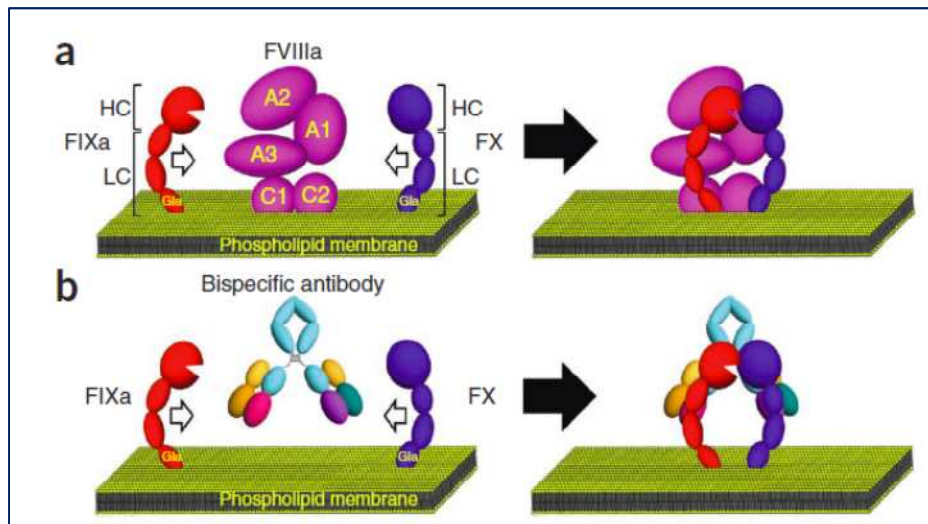


## Bi-spezifischer Antikörper ACE910 von Chugai/Roche

Es wurde ein Antikörper (AK) entwickelt, der eine Verbindung zwischen dem aktivierten F IX und dem F X eingetht. Normalerweise bildet hier der natürliche F VIII – nachdem er zu F VIIIa aktiviert wurde – die Verbindungsbrücke zwischen F IXa und F X.



Kitazawa T et al. *Nat Med* 2012; 18 (10): 1570-1576.

ACE910 wird rekombinant in HEK297 produziert und soll zur Behandlung von Hämophilie A und Inhibitorpatienten zugelassen werden.

Dieser AK kann subkutan (s.c.) gespritzt werden, ähnlich wie Insulin bei Diabetikern. Die HWZ ist mit bis max. 4 Wochen ausgesprochen lang, und somit wurde in der Studie nur einmal die Woche der AK s.c. gespritzt. *Wahrscheinlich sind noch größere Spritzintervalle möglich.*

18 Patienten nahmen an der Phase 1 Studie teil. 11 Patienten hatten einen Hemmkörper, 7 Patienten „nur“ eine Hämophilie.

Die Patienten wurden in 3 Gruppen à 6 Personen eingeteilt und erhielten dieses neue Medikament in unterschiedlichen Dosierungen (0,3; 1,0 und 3,0 mg/kg).

Die Dauer der vorgestellten Studie betrug lediglich 3 Monate. *Es überraschte mich, dass noch keine Daten bei längerer Anwendung vorgestellt wurden, da diese für zwei Arme der Studie zwischenzeitlich vorliegen müssten.*

Im Falle einer Blutung war die Gabe von F VIII bzw. eines BYPASS-Medikaments wie F VIIa vorgesehen.

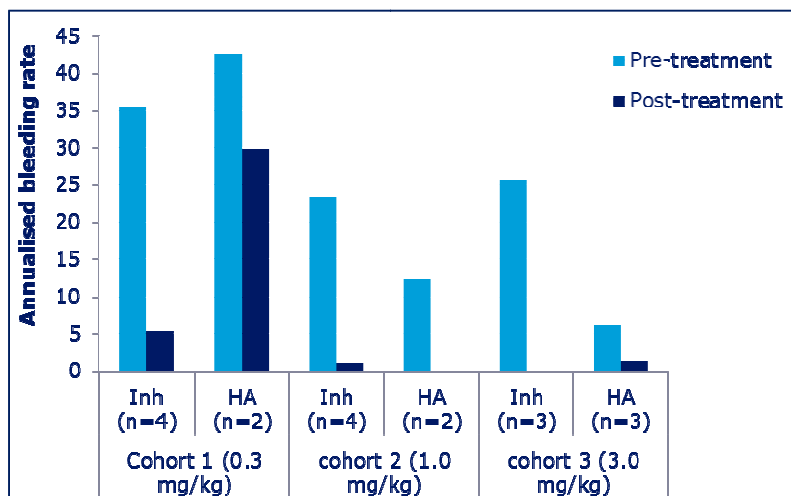
Die beschriebenen Nebenwirkungen (NW) während der Studie waren von geringem oder mäßigem Ausmaß, wobei sie wahrscheinlich nicht auf den AK zurückgeführt werden konnten (z.B. Bronchitis, Kopfschmerz).

Ein Patient brach die Studie ab, da er ein Erythem (starke Hautrötung) nach Gabe des AK um die Einstichstelle entwickelte.

Während der Studie gab es keine klinisch relevanten Auffälligkeiten des Gerinnungssystems, keine Thrombosen und keine Antikörperentwicklung gegen den zugeführten AK.

In allen Gruppen sank die Blutungsfrequenz deutlich. In den beiden Gruppen mit der stärkeren Dosierung trat auch bei Hemmkörper-Patienten keine Blutung auf.

Die jährliche mittlere Blutungsrate (Annualised Bleeding Rate, ABR) lag nach 12 Wochen bei 13,5, 0,7 und 0,7 in den Kohorten mit 0,3, 1,0 und 3,0 mg/kg im Vergleich zu 37,9, 19,6 und 15,9 vor der Behandlung. Gelenkblutungen wurden mit der höchsten Dosierung komplett kontrolliert (siehe Abb.). Roche hat den Start der Phase-3-Studie für H1 2015 angekündigt.



Kitazawa T et al. *Nat Med* 2012; 18 (10): 1570-1576.

## **Der Comic unter den Gerinnungsfaktoren *super Fa Va***

*Bei „super“ musste ich an Superman denken...*

Da bei Patienten mit Hemmkörpern in 10% der Fälle – eine Studie spricht von 30 % – keine befriedigenden Ergebnisse im Blutungsfall durch Gabe von Bypass-Medikamenten erzielt werden, wurde hier versucht, durch zusätzliche Gabe eines modifizierten FaV – *super Fa V* genannt – den Therapieerfolg zu verbessern.

Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe des *super F Va*

1. Die Gerinnungsparameter im Plasma mit Inhibitoren sich verbesserten.
2. *Super F Va* Blutungen bei hämophilen Mäusen mit erworbenen Hemmkörpern sowie bei erworbener Hämophilie zum Stillstand brachte,
3. und die Kombination von *F Va* und *F VIIa* Synergien *in vitro* und zusätzliche positive Effekte in Blutungsmodellen *in vivo* aufwies.

Die Zukunft wird zeigen, ob *Supermann* wirklich einen Vorteil in der Behandlung für Patienten mit Hämophilie und Hemmkörpern sowie erworbener Hämophilie erbringt.

### **Antithrombin 3, ALN-AT3 von Alnylam**

Hier wird versucht, subkutan ein RNA-Therapeutikum zu applizieren und somit die anti-thrombotische Wirkung zu beeinflussen. *RNA ist ein Grundbestandteil des Erbgutes.*

Antithrombin ist ein natürliches Antikoagulans, das F Xa und F II (Thrombin) inaktiviert.

ALN-AT3 ist ein synthetisches RNA-Therapeutikum, das bei s.c. Injektion die Antithrombin (AT)-mRNA-Produktion in der Leber unterdrückt. Die Reduktion des AT-Levels hat das Potential, die Thrombininhibition zu reduzieren und somit die Hämostase bei Hämophilen zu verbessern, d. h. die Produktion von körpereigenem Thrombin wird erhöht.

Die Ergebnisse bei Mäusen mit Hämophilie waren gut. Administration von 1x 1 oder 30 mg/kg ALN-AT3 10 Tage vor Verletzung zeigte dosisabhängige Akkumulation von Plättchen und Fibrin an der Verletzungsstelle sowie Bildung eines stabilen Thrombinclots. Überhöhte ALN-AT3 Gaben (Dosen bis zu 500 mg/kg und 95% Reduktion in AT) wurden gut toleriert in Hämophilie A- und B-Mäusen, ohne Hinweis auf Thrombosen.

Im Januar 2014 wurde eine Phase 1/2 Studie mit 42 Probanden, davon 18 Hämophiliepatienten, gestartet. Bei der Studie mit Menschen ging es darum festzustellen, welche NW auftreten. Präsentiert wurden die Ergebnisse zur Sicherheit und zum Wirkpotential von AT3 von 3 Patienten des 1. Dosierungsintervalls (15 mg/kg) und von 1 Patienten des 2. Dosierungsintervalls (45 mg/kg). Die Administration erfolgte subkutan 1mal pro Woche über 30 Tage.

Die NW waren milder Form und mit Ausnahme 1 Myalgia nicht mit der ALN AT3 Administration korreliert. Bei niedriger Dosierung zeigte sich ein mittleres Wirkpotential ("AT3 Knock-down") von 25% über die 30 Tage und bei der höheren Dosierung eins von 57%.

### **TAFI, Thrombin Activatable Fibrinolyses Inhibitor von Scripps & UCSD**

Hierdurch soll die Fibrinolyse (= Auflösung des Gerinnungscoagels) verzögert werden und auf diesem Wege im Blutungsfalle indirekt die Auswirkung der Hämophilie / Gerinnungsstörung gelindert werden.

Ein TAFI Mutant (stTAFI) mit verlängerter T1/2 im Vergleich zum Wildtyp (wtTAFI) (19 h vs. 8 min) wurde getestet. stTAFI konnte die Clot Lysis Time (CLT) in F VIII und F IX defizientem Plasma von Mäusen bei viel niedrigerem Konzentrationen als der wtTAFI normalisieren. Im Plasma von drei Hämophiliepatienten mit Hemmkörpern war die Normalisierung der CLT ebenso wesentlich effizienter.

*Werner Kalnins*