrijk erop te wijzen dat zeer hoge concentraties factor VIII een aanzienlijk tromboserisico met zich meebrengen. Bij personen zonder hemofilie vermindert factor VIII nooit. De enige omstandigheid waarin factor VIII bij personen zonder hemofilie kan

afnemen, is verworven hemofilie, een zeldzame ziekte die het gevolg is van de aanmaak van antilichamen tegen factor VIII.

Hoe zit het met factor VIII bij hemofiliepatiënten?

Bij patiënten met ernstige hemofilie ontbreekt factor VIII volledig. Er wordt helemaal geen factor VIII aangemaakt of alleen onvolledige, niet-functionele vormen van factor VIII. Dit leidt tot spontane bloedingen. Als factor VIII slechts gedeeltelijk ontbreekt, is er sprake van matig ernstige of van milde hemofilie. Er wordt een kleine hoeveelheid factor VIII aangemaakt, die in het bloed circuleert. Deze factor VIII kan echter licht verschillen van de normale factor VIII, en de ernst van bloedingen bij patiënten met milde of matig ernstige hemofilie hangt af van de resthoeveelheid factor VIII in hun bloed.

Wat zijn de oogmerken bij de behandeling van hemofilie?

Aangezien hemofiliepatiënten door een gendefect geen factor VIII of factor IX aanmaken, is de behandeling bedoeld om de natuur een handje te helpen en het tekort te herstellen door factor VIII of factor IX aan de patiënt toe te dienen. Behandeling van hemofilie is dus een substitutiebehandeling, waarbij het tekort aan factor VIII of aan factor IX wordt gecorrigeerd.

Waar komen de factor VIII of de factor IX die nodig zijn voor de behandeling van hemofiliepatiënten vandaan?

De factor VIII of de factor IX wordt gezuiverd uit donorplasma. We spreken dan van human plasma derived factor VIII. Factor VIII en factor IX kunnen ook synthetisch worden geproduceerd door gemodificeerde (getransfecteerde) dierlijke of menselijke cellen. We spreken dan van recombinantfactor VIII of IX. In de voorbije decennia werd zeer grote vooruitgang geboekt, zowel in de biotechnologie om synthetische factor VIII en IX aan te maken als op het gebied van zuivering van humaanplasmafactor VIII en IX.

Dankzij de moderne fractionerings- en zuiveringstechnieken is het tegenwoordig mogelijk uit donorplasma nagenoeg zuivere, van infectierisico's ontdane factor VIII of factor IX te zuiveren en te concentreren. Het enige theoretische infectierisico is eventuele overdracht van zogeheten opkomende (nog niet bekende) infectieuze agentia die nog niet identificeerbaar zijn en aan de vele zuiveringstechnieken zouden zijn ontsnapt.

Geschiedenis van de behandeling van hemofilie

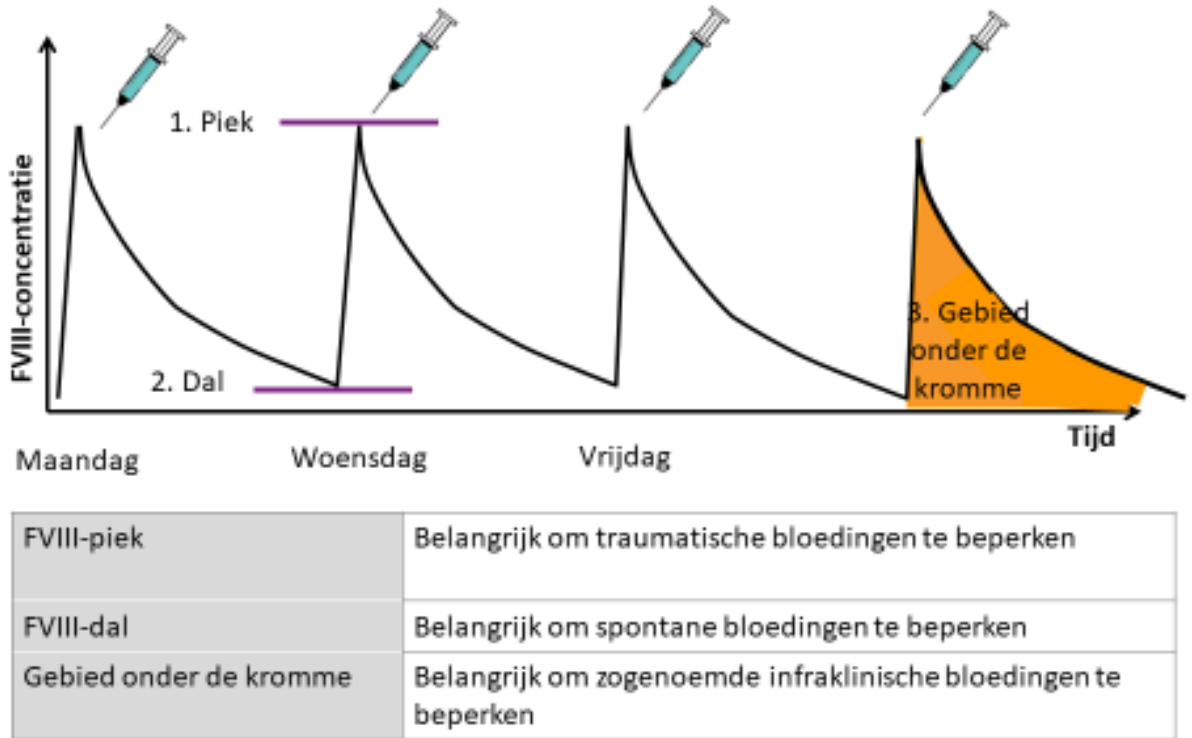
De geschiedenis van de hemofiliebehandeling is er een van drama's en successen. In de jaren '40 werd aangetoond dat een fractie van humaan plasma antihemofiele eigenschappen bezit. In de jaren '50 kwam diepgevroren vers humaan plasma in gebruik. In 1964 toonde Judith POOL aan dat door humaan plasma langzaam te ontdooien een factor VIII-verrijkte fractie kon worden verkregen (cryoprecipitaat). In 1968 werden de eerste humaanplasmafactor VIII-concentraten beschikbaar. In 1982 werd bij een hemofiliepatiënt het eerste aidsgeval beschreven, nog voordat in 1983 het hiv-virus was beschreven. In 1984 werd aangetoond dat het aidsvirus kan worden gedood met hittebehandeling. In 1985 werden viraal geïnactiveerde humaanplasmafactoren VIII en IX beschikbaar. In 1989 werd het hepatitis C-virus beschreven en in 1991 werd een screeningtest ontwikkeld. In 1992 (factor VIII) en 1997 (factor IX) werden de eerste recombinantconcentraten beschikbaar. De eerste genterapietest dateert van 1998. We moeten benadrukken dat alle research tussen 1980 en 2000 er hoofdzakelijk op gericht was volledig infectierisicovrije factor VIII en IX te produceren. Tegenwoordig heeft de research als doelstelling hemofilie gemakkelijker behandelbaar te maken en zelfs te genezen.

Wat zijn de grootste uitdagingen bij de behandeling van hemofilie?

Een van de grootste problemen van de huidige behandeling is dat de voorhanden factoren VIII en IX intraveneus moeten worden toegediend. Bovendien hebben factor VIII en factor IX een korte fysiologische halfwaardetijd en worden ze na toediening dus snel uit de bloedsomloop verwijderd. Vandaar de toediening van herhaalde inspuitingen. Het is ook goed erop te wijzen dat de correctie van het tekort schommelt. De correctie van het tekort

en de eliminatiesnelheid van factor VIII en factor IX na toediening verschillen namelijk van patiënt tot patiënt (Afbeelding 3).

Slide 3: Schommelende evolutie van FVIII-concentraat in het bloed van een hemofiliepatiënt in behandeling, en betekenis van de verschillende parameters



Bovendien is factor VIII een bijzonder immunogene molecule. Toediening van factor VIII aan een patiënt met ernstige hemofilie (een patiënt dus die zelf geen factor VIII aanmaakt) kan met andere woorden leiden tot de vorming van antistoffen die de toegediende factor neutraliseren. Die antistof wordt een remmer genoemd. Dat is op dit moment de grootste en geduchtste complicatie bij de behandeling van hemofilie.

Voor de behandeling van jonge kinderen met hemofilie staat nog altijd voor grote uitdagingen. Bij jonge kinderen met hemofilie moet vrij snel een substitutiebehandeling met regelmatige intraveneuze toediening van factor VIII en factor IX worden opgestart. De veneuze toegang kan bij jonge kinderen uiterst problematisch zijn, zodat het soms nodig is een centrale veneuze weg (katheterpoort) te plaatsen. Daarna moet de intensiteit van de behandeling geleidelijk van één keer per week naar idealiter drie keer per week worden opgevoerd. Ook is het risico dat jonge kinderen antistoffen tegen factor VIII (remmers) ontwikkelen niet te verwaarlozen. Deze remmers maken het uiterst moeilijk om de hemofilie te behandelen en verergeren de bloedingen. Dit is momenteel de meest gevreesde complicatie bij de behandeling van hemofilie.

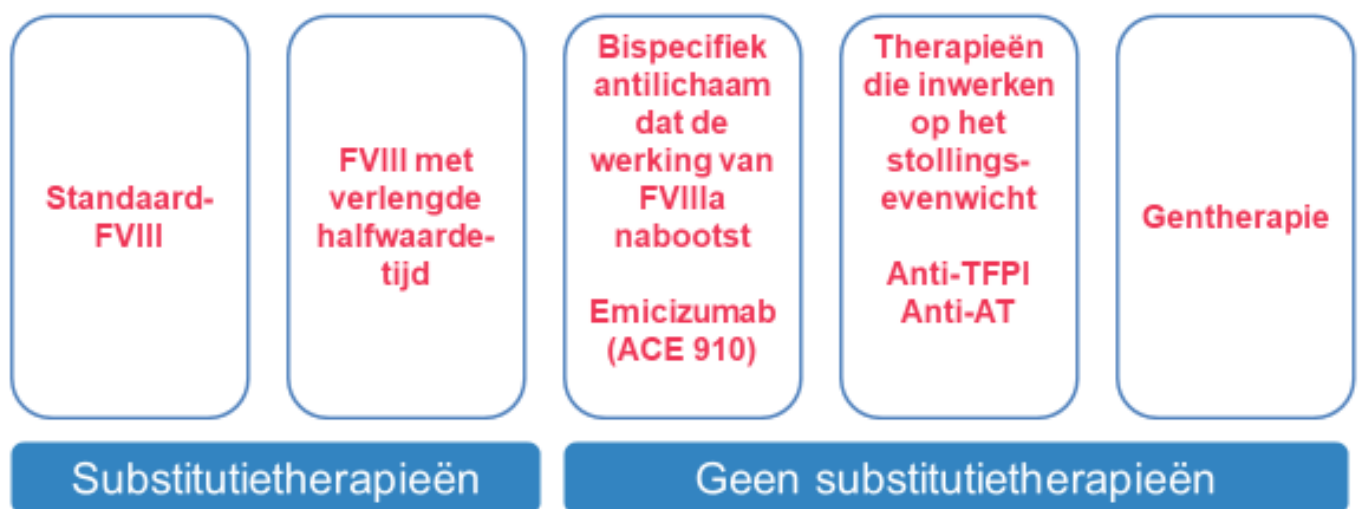
Hoe de behandeling van hemofilie verbeteren?

Er komen verschillende sporen in aanmerking. De eerste optie is zonder twijfel een beter gebruik van de huidige behandelingen. Een van de grote moeilijkheden bij de substitutiebehandeling van hemofilie is het uitkiezen van de optimale substitutietherapie voor elke patiënt: vereiste hoeveelheid per injectie, nodige aantal inspuitingen per week, ideale toedieningsmomenten. Dit noemt men het individualiseren of personaliseren van de hemofiliebehandeling. Dit vergt een zeer goede kennis van het gedrag van factor VIII of factor IX na toediening in het bloed van elke individuele patiënt (farmacokinetisch onderzoek), een constante dialoog tussen de patiënt en

het behandelend hemofilieteam, een perfecte trouw aan de aanbevolen therapie en een zeer goed inzicht van de patiënt in de principes van zijn behandeling.

Een andere mogelijkheid is het ontwikkelen van factor VIII of factor IX met een langere halfwaardetijd. Ook andere perspectieven gaan open. Op dit ogenblik wordt een subcutaan toegediend factor VIII-concentraat ontwikkeld. Daarnaast zijn er nog de perspectieven op het gebied van zogeheten niet-substitutiebehandelingen en gentherapie (Afbeelding 4).

Slide 4: Huidige en toekomstige therapieën van hemofilie A



Hoe de huidige hemofiliebehandelingen beter gebruiken?

Het gaat er hierbij om de dosis, het toedieningsmoment en de frequentie van de injecties voor elke patiënt aan te passen rekening houdend met de leefwijze, het farmacokinetisch onderzoek, de toestand van de gewrichten en andere gezondheidsproblemen van de patiënt. Het gaat hier om personalisatie en individualisering van de behandeling. Daarnaast zijn strikte follow-up van de behandeling en een goed inzicht in hemofilie van groot belang.

Het is niet uitgesloten dat in de toekomst, om het remmerrisico te beperken, bij jonge kinderen waarbij een substitutiebehandeling wordt gestart voorrang zal moeten worden gegeven aan humaanplasmafactoren VIII of factoren VIII die door humane cellen zijn aangemaakt. Dit is een zeer omstrede thema. Verschillende studies tonen aan of suggereren dat het risico om een remmer te ontwikkelen minder groot is bij kinderen die behandeld worden met humaanplasmafactor VIII dan bij kinderen die worden behandeld met recombinantfactor VIII.

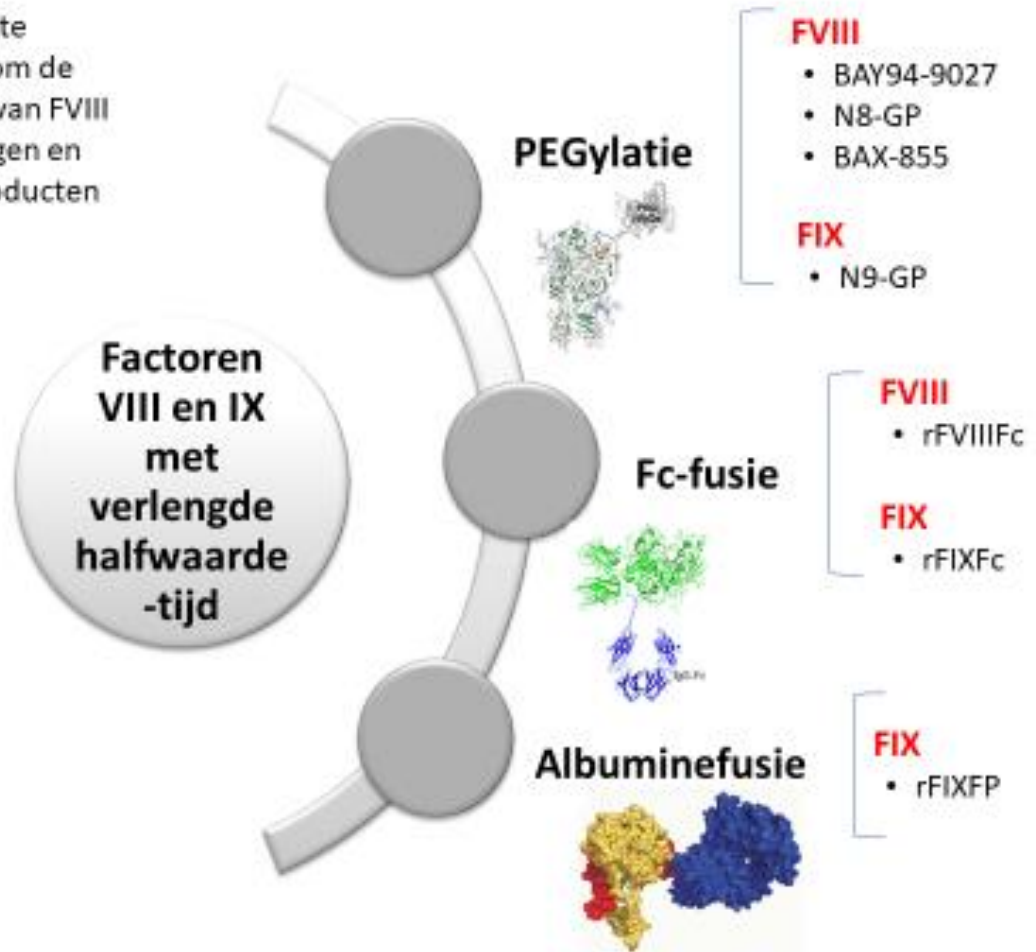
Wat zijn de nieuwe hemofiliebehandelingen?

De belangrijkste innovaties in de behandeling van hemofilie zijn dus het vervangen van de ontbrekende factor VIII of factor IX door synthetische factor VIII of factor IX met een langere halfwaardetijd. De tweede optie waaraan momenteel kan worden gedacht, is de factor VIII te vervangen door een eiwit dat factor VIII nabootst. De derde optie is de bloedstolling te bevorderen door de natuurlijke remming ervan te beperken, en uiteindelijk de subcutane toediening van factor VIII. De laatste optie is hemofilie te genezen met gentherapie.

Factoren VIII en IX met verlengde halfwaardetijd

Recentelijk zijn verschillende strategieën ontwikkeld om factor VIII of factor IX na toediening langer in de bloedsomloop te houden (Afbeelding 5).

Slide 5: Gebruikte technologieën om de halfwaardetijd van FVIII of FIX te verlengen en beschikbare producten



Voor factor VIII zijn verschillende opties uitgewerkt. Enerzijds worden fusie-eiwitten ontwikkeld, waarbij factor VIII wordt gefuseerd met een ander eiwit, zoals een antilichaamfragment (Fc-fragment van immunoglobuline), wat de eliminatie van factor VIII vertraagt. Een andere strategie is het pegyleren van factor VIII, waardoor de omvang van deze stollingsfactor groter wordt.

Dankzij deze verschillende strategieën blijft factor VIII tegenwoordig ongeveer 40% langer in de bloedsomloop. Praktisch gesproken betekent dit dat een patiënt die bij klassieke factor VIII op een halfwaardetijd van 12,5 uur kan rekenen, bij een factor VIII met verlengde halfwaardetijd een halfwaardetijd van 19 uur mag verwachten (Afbeelding 6).

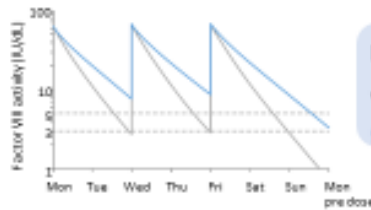
Slide 6. Beschikbare FVIII-concentraten met verlengde halfwaardetijd		
Type concentraat	Gemiddelde halfwaardetijd (min., max.)	Duur (in dagen) om na toediening van 50 U/kg tot 1% te komen
PEGylatie		
BAY94-9027	18.4 (13.7 - 28.1)	5
N8-GP	19 (11.6 - 27.3)	6,5
BAX855	14.3-16.0	4
Fc-fusie		
rFVIII Fc	18.8 (14.3-24.5)	4.9

Zelfs al lijkt die verlenging niet spectaculair, toch kunnen de injecties op die manier meer gespreid worden. Sommige patiënten die met 3 inspuitingen per week worden behandeld, kunnen dan naar 2 inspuitingen per week gaan. Bij andere patiënten kan dankzij factor VIII met verlengde halfwaardetijd de basisspiegel van factor VIII op een hoger peil worden gehouden met behoud van hetzelfde toedieningsritme. In het eerste geval komt de patiënt met minder inspuitingen toe. In het tweede geval wordt hij met behoud van dezelfde injectie-intervallen beter beschermd (Afbeelding 7).

Slide 7: Manieren om FVIII-contraat met verlengde halfwaardetijd te gebruiken

Zelfde aantal injecties (2000 3x/week)

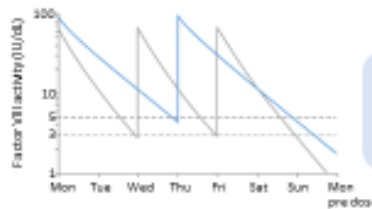
- rFVIII-Fc
3 x 30 IU/kg per week (ma, wo, vr)
- rFVIII
3 x 30 IU/kg per week (ma, wo, vr)



perfusies/week	=
verbruik per week	=
factorconcentratie	↑↑↑

Een injectie minder (3 in plaats van 2)

- rFVIII-Fc
2 x 45 IU/kg per week (ma, do)
- rFVIII
3 x 30 IU/kg per week (ma, wo, vr)



perfusies/week	↓
verbruik per week	=
factorconcentratie	↑

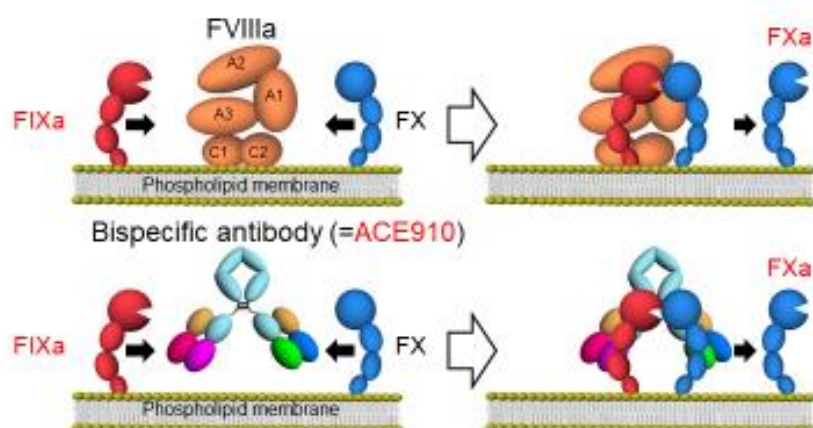
Voor factor IX zijn de ontwikkelde strategieën eveneens fusie van factor IX met ofwel albumine, ofwel met het Fc-fragment van immunoglobulinen, ofwel pegyleren (Afbeelding 5). Door deze verschillende benaderingen kon de halfwaardetijd van factor IX aanzienlijk worden verlengd. Bij sommige nieuwe derivaten volstaat zelfs één toediening per week, of zelfs om de twee weken (Afbeelding 8). Opnieuw is het van cruciaal belang om voor elke individuele patiënt het optimale injectieschema te bepalen.

Slide 8. FIX-concentraten met verlengde halfwaardetijd		
Type concentraat	Gemiddelde halfwaardetijd (min., max.)	Duur (in dagen) om na toediening van 50 U/kg tot 1% te komen
PEGylatie		
N9-GP	93 (85 - 111)	22
Fc-fusie		
rFIXFc	82.1 (71.4 - 94.5)	11,2
Albuminefusie		
rIXFP	91.57	14

Factor VIII vervangen door een bispecifieke antistof

Recentelijk is een uiterst vernieuwende hemofiliebehandeling ontwikkeld. Het gaat om de antistof ACE910 of emicizumab, die de werking van factor VIII in de bloedstolling nabootst. Het gaat om een zogeheten bispecifieke antistof die over 2 herkenningssites beschikt: dankzij de eerste site kan de antistof binden aan factor IXa en dankzij de tweede aan factor X. Deze antistof imiteert zo de werking van factor VIII en heeft dan haar plaats in de cascade van de bloedstolling (Afbeelding 9).

Slide 9: Werkwijze van Emicizumab (ACE910), een antilichaam dat de werking van VIII nabootst door enerzijds te binden aan FIXa en anderzijds aan FX, zoals FVIII doet.



Doordat het niet om factor VIII gaat maar om een antistof, leidt deze behandeling niet tot vorming van antistoffen tegen factor VIII of remmer. De andere twee grote voordelen zijn dat deze molecuule subcutaan kan worden toegediend en dat de halfwaardetijd uiterst lang is, zodat de toedieningsfrequentie niet zo hoog hoeft te zijn (eenmaal per week tot zelfs eenmaal om de vier weken). Deze revolutionaire behandeling is geschikt voor patiënten met hemofilie A met of zonder remmer. In recente studies is de zeer grote doeltreffendheid van deze behandeling aangetoond, vooral bij patiënten met hemofilie A met remmer. Toch moet worden benadrukt dat er bij sommige patiënten met remmer die tegelijk met een bypassactiviteit van de factor VIII-inhibitor (FEIBA) werden behandeld, verschillende gevallen van trombose zijn waargenomen, waarvan een met fatale afloop.

Inhibitie van de bloedstolling afremmen om de bloedstolling te stimuleren

Een andere uiterst originele therapeutische aanpak die momenteel wordt beoordeeld is factor VIII of factor IX niet te vervangen, maar de activiteit van de hele bloedstolling te stimuleren. De voorgestelde strategie bestaat erin de natuurlijke remming van de bloedstolling te beperken. De bloedstolling is namelijk voortdurend onderhevig aan zeer strenge regelmechanismen. Twee eiwitten spelen daarbij een fundamentele rol. Het gaat om antitrombine, de krachtigste stollingsremmer, en TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor).

Het is duidelijk bewezen dat patiënten met een antitrombinetekort risico lopen om een trombose te krijgen. Door het antitrombinetekort zal de hele stollingscascade actiever werken. Deze vaststellingen hebben geleid tot een nieuwe therapeutische aanpak van hemofilie: de werking of activiteit van antitrombine en van TFPI verminderen zodat de hemofiliepatiënten een betere stolling krijgen. Deze strategie scoort momenteel hoog bij hemofiliepatiënten en lijkt tamelijk veelbelovend. Er is namelijk aangetoond dat de bloedingen bij hemofiliepatiënten sterk kunnen dalen als het antitrombinegehalte naar beneden wordt gehaald.

Deze therapeutische benadering is echter niet vrij van tromboserisico's, getuige het recente geval waarbij een patiënt is overleden aan de gevolgen van een cerebrale veneuze trombose. Het dient echter opgemerkt dat de zorg voor deze patiënt waarschijnlijk niet optimaal was en dat de trombose had kunnen worden vermeden.

We moeten benadrukken dat het in de strategieën om zowel antitrombine als TFPI te inhiberen, gaat om behandelingen die soms zelfs maar één keer per maand subcutaan worden toegediend en dat deze strategieën potentieel gericht zijn op zowel patiënten met hemofilie A als patiënten met hemofilie B met of zonder remmer. Deze behandelingen, die niet factor VIII of IX tot doelwit nemen, zouden ook kunnen worden ingezet bij patiënten met andere bloedingsziekten. De vooruitzichten zijn dus beloftevol.

Wat zijn de voor- en nadelen van deze nieuwe benaderingen?

De nieuwe hemofiliebehandelingen vertonen belangrijke voordelen: vooral hun subcutane toediening, hun lange werkingsduur, het feit dat de behandelingen kunnen worden toegediend aan patiënten met of zonder remmer, en in het geval van sommige therapieën zowel aan patiënten met hemofilie A als patiënten met hemofilie B.

Toch is er nog onzekerheid en bezorgdheid over de optimale methode om de doeltreffendheid van deze behandelingen te beoordelen. Er moeten aangepaste laboratoriumtests worden ontwikkeld om de impact van deze behandelingen op de stolling te beoordelen, en die tests zijn soms complex en in ieder geval veel ingewikkelder dan het bepalen van het gehalte aan factor VIII of IX. Het eventuele tromboserisico is niet te verwaarlozen. In tegenstelling tot factor VIII en factor IX, die na toediening snel beginnen te werken, zijn deze nieuwe behandelingen pas na verschillende dagen volledig actief. Het probleem rijst dan hoe acute bloedingen het best worden behandeld.

Vergeeten we de voordelen van de huidige behandelingen niet

Ook al lijken die behandelingen uiterst beloftevol, toch moeten we niet vergeten dat de momenteel voorhanden factor VIII- en factor IX-therapieën ook hun voordelen hebben. Ze zijn snel actief, de respons is voorspelbaar, en ze zijn makkelijk te monitoren. Het factor VIII-gehalte is namelijk makkelijk met vlot toegankelijke en gevalideerde technieken te bepalen. De respons op factor VIII is kort, zonder accumulatie-risico. Factor VIII en factor IX werken

fysiologisch en zijn onderworpen aan welbekende regelmechanismen, er is heel veel ervaring met het gebruik van factor VIII en zowel patiënten als artsen hebben een groot vertrouwen in deze behandelingen, die al verschillende decennia worden toegepast.

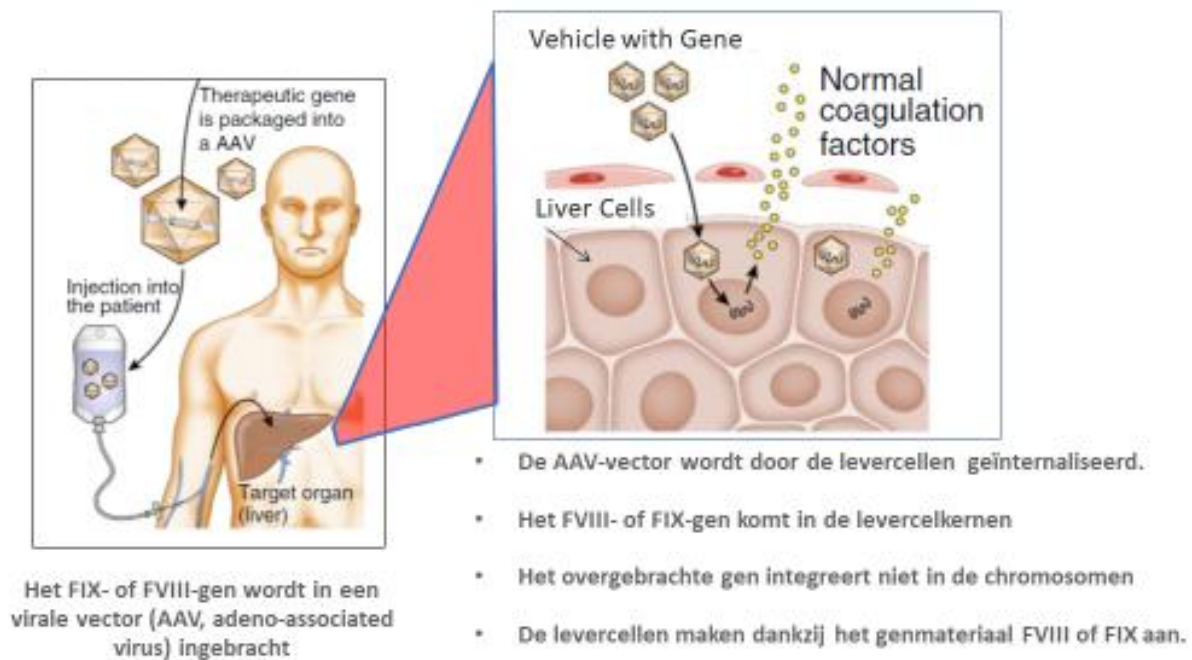
Hoe ziet de ideale hemofiliebehandeling eruit?

We kunnen ons dan ook afvragen hoe de ideale behandeling van hemofilie A of hemofilie B er zou uitzien als er geen enkele technische beperking zou zijn. De ideale behandeling van hemofilie A of hemofilie B zou, naar we kunnen aannemen, subcutaan (en eventueel in precieze gevallen intraveneus) worden toegediend, een structuur hebben die dicht bij die van de normale factor VIII of factor IX ligt, eenmaal om de drie à vier weken worden toegediend, niet immunogeen zijn, factor VIII-tolerantie induceren; het effect moet voorspelbaar zijn, monitoring moet mogelijk zijn (snelle werkingstermijn) en de prijs betaalbaar.

Gentherapie

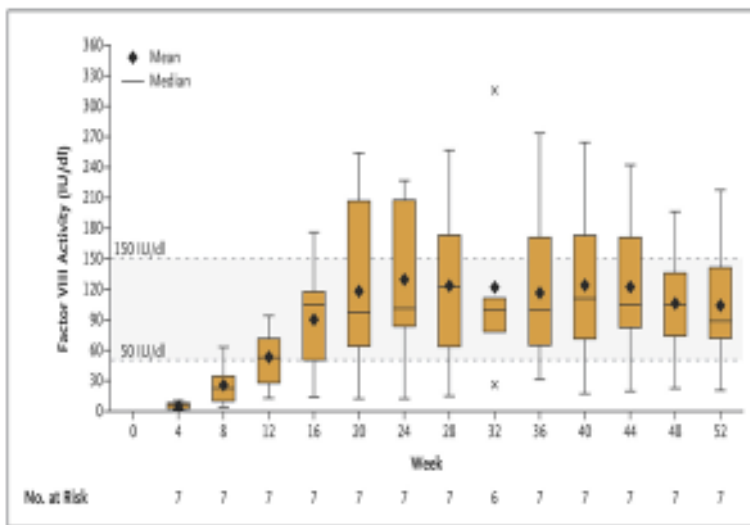
Gentherapie past de volgende strategie toe: in het organisme (in de lever) wordt het nodige genetische materiaal ingebracht om de hemofiliepatiënt in staat te stellen zelf factor VIII of factor IX aan te maken (Afbeelding 10).

Slide 10: Principes van gentherapie voor hemofilie

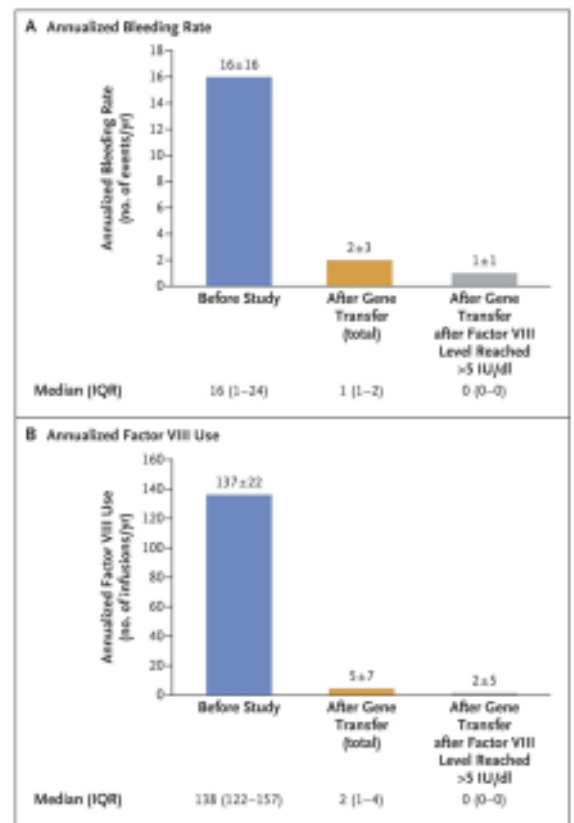


Er wordt momenteel grote vooruitgang geboekt, zowel voor hemofilie A als voor hemofilie B. Strategisch wordt een beroep gedaan op virale vectoren. Met andere woorden, er worden gemodificeerde, volledig van hun infectieuze karakter ontdane virussen gebruikt om het gen voor factor VIII of het gen voor factor IX in te bouwen en in het lichaam van de hemofiliepatiënt te transporteren naar de lever, waar het gen voor factor VIII of factor IX in de levercellen wordt 'afgezet', zodat die voortaan continu en constant factor VIII of factor IX aan kunnen maken.

Recente studies hebben de haalbaarheid en de voordelen van deze strategie aangetoond. Uit een recente studie bij patiënten met hemofilie A bleek dat verschillende patiënten opnieuw normaal in staat waren factor VIII aan te maken. Er werd geen enkele belangrijke bijwerking waargenomen.



Slide 11: Belangrijkste resultaten van de recente studie naar genterapie bij hemofilie A met gebruik van AAV5-hFVIII-SQ: correctie van het FVIII-tekort en terugdringen van de frequentie van hemorragische accidenten en van het FVIII-verbruik.



Ook al lijkt genterapie uiterst beloftevol, toch zijn er nog verschillende belemmeringen. Genterapie zit er in de nabije toekomst waarschijnlijk niet in voor jonge kinderen. Sommige patiënten kunnen met deze techniek niet worden behandeld omdat ze in hun bloed antistoffen hebben die het als vector gebruikte virus zouden kunnen neutraliseren. Momenteel weten we niet hoelang de respons op de behandeling aanhoudt en we weten vooral niet of het genetisch materiaal niet in het DNA van de patiënt zal worden opgenomen en er genetische fouten zal veroorzaken. Hoe het ook zij, deze trials zijn uiterst beloftevol. Tot op heden zijn meer dan 75 hemofiliepatiënten wereldwijd succesvol behandeld met genterapie.

Deelname aan klinische studies

Uit deze vele zeer beloftevolle behandelingen mag blijken dat er tegenwoordig belangrijke concrete vooruitgang wordt geboekt in de behandeling van hemofilie. Het spreekt voor zich dat deze behandelingen pas kunnen worden gevalideerd en effectief in gebruik kunnen worden genomen als er voldoende patiënten bereid worden gevonden om deel te nemen aan de klinische studies. In dit perspectief hebben we een paar jaar geleden een campagne opgestart met als titel 'deelnemen om te innoveren'. Het was de bedoeling patiënten warm te maken voor het belang van actieve deelname aan klinische studies. Niettemin beseffen we dat deelname aan trials ook lastig is en risico's met zich mee kan brengen, waarmee rekening moet worden gehouden en die met elke patiënt en zijn familie in alle openheid moeten worden besproken.

Veiligheid, voorlichting, uitwisseling, luisteren

In deze context lijkt het ons van belang erop te wijzen dat de veiligheid van de hemofiliepatiënten een absolute prioriteit is en blijft, ongeacht de ontwikkelingen die aan de gang of op komst zijn. Van kritiek belang is ook dat elke patiënt goede, objectieve en realistische informatie krijgt over de reële voordelen van een nieuwe behandeling. De hemofiliegemeenschap moet ook openstaan voor de diverse innovaties en veranderingen. Het conservatisme dat binnen de gemeenschap van hemofiliepatiënten niet zelden opgeld doet en dat vaak wortelt

in de drama's uit het verleden, moet plaatsmaken voor grote openheid. Meer dan ooit moet elke patiënt zijn ziekte en zijn behandeling kennen. Patiënten moeten hun huidige behandeling werkelijk kunnen leren beheren, en een nieuwe behandeling moet worden gestimuleerd. Het is ook van belang dat patiënten hun ervaringen met elkaar delen en erover getuigen. Ten slotte moet de gemeenschap van hemofiliepatiënten via nationale en wereldwijde verenigingen uiting kunnen geven aan haar wensen, eisen en rechten met het oog op een betere toekomst.