

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

Transfúze 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

Formulář k vyšetření PK

Podání vyšetření pacienta:

- Dávka faktoru podaná při vyšetření PK: _____ IU/kg
- Maximální hladina faktoru v rámci PK: _____ %
- Poločas: _____ h
- Poločas faktoru: _____ h
- Vyšetření vzorků v poločas podání odpovídá době: _____
- PK-faktor: _____ IU/kg podle 1. poločas hladiny faktoru
 - pod 11 % na _____ h
 - pod 12 % na _____ h
 - pod 13 % na _____ h

Dle na základě výše uvedených výsledků lze doporučit: ADOPTovat
 léčbu ADOPT, pokud byla zvolena následující:

Podání pro pacienta:

Přidání této informace dle výsledků vyšetření PK k léčebnému záznamu

Výsledky byly vyhodnoceny dle následujících kritérií: Pokud je hladina faktoru pod 12 % po podání dávky, která je vyšší než doporučená, je třeba zvážit změnu dávky. Pokud je hladina faktoru nad 12 % po podání dávky, která je nižší než doporučená, je třeba zvážit změnu dávky. Pokud je hladina faktoru nad 12 % po podání dávky, která je vyšší než doporučená, je třeba zvážit změnu dávky.

PK-faktor: Pokud je PK-faktor nižší než 1 IU/kg, je třeba zvážit změnu dávky. Pokud je PK-faktor vyšší než 1 IU/kg, je třeba zvážit změnu dávky.

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.**

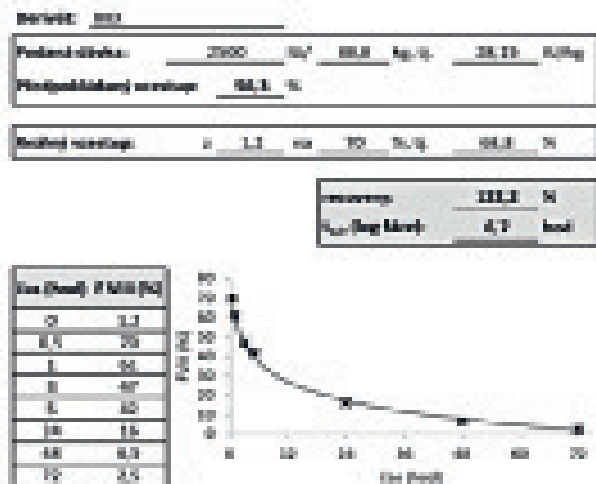
Vyšetření PK není nikterak náročné. Existují např. doporučení ISTH (International Society for Thrombosis and Haemostasis) jak pro PK u osob s hemofilií A, tak s hemofilií B. Pro příklad uveďme doporučení pro vyšetření PK u osob s hemofilií A, jimiž se řídí pracoviště autorů. Odběry hladiny FVIII jsou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

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 zváženo a podle možností se mu snažíme vyhovět.

Závěrem lze tedy shrnout, že vyšetření farmakokinetiky má v léčbě hemofilie svůj jednoznačný význam a může z něj profitovat každý. Zdravotníkům poskytně 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.

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

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-



Obr. 2 Výstup vyšetření farmakokinetiky pro lékaře.

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 roků, 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.