

A haemophilia-A (HA) farmakokinetika (PK) alapú személyre szabott kezelése

Szegedi István

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Gyermekklinika, Hematológia-Onkológia
Levelezési cím/Corr.address: iszegedi@med.unideb.hu

(Beérkezett: 2024. szeptember 6.; elfogadva: 2024. szeptember 14.)

Absztrakt

A Hemophilia, s kiemelten a haemophilia A (HA) kezelése az elmúlt évtizedben jelentős változáson megy át. Az ígéretes hosszított hatású (EHL/UHL) PEGylált/Fc-fúziós készítmények, a bispecifikus-antitest terápia, a klinikai vizsgálatokban jól teljesítő nem-faktoralapú készítmények átrendezik a jelenlegi kezelési ajánlásokat. A legtöbb beteg azonban továbbra is a hatékony standard féléletidejű készítménnyel (SHL) folytatott profilaxist kapja, mely kezelés hátrányait az elmúlt évtizedben jelentősen javította a farmakokinetikai alapú (PK), személyre szabott kezelés bevezetése. A mára rutinná vált PK meghatározások módszereit, a fontosabb klinikai vonatkozásokat, saját betegeink vizsgálatainak tanulságát tekintem át e rövid összefoglalóban elsősorban a haemophilia A tekintetében. A PK-meghatározás módszere, a személyreszabott kezelés az időközben jelentős teret nyerő hosszított hatású készítmények esetében is kiemelt jelentőséggel fog bírni.

Abstract

In the past decade tremendous changes happened in the treatment of haemophilia, especially that of haemophilia A (HA). Extended half-life (EHL/UHL) Pegylated/Fc fusion factor, bispecific antibody therapy and non-factor based products which proved to be effective in clinical studies induced a lot of modifications in therapeutic guidelines. However, despite that at present most of the patients are still treated with standard half-life (SHL) products but a reasonable improvement could be achieved by introducing pharmacokinetic (PK) based individualized therapy. Here we briefly summarize our clinical experiences of PK-based therapy in haemophilia A patients. On the other hand PK-measurement and personalized therapeutic approach seem to remain important in the therapy with the recently more and more widely applied extended-life factor therapy as well.

Bevezetés

A haemophilia A (HA) X-kromoszómához kötött recesszív öröklődésű, a VIII-as véralvadási faktor mennyiségi vagy minőségi rendellenessége okozta ritka betegség, mely mintegy 5000 fiúból egyet érint. Mint a coagulopathiák mintabetegsége, jellemzően spontán ízületi, lágyrész és izomközi vérzésekkel, illetőleg traumához, műtéti beavatkozáshoz társuló nem várt súlyosságú, akár életveszélyes vérzéssel járhat. Besorolása a FVIII-aktivitás alapján történik enyhe (5-40%), közepes (1-5%) és súlyos (<1%) csoportba [1].

A súlyos HA (SHA) kezelésére jelenleg a vezető szakmai társaságok, így többek között a Hemophilia Világszövetség (WFH), a lehetőleg primeren (az első vérzés előtt) indított rendszeres faktorpótló profilaxist javasolják, az újabb ajánlásoknak megfelelően 3-5% optimálisan elérendő FVIII-völgyszinttel a korábbi >1% faktorszint

helyett, mivel utóbbi szuboptimális, s mellette az ízületi károsodást okozó vérzések teljesen nem előzhetőek meg [2; Recommendation 6.3.1.].

[><https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1863.pdf>]

A profilaxis célja lehetőség szerint minden vérzés, ezzel a krónikus ízületi destrukció megelőzése, a normál musculosceletalis státusz megőrzése [1]. A kezelési lehetőségek javulásával egyre inkább törkedni kell arra, hogy mindez a hemophiliával élők aktív életmódja, akár sportolása mellett teljesüljön [2,3].

Betegek és Módszerek

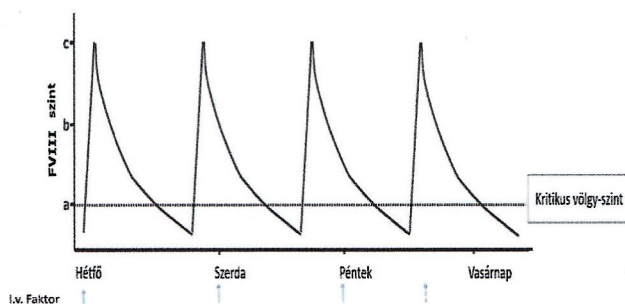
A fontosabb irodalmi hivatkozásokat a Hemophilia A, Farmakokinetika, személyre szabott terápia kulcsszavak segítségével kerestem, elsősorban a PubMed forrást alkalmazva.

A farmakokinetikai vizsgálatokat, a faktor-VIII szint meghatározásokat, az endogén thrombin potenciált jellemző thrombin generációs assayt (TGA) a Debreceni Egyetem Klinikai Laboratóriumi Medicina Intézete, illetőleg Dr. Hudák Renáta végezte. A konvencionális PK mérésekhez a mintákat a Debreceni Egyetem Gyermekgyógyászati Intézet Hematológia-Onkológia szakrendelésén eltérő időpontokban, több hónapot igénybe vevő periódusban gyűjtöttük a 2009-től folyamatosan gondozott 10-12 HA gyermekbetegtől. A populációs PK méréshez szükséges 2-3-4 mintavételre rendszerint egymást követő napokon került sor. A populációs PK adatok elemzéséhez a faktorspecifikus myPKFiT és a több faktorkészítményhez is alkalmazható Wapps-Hemo alkalmazásokat használtam, melyekkel a szimulációkat, a terápiás terveket is készítettem.

Eredmények és Megbeszélés

A standard profilaxis

A FVIII normál felezési ideje, melyet jelentősen befolyásol a beteg von-Willebrand-faktor (vWF) szintje, jellemzően 8-12h, mely szükségessé teszi a WFH által javasolt kritikus völgyszintek eléréséhez a hetenkénti 3x-i, vagy a másodnapenkénti 20-50 NE/tskg dózisu rendszeres intravénás adagolást, ún. standard profilaxis formájában [4], (1. ábra).



1. ábra: Standard profilaxis, Hétfő-Szerda-Péntek, illetve extra, alacsonyabb kiegészítő dózis szombati alkalmazásával, a faktorszint folyamatos kritikus völgyszint felett tartásához.

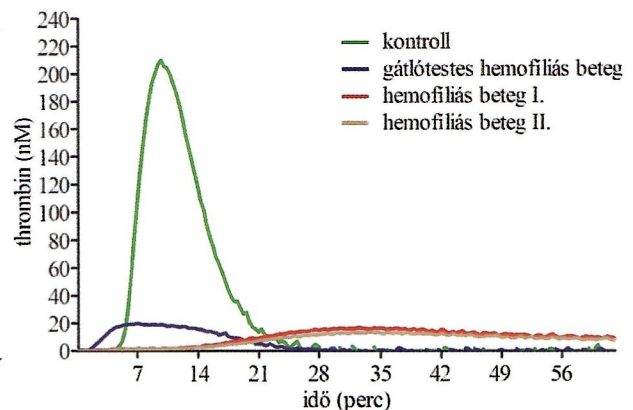
Számos retrospektív és prospektív vizsgálat igazolta a standard profilaxis hatékonyságát az on-demand kezeléssel szemben, azonban ezen profilaxis a gyakori intravénás kezelés miatt a betegnek megterhelő, egyúttal jelentősen rontja főleg a serdülő korosztály kezelési adherenciáját, ugyanakkor a profilaxist szigorúan követő betegeknel is jelentkezhet áttöréses vérzés, mely végülis az életminőség romlását eredményezi [4-9]. Ezen felül a főleg testsúly alapján kalkulált, rendszeres időközönként adagolt **standard faktorpótlás** nem veszi figyelembe a betegek egyéni jellemzőit. Így a hemophilia betegcsoport heterogén többek között a Willebrand-faktor

szintet is befolyásoló ABO vércsoport, az egyéb pro- és antikoaguláns faktor szintek, a fizikai aktivitás, életmód, ízületi státusz tekintetében. Nyilvánvalóan más vérzési veszélynek van kitéve egy otthon üldögélő, bár akciófilmet-néző, egy gyakran túrázó, egy aktívan sportoló, vagy egy célzúlettel rendelkező hemophiliás beteg. Mindemellett minden beteg más célt fogalmaz meg, ki nagyobb védelmet, más viszont leginkább ritkább intravénás adagolást szeretne.

Személyre szabott profilaxis

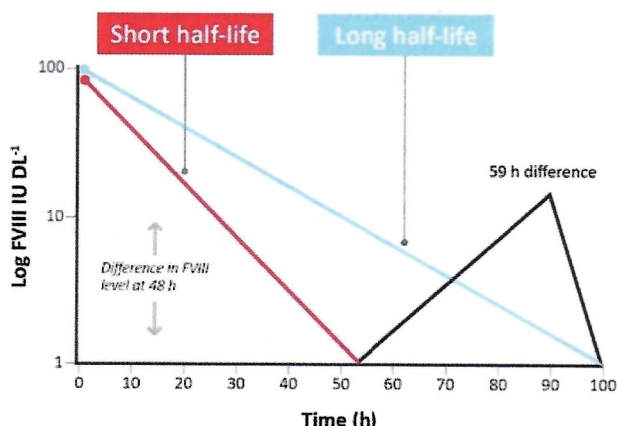
A heterogén betegek számos eltérő módosító faktorának figyelembevételével személyre szabott, optimalizált kezelést alkalmazhatunk. Egyik figyelembe veendő faktor az **egyéni vérzékenységi rizikó**: az egyszerűen mérhető FVIII-szintnél komplexebb, pontosabb megítélést tesz lehetővé a globális hemosztázis esszé, ez endogén thrombin potenciál (ETP) mérése, mely a végső thrombin termelést jellemzi, s jobban jelzi a spontán egyéni-vérzékenység rizikót, bár ez rutinszerűen nem elérhető minden gondozó központ számára [10].

Saját vizsgálatunk is jól mutatják, hogy egy hemophiliás beteg igen alacsony thrombin-képző képességgel, így igen jelentős vérzeshajlammal rendelkezhet, míg más beteg akár még FVIII-gátló antitest (inhibitoros hemophilia) jelenlétében is képes valamelyes thrombin képzésre, magyarázva akár teljes vérzésmentességét (2. ábra).



2. ábra: Thrombin Generációs Assay (TGA): A normál (zöld) kontroll thrombinképzéshez viszonyítva a Hemophiliás ikerpár (piros és barna) thrombin képzése elenyésző, míg az inhibitorral is rendelkező, gátlótesztet beteg továbbra is képes bár minimális, de vérzésmentességhez vezető mértékű thrombin generációra.

További figyelembe veendő faktor a beteg életmódja, fizikai aktivitása, ízület státusza. Az eltérő élethelyzetekhez szükséges faktorszintek tekintetében szolgál szakmai ajánlással az Iorio és mtsai által, Delphi konszenzus módszerével kidolgozott szakmai anyag, mely 1-3% völgyszintet javasol nem vérző, alacsony fizikai aktivitá-



3. ábra: Rövid (piros) és hosszú (kék) féleletidejű beteg, 1% faktorszint eléréhez szükséges idő.

sú (a legtöbb profilaxison lévő beteg ilyen), 3-5% völgy-szintet nyeh fizikai aktivitású, ízületi eltéréssel rendelkező, vagy alacsonyabb szint mellett vérző beteg profilaxisához [11]. Egyértelmű evidencia hiányában szakértői konszenzus ad támpontot a fizikai aktivitás, illetőleg az ahhoz szükséges minimális és főleg optimális faktorszint tekintetében, az ízületi státuszt is figyelembe véve. A konszenzus alapján kis kockázatú fizikai aktivitás során, ízületi betegség (károsodott ízület, krónikus fájdalom, csökkent mozgásterjedelem, krónikus synovitis, hemophiliás arthropathia) hiányában a hemophiliás ideálisan 9% körüli, míg ízületi betegséggel 52%-os faktorszintet igényel [12],

Fontos figyelembe veendő faktor a gyermekek gyorsabb clearance, mely miatt gyermekben egy adott völgy-szint tartásához akár 50%-al nagyobb mennyiségű faktor

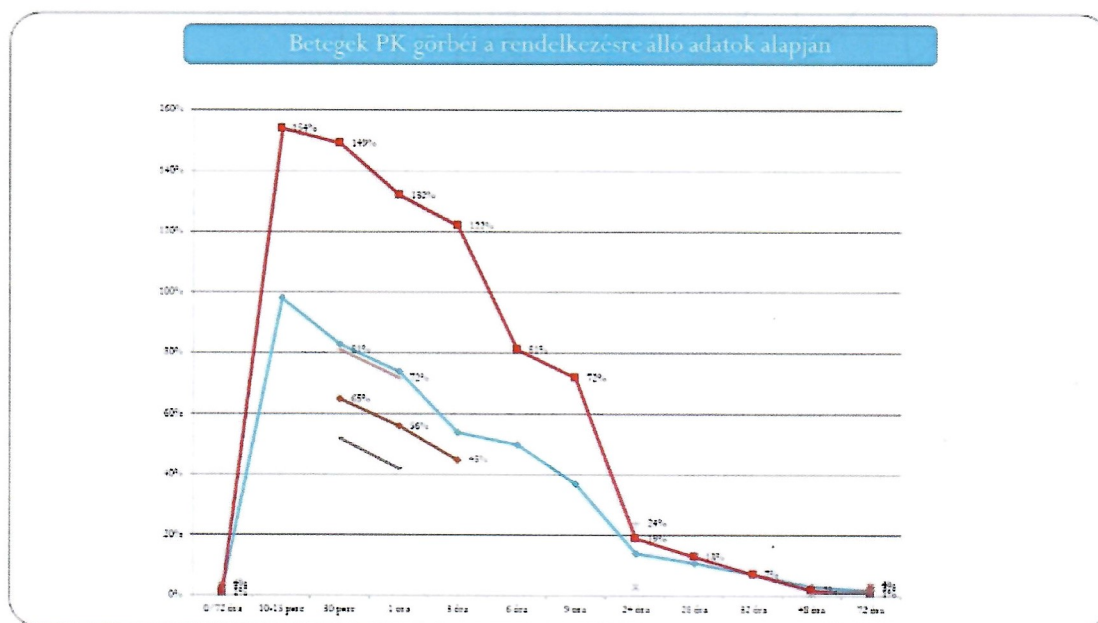
szükséges, ugyanakkor a felnőttekben több az arthropathiás, a secunder profilaxison lévő, így akár célízülettel rendelkező, míg a sportolás leginkább az adolescens korosztály sajátja, a limitált aktivitású felnőttekhez vagy kisgyermekhez (számítógép abúzus) viszonyítva [13].

A fentebb említett faktorokhoz, a beteg vérzéses fenotípusához, a beteg saját igényéhez szükséges a kívánatos faktorszinteket hozzáigazítani, mely természetesen csak farmakokinetikai, faktorszint mérések ismeretében lehetséges.

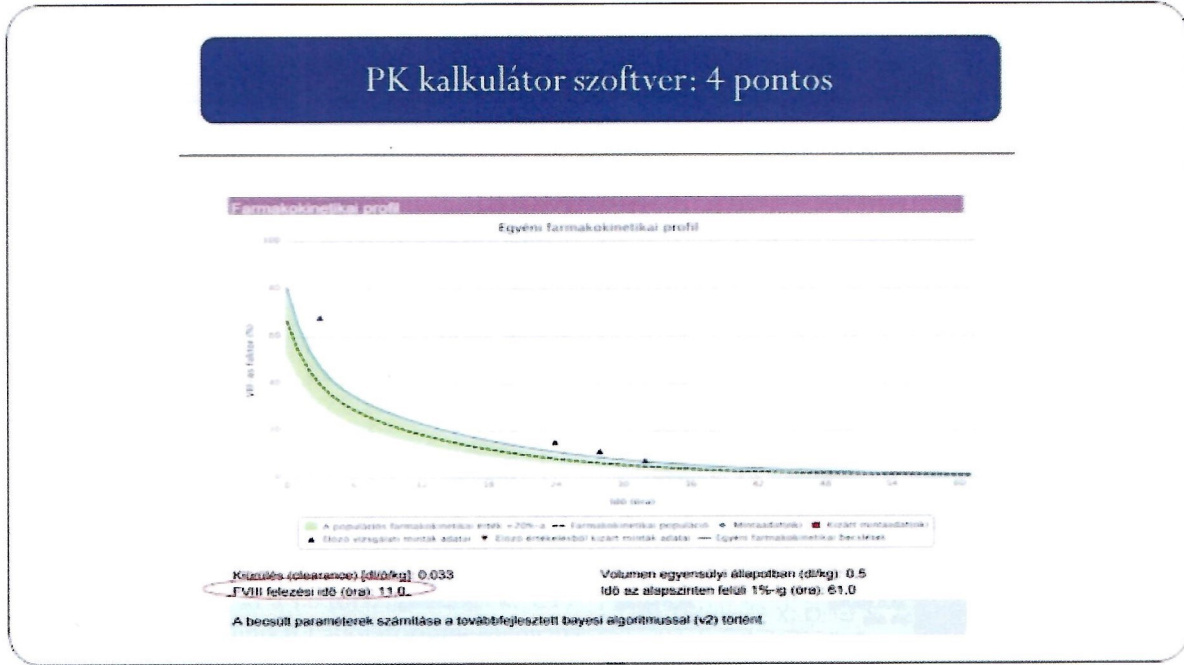
A öfarmakokinetika

Collins és mtsai vizsgálata igazolta, hogy jelentős egyéni Farmakokinetikai (PK) különbségek vannak ekvivalens dózisú faktor (30 NE/kg) beadását követően az 1% faktorszint eléréséhez szükséges időben, mely gyermekben 44 óra, felnőttekben akár 59 óra eltérést is mutathat [13], (4. ábra).

Ez a gyakorlatban azt jelenti, hogy egy 1-1.5% közötti völgy-szint fenntartásához 3 naponkénti adagolásnál akár 37x nagyobb mennyiségű, másodnapokénti adagolásnál 12x-es, naponkénti adagolásnál 5x-ös mennyiségű faktor lehet szükséges a rövid féleletidejű betegben, a jó farmakokinetikájú, ezáltal hosszú féleletidejű beteghez képest. Azaz a féleletidő szerepe a ritkább adagolás esetén nyer igazán jelentőséget. A kezelés hatékonysága, a kritikusan alacsony faktorszint alatt töltött idő elsősorban az egyén farmakokinetikai jellemzőin, a féleletidőn, valamint a faktor adagolási frekvencián múlik, s kevésbé az alkalmazott dózison. Ez is mutatja, hogy standard profilaktikus séma nem feltétlen egyformán megfelelő minden beteg részére [13].



4. ábra: Egyéni farmakokinetikai eredmények. 2 teljes mellett 5 hiányos görbe, s 3 betegnél mintavétel sem volt (vizsgálati idő több hónap!).



5. ábra: Összesen 4 FVIII-szint megadásával a bayesi elven működő szoftver kalkulálja a beteg FVIII féleletidejét, az 1% felett töltött időt, vizualizálja a FVIII clarencét.

A Farmakokinetika klasszikus mérése

A klasszikus PK mérés során az ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis) ajánlásának megfelelően egy 72 órás kimosási periódust követően felnőttekben legalább 7 vérvétel szükséges, faktorszint meghatározással (30, perc, 1,3,6, 12,24, 48 óra), míg gyermekben is 5 vérvételi időpont ajánlott [13, 14]. A klinikai gyakorlatban ez igen nehezen megvalósítható, mint ahogy saját vizsgálatainkból is látszik, hosszú hónapok alatt a gondozott betegeinktől csak 2 esetben sikerült a komplett hagyományos PK görbe felvétele [13], (5. ábra).

A bayesi-populációs PK mérés számos betegben végzett méréseredményéből nyert adatokhoz hasonlítja, abból kalkulálja igen jó megközelítéssel az egyéni PK görbét, mely lehetővé teszi mindösszesen 2 vérvételből az egyéni farmakokinetika kiváló becsülést, ahogy az egy 4 pontos becslésből látható [15], (6. ábra).

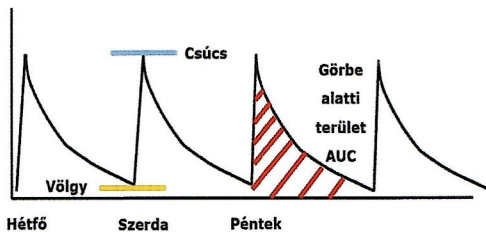
A PK görbe fontosabb paramétere

A hatékony kezelés kulcsa az adekvát völgyszint felett tartott faktorszint, azonban a völgyszint mellett az egyéb paramétereknek is lehet jelentősége, melyek nagyban függenek a klinikai körülményektől (fizikai aktivitás, sportolás, vérzés, trauma) (7. ábra). Egyik ilyen legjelentősebb meghatározó klinikai paraméter pl. a kezelési adherencia.

Pharmakokinetikai szoftverek

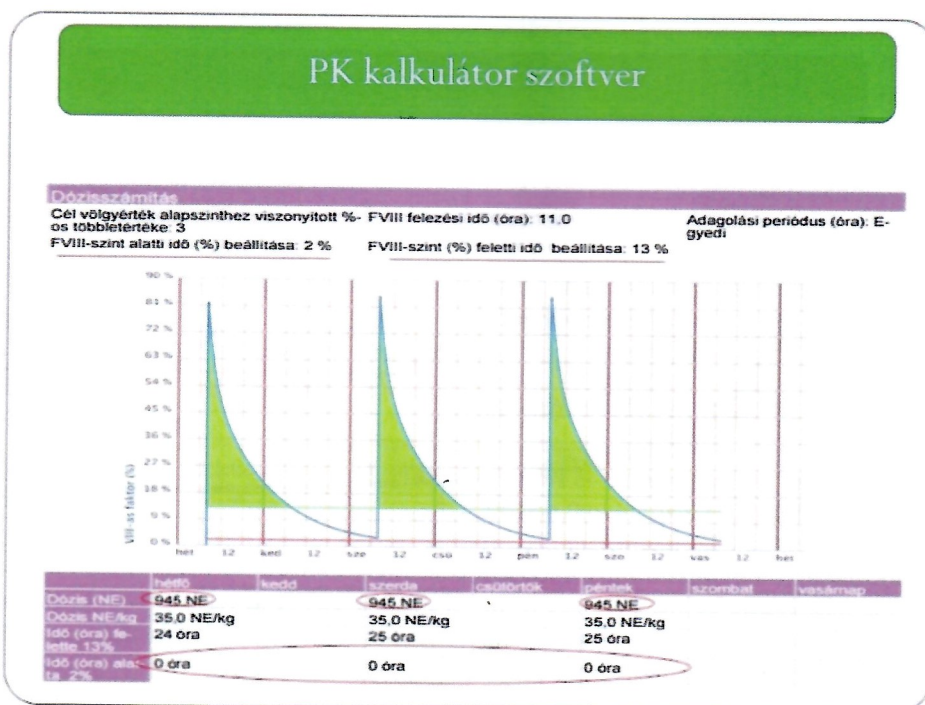
Számos farmakokinetikai szoftver van forgalomban. A teljesség igénye nélkül említést érdemel:

- a legszélesebb körben alkalmazott a Kanadai McMaster Egyetem által gondozott, szabad hozzáférésű, számos FVIII készítmény esetén alkalmazható, első-sorban egészségügyi szakemberek számára elérhető Wapps-Hemo alkalmazás [16].



- Völgyszint:** spontán vérzés
- Csúcs:** aktivitással, traumával összefüggő vérzések, műtét
- AUC:** szubklinikai vérzések

6. ábra: A FVIII PK-görbe fontosabb paramétere és klinikai jelentőségük.



7. ábra: Populációs Pk szoftver segítségével készített kalkuláció: A beteg legyen 2% völgy felett, H-SZ-P- legyen az adagolási séma. Ez a szoftver szerint ~1000 NE badásával megvalósítható és a beteg a faktorbeadás után 1 napig 13% feletti szinten van, azaz többek között sportolhat.

- a Magyarországon elsők között megjelent, a PK mérés elterjedésében kiemelkedő szerepet vállaló, ugyanakkor termékspecifikus, egyúttal szakemberek és betegek számára is elérhető mobil alkalmazást is biztosító szoftver, a myPKFiT [4].
- valamint a magyar betegek számára a betegközösség, A Hemofiliások Baráti köre által kidolgozott ún. Hemonapló [hemonapló.hu].

Ezen szoftverek közös sajátossága, a beteg releváns adatainak (testsúly, testmagasság, életkor, kezelési frekvencia, dózis), illetve a mért 2-3 PK adat megadásával a szoftver megbízható egyéni farmakokinetikai profil becslése, az egyéni féléletidő, a megadott völgy szint feletti töltött idő kalkulálásával.

A szoftverek alkalmasak a szakemberek számára a kezelés optimalizálására. Két megadott adat alapján:

- mely lehet a megcélzott *völgy szint*
 - a beadási *frekvencia*
 - vagy a tervezett beadott *faktor-dózis*
- a szoftver kalkulálja a harmadik adatot.

Pl. ha egy betegnél 5% völgy szintet tűzök ki az egyéni vérzeshajlamához, ízületi státuszához, fizikai aktivitásához igazítva, s a beteg 3 naponta szeretné magát szűrni, a szoftver kalkulálja az ehhez szükséges dózisokat, melyről a szakember eldönti, hogy a valóságban kivitelezhető-e vagy sem, vagy esetleg az további módosítást, pl gyakoribb beadást igényel (7. ábra).

Gyakorlati szempontból egy hosszú felezési idejű betegnél elsősorban a beadott dózis, míg a rövid felezési

idejű betegnél inkább a beadási frekvencia igazítása kiemelt jelentőségű [13].

A mobil alkalmazás előnye, hogy minden vérzés adatot (időpont, lokalizáció, kezelése...), faktorbeadást naplózni lehet, s a szoftver a betegnek valós idejű adatot szolgáltat az aktuális faktorszintjéről, mely alapján a beteg tervezheti életvitelét, aktuális fizikai aktivitását, annak biztonságosságát.

PK alapú kezelés hatékonysága, költséghatékonysága

A PK alapú személyre szabott kezelési vizsgálatok nagyrészt a kezelés költséghatékonyságát igazolták, a kezelés egyéni optimalizálása révén magasabb völgy szint, alacsonyabb éves vérzésráta (ABR) érhető el, így populációs szinten pedig sokszor faktor, ezáltal jelentős költségmegtakarítás érhető el [13]. Az adott betepopulációtól függően faktor igény növekedés is jelentkezhethet, azonban a kezelés optimalizálása miatt csökkenő vérzésszám összességében költséghatékonyabb kezelést eredményez.

Összefoglalás

A 2010-es évektől a PK irányította személyre szabott kezelés jelentős térnyerése zajlik, melyben jelentős szerepet vállaltak az érintett faktor-előállító, PK-szoftvereket rendelkezésre bocsájto cégek. Ezen érdemi tevé-

kenységnek köszönhetően mára rutinná vált a beteg állapotát, életvitelét alapul vevő, illetőleg a beteg érdekeit a központba helyező, ugyanakkor szigorú szakmai ajánlásokon alapuló PK-vezérelt, személyre-szabott faktorterápia. A gyermekeknél dinamikusan változó élettani faktorok, a felnőtteknél is folyamatosan változó élethelyzetek, a vérzéses események mikéntje szükségessé teszik a terápia PK-alapú folyamatos igazítását, kontrollját. Jelentős változás a standard féléletidejű készítmények mellett megjelenő hosszabított féléletidejű (EHL, féléletidő 1,5-1,9x), illetve újabban az ultra long féléletidejű (UHL, féléletidő >5x) készítmény térnyerése, mely új alapokra helyezi az EHL/UHL terápia során is előnyös PK-alkalmazását.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket fejezzük ki a faktorszintmérések, ETP vizsgálat elvégzéséért a Klinikai Laboratóriumi Medicina Intézet minden munkatársának, és személyesen Dr. Hudák Renáta kollégának.

Nyilatkozat: A szerzők kijelentik, hogy a közlemény más folyóiratban nem jelent meg, máshová beküldésre nem került. A levelező szerző kijelenti, hogy elolvasta a szerzői útmutatót.

Érdekeltségek: A szerzőnek nincs anyagi érdekeltsége.

Irodalom

- [1] Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. *Lancet* 2016; 388: 187-197.
- [2] Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Treatment guidelines working group on behalf of the World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19: e2-e47.
- [3] Von Mackensen S. Quality of life and sports activities in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13: 38-43.
- [4] Antonazzo IC, Cortesi PA, Zanon E, et al. Personalized Prophylaxis with myPKFiT^{CE}: A Real-World Cost-Effectiveness Analysis in Haemophilia A Patients. *Medicina* 2024; 60: 34.
- [5] Coppola A, Di Capua M, Di Minno MND, et al. Treatment of hemophilia: a review of current advances and ongoing issues. *J Blood Med* 2010; 1: 183-195.
- [6] Makris M. Prophylaxis in haemophilia should be life-long. *Blood Transfus* 2012; 10: 165-168.
- [7] Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1119-1127.
- [8] Collins P, Farajdi A, Morfini M, et al. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs on demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. *J Thromb Haemost* 2010;8: 83-89.
- [9] Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Saphiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe haemophilia. *N Engl J Med* 2007; 9: 35-44.
- [10] Delavanne X, Ollier E, Lienhart A, et al. A new paradigm for personalized prophylaxis for patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2019; 26: 228-235.
- [11] Iorio A, Iserman E, Blanchette V, et al. Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: Deplhi consensus statement. *Haemophilia* 2017; 23: e170-e179.
- [12] Martin AP, Burke T, Asghar S, et al. Understanding minimum and ideal factor levels for participation in physical activities by people with haemophilia: An expert elicitation exercise. *Haemophilia* 2020; 26: 711-717.
- [13] Collins PW, Fischer K, Morfini M, et al. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics on the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2011; 17: 2-10.
- [14] Lee M, Morfini M, Schulman S, et al. The Factor VIII/Factor IX Scientific and standardization Committee of the International Society for Thrombosis and Haemostasis. The design and analysis of pharmacokinetic studies of coagulation factors. *Thromb Haemost* 1991; 2: 384-386.
- [15] Sheiner LB, Beal S, Rosenberg B, et al. Forecasting individual pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26: 294-305.
- [16] Iorio A, Keepanasseril A, Foster G, et al. Development of a Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service-Hemophilia (WAPPS-Hemo): Study Protocol. *JMIR Res Protec* 2016; 15: e239.