

Farmakokinetika v léčbě hemofilie

Máchal J.

Oddělení dětské hematologie FN Brno a LF MU Brno

Transfuzní Hematol. dnes, 25, 2019, No. 3, p. 230–240

SOUHRN

Hemofilie je vrozené X-vázané krvácivé onemocnění, jehož příčinou je nedostatek koagulačního faktoru VIII (hemofilie A) či IX (hemofilie B). Současným standardem léčby její těžké formy je profylaktické intravenózní podávání koncentráty chybějícího faktoru. Dávkování se stanovuje totožným způsobem pro všechny osoby s hemofilií a následně se empiricky upravuje podle pacientova krvácivého fenotypu. Vzhledem k významné interindividuální variabilitě v odpovědi na podávaný lék se však tento přístup dnes jeví již jako překonaný. Současný trend se jednoznačně ubírá směrem k individualizaci a personalizaci terapie, jedním z hlavních způsobů individualizace léčby hemofilie je farmakokinetický přístup. Farmakokinetika podaného koncentráty poskytuje detailní a pro daného jedince specifické informace o efektu léčby. Na jejím základě lze podle potřeby upravit léčebné schéma – interval léčby, její dávkování, případně i výběr přípravku. Vzhledem k náročnosti stanovení farmakokinetických parametrů klasickým způsobem se v současnosti dynamicky rozvíjí disciplína populační farmakokinetiky. Díky sofistikovaným populačním modelům lze vytvořit odhad individuální farmakokinetiky každého pacienta i z velmi omezeného počtu vzorků získaných v různých situacích. Modely populační farmakokinetiky jsou pro klinické pracovníky dostupné prostřednictvím internetového rozhraní. Kromě stanovení individuální farmakokinetiky tyto modely dále umožňují zhodnotit efektivitu stávající léčby a vygenerovat nový dávkovací režim na základě zadaných parametrů (četnost aplikací, prahová hladina faktoru, dávka). Ve vývoji jsou v současnosti i mobilní aplikace, které umožní každému pacientovi získat přehled o aktuální hladině faktoru. Díky těmto informacím bude pacient moci zhodnotit, zda je určitá činnost vhodná v daný moment, a své aktivity dopředu plánovat v závislosti na míře ochrany před krvácením.

KLÍČOVÁ SLOVA

hemofilie – individualizace – farmakokinetika – populační farmakokinetika

SUMMARY

Máchal J.

Pharmacokinetics in haemophilia treatment

Haemophilia is an inborn X-linked bleeding disorder, which is caused by a deficiency of coagulation factor VIII in haemophilia A and factor IX in haemophilia B. Currently, the standard treatment regimen for severe forms of the disease is the prophylactic intravenous administration of the deficient factor. The initial dosage is assessed identically for all persons with haemophilia and subsequently modified empirically depending on the individual bleeding phenotype. Due to the large inter-individual variability in the response, to the administered factor, this „one-size-fits-all“ approach is now deemed obsolete. Treatment individualization and personalization is gaining in importance. One of the most important ways to individualize treatment is using a pharmacokinetic approach. Pharmacokinetics of the administered concentrate provide to detailed and individually specific information regarding treatment efficacy. Based on pharmacokinetics, it is possible to adjust treatment – dose, frequency of infusions and even the choice of factor concentrate. It is complicated to perform a classic pharmacokinetic assessment, which is why a population pharmacokinetic approach is becoming more and more attractive. Using sophisticated population models, it is possible to assess the individual pharmacokinetics from the limited number of samples obtained in different situations. Population pharmacokinetic models are easily available for clinicians as internet-based applications. Apart from assessing the individual pharmacokinetics, they can be used to evaluate the efficacy of the current dosing regimen and generate a new one based on the required frequency of application, trough level or dose. Mobile applications, which will allow each patient to gain access, to his/her current factor level are being developed. With this knowledge, a haemophiliac will be able to assess the suitability of a planned activity at any given moment and schedule their activities in advance according to the estimated protection level.

KEY WORDS

haemophilia – individualization – pharmacokinetics – population pharmacokinetics

ÚVOD

Hemofilie je vrozené krvácivé onemocnění s X-vázanou dědičností, které má incidenci asi 1 : 5000 narozených chlapců v případě hemofilie A a 1 : 30 000 narozených chlapců v případě hemofilie B [1]. Léčba její těžké formy je v současné době založena na profylaktickém nitrožilním podávání koncentrátů chybějícího faktoru krevního srážení (FVIII u hemofilie A a FIX u hemofilie B) [2, 3]. Profylaxe vychází z pozorování, že pacienti se středně těžkou hemofilií (s reziduální aktivitou faktoru VIII či IX $\geq 1\%$) mají nižší frekvenci krvácení a nižší výskyt s nimi spojených komplikací, zejména postižení kloubů, než ti s hemofilií těžkou (< 1 %) [4]. Jednoznačný přínos profylaxe v prevenci krvácení, a tedy i následného vzniku hemofilické arthropatie, potvrdila celá řada studií, včetně velkých randomizovaných z poslední doby [5]. Ze studií publikovaných v posledních letech se rovněž zdá, že hladina faktoru 1 %, která byla původně jako cílová určena z empirických důvodů na základě pozorování minimálního výskytu spontánního krvácení do kloubů u pacientů s aktivitou FVIII > 1 % a rovněž částečně z důvodů ekonomických [6], nemusí být dostatečná k prevenci všech spontánních krvácení u všech pacientů. V současnosti se tak hovoří o nových prahových hodnotách, kompletní ochranu před krvácením nejspíše zajišťuje až aktivita udržovaná na hladinách okolo 10–12 % [7].

Klasický přístup k léčbě hemofilie A, kdy „jedna velikost (dávky) má padnout každému“, může v současnosti představovat například podávání 20–40 IU/kg faktoru VIII se standardním poločasem každý druhý den [3]. Při předpokládaném vzestupu aktivity faktoru VIII o 2 % na každou podanou 1 IU/kg a při průměrném poločase faktoru 12 hodin, by toto dávkování u „průměrného“ hemofilika mělo stačit k udržení aktivity FVIII na úrovni $\geq 1\%$. Takové léčebné schéma obvykle vyžaduje empirickou úpravu dávky faktoru v závislosti na krvácivém fenotypu každého pacienta metodou pokus-omyl, kdy je po čase dosaženo přijatelné míry krvácivých epizod. Tento přístup, který by se dal nazvat empirickým, přispěl k všeobecnému rozšíření profylaxe jako metody volby pro léčbu hemofilie [8]. Jeho nevýhodami jsou výskyt četnějších krvácivých epizod v období nastavování terapie a absence znalostí o hladinách faktoru, kterých touto léčbou dosahujeme.

Již delší dobu je známo, že existují významné rozdíly v odpovědi na podávanou profylaktickou léčbu mezi jednotlivými pacienty. Tato variabilita je způsobena mnoha faktory, důležitou roli hraje v první řadě klinicky popsána náchylnost jednotlivého pacienta ke krvácení. Tuto náchylnost je možné charakterizovat jako farmakodynamickou variabilitu odpovědi na po-

daný preparát – mechanismus, který spojuje aktivitu podaného faktoru v plazmě a klinickou odpověď na léčbu. Farmakodynamickou variabilitu představuje mnoho jednotlivých faktorů, jako jsou např. počet předchozích krvácení, míra postižení kloubního aparátu a přítomnost cílových kloubů hemofilika, úroveň tělesné aktivity aj. Tato variabilita vysvětluje, proč mají někteří pacienti udržovaní na totožné cílové hladině vysoký počet krvácení a jiní pacienti krvácení takřka nemají [9, 10].

Dalším významným zdrojem variability v odpovědi na podávanou léčbu je variabilita farmakokinetická. Podle údajů z literatury se může poločas koncentráту faktoru VIII podaného osobě s hemofilií A pohybovat od 6 do 28,8 h [11]. Rozdíly jsou tedy větší než 200 %, a proto standardní dávkování pouze podle hmotnosti může vést k významně odlišným výsledkům u jednotlivých pacientů. U osob s hemofilií B jsou sice procentuální rozdíly méně významné (rozdíl okolo 100 %), avšak vzhledem k významně delšímu poločasu faktoru IX jsou pro volbu léčebného schématu rovněž důležité [12]. Provedené studie prokázaly, že efektivita profylaxe souvisí především s dobou, kdy aktivita podaného koncentráту koagulačního faktoru v plazmě pacienta je nad určitými tzv. prahovými hodnotami [13], proto vzhledem k vysoké interindividuální variabilitě ve farmakokinetických parametrech může snadno nastat stav, že při shodném dávkování jsou někteří pacienti léčeni nadměrně a jiní nedostatečně.

Rovněž se zdá, že dochází k významným změnám farmakokinetických parametrů s věkem pacienta [14], především v populaci dětských pacientů s hemofilií A [15]. Farmakokinetické studie u těchto pacientů je proto vhodné provádět opakovaně v průběhu růstu, např. každé 2–3 roky tak, aby mohly být změny ve farmakokinetických parametrech zhodnoceny a využity k průběžné úpravě dávkování, která je v dětství vždy nezbytná [16].

Současný léčebný trend se jednoznačně ubírá směrem k personalizaci a individualizaci terapie [17, 18]. Jedním z hlavních způsobů individualizace a personalizace léčby hemofilie je farmakokinetický přístup. Podle farmakokinetiky podaného koncentráту lze u daného jedince usuzovat na efekt léčby [8]. Na jejím základě lze podle potřeby upravit léčebné schéma – interval léčby, její dávkování, případně i výběr přípravku [16]. Pacient trpící hemofilií rovněž může přizpůsobit své aktivity poskytované léčbě, a maximalizovat tak její efekt (např. prováděním rizikových aktivit pouze v době, kdy je ochrana podaným koncentrátem maximální) [19]. Kombinací ideálního dávkovacího režimu a aktivit léčené osoby lze s pomocí farmakokinetiky

dosáhnout i optimalizace nákladů na léčbu vynaložených [20].

V současné době jsou v Evropské unii k dispozici koncentráty rekombinantních faktorů krevního srážení, které jsou prostřednictvím molekulárních metod modifikovány tak, aby byl prodloužen jejich biologický poločas, další jsou pak v registračním procesu. Cílem je dosáhnout s použitím těchto léků trvale vyšších hladin chybějícího faktoru v krvi pacienta, a zlepšit tak účinnost profylaxe. V některých případech mohou tyto preparáty rovněž umožnit prodloužení intervalu mezi jednotlivými aplikacemi [21]. Je však nezbytné přizpůsobit volbu léčebného schématu konkrétní klinické situaci a vhodné dávkování stanovit i se znalostí individuálních farmakokinetických parametrů [16].

Z doposud známých výsledků farmakokinetických měření u faktorů s prodlouženým účinkem (EHLC – Extended Half-Life Concentrates) se totiž zdá, že interindividuální variabilita jejich farmakokinetiky může být ještě vyšší než u standardních rekombinantních preparátů používaných doposud. Pacienti, u nichž byla provedena změna léčebného schématu z 30 IU/kg standardního preparátu obden na 30 IU/kg faktoru s prodlouženým účinkem preparátu po 72 hodinách, vykazovali kratší dobu strávenou v pásmu hladin nad 10 % a delší v pásmu pod 3 % [22]. Stanovení léčebného schématu pouze metodou pokus-omyl bez provedení farmakokinetického měření proto může vést k výrazně

horším výsledkům. Význam stanovení farmakokinetických parametrů se proto bude se zaváděním těchto nových léků pravděpodobně nadále zvyšovat [16].

FARMAKOKINETIKA

Farmakokinetika je disciplínou farmakologie, která studuje absorpci, distribuci, metabolismus a eliminaci do organismu podaného léčiva, tedy i koagulačních faktorů používaných v léčbě hemofilie. Farmakokinetika faktoru VIII po jednorázovém podání s předchozí „wash-out“ periodou (časem, během něhož poklesne aktivita faktoru u pacienta k jeho přirozené hladině) může být farmakokineticky popsána pomocí dvoukompartmentového modelu. V první velmi krátké fázi, v níž dominuje distribuce, aktivita faktoru rychle stoupá, aby pak v následující delší fázi, kdy dominuje eliminace, s pomalejší dynamikou klesala až k přirozené hladině [12]. Farmakokinetické parametry, které se používají při hodnocení farmakokinetiky koncentrátů koagulačních faktorů, shrnuje tabulka 1.

Individuální farmakokinetika

Aby bylo možné určit individuální farmakokinetický profil pacienta, je nutné provést farmakokinetické měření. Původní doporučení Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu (ISTH) z roku 2001, která vznikla zejména pro potřeby klinických studií pro registraci nových léčiv, vyžadují provedení celkem deseti

Tab. 1. Nejčastěji používané farmakokinetické pojmy

Parametr	Charakteristika
Plocha pod křivkou (<i>Area under the curve</i> , AUC)	Plocha pod křivkou aktivity v závislosti na času, hodnota odráží míru expozice podanému faktoru
<i>Clearance</i>	Objem krve, z něhož je odstraněn podaný koncentrát za jednotku času
Poločas	Čas, za který aktivita faktoru v krvi poklesne na polovinu. Jako terminální poločas se nazývá poločas v poslední části křivky aktivita-čas, kdy se rychlost eliminace faktoru ustálí
<i>Recovery</i>	Poměr mezi očekávaným a skutečným vzestupem aktivity podaného faktoru v krvi
Maximální plazmatická koncentrace (<i>C maximum plasma concentration</i> – C_{max})	Aktivita faktoru v plazmě měřená po podání koncentrátu a ukončení distribuční fáze
<i>Mean residence time</i> (MRT)	Průměrná doba, jakou v plazmě přetrvává jedna molekulární jednotka aktivity
Predikční interval (<i>interval nejistoty, prediction interval</i>)	Pravděpodobnostní limity ohraničující bayesiánský odhad
Prahová hodnota (<i>trough level</i>)	Nejnižší hodnota aktivity faktoru v plazmě, jaké je dosaženo mezi dvěma aplikacemi léku (obvykle těsně před následující aplikací, proto bývá nazývána jako hladina před dávkou)
Distribuční objem (<i>volume of distribution</i> , VOD)	Teoretický objem, ve kterém by se musel podaný faktor přítomný v těle homogenně rozptýlit (rozpustit), aby bylo dosaženo stejné aktivity jako v krvi
<i>Wash-out</i> perioda	Čas, po který není podávána substituční terapie před provedením konvenční farmakokinetické studie. Jeho účelem je zajistit, aby v krvi nebyla přítomna žádná reziduální aktivita faktoru z předchozího podání

až jedenácti odběrů v průběhu 48 hodin po aplikaci faktoru VIII či 72 hodin po aplikaci faktoru IX. U dětí je pak doporučeno provedení celkově alespoň pěti odběrů [23]. Tato doporučení byla původně vytvořena za účelem vzájemného porovnání jednotlivých preparátů faktoru VIII a IX. U pacientů s hemofilií, kteří již tak podstupují velké množství odběrů a aplikací, může náročnost takovéto farmakokinetické studie znamenat, že nebudou prováděny, a bude se namísto toho pokračovat v empirickém podávání koncentráту dle hmotnosti. Tento moment je zásadní zejména u dětských pacientů, u nichž je, vzhledem ke změnám farmakokinetických parametrů v průběhu věku, žádoucí opakovaně provádění farmakokinetických studií. Dalším nedostatkem konvenčních farmakokinetických studií je nutnost použití standardní dávky (obvykle 50 IU/kg), která neodpovídá běžnému léčebnému schématu, a nutnost „wash-out“ periody, která potenciálně ohrožuje pacienta krvácením [8].

Populační farmakokinetika

V poslední době se rychle rozvíjí tzv. populační přístup k farmakokinetice, který využívá dat získaných od velké skupiny pacientů s hemofilií, která jsou použita současně s daty získanými ze vzorků konkrétního pacienta jako při klasické farmakokinetice, k odhadu individuálního farmakokinetického profilu. Tento přístup je založen na tzv. bayesiánské analýze a využívá se již delší dobu u různých léků pro určení terapeutických hladin. Jeho velkou výhodou je využití omezeného počtu, typicky 1–4 vzorků [24].

V případě hemofilie jsou data získaná z konvenčních farmakokinetických studií u většího množství pacientů využita k vytvoření farmakokinetického modelu. Důležitým předpokladem pro úspěšné použití bayesiánské analýzy je, že interindividuální variabilita je větší než variabilita intraindividuální, tuto charakteristiku farmakokinetické parametry koagulačních faktorů velmi dobře splňují [8]. Ke zpřesnění modelů jsou dále využívána data o popsání kovariátů (vysvětlujících proměnných), které mají vliv na farmakokinetiku preparátu. Známými kovariáty v případě farmakokinetiky koagulačních faktorů jsou např. hladina von Willebrandova faktoru, krevní skupina, hematokrit aj. Výhodou populačního farmakokinetického modelování je dále fakt, že bere v úvahu i kovariáty dosud nepopsané, které sice nejsou popsány a kvantifikovány, ale jsou zahrnuty v datech získaných ze studované populace [25].

Aby byl populační model co nejrepresentativnější, musí zahrnovat co nejvíce dat o co nejodlišnějších pacientech (věk, hmotnost, krevní skupina, přirozená

aktivita faktoru VIII/IX) i způsobech léčby (dávka, četnost podání, použitý lék). Zvláště důležitá jsou data od minoritních skupin pacientů, jako jsou malé děti nebo výrazně obézní pacienti, u nichž se mohou farmakokinetické parametry dramaticky lišit od průměrných hodnot. Populační model pak integruje data od jednoho pacienta s daty získanými z celé populace pacientů, aby z nich odvodil farmakokinetické parametry u konkrétního jedince [8].

Velkou výhodou tohoto přístupu oproti tradiční farmakokinetice je, že vyžaduje výrazně nižší počet vzorků od jednotlivých pacientů a nevyžaduje „wash-out“ periodu, která může pacienta ohrozit krvácením. Díky datům získaným z malého počtu krevních odběrů mohou být pomocí populačních modelů s velkou přesností odhadnuty farmakokinetické parametry u jednotlivých pacientů. Tato data dále poskytují východisko pro rozhodování o volbě léčebného schématu u konkrétního pacienta [24].

Klinicky použitelný farmakokinetický model by měl být schopen poskytnout odhad predikované hladiny faktoru v plazmě v jakémkoli čase a rovněž i údaj o přesnosti takového odhadu. S použitím těchto údajů je možné určit dobu, za níž je vhodné podat další dávku léku (např. když hladina faktoru poklesne na úroveň 3 % či 1 %) a též dobu, kdy je zajištěna dobrá ochrana (hladina vyšší než 12 %), a pacient se může věnovat činností, jež nesou vyšší riziko krvácení. Čas do dosažení těchto zásadních hodnot se jeví jako významné praktické vodítko pro modifikaci léčby. V případě, že se přistupuje ke změně léčebného schématu, s využitím modelu je možné odhadnout farmakokinetické parametry u daného jedince a zhodnotit přínos daných změn [8] – tabulka 2.

Limitace populační farmakokinetiky

Jako v případě každé metody regresní analýzy, modely populační farmakokinetiky dovoluují relativně přesně odhadnout individuální parametry u pacienta, jehož charakteristiky odpovídají populaci, která byla použita jako zdrojová pro vytvoření modelu. V případech, kdy se pacient od této populace významným způsobem odlišuje, je přesnost modelu nejistá (malé děti, výrazně obézní, pacienti podstupující operační výkon, pacienti s historií inhibitoru apod.) [26, 27]. Jak bylo zmíněno již výše, je proto důležité vytvořit co největší populační modely s co nejodlišnějšími pacienty v různých situacích, aby bylo dosaženo dostatečné přesnosti modelování i v těchto méně obvyklých situacích [8].

Další situací, kdy populační modely nemusejí být dostatečným vodítkem, je případ, kdy úroveň plazma-

Tab. 2. Doporučené postupy pro stanovení populační farmakokinetiky

Testovací podmínky mají být co neblíží podmínkám běžné profylaxe.
Vhodné je použít vzorky odebrané během běžných kontrol včetně vzorků po aplikaci doma.
Je vhodné zkombinovat vzorky odebrané po různých aplikacích (typicky odběr po jedné aplikaci slouží jako prahová hodnota pro následující).
Neprovádět <i>wash-out</i> u pacientů, jejichž přirozená aktivita faktoru je známa.
Provádět měření po dávkách, které pacient běžně dostává. Není nutné použít standardizované dávky.
Preferovat odběry v době, kdy pacient nečelí hemostatickým výzvám – úrazy, operace. Pro stanovení farmakokinetiky v takových situacích slouží zvláštní modely.
Opakovat stanovení farmakokinetiky v případech, kdy je očekávána změna parametrů v průběhu času – děti, pacienti s anamnézou inhibitoru.
Je nutné vybrat reprezentativní časové body a čas přesně zaznamenat.
Pro standardní koncentrát FVIII je vhodný protokol s 2–3 časovými body, které jsou od sebe vzdáleny alespoň 12 hodin (např. mezi 4.–8. hodinou, 16.–28. hodinou a 40.–60. hodinou). Nejreprezentativnější jednotlivý vzorek je odebraný 24 hodin po aplikaci.
Pro standardní koncentrát FIX je vhodný protokol se dvěma vzorky odebranými 24–36 a 48–60 hodin po aplikaci.
Pro preparáty s prodlouženým účinkem existuje menší množství dat a doporučení se mohou měnit.
Pro prodloužený FVIII je doporučen odběr jednoho vzorku po 60–84 hodinách navíc k předchozím.
Pro prodloužený faktor IX je doporučen odběr po 5–14 dnech navíc k předchozím.
Měření maximální koncentrace faktoru (<i>peak</i>) není pro stanovení populační farmakokinetiky nutné. Je ale nutné pro stanovení <i>recovery</i> .
Pokud je pacientovi aplikován koncentrát ve zdravotnickém zařízení, je vhodné zařadit navíc vzorek před aplikací.
Je vhodné zaznamenat datum a čas podání tří předchozích dávek léku.
Užitečné je zaznamenávat další faktory, které by mohly mít vliv na farmakokinetiku některých preparátů – výška, krevní skupina, hematokrit, hladina von Willebrandova faktoru, které mohou ovlivnit farmakokinetiku některých preparátů.
Důležitý je správný výběr vhodného laboratorního testu pro stanovení aktivity FVIII/FIX (jednostupňová nebo chromogenní metoda) a při použití koncentrátů s prodlouženým biologickým poločasem i výběr vhodných reagentů pro daný preparát (podle doporučení výrobce).
Hodnoty nižší než rozlišovací schopnost testu (méně než 1 IU/ml) by měly být zaznamenány s touto poznámkou.
Nezbytné je užití vhodného populačního modelu založeného na bayesiánském odhadu.
Není doporučeno vytvářet vlastní farmakokinetické modely na pracovišti, ale využít některý z mezinárodních, který obsahuje velké množství dat. Při jeho volbě je vhodné zvážit výhody a nevýhody konkrétního modelu.
Je nezbytné, aby členové týmu v klinické i laboratorní části měli základní znalosti o farmakokinetice a provádění farmakokinetických měření.
Je rovněž nezbytné edukovat pacienty s hemofilii o významu provádění farmakokinetiky a významu jejich výsledků, např. o možnosti provádění některých činností v závislosti na aktuální aktivitě faktoru.
Je nezbytné interpretovat výsledky farmakokinetiky v souvislosti s klinikou.
Křivka aktivity v závislosti na čase je nevhodnějším a nejintuitivnějším způsobem, jak interpretovat výsledky a komunikovat o nich s pacientem. Čas, za nějž aktivita dosáhne určité hladiny, a aktuální hladina v konkrétním čase jsou klinicky nejvíce relevantní hodnoty získané z farmakokinetiky. Tyto hodnoty je nutné s pacientem důkladně probrat.
Je naprosto nezbytné stanovit cílovou hladinu pro každého pacienta individuálně. Výhodou farmakokinetického přístupu je právě možnost nastavit každému pacientovi specifický práh (tedy ne 1 % pro všechny).
Klinický úsudek by měl být použit vždy při hodnocení farmakokinetického profilu. Proces vytvoření bayesiánského odhadu je modelování na základě informací získaných z odběrů od konkrétního jedince s informacemi, které byly získány od celé populace. Jako v případě každého modelování je výsledek pouze aproximace. Pokud je míra nejistoty spojená s odhadem vysoká, je vhodné použít konzervativní odhad, nebo cílit na prahovou hodnotu o něco vyšší než by bylo nutné v případě nižší nejistoty.
Je nezbytné průběžně ověřovat přesnost bayesiánského odhadu pomocí provádění dalších měření v průběhu léčby. Odběry lze provádět kdykoliv v průběhu léčby. Nejreprezentativnější výsledky poskytuje trojice odběrů: 1. před dávkou, 2. za 3–4 hodiny po dávce, 3. za 24–36 hodin po dávce. Tato měření mohou být následně použita pro další zpřesnění individuálního farmakokinetického profilu.

(upraveno podle Iorio A. et al. [16])

tické aktivity faktoru u pacienta plně nekoresponduje s klinickou odpovědí – počtem krvácení. Řízení léčby pouze podle znalosti farmakokinetických parametrů bez přihlédnutí k farmakodynamice u konkrétního pacienta proto nejspíše nepovede k volbě optimální léčebné strategie [28].

Dalším momentem, který může limitovat použití populačních modelů pro stanovení dávkování, je situace, kdy je podle stanovených farmakokinetických parametrů vhodné výrazně zvýšit frekvenci podávané substituce. Podle provedených studií jsou k tomuto kroku pacienti ochotni přistoupit pouze v případě, že dojde k významnému snížení počtu krvácivých epizod [29]. „Compliance“ pacienta je zásadním faktorem, který ovlivňuje celkovou úspěšnost léčby.

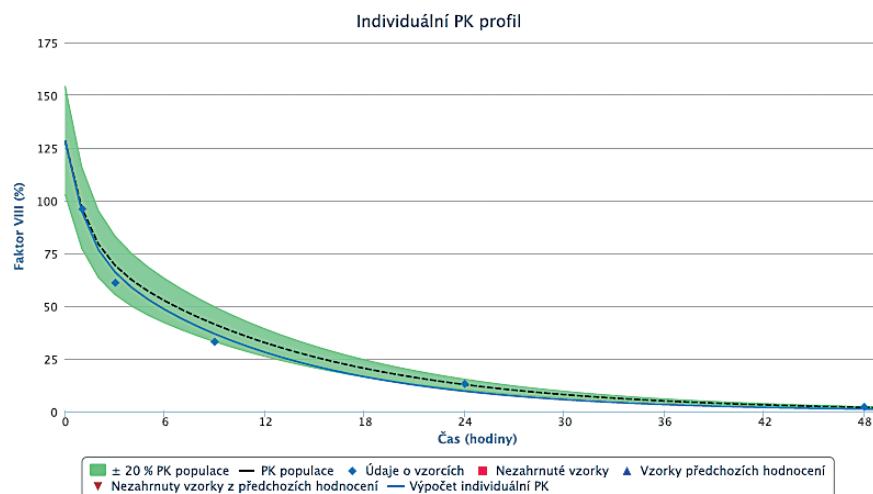
Existující modely populační farmakokinetiky

Vývoj vlastního farmakokinetického modelu je komplikovaný a vyžaduje značné odborné i finanční zdroje, a je proto mimo možnosti naprosté většiny center zabývajících se léčbou hemofilie. V současné době existuje několik volně dostupných farmakokinetických modelů. První skupinou jsou modely vytvářené výrobcí konkrétních antihemofilických přípravků, např. myPKFiT (Baxter/Shire), NuPreviq (Octapharma), jenž původně vznikaly zejména ve snaze podpořit registraci nových antihemofilických přípravků [30]. Tyto farmakokinetické modely jsou v praxi dobře použitelné a uživatelsky přívětivé a nabízí kvalitní výstup v podobě farmakokinetických údajů u pacienta užívajícího konkrétní lék. Jejich hlavní

limitací je, že jsou produktově specifické, a nedovolují tak analýzu farmakokinetiky jiných preparátů.

Od roku 2016 začaly práce na populačním farmakokinetickém modelu WAPPS-Hemo. Jedná se o nekomerční mezinárodní výzkumný projekt, jehož cílem je vytvoření robustního modelu, který by zahrnoval co největší množství léků i klinických situací. Tato databáze umožňuje participujícím klinickým centrům prostřednictvím internetu zaslat údaje od konkrétního pacienta a následně obdržet odhad jeho farmakokinetických parametrů. Poskytované údaje jsou generovány farmakokinetickým software a následně vždy validovány odborníkem. V současnosti má model k dispozici data z více než 260 center od více než 3 000 pacientů a 6 500 jednotlivých farmakokinetických profilů.

Pro zvýšení adherence jednotlivých pacientů k léčbě je v současné době ve vývoji rovněž mobilní aplikace myWAPPS. Každý pacient, u něhož budou k dispozici farmakokinetické údaje z modelu WAPPS, si bude moci po stažení této aplikace prohlédnout údaje o svém farmakokinetickém profilu. Po zadání data a času poslední aplikace léku, zobrazí aplikace pacientovi odhad aktuální hladiny faktoru v daný moment, a může tak pomoci při rozhodování pacienta o vhodnosti provádění rizikových aktivit. Je možné zobrazit odhad hladiny i v budoucnu, a aktivity tak plánovat. Aplikace rovněž pacientovi zobrazí upozornění o vhodnosti podání další dávky léku a případně ho upozorní, že k ní v plánovaném intervalu nedošlo. Obdobnou mobilní aplikaci vyvíjí i dodavatel myPKFiT, ale je rovněž omezena pouze na produkty daného výrobce.



Clearance (dl/h/kg): 0,057

Distribuční objem (dl/kg): 0,6

Poločas FVIII (hodin): 7,8

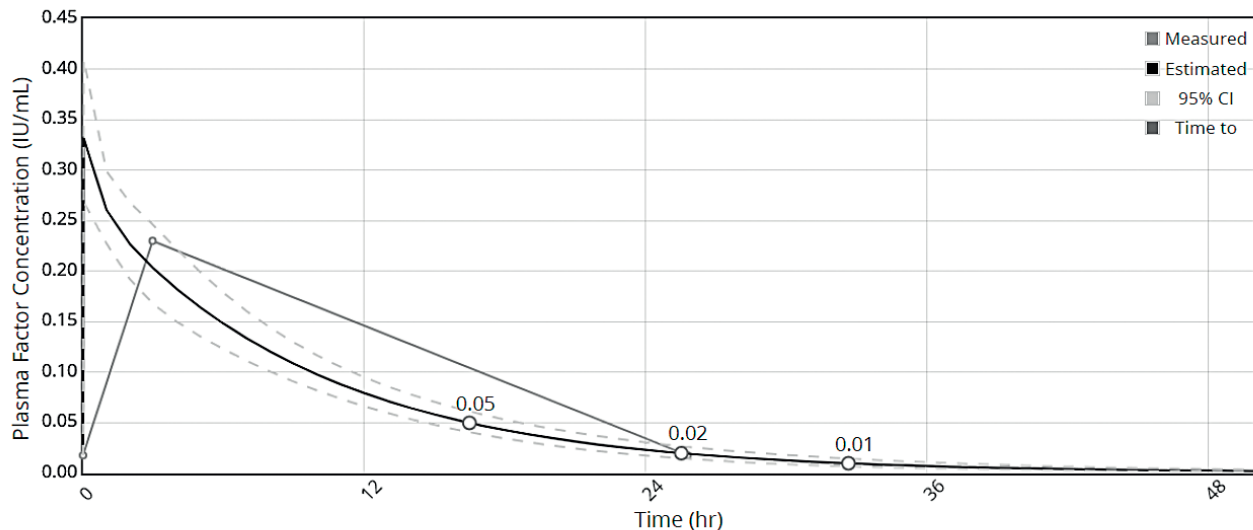
Čas dosažení 1 % nad přirozenou hladinu (hodin): 49,0

Údaje vypočteny pomocí zdokonaleného Bayesiánského odhadu (v2).

Obr. 1. Report z modelu myPKFiT

Klinické využití

Výstupem z farmakokinetického modelu je report, jehož příklady jsou na obrázku 1 pro myPKFiT a obrázek 2 pro WAPPS-Hemo. V reportu je uvedena křivka odhadované aktivity v závislosti na čase s určitým konfidenčním intervalem. Křivka je interaktivní, je proto možné po najetí na určité místo zjistit odhadovanou hladinu v kterýkoliv časový moment. Druhou částí reportu jsou odhady jednotlivých farmakokinetických parametrů a pro praxi užitečné odhady časových intervalů do dosažení určité hladiny. Program WAPPS-Hemo vždy nabízí tři typy odhadů konzervativní („conservative“), vyvážený



Parameter	Estimate (hr)		
	Conservative	Balanced	Optimistic
Time to 0.05 IU/ml	14.50	16.50	18.50
Time to 0.02 IU/ml	22.50	25.50	28.50
Time to 0.01 IU/ml	28.75	32.75	36.50
Half-life	5.50	6.50	7.75

Time (Days)	Plasma Factor Concentration Estimate (IU/mL)		
	Conservative	Balanced	Optimistic
1	0.018	0.023	0.031
2	0.002	0.003	0.004

Obr. 2. Report z modelu WAPPS-Hemo

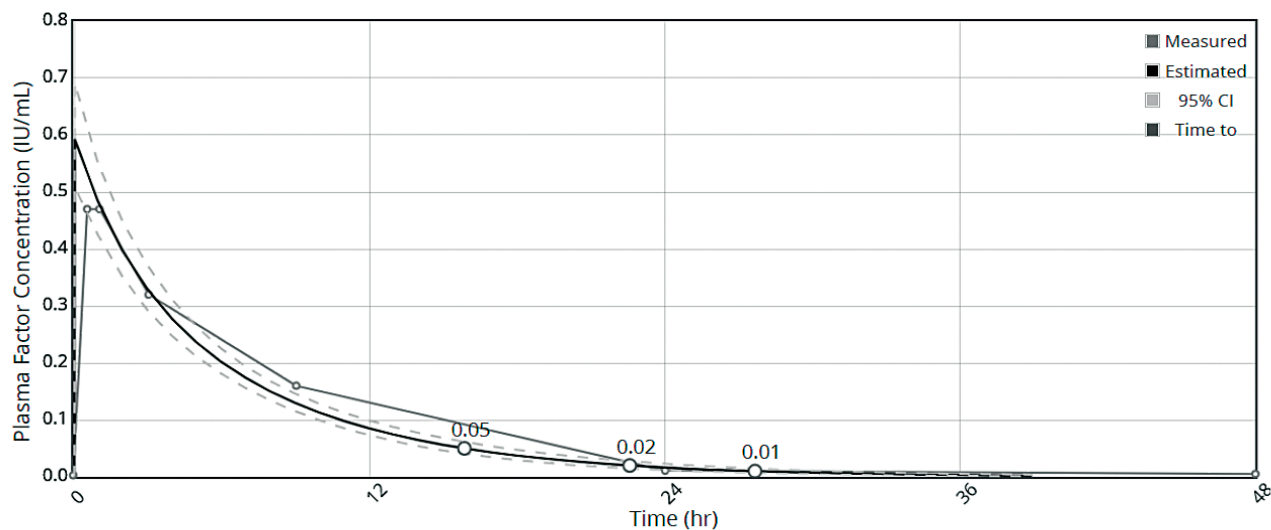
(„balanced“) a optimistický („optimistic“). Vzhledem k tomu, že každý report je individuálně validován odborníkem mohou být jeho součástí i doporučení ohledně vhodné interpretace (např. při velké míře nejistoty či nesrovnalostech v zadaných parametrech) – obrázek 3.

Další funkcí, kterou programy podporují je možnost zhodnocení stávajícího dávkovacího schématu a vytvoření nového podle zadaných parametrů. Obrázek 4 ukazuje vyhodnocení stávajícího schématu u pacienta. Je vidět, že při daném dávkování se hladina po celou dobu udrží nad 1 %. Ale v případě, že u takového pacienta dochází k opakovaným krvácením, je vhodné uvažovat o zvýšení cílové hladiny, např. na 3 %. Obrázek 5 ilustruje, že pro zachování stejné míry ochrany při nepravidelném dávkování 3krát týdně musí být dávka podaná před delším časovým intervalem mnohonásobně vyšší, což by vedlo k výraznému zvýšení spotřeby léku u tako-

vého pacienta a ke zbytečně vysoké maximální hladině. V tomto případě je proto vhodné pacienta převést na pravidelné podávání obden. Při malém zvýšení spotřeby preparátu (3000 → 3500 IU týdně) je tak dosaženo výrazného zlepšení ochrany před krvácením – obrázek 6.

Tabulka 3 ilustruje změny farmakokinetických parametrů v průběhu věku u jednoho pacienta. Data získaná z opakovaných farmakokinetických měření tvoří časovou řadu. Je zjevné, že farmakokinetické parametry se u dětských pacientů v průběhu věku mění, proto je měření vhodné provádět opakovaně v intervalu 2-3 roky a zohlednit tyto změny i při úpravách léčby [16]. Na Oddělení dětské hematologie Fakultní nemocnice Brno v současnosti probíhá příprava pilotního projektu, který se bude zabývat studiem změn farmakokinetických parametrů u pacientů s hemofilií A v průběhu dětského věku.

FARMAKOKINETIKA U HEMOFILIE



Parameter	Estimate (hr)		
	Conservative	Balanced	Optimistic
Time to 0.05 IU/ml	14.25	15.75	17.25
Time to 0.02 IU/ml	20.25	22.50	24.75
Time to 0.01 IU/ml	24.75	27.75	30.50
Half-life	4.50	5.00	5.75

Time (Days)	Plasma Factor Concentration Estimate (IU/mL)		
	Conservative	Balanced	Optimistic
1	0.012	0.017	0.023

Obr. 3. Report WAPPS-Hemo s doporučením pro interpretaci

Regimen Estimate (Kovaltry)

The following warnings were generated:

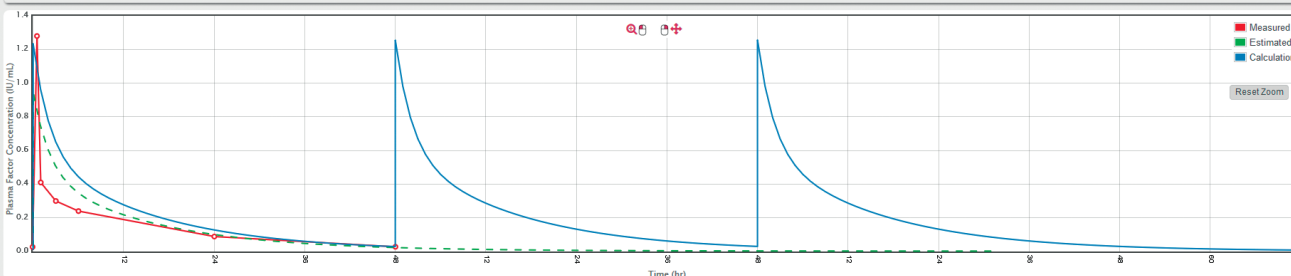
- A resulting trough is lower than is usually adopted in routine clinical practice, please exercise your clinical judgement.

Dose (IU)	Infusion Interval	Peak (IU/mL)	Trough (IU/mL)	Weekly Dosage (IU)
1000	48 hr (2 Days)	1.2344	0.0293	3000
1000	48 hr (2 Days)	1.2552	0.0302	3000
1000	72 hr (3 Days)	1.2562	< 0.01	3000

Add Note

The line with hollow points shows the measured concentrations used to estimate (dashed line) the PK profile for the patient. The solid line shows the predicted PK profile for the simulated regimen.

The further the predicted (solid) line is from the measured (hollow point) line and from the estimated (dashed) predicted individual PK profile, the lower our confidence in the precision of the calculation, please consider drawing one or more samples on the new regimen to confirm the new individual PK profile.



Disclaimer: All PK estimates generated by WAPPS, including this report, are to be used as indicated in the user agreement and at the user's sole responsibility.

Obr. 4. Zhodnocení dávkovacího schématu pacienta dle modelované farmakokinetiky

Regimen Estimate (Kovaltry)

The following warnings were generated:

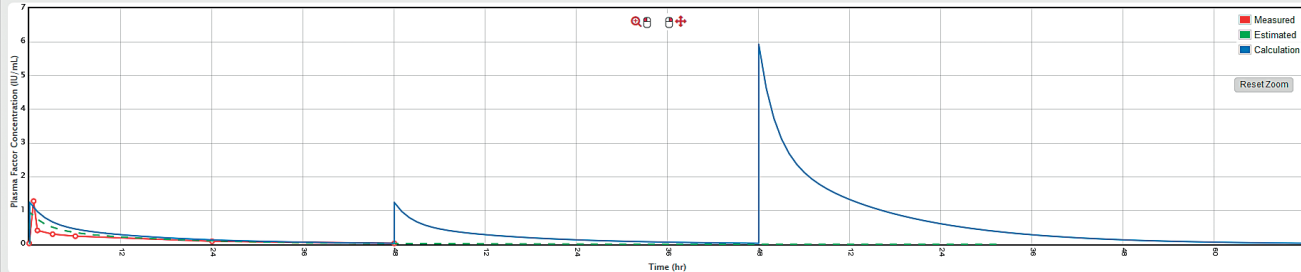
- A resulting peak concentration exceed 2.5 IU/mL, which is higher than is usually adopted in routine clinical practice, please exercise your clinical judgement.

Dose (IU)	Infusion Interval	Peak (IU/mL)	Trough (IU/mL)	Weekly Dosage (IU)
990	48 hr (2 Days)	1.2432	0.0300	6795
990	48 hr (2 Days)	1.2432	0.0300	6795
4815	72 hr (3 Days)	> 2.5	0.0300	6795

Add Note

The line with hollow points shows the measured concentrations used to estimate (dashed line) the PK profile for the patient. The solid line shows the predicted PK profile for the simulated regimen.

The further the predicted (solid) line is from the measured (hollow point) line and from the estimated (dashed) predicted individual PK profile, the lower our confidence in the precision of the calculation; please consider drawing one or more samples on the new regimen to confirm the new individual PK profile.



Disclaimer: All PK estimates generated by WAPPS, including this report, are to be used as indicated in the user agreement and at the user's sole responsibility.

Obr. 5. Upravené dávkování 3x týdně s cílovou hladinou 3 %

Regimen Estimate (Kovaltry)

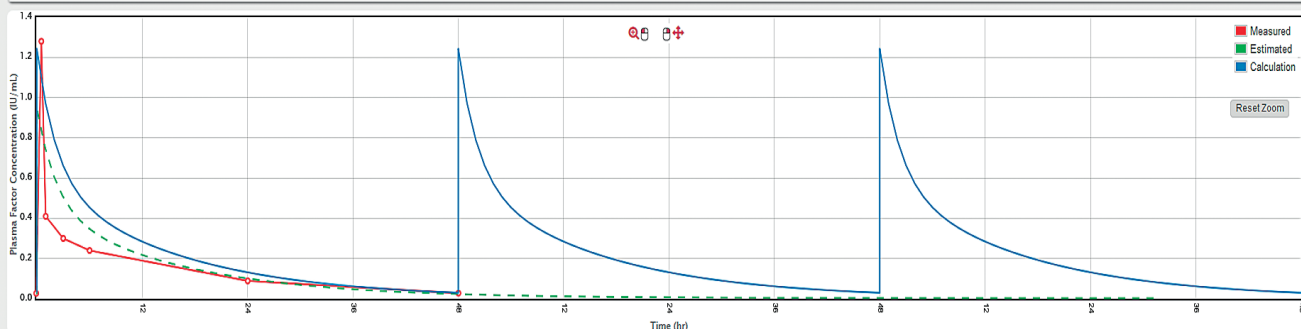
Dose (IU)	Infusion Interval	Peak (IU/mL)	Trough (IU/mL)	Weekly Dosage (IU)
990	48 hr (2 Days)	1.2432	0.0300	3465

Notes:

Edit

The line with hollow points shows the measured concentrations used to estimate (dashed line) the PK profile for the patient. The solid line shows the predicted PK profile for the simulated regimen.

The further the predicted (solid) line is from the measured (hollow point) line and from the estimated (dashed) predicted individual PK profile, the lower our confidence in the precision of the calculation; please consider drawing one or more samples on the new regimen to confirm the new individual PK profile.



Disclaimer: All PK estimates generated by WAPPS, including this report, are to be used as indicated in the user agreement and at the user's sole responsibility.

Obr. 6. Upravené dávkování obden s cílovou hladinou 3 %

DISKUSE

Využití farmakokineticky řízené léčby představuje způsob, který může lékař využít pro analýzu léčebného režimu u pacienta s hemofilií a jako východisko pro jeho případné úpravy [16]. Velkou výhodou tohoto přístupu je, že lékaři poskytnou konkrétní data o míře ochrany pacienta v průběhu času a není se třeba již spoléhat pouze na odhady a eventuálně zpětné hodnocení prostřednictvím míry krvácení, což je často hodnocení

velmi subjektivní. Pro pacienta pak generovaný profil představuje vizualizaci, která usnadňuje pochopení jeho léčby, a při použití některé z farmakokinetických aplikací pro mobilní telefony potom i možnost okamžitě zjistit svou hladinu v daný moment a adekvátně upravit své případné aktivity [19].

Základní nevýhodu farmakokinetického přístupu prozatím představuje malé povědomí klinických lékařů o jeho možnostech a nedostatek zkušeností s interpre-

Tab. 3. Změny farmakokinetických parametrů u konkrétního pacienta v průběhu dětského věku

	1. měření (2 roky)	2. měření (5 let)	3. měření (7 let)
Poločas faktoru v hodinách	8,25	7,25	9,75

tací získaných dat. Věříme však, že s postupem času bude obojí vzrůstat a farmakokinetika se stane nedílnou součástí péče o pacienty s hemofilií.

Klinické využití farmakokinetiky v léčbě hemofilie představuje prozatím stále relativně novou metodu a jako taková s sebou nese některé prozatím nezodpovězené otázky a případná rizika. Jednou z otázek je, vzhledem k pravděpodobnostnímu charakteru modelu, jeho fungování v méně obvyklých situacích – u velmi malých dětí, velmi starých lidí, výrazně obézních pacientů, při operačních výkonech apod. V takových situacích je vždy zapotřebí obezřetný přístup k získaným datům a jejich následné klinické aplikaci. Avšak s nárůstem počtu hodnocených farmakokinetik (a tedy i farmakokinetik méně obvyklých) bude přesnost modelů i v těchto situacích postupně vzrůstat [8].

Při využití farmakokinetiky se objevují otázky, zda její široké rozšíření nepovede ke zvýšení spotřeby léků, a tedy ekonomické náročnosti léčby. Žádná z dosud provedených studií toto nepotvrdila, avšak jedná se jistě o věc, která si zaslouží další sledování [20]. Tlak pacientů či jejich rodičů na udržování vyšší prahové hodnoty jsme zatím nezaznamenali – pacienti, kteří trvají na vysoké míře ochrany, ji mají zajištěnu již nyní, což farmakokinetické studie u nich většinou zpětně potvrdily. Farmakokinetika tedy spíše optimalizuje použité zdroje, než by vedla k snížení, či výraznému zvýšení jejich čerpání. Tam, kde však farmakokinetika odhalí nedostatečnou stávající léčbu, jistě k navýšení nákladů dojde. Z toho ale nelze vinit farmakokinetiku jako takovou.

Zájem pacientů a jejich rodičů o farmakokinetiku je na našem oddělení značný. Všichni pacienti s těžkou hemofilií nad přibližně 2 roky věku mají provedeno farmakokinetické vyšetření a v průběhu letošního roku budou vybaveni mobilními farmakokinetickými aplikacemi a instruováni o jejich použití. Velký zájem na našem oddělení je však téměř určitě výrazně ovlivněn věkovou skladbou dotyčných – rodiče jako mladí dospělí a pacienti-teenageři jsou zvyklí používat mobilní aplikace. Zájem zejména starších pacientů o tyto nové metody nebude s nejvyšší pravděpodobností tak vysoký.

Jedním z potenciálních rizik v situaci, kdy se farmakokinetický přístup začlení do běžné klinické praxe, by mohlo být přílišné spoléhání na farmakokinetiku bez korelace s klinickými informacemi. Je třeba si uvědomit, že farmakokinetická data představují pouze jedno z vodítek, které společně s dalšími informacemi –

klinický stav pacienta, četnost krvácení, míra aktivity – teprve vedou k návrhu na vytvoření individuálního dávkovacího režimu.

ZÁVĚR

Vzhledem k narůstajícím požadavkům na individualizaci léčby hemofilie se stanovení farmakokinetických parametrů pomocí populačních modelů stává důležitým nástrojem, který pomáhá zvolit optimální profylaktickou strategii u každého pacienta. Farmakokinetické modelování je v současnosti díky existenci mezinárodních projektů přístupných z internetového rozhraní použitelné i v rutinní klinické praxi center zabývajících se léčbou hemofilie. Vzhledem k vlastnostem nových koncentrátů rekombinantních faktorů krevního srážení s prodlouženým účinkem bude význam farmakokinetického přístupu pro volbu terapeutického režimu pravděpodobně nadále vzrůstat.

LITERATURA

1. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias – from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001;344(23):1773–1779.
2. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet* 2012;379(9824):1447–1456.
3. Fischer K, Ljung R. Primary prophylaxis in haemophilia care: guideline update 2016. *Blood Cells Mol Dis* 2017;67:81–85.
4. Ahlberg A. Haemophilia in Sweden VII. incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. *Acta Orthop Scand* 1965;77:3–132.
5. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357(6):535–544.
6. Skinner MW. WFH: closing the global gap – achieving optimal care. *Haemophilia* 2012; 4: 1–12.
7. den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, et al. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia* 2011;17(1):41–44.
8. Iorio A, Edginton A, Blanchette V, et al. Performing and interpreting individual pharmacokinetic profiles in patients with hemophilia A or B: rationale and general considerations. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2(3):535–548.
9. Carcao MD, Iorio A. Individualizing factor replacement therapy in severe hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2015;41(8):864–871.
10. Ljung R, Fischer K, Carcao M, et al. Practical considerations in choosing a factor VIII prophylaxis regimen: role of clinical phenotype and trough levels. *Thromb Haemost* 2016;115(5):913–920.

11. Fijnvandraat K, Peters M, ten Cate JW. Inter-individual 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.
12. Björkman S, Carlsson M. The pharmacokinetics of factor VIII and factor IX: methodology, pitfalls and applications. *Haemophilia* 1997;3(1):1-8.
13. Collins PW, Fischer K, Morfini M, et al. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2011;17(1):2-10.
14. Björkman S, Folkesson A, Jönsson S. Pharmacokinetics and dose requirements of factor VIII over the age range 3-74 years: a population analysis based on 50 patients with long-term prophylactic treatment for haemophilia A. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(10):989-998.
15. 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.
16. Iorio A, Blanchette V, Blatny J, et al. Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2017;15(12):2461-2465.
17. Ar MC, Baslar Z, Soysal T. Personalized prophylaxis in people with hemophilia A: challenges and achievements. *Expert Rev Hematol* 2016;9(12):1203-1208.
18. Blatný J, Zapletal O, Köhlerová S, et al. Farmakokinetika jako nástroj k optimalizaci léčby osob s hemofilií. *Transfuzie Hematol dnes* 2014;20(4):103-106.
19. Iorio A. Using pharmacokinetics to individualize hemophilia therapy. 2017;1:595-604.
20. Pasca S, Milan M, Sarolo L, et al. PK-driven prophylaxis versus standard prophylaxis: when a tailored treatment may be a real and achievable cost-saving approach in children with severe hemophilia A. *Thromb Res* 2017;157:58-63.
21. Peyvandi F, Garagiola I, Seregni S. Future of coagulation factor replacement therapy. *J Thromb Haemost* 2013;11(1):84-98.
22. Gringeri A, Wolfsegger M, Steinitz KN, et al. Recombinant full-length factor VIII (FVIII) and extended half-life FVIII products in prophylaxis - new insight provided by pharmacokinetic modelling. *Haemophilia* 2015;21(3):300-306.
23. Lee M, Morfini M, Schulman S, et al. The design and analysis of pharmacokinetic studies of coagulation factors - International society on thrombosis and haemostasis, inc. Dostupné na www.isth.org/members/group_content_view.asp?group=100348&id=159244.
24. Garraffo R, Iliadis A, Cano JP, et al. Application of Bayesian estimation for the prediction of an appropriate dosage regimen of amikacin. *J Pharm Sci* 1989;78(9):753-757.
25. Hazendonk HCAM, van Moort I, Mathôt RAA, et al. Setting the stage for individualized therapy in hemophilia: what role can pharmacokinetics play?" *Blood Rev* 2018;32(4):265-271.
26. Jankovičová D, Šteňo D, Prigancová T, et al. Manažment veľkých operácií u pacientov s hemofiliou A kontinuálnou infúziou a bolusovými injekciami FVIII - farmakokinetický prístup k liečbe. *Transfuzie Hematol dnes* 2017;23(2):61-72.
27. Morongová A., Jankovičová D, Bátorová A, et al. Analýza zhody vyšetrenia inhibitorov FVIII Bethesda metódou a modifikovanou Nijmegen metódou a vplyv hraničných titrov inhibitorov na farmakodynamiku a farmakokinetiku FVIII u pacientov s hemofiliou A. *Transfuzie Hematol dnes* 2016;22(3):172-181.
27. Iorio A, Fischer K, Blanchette V, et al. Tailoring treatment of hemophilia B: accounting for the distribution and clearance of standard and extended half-life FIX concentrates. *Thromb Haemost* 2017;117(6):1023-1030.
28. Lock J, de Bekker-Grob EW, Urhan G, et al. Facilitating the implementation of pharmacokinetic-guided dosing of prophylaxis in haemophilia care by discrete choice experiment. *Haemophilia* 2016;22(1):1-10.
29. McEneny-King A, Iorio A, Foster G, et al. The use of pharmacokinetics in dose individualization of factor VIII in the treatment of hemophilia A. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12(11):1313-1321.

Čestné prohlášení

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Doručeno do redakce dne 9. 11. 2018.

Přijato po recenzi dne 3. 6. 2019.

MUDr. Jan Máchal

Oddělení dětské hematologie
Fakultní nemocnice Brno
Černoplní 9
613 00 Brno
e-mail: machal.jan@fnbrno.cz