

Farmakokinetika jako nástroj k optimalizaci léčby osob s hemofilií

Blatný J¹, Zapletal O¹, Kohlerová S¹, Fiamoli V¹, Jelínková M¹, Ovesná P²

¹Oddělení dětské hematologie, FN Brno, LF MU Brno,

²Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

Transfuzní Hematol. dnes, 20, 2014, No. 4, p. 103-106

SOUHRN

Profylaxe je zlatým standardem léčby těžké formy hemofilie. Profylaktická, stejně jako „on-demand“ léčba je po výtce vedena a dávkována pouze na základě hmotnosti pacienta. Existuje však významná interindividuální variabilita mezi jednotlivými osobami s hemofilií a identická léčba tak může vést k významně odlišným výsledkům. S pomocí farmakokinetiky lze léčbu optimalizovat pro každého jednotlivce a zvýšit tak nejen její efektivitu, ale dosáhnout i optimalizace vynakládaných finančních prostředků. Autoři shrnují vlastní i literární zkušenosti s léčbou hemofilie na základě farmakokinetiky a vyzdvihují výhody takové léčby pro pacienty, zdravotníky i plátce zdravotní péče.

KLÍČOVÁ SLOVA

hemofilie, koncentrát faktoru, farmakokinetika

SUMMARY

Blatný J, Zapletal O, Kohlerová S, Fiamoli V, Jelínková M, Ovesná P

Pharmacokinetics as a tool for optimising the treatment of patients with haemophilia

Prophylaxis is the gold standard of care for persons with severe haemophilia. Prophylactic as well as „on-demand“ treatment is often guided only by the patient's body weight. There is, however, significant inter-individual variability in factor concentrate clearance as well as in response to treatment between different persons with haemophilia (PWH) and thus the same treatment may lead to significantly different clinical outcomes. With the help of pharmacokinetics, such treatment can be optimized for every individual. PK also has the potential to increase the cost-effectivity of haemophilia treatment. The authors summarized their own experience as well as the literature available on PK-guided treatment in haemophilia and stress the benefits of PK guided therapy for patients, health-care providers and health-care payers.

KEY WORDS

haemophilia, factor concentrate, pharmacokinetics

ÚVOD

Profylaxe je zlatým standardem léčby osob s těžkou formou hemofilie (PWH – Persons with haemophilia), zejména v dětském věku. V posledních letech však i u nás roste počet dospělých s hemofilií, kteří využívají výhody profylaktické léčby. Ti, u nichž není profylaxe indikována či není možno ji z jakéhokoli důvodu poskytovat, jsou léčeni pouze při krvácení (léčba „on-demand“). Od konce 60. let, kdy byla profylaxe

poprvé zavedena do klinické praxe (1), až do současnosti je nejčastěji používáno dávkování vycházející pouze z hmotnosti léčeného. I když za uplynulých více než 40 let tento přístup přinesl obrovské změny v léčbě hemofilie, zdá se, že strategie uniformního dávkování podle hmotnosti má své limity, na které v současnosti při snaze o další zkvalitnění péče začínáme narážet.

Standardní dávkování totiž nezohledňuje fakt, že efekt léčby (tedy doba, po kterou je v krvi nemocného

hladina faktoru vyšší než kritická hodnota) je významně odlišný u jednotlivých PWH. Významná interindividuální variabilita daná rozdíly v poločas podávaného koncentrátu faktoru resp. v jeho metabolismu („clearance“) je patrná jak u osob s hemofilií B (deficit FIX), tak především u osob s hemofilií A (deficit FVIII). Podle literárních údajů se může poločas koncentrátu podaného léčebně osobě s hemofilií A (tedy doba, za kterou klesne hladina FVIII v krvi pacienta na polovinu) pohybovat od 7 do 20 h (2), nebo dokonce od 6 do 28,8 h (3). Tyto rozdíly jsou dány především hladinou von Willebrandova faktoru (vWF), ale působí zde i jiné činitele, například věk (4).

Rozdíly jsou tedy větší než 200 % a je zcela zjevné, že dávkování pouze podle hmotnosti pacienta může vést k významně odlišným výsledkům u jednotlivých PWH. Když totiž přeneseme výše uvedené číselné údaje do praktické každodenní léčby, znamená to, že doba, po kterou se po podání identické dávky FVIII (např. 30 IU/kg) hladina faktoru udržuje nad 1 %, se může u jednotlivých PWH lišit až o 2,5 dne (5)! Pro hemofiliu B jsou sice rozdíly vyjádřené procentuálně patrně méně signifikantní, ale s ohledem na významně delší přirozený poločas FIX je i zde interindividuální variabilita velmi významná. Z výše uvedeného jednoznačně plyne, že při užití dávkování zohledňujícího pouze hmotnost je část osob léčena nadměrně a část osob je léčena nedostatečně. V obou případech dochází k neefektivnímu využití léku (a tím i finančních zdrojů), neboť v prvním případě jsou zdroje vynakládány zbytečně a ve druhém případě neúčelně (nízké dávkování vede k vyššímu počtu krvácení, které následně nejen zhoršuje zdravotní stav a kvalitu života PWH, ale vynutí si i další prostředky na léčbu takových krvácení). I když se to týká především léčby profylaktické, má interindividuální variabilita význam i pro léčbu „on demand“. Jakým způsobem tedy zohlednit tyto signifikantní rozdíly mezi jednotlivci? Odpovědí je dle názoru autorů individualizovaná („na míru šitá“) léčba na základě farmakokinetiky.

Díky vyšetření farmakokinetiky lze u každého jednotlivce stanovit poločas léku/koncentrátu faktoru, kterým je léčen (T_{1/2}), výši maximální hladiny, které dosáhneme podáním dané léčebné dávky („peak“), odpověď konkrétní osoby na léčbu (IVR – „in vivo recovery“) a z farmakokinetické křivky lze odečíst i dobu, za kterou klesne hladina faktoru v krvi pacienta pod určitou mez. Z praktického pohledu je vhodné se zaměřit kromě T_{1/2} a IVR i na dobu, kdy hladina klesne na 12 %, neboť v době, kdy je hladina FVIII nad 12 %, v podstatě nedochází k žádným klinicky významným kloubním krvácením (6), případně pod 1 %, kdy PWH již léčbou není chráněna vůbec. Všechny tyto parametry se liší

Exemplář formuláře (FIX)

Jméno vyšetřovaného pacienta: _____

Datumní údaj: _____

• Úroveň hladiny proteinu při vyšetření PK: _____ IU/kg

• Maximální hladina faktoru v rámci PK: _____ IU

• Reakce: _____ h

• Poločas faktoru: _____ h

• Vyšetření reaktivity u poločas podávání odpovídá dané: _____

• Reaktivita: _____ IU/kg/dobu k poločas hladiny faktoru

• při 12 %: _____ h

• při 6 %: _____ h

• při 1 %: _____ h

Děkuje za sdělení výše uvedených výsledků k analýze: ANO/NE

Podpis: ANO, pokud byla analýza prováděna

Podání a vyšetření

Přijímá: _____

Podává: _____

Výšší hladina faktoru podléhá analýze PK pro individuální dávkování (při užívání léku / léčby) s cílem optimalizace léčby. Hladina faktoru klesá s určitou rychlostí (poločas) a její podání odpovídá dané poločas hladiny, což je také důležité při léčbě.

Hladina reaktivity k FIX je důležitým parametrem k vyšetření PK před každou léčbou. Pro každou léčbu je důležité mít vždy k dispozici reaktivitu k FIX, která odpovídá dané poločas hladiny faktoru. Při podání faktoru pod 1 % se reaktivita k FIX mění a její podání je důležité pro udržení hladiny faktoru v krvi pacienta.

Při podání faktoru pod 1 % se reaktivita k FIX mění a její podání je důležité pro udržení hladiny faktoru v krvi pacienta.

Obr. 1 Výstup vyšetření farmakokinetiky pro pacienta.

nejen pro jednotlivé PWH, ale mohou se lišit i pro jednotlivé koncentráty koagulačních faktorů. Jak lze tedy výstup farmakokinetické analýzy (PK) využít v praxi:

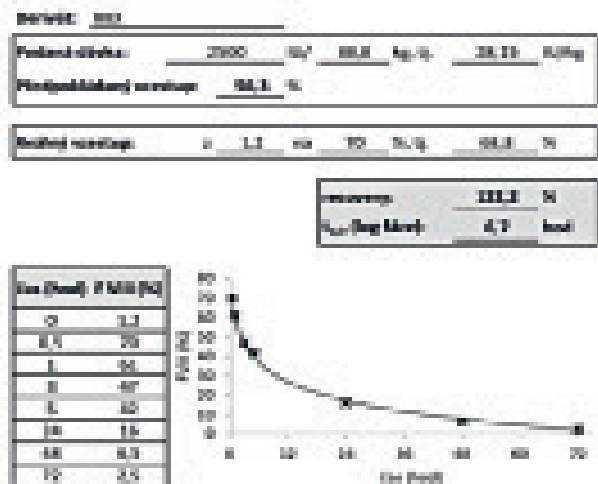
1. PK poskytne detailní a pro daného jedince specifické informace o efektu léčby.
2. Na základě PK lze dle potřeby upravit léčbu (její interval, dávkování, případně i výběr koncentrátu).
3. Léčená osoba může, se znalostí PK, přizpůsobit své aktivity poskytované léčbě a maximalizovat tak její efekt (např. prováděním rizikových aktivit pouze v době, kdy je ochrana podaným lékem maximální).
4. **Kombinací výše uvedeného (tedy sladěním ideálního dávkovacího režimu a aktivit léčené osoby) lze s pomocí PK dosáhnout optimalizace nákladů („cost-effectivity“) na léčbu každé PWH.**

Vyšetření PK není nikterak náročné. Existují např. doporučení ISTH (International Society for Thrombosis and Haemostasis) jak pro PK u osob s hemofilií A, tak s hemofilií B. Pro příklad uveďme doporučení pro vyšetření PK u osob s hemofilií A, jimiž se řídí pracoviště autorů. Odběry hladiny FVIII jsou provedeny po minimálně 48 h (ideálně 72 h, je-li to možné) bez léčby FVIII. Tím eliminujeme přítomnost faktoru kolujícího

v krvi pacienta po jeho předchozím podání. Pak je podána dávka FVIII (ideálně dávka identická s tou, která je podávána při profylaxi a/nebo léčbě krvácení – výsledky PK pak odpovídají reálné každodenní situaci a jsou optimálně použitelné pro danou osobu při dané léčebné strategii). Následně jsou odběry prováděny v těchto intervalech: 30 min., 1 hod., 3 hod., 6 hod., 12 hod., 24 hod., 48 hod. (případně i 72 hod.). U dětí mladších 6 let se počet odběrů většinou redukuje na pět. Z uvedeného jasně vyplývá, že i když lze PK vyšetření provést za hospitalizace (zejména menší děti a/nebo osoby žijící ve větší vzdálenosti od centra provádějícího vyšetření), lze vše stejně dobře zajistit i formou ambulantní a/nebo stacionární péče s minimem zameškaných hodin z práce/školy. Ty se v podstatě omezí pouze na jeden den (pouze první den je prováděn více než 1 odběr za 24 h). Parametry PK lze však zjistit i u osob, které nechtějí a/nebo nemohou kompletní PK vyšetření podstoupit. S použitím populačních farmakokinetických modelů založených na Bayesiánské statistické metodě, lze s pomocí 1 až 2 odběrů s velkou přesností určit základní PK parametry u každého jedince s hemofilií (4, 7).

Jak tedy užít PK v klinické praxi? Pro ilustraci níže uvádíme postupy a doporučení, která jsou standardně zavedena na oddělení dětské hematologie FN Brno:

1. Vyšetření PK je nabídnuto všem dětem s těžkou formou hemofilie A/B, které absolvovaly již minimálně 50 ED („exposure days“). V případě souhlasu rodiny je možno jej opakovat každé 2 roky (PK se s věkem může měnit).
2. V případě žádosti o vyšetření PK u dítěte s jinou než těžkou formou choroby je toto rovněž zvaženo a podle možností se mu snažíme vyhovět.



Obr. 2 Výstup vyšetření farmakokinetiky pro lékaře.

3. Vyšetření PK je vždy provedeno při přechodu na jiný derivát, ať už je příčina této změny jakákoli. Důvodem je snaha o prokázání „non-inferiority“ při přechodu na jinou léčbu, tedy snaha maximálně ochránit pacienta.
4. PK spolu s vyšetřením inhibitoru provádíme i mimo výše uvedená doporučení v případě, že dochází ke zhoršení efektu stávající léčby. PK rovněž používáme na monitorování efektu imunotoleranční léčby (ITT – „immune tolerance treatment“)

Výstupem PK vyšetření pro klinika je křivka a tabulka uvedená na obrázku 2. Výstupem pro pacienta je pak text uvedený na obrázku 1, který obsahuje i výkladovou část, jenž umožní pacientu pochopit význam výstupů PK vyšetření a převést tuto informaci do denní praxe.

Závěrem lze tedy shrnout, že vyšetření farmakokinetiky má v léčbě hemofilie svůj jednoznačný význam a může z něj profitovat každý. Zdravotníkům poskytnete informace nezbytné pro klinickou i ekonomickou optimalizaci nákladné léčby hemofilie a pacient se může cítit bezpečněji, neboť je schopen využít beze zbytku ochrany, kterou mu léčba poskytuje. Je navíc schopen, ve spolupráci se zdravotníky, přizpůsobit co nejlépe léčbu svým potřebám a/nebo své potřeby poskytované léčbě. Farmakokinetika tak jednoznačně přispívá k omezení počtu krvácení, má potenciál zlepšit kvalitu života osob s hemofilií a rovněž může být použita jako nástroj ke zvýšení nákladové efektivity („cost-effectivity“) léčby hemofilie.

Podíl autorů na tvorbě manuskriptu

JB napsal manuskript, MJ zodpovídala za veškerá laboratorní vyšetření. OZ, VF, SK, MJ a PO text připomínkovali a podíleli se na jeho závěrečné formě. Poděkování patří Jakobovi Gregorovi, který provedl grafické a formální úpravy a zpracoval text do podoby odpovídající standardům časopisu.

LITERATURA

1. Nilsson IM, Hedner U, Ahlberg A. Haemophilia prophylaxis in Sweden. Acta Paediatr Scand 1976; 65(2): 129-135.
2. van den Berg HM, De Groot PH, Fischer K. Phenotypic heterogeneity in severe hemophilia. J Thromb Haemost 2007; 5(suppl.1): 151-156.
3. Fijnvandraat K, Peters M, Ten Cate JW. Interindividual variation in half-life of infused recombinant factor VIII is related to pre-infusion von Willebrand factor antigen levels. Br J Haematol 1995; 91(2): 474-476.
4. Björkman S, Oh M, Spotts G, et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight. Blood 2012; 119(2): 612-618.
5. Collins PW, Fischer K, Morfini M, et al. Implications of coagulation fac-

BLATNÝ J et al.

- tor VIII and IX pharmacokinetics in prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2011; 17(1): 2-10.
6. Den Uijl IE, Mauser Bunschoten EP, Roosendaal G, et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia* 2011; 17(6): 849-853.
7. Bjorkmann S. Pharmacokinetics of plasma-derived and recombinant factor IX - implications for prophylaxis and on-demand therapy. *Haemophilia* 2013; 19(6): 808-813.

Doručeno do redakce: 27. 8. 2014

Přijato po recenzi: 30. 9. 2014

MUDr. Jan Blatný, Ph.D.
 Oddělení dětské hematologie
 Fakultní nemocnice Brno
 jblatny@fnbrno.cz

VÝBĚR Z TISKU A ZPRÁVY O KNIHÁCH

Phase IV open-label study of the efficacy and safety of deferasirox after allogeneic stem cell transplantation

Carlos Vallejo, Montserrat Batlle, Lourdes Vázquez, et al. on behalf of the Subcommittee of Non-Infectious Complications of the Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH)

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain; Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain; et al.

Haematologica October 2014 99:1632-1637; doi: 10.3324/haematol.2014.105908

Tato práce předkládá výsledky první prospektivní studie deferasiroxu u příjemců alogenních transplantací hematopoetických kmenových buněk (allo-HSCT) s přetížením železem u hematologických malignit. Četné prospektivní studie vyšetřovaly dopad zvýšené koncentrace železa v játrech (LIC) zobrazené magnetickou rezonancí (MRI) na celkový výsledek HSCT. Není však stále shoda v pohledu na závažnost LIC u HSCT. Je to způsobeno hlavně užíváním různých prahových hodnot LIC. Primárním cílem této studie bylo vyhodnotit medián změny sérového feritinu po 52 týdnech léčby deferasiroxem u pacientů s přetížením železem po alogenní HSCT. Sekundární cíle byly zaměřeny na bezpečnost deferasiroxu a využití jaterní MRI ke stanovení LIC. Jde o otevřenou multicentrickou klinickou studii, která byla provedena na hematologických transplantacích jednotkách ve Španělsku. Do studie bylo zařazeno od prosince 2008 do 2010 celkem 30 pacientů s transfuzním přetížením železem ve věku nad 18 let, u kterých byla alogenní HSCT provedena alespoň 6 měsíců před zařazením do studie. Léčba deferasiroxem byla zahájena dávkou 10 mg/kg/den. Pokračovala po dobu 52 týdnů, nebo dokud sérová hladina feritinu nebyla

méně než 400 ng/ml ve dvou po sobě následujících příležitostech. Kategorizace pacientů, průběh dávkování deferasiroxu a efekt léčby na hladinu sérového feritinu jsou podrobně popsány. Vedlejší nežádoucí účinky spojené s léčbou byly zaznamenány u 17 pacientů (56,7 %). Byly většinou lehké nebo střední, žádné nebyly závažné. Z 30 zařazených pacientů dokončilo studii 22 pacientů. Příčiny přerušení léčby před dokončením studie jsou jednotlivě vyjádřeny. Závěry: (1) Deferasirox v dávce 10 mg/kg/den podávaný po dobu 52 týdnů po transplantaci vedl k signifikantní redukci mediánu sérového feritinu a koncentrace železa v játrech u 22 dospělých pacientů, kteří se podrobili HSCT alespoň 6 měsíců před zařazením do studie. (2) Bezpečnost profil deferasiroxu byl obdobný jako v dřívějších studiích pacientů s transfuzní hemosiderózou. (3) Další studie jsou zapotřebí ke stanovení přesné prognostické role přetížení železem u alogenní HSCT a dopadu chelátové terapie deferasiroxem na dlouhodobé výsledky u pacientů s hematologickými malignitami a přetížením železem po alogenní HSCT.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.