

Het werkingsmechanisme van recombinant factor VIIa (NovoSeven)

Ton Lisman

Chirurgisch Onderzoekslaboratorium, UMC Groningen

Behandeling van hemofilie A/B

- Suppletie FVIII/FIX
 - Remmende antistoffen?
 - 'Bypassing agents'
 - FEIBA
 - rFVIIa (NovoSeven)

Recombinant factor VIIa

- Ontwikkeld voor behandeling hemofilie met remmers
- Nu ook geregistreerd voor FVII deficiëntie, verworven hemofilie, ziekte van Glanzmann



Recombinant factor VIIa

- Enorme stijging van gebruik buiten de indicaties
 - Profylactisch
 - 'Rescue agent'
- Veel succesverhalen, maar weinig overtuigende data uit gerandomiseerde klinische studies

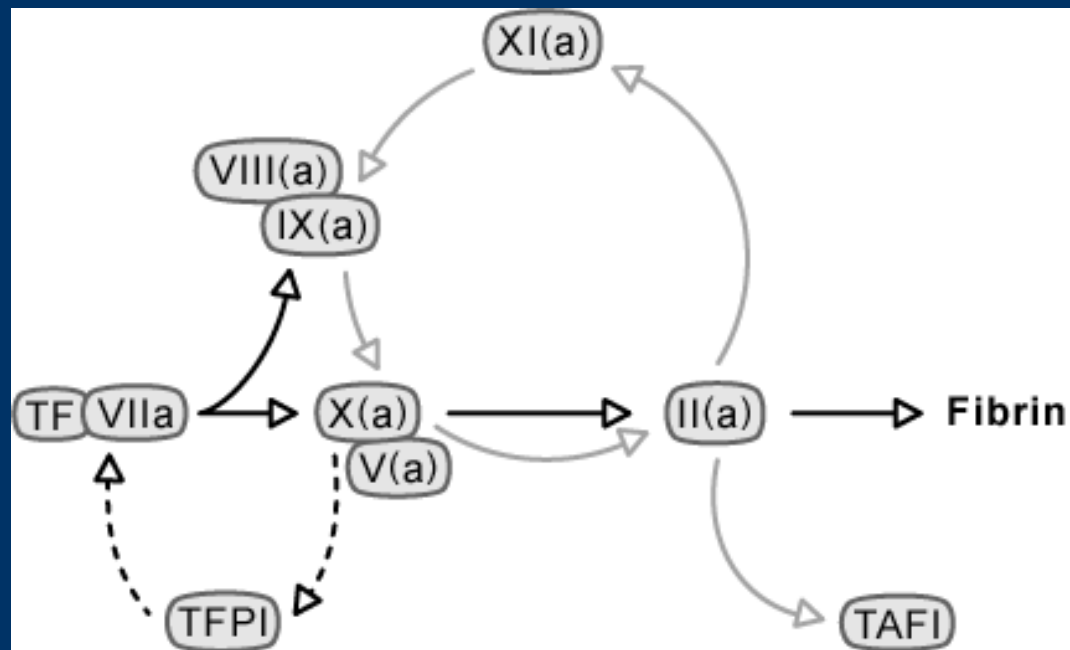


Werkingsmechanisme rFVIIa

- *Gelocaliseerde* versterking van trombinegeneratie op de plaats van vaatwandbeschadiging

De rol van tissue factor

- Factor VIIa is een zeer matig stollingsenzym
- Activiteit van FVIIa wordt enorm versterkt door binding aan TF



De rol van tissue factor

- Een klein deel van het circulerende FVII is al geactiveerd
- Na vaatwandbeschadiging vindt extra activatie van VII naar VIIa plaats
- Werkt rFVIIa simpelweg door versterking van de TF afhankelijke stollingsroute??

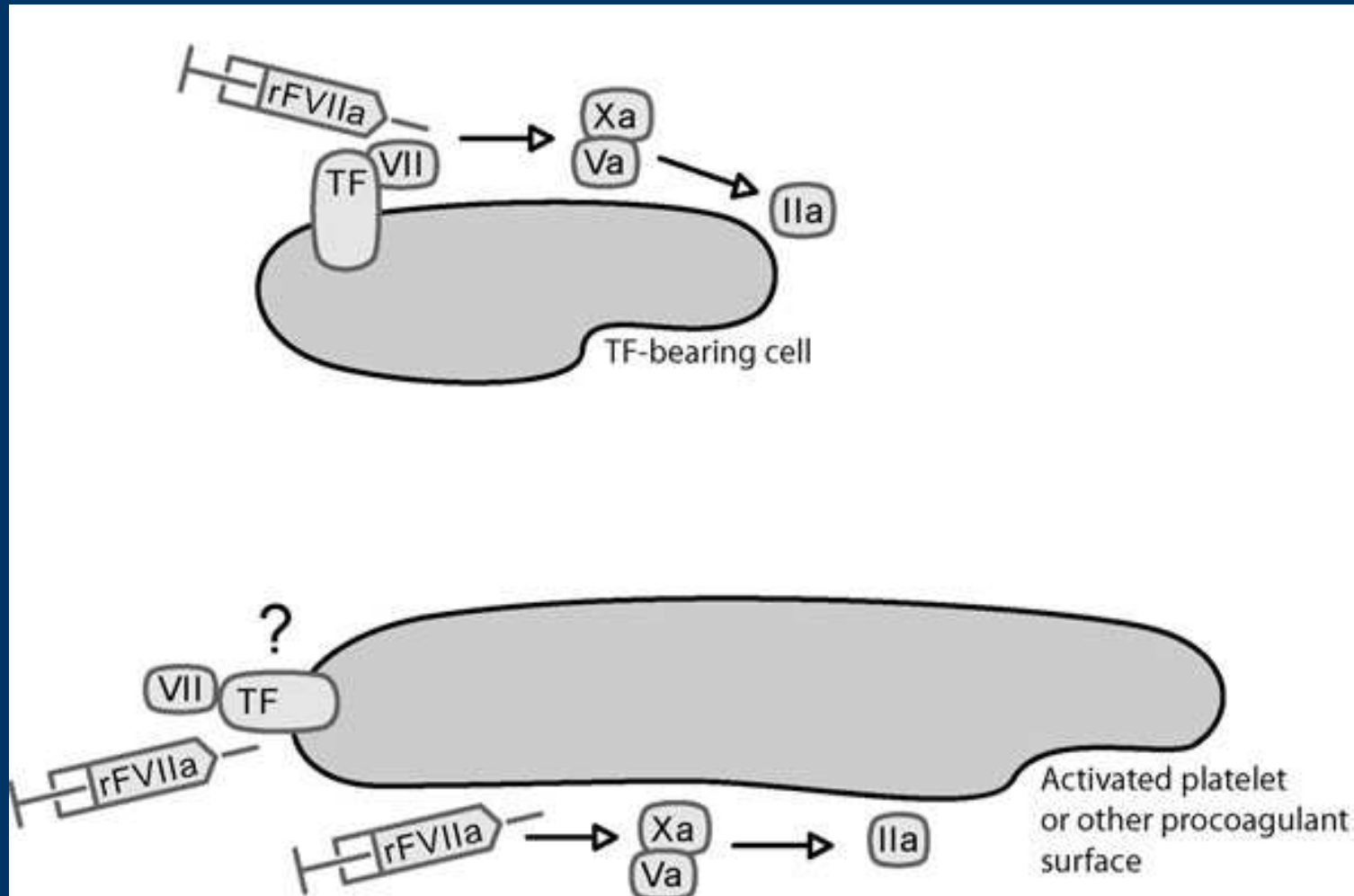
Werkingsmechanisme rFVIIa via TF ??

- Therapeutische doses rFVIIa (bij 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$) geeft plasmaconcentraties van 25-50 nM
- 'High dose' (270 $\mu\text{g}/\text{kg}$) lijkt klinisch effectiever en geeft plasmalevels van minstens 100 nM
- De K_d van VIIa binding aan TF is 0.5 nM
- Plasmalevels nodig voor effectieve hemostase VEEL hoger dan op grond van een TF afhankelijk mechanisme verwacht.....

Werkingsmechanisme rFVIIa niet via TF ??

- rFVIIa bindt direct aan een geactiveerd bloedplaatje
- K_d 90 nM
- Plaatjes-gebonden rFVIIa kan trombine genereren onafhankelijk van TF (maar doet dat inefficiënt wat de noodzaak voor hoge rFVIIa doses verklaart)

TF-afhankelijke vs. TF-onafhankelijke trombine vorming via rFVIIa



Hoe leidt meer trombine tot het stoppen van bloedingen?

- Bloedstelping gebeurt door het ontstaan van een stabiele hemostatische prop
 - Samenspel van plaatjes, fibrine aanmaak, fibrine afbraak
 - Welke rol speelt trombine in aanmaak van een stabiele hemostatische prop?

Versterking van trombine vorming door rFVIIa Mogelijke consequenties

- Versnelde fibrinevorming
- Veranderingen in fibrinestructuur
- Versnelde activatie van FXIII, TAFI
- Versnelde plaatjesactivatie

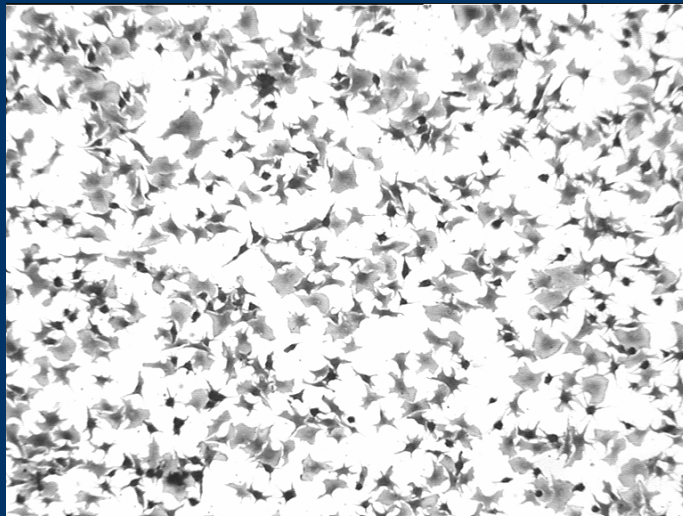
Prohemostatische eigenschappen van rFVIIa

- Versterking bloedplaatjesactivatie
- Procoagulant
- Antifibrinolytisch

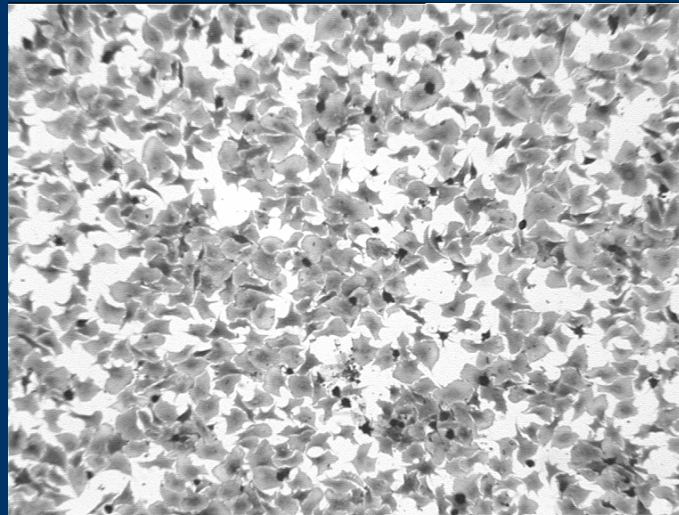
Prohemostatische eigenschappen van rFVIIa

- Versterking bloedplaatjesactivatie
- Procoagulant
- Antifibrinolytisch

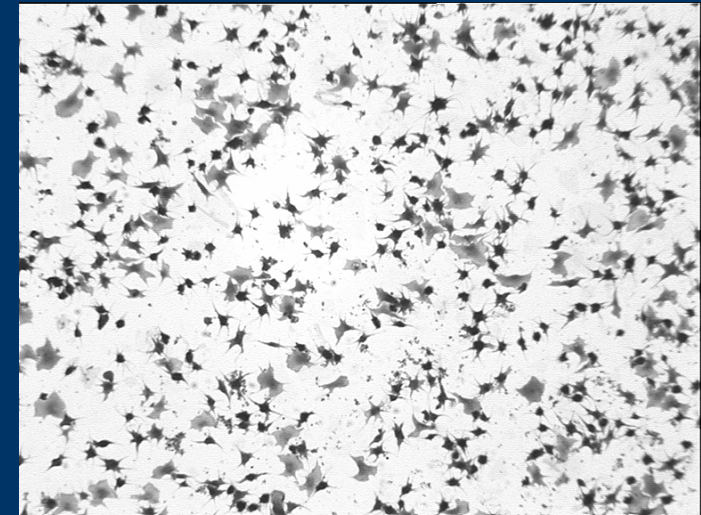
Versterking bloedplaatjesactivatie door rFVIIa



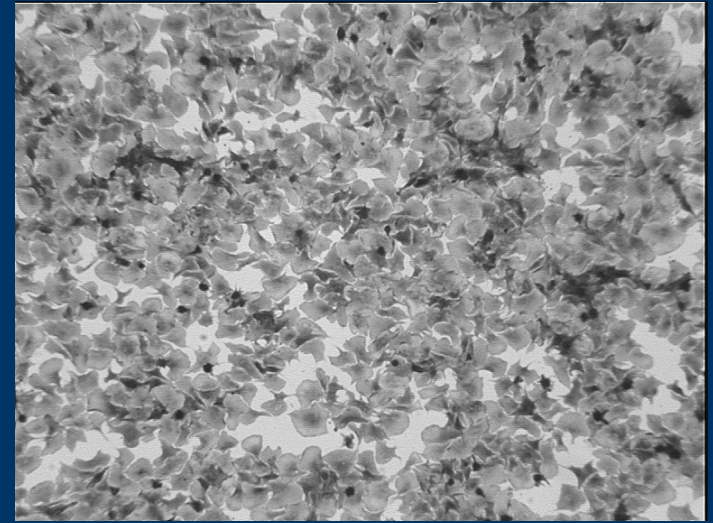
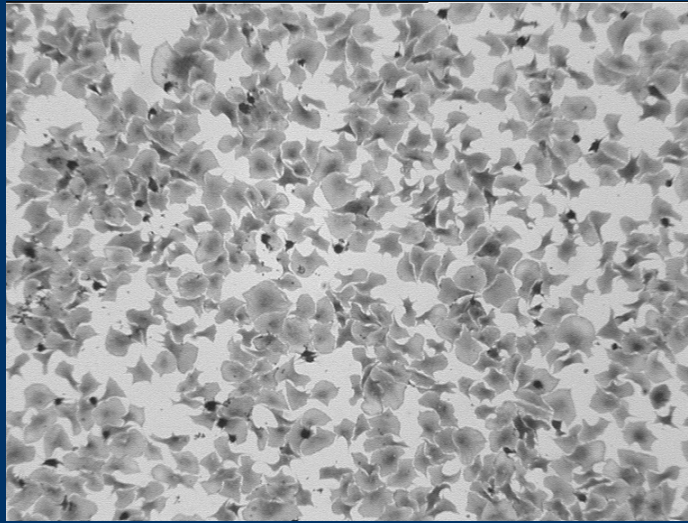
Control



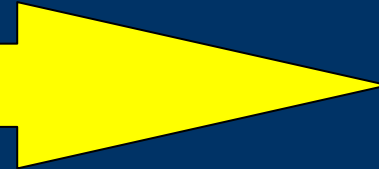
+ rFVIIa/FX/FII



+ rFVIIa/FX/FII/hirudin



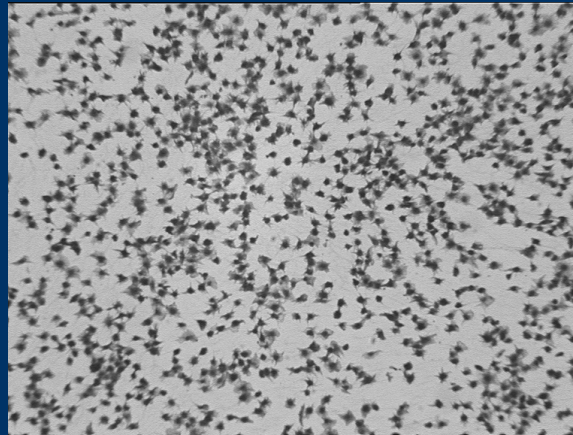
Increasing rFVIIa dose



rFVIIa versterkt ook depositie van dysfunctionele
bloedplaatjes (M. Glanzmann)



Control



+ rFVIIa/FX/FII

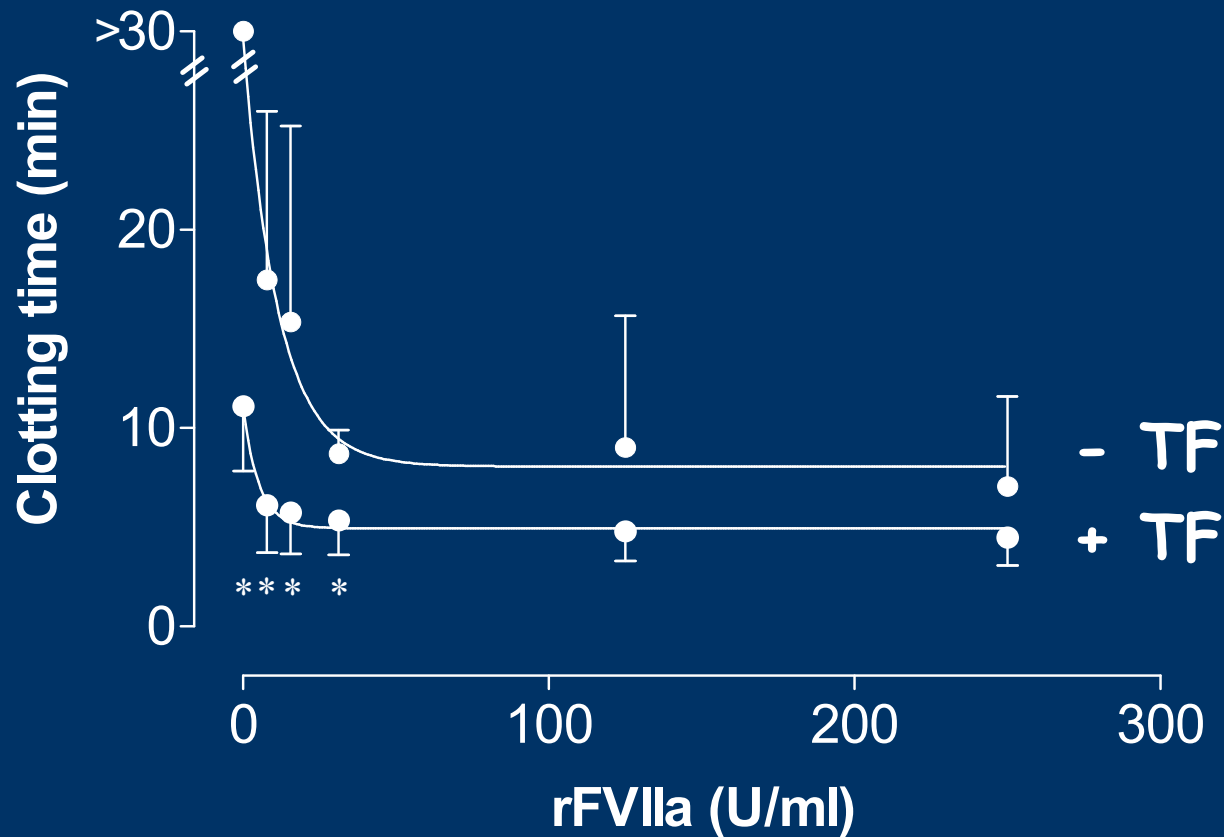


+ rFVIIa/FX/FII/hirudin

Prohemostatische eigenschappen van rFVIIa

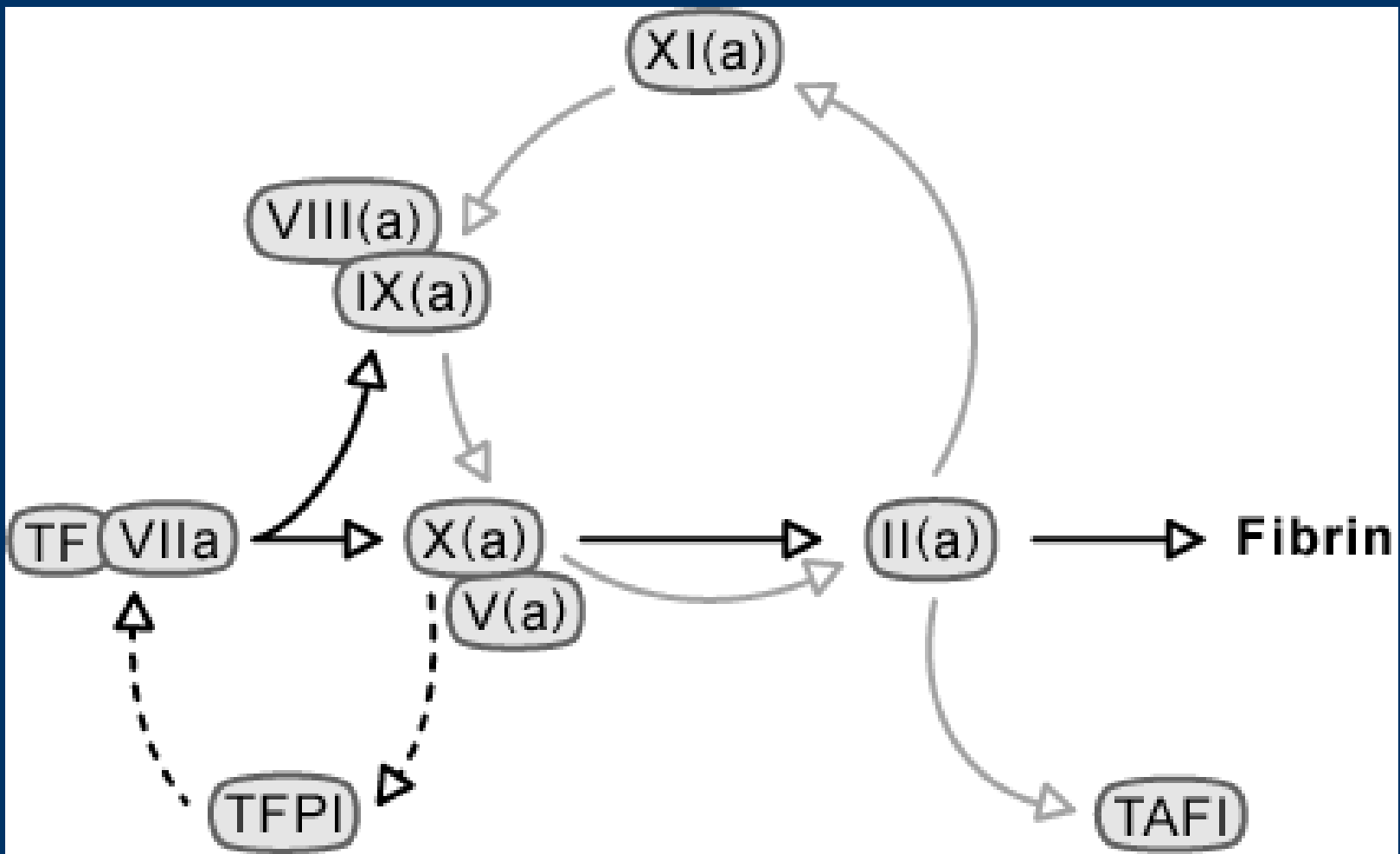
- Versterking bloedplaatjesactivatie
- Procoagulant
- Antifibrinolytisch

Versnelling van in vitro stolselvorming in aan- en afwezigheid van tissue factor



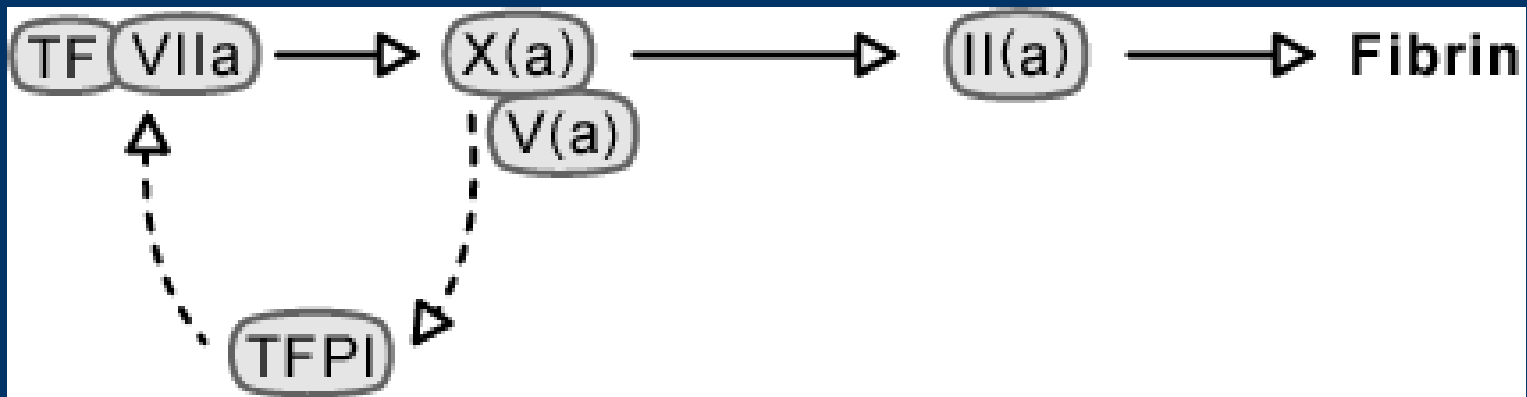
Prohemostatische eigenschappen van rFVIIa

- Versterking bloedplaatjesactivatie
- Procoagulant
- Antifibrinolytisch

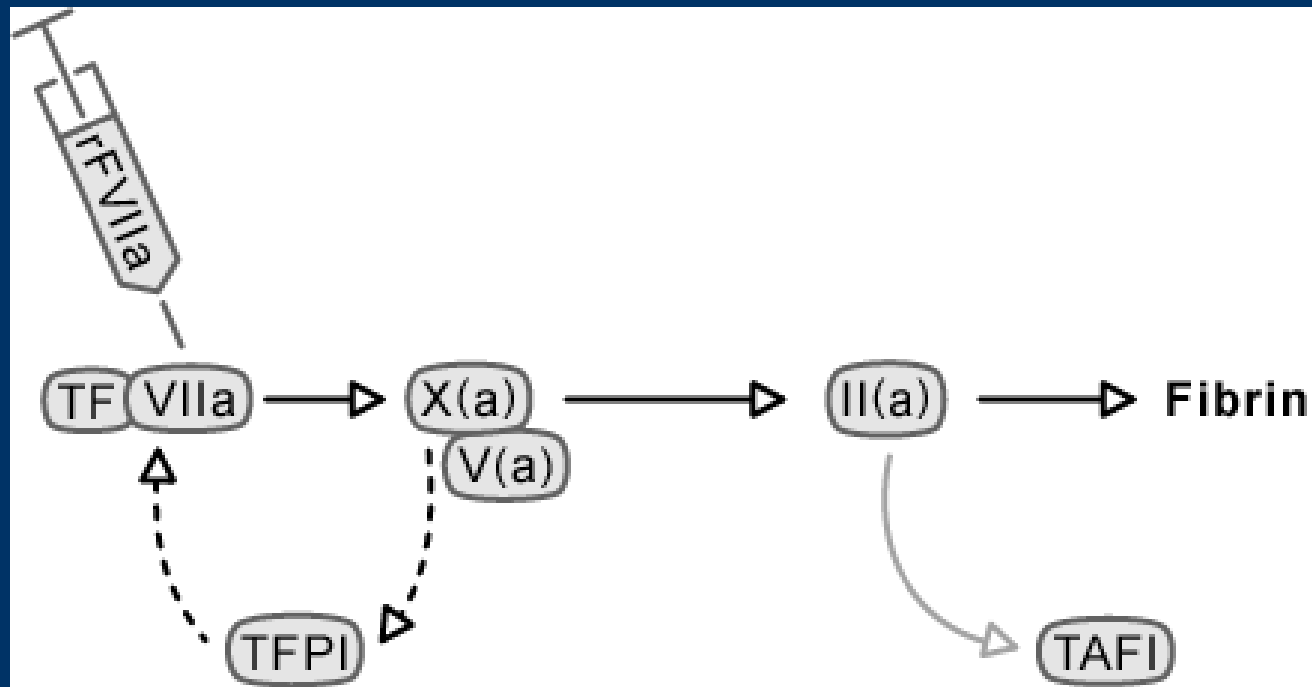


Stolling in ernstige hemofilie

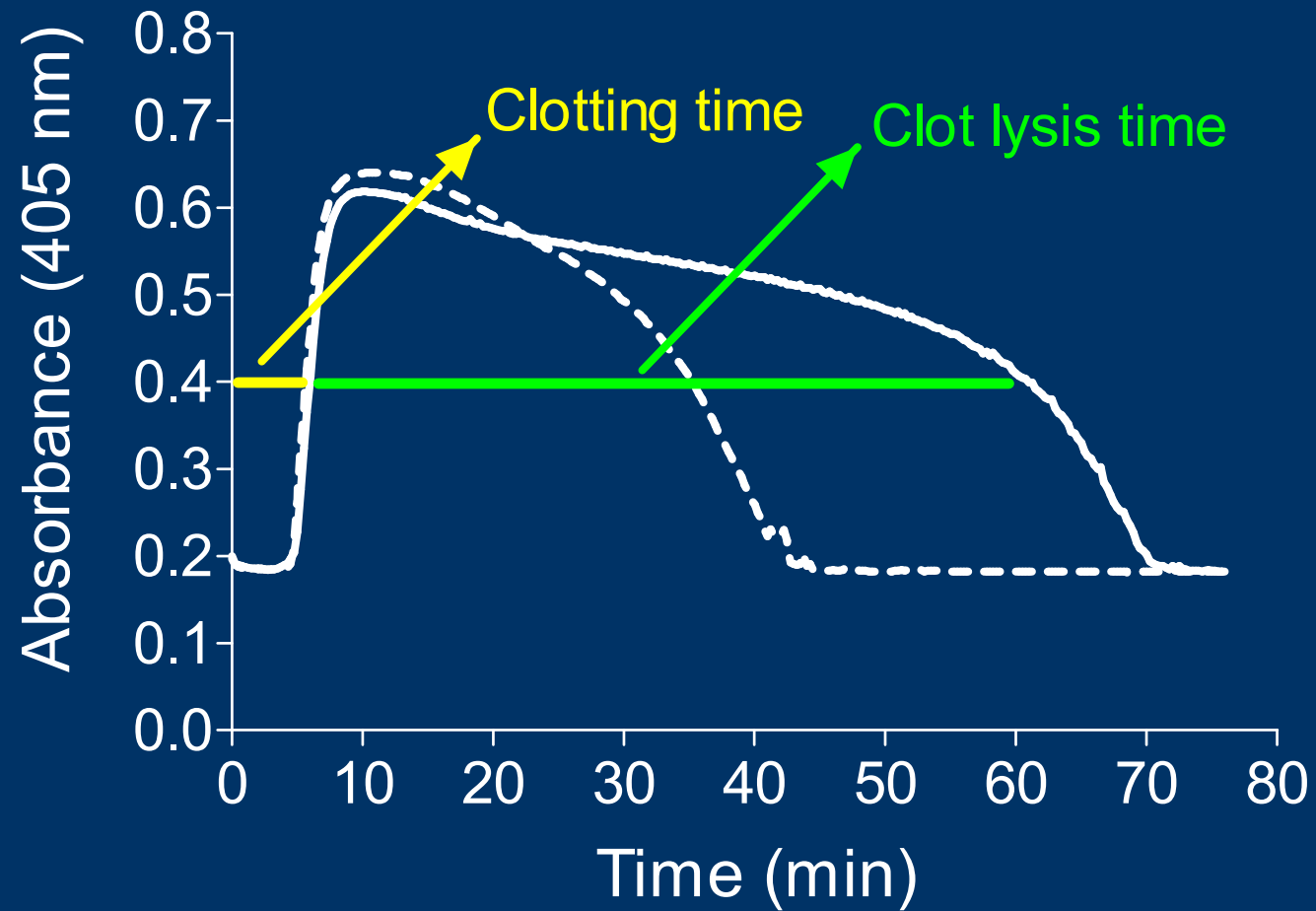
Geen activatie van TAFI door gebrek aan trombinevorming



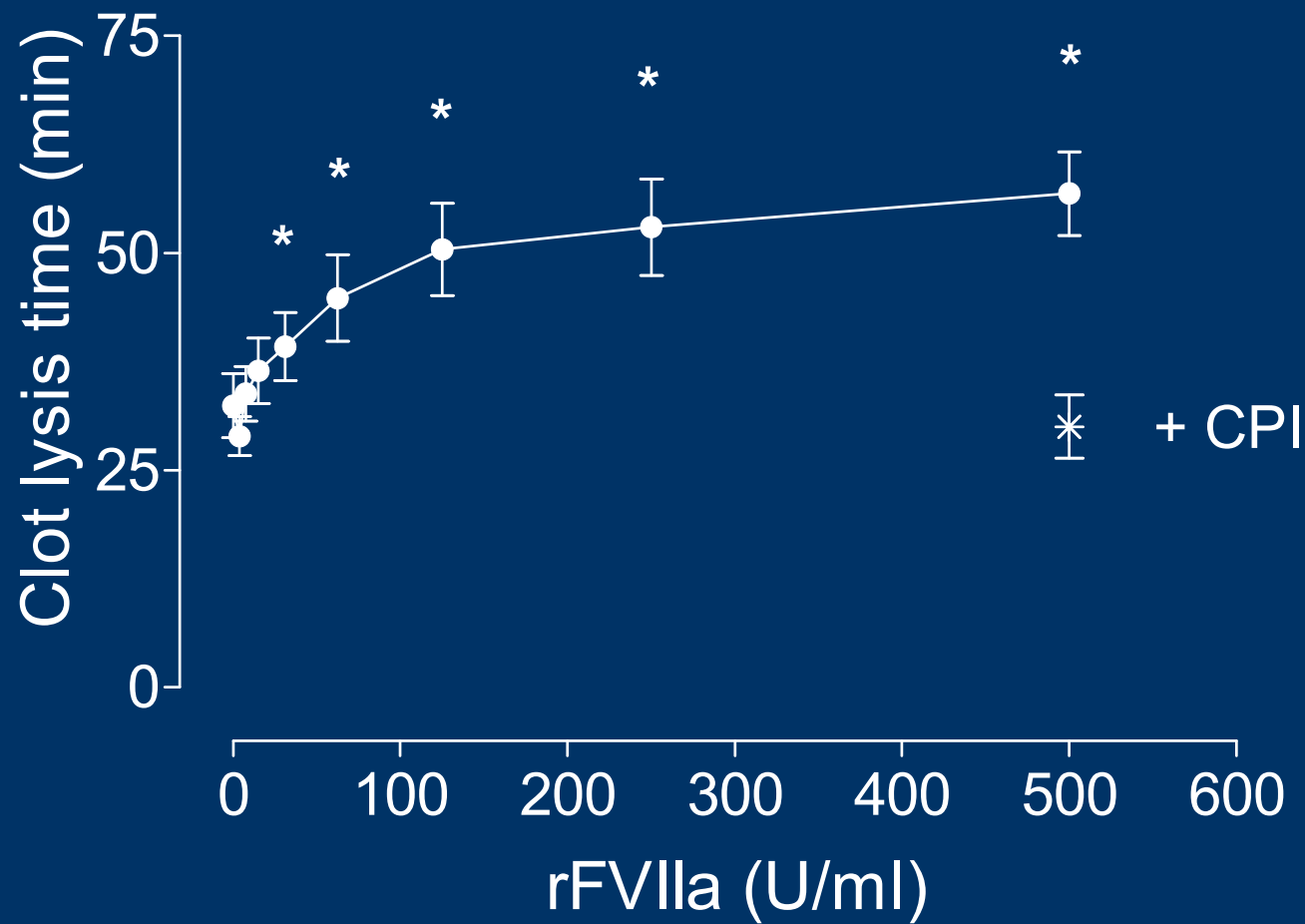
Hypothese



Clot lysis test in plasma



TAFI afhankelijke remming van de fibrinolyse door rFVIIa



Samenvattend:

Het mogelijke werkingsmechanisme van rFVIIa:

TF-afhankelijke en TF-onafhankelijke versterking van trombine vorming resulterend in:

- Sterkere plaatjesactivatie
- Snellere stolselvorming
- Bescherming tegen stolselafbraak

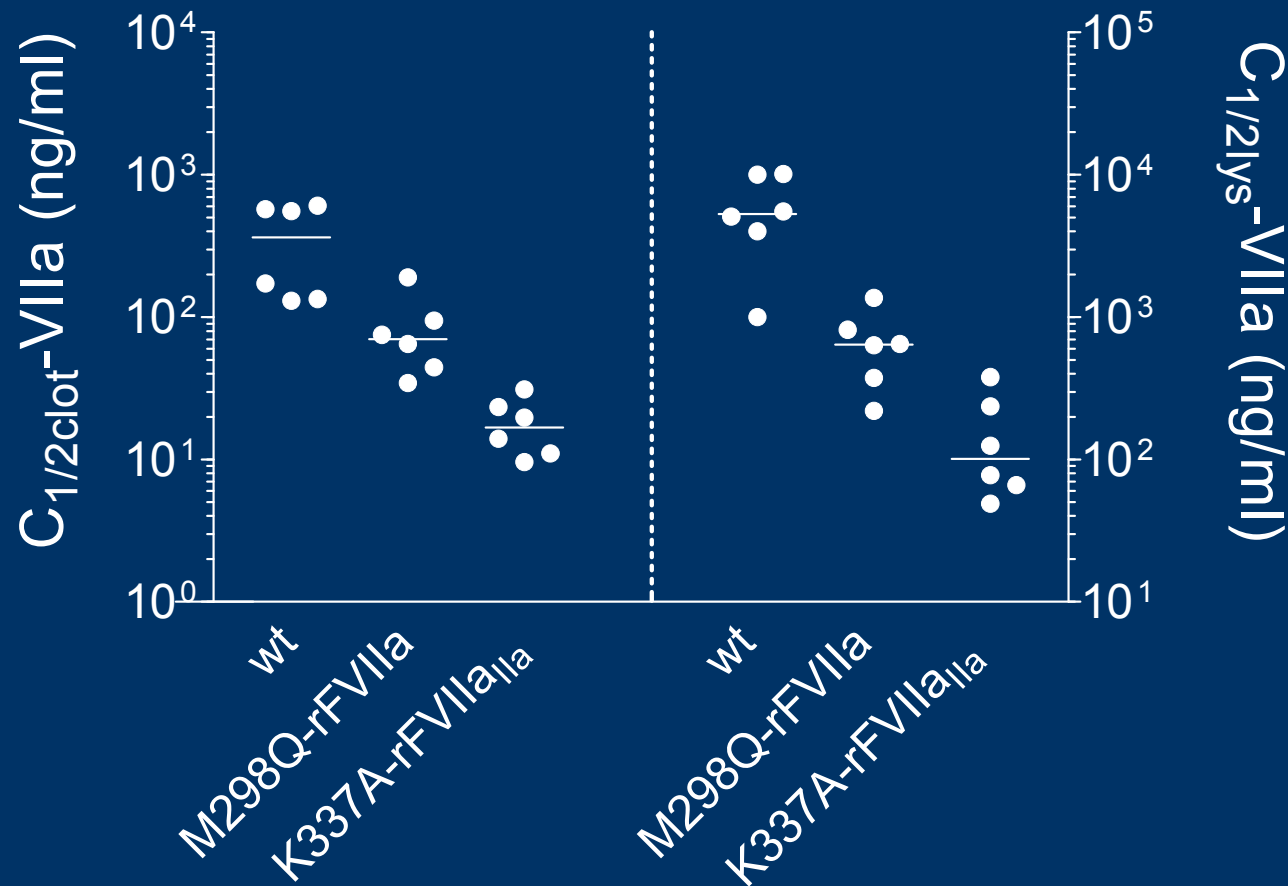
Nieuwe ontwikkelingen

Genetisch of chemisch gemodificeerde rFVIIa varianten

- 1) Varianten met verhoogde TF-onafhankelijke activiteit
- 2) Varianten met een verlengde halfwaardetijd

rFVIIa varianten met verhoogde intrinsieke activiteit

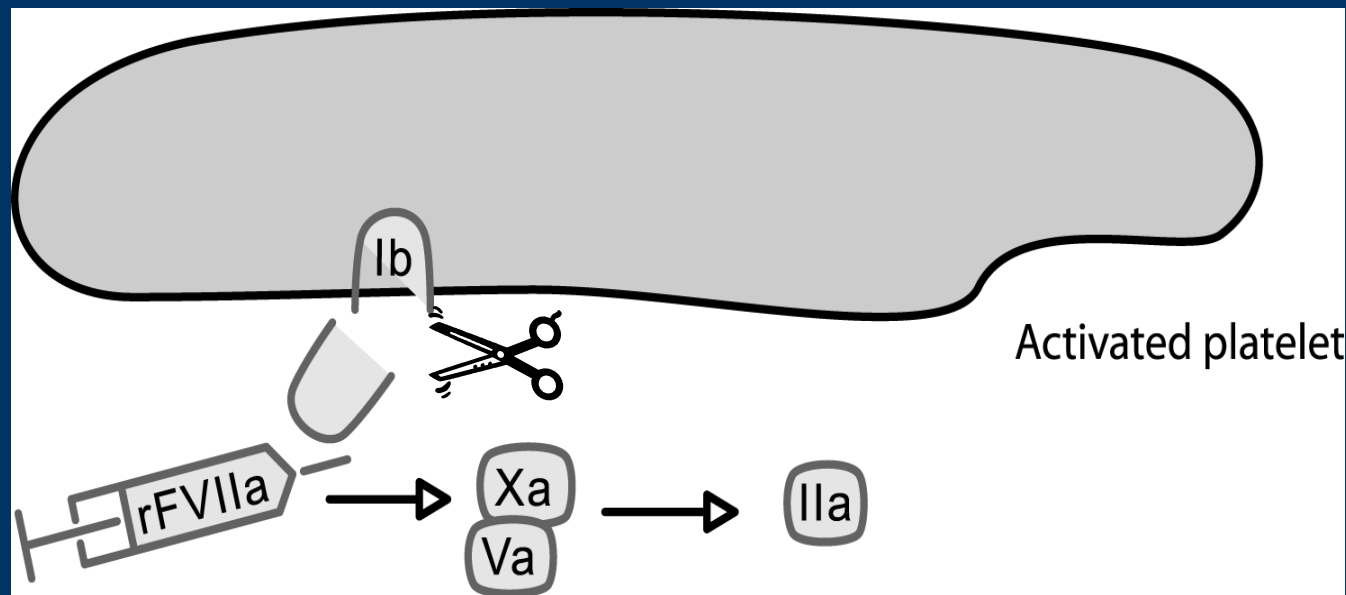
Lagere concentraties nodig voor eenzelfde procoagulante en antifibrinolytische activiteit



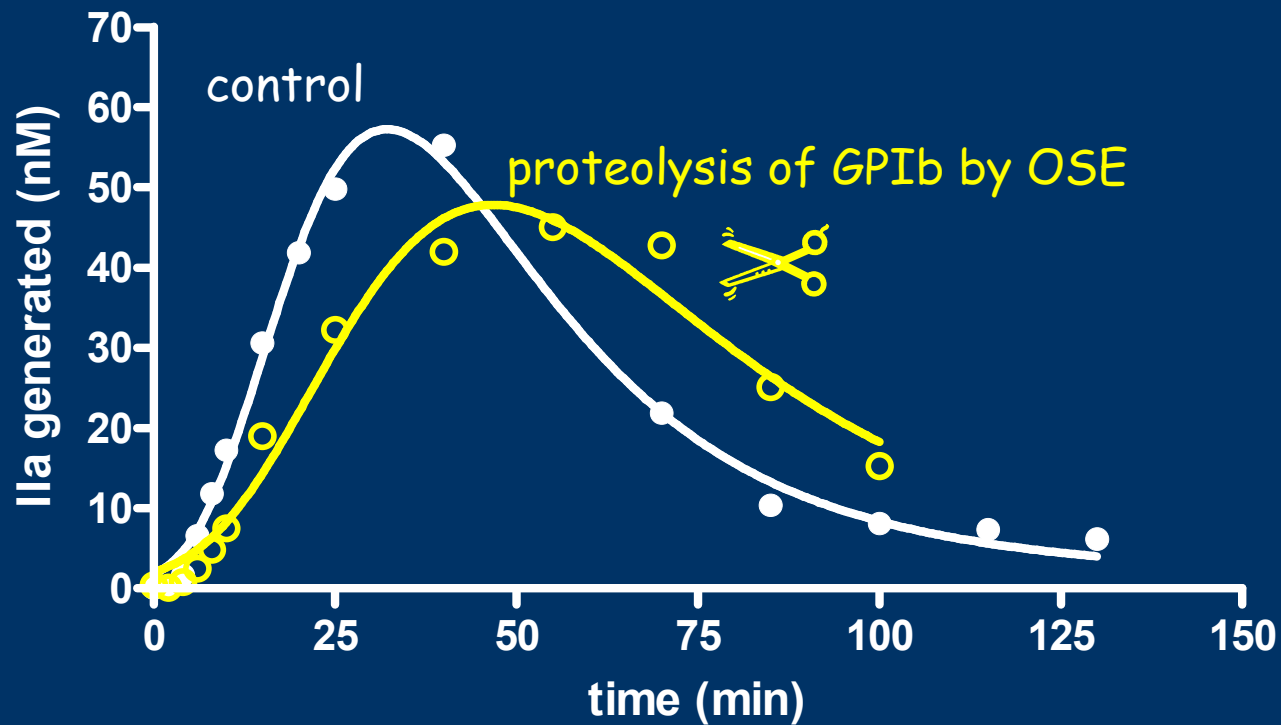
Nieuwe inzichten in TF-onafhankelijke werking van rFVIIa

- Directe binding van rFVIIa aan plaatjes afhankelijk van het negatief geladen lipiden oppervlak
- Hypothese: deze binding wordt ondersteunt door een receptor op het plaatje

Het GPIb/IX/V complex is een receptor voor rFVIIa
Relevant voor werkingsmechanisme?



Het GPIb/IX/V complex ondersteunt TF-onafhankelijke trombinevorming door rFVIIa



Met dank aan

Prof. Dr. Philip G. de Groot
Cees Weeterings
Jelle Adelmeijer

