

2. Regionální setkání hemofiliků v Jihomoravském kraji

Oddělení dětské hematologie Brno

Blatný Jan
Köhlerová Světlana
Zapletal Ondřej
Fiamoli Veronika
Máchal Jan

8.12.2017 Brno, Hotel International



- **Profylaxe**
- **Farmakokinetika**
- **Léky**
- **Komplexnost**
- **Režim**

1997-2017

- 0-19
- 1997 (1978)
- 2000 cca ½ těžkých hemofiliků na profylaxi
- 2003 „zlatý standard“
- 2006 rFVIII
- 2011 PK (farmakokinetika)
- 2012 Extended half life product (EHL ve studiích)
- Mezioborový tým

Profylaxe - co to je a proč ?

- Pravidelné podávání koncentráту krevního faktoru
- **změnit tíži** nemoci **na mírnější** formu a **zabránit** tak **spontánnímu** krvácení (....a následné artropatii)
- Poprvé vyzkoušena, zhodnocena a publikována ve Švédsku
 - » Nilsson. *Act Paed Scans.* 1976
- high-dose (25 – 40 IU/kg 2-3x týdně, případně obden)
- intermediate-dose (15 – 25 IU/kg)
-
- U PUPs
 - 25–35 IU/kg, max. 50 IU/kg 1x týdně
 - Zahájit i bez krvácení nejpozději ve 24 měsících života a/nebo po prvním (kloubním) krvácení uvedenou dávkou

*Carlsson M. Pharmacokinetic dosing of factor VIII and factor IX in prophylactic treatment of haemophilia. Dept. for Coag. Disorders and Hospital University, Malmö

*Fischer K. Astermark J. van der Bom JG et al. Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate to high-dose regimen. *Haemophilia* 2002;8: 753-60

Profylaxe – jaká ?

- **Primární** – léčba zahájena před 2. rokem života nebo nejpozději po objevení se prvního krvácení
- **Sekundární** – léčba zahájena po objevení se kloubního poškození a/nebo po závažných krváceních
 - Profylaxe nesplňující kritéria primární profylaxe
 - Každou profylaxi, zahájenou po opakovaných krváceních, je NUTNÉ považovat již za profylaxi sekundární (Berntorp et al. *Haemophilia*. 2003)
- **Terciární** – léčba **zahájena v dospělosti**, kdy má předejít život ohrožujícímu krvácení nebo zpomalit zhoršení již existujícího poškození pohybového aparátu
 - » Gringeri et al. *Haemophilia*. 2012

Profylaxe – kdy a kde a proč ?

- Kdy ?



- Kde ?

- Protokol, ediary

Profylaxe-čím?

- Plazmatický
- Rekombinantní
- EHL

- Výbava balení, objem (LHT)

- 2013 - „Léčba šitá na míru“ – farmakokinetika
- Studie MyPkFit



Praktické možnosti využití farmakokinetiky u pacientů s hemofilií A?



Jan Blatný

**Oddělení dětské hematologie
FN Brno**

Profylaxe podle standardů doporučených ČNHP



- 25–40 IU/kg 2–3x týdně, příp. obden
- U PUPs
 - 25–35 IU/kg, max. 50 IU/kg 1x týdně
 - Zahájit i bez krvácení nejpozději ve 24 měsících života a/nebo po prvním (kloubním) krvácení uvedenou dávkou
- U dětí
 - „Tailored“ profylaxe
 - Přechod z režimu PUPs (25–50 IU/kg 1x týdně) dle klinického stavu postupně na cca 30 IU/kg 2x - 3x týdně
 - Případné vyšetření PK nejdříve po 50 ED, spíše ale až v době, kdy je zavedena klasická profylaxe 2-3 x týdně
 - Opakování PK hodnocení nejdříve po 2 letech, nebo dle klinické potřeby
 - » Stávající režim nevyhovuje/není efektivní
 - » Změna životního stylu (nové sportovní aktivity)
 - » Změna medikace a pod...

Personalizace profylaxe



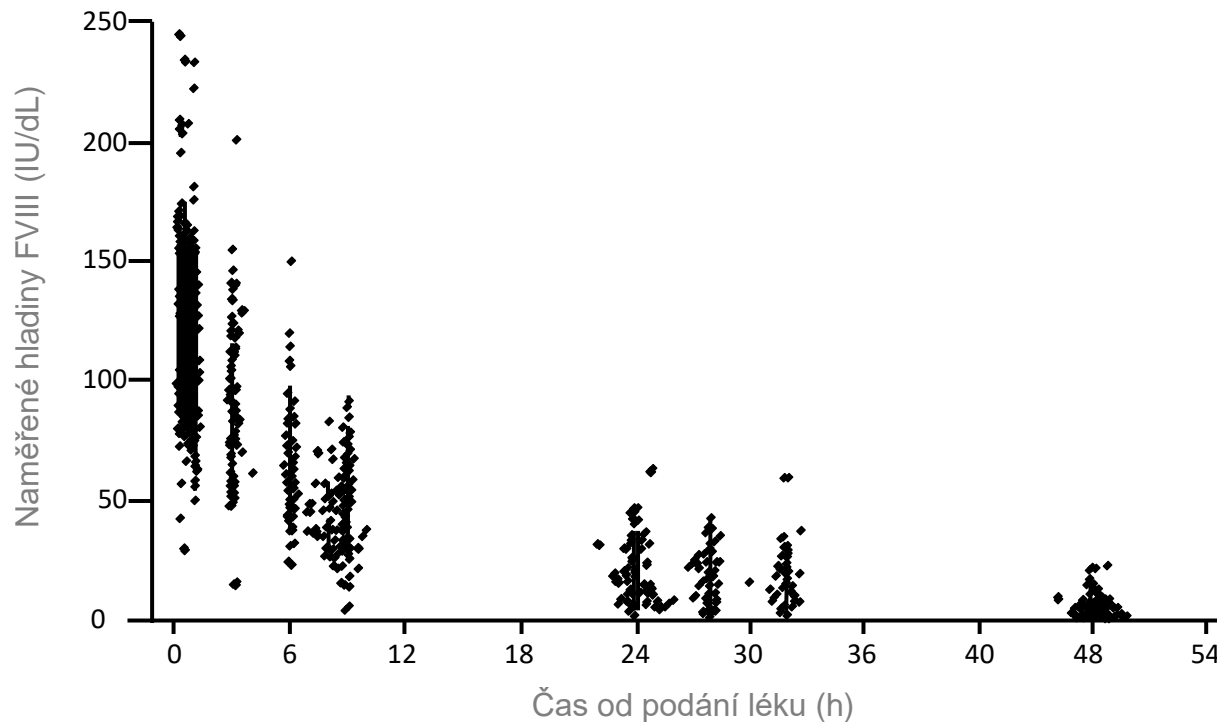
- Dávkování FVIII pro profylaxi by mělo být stanoveno individuálně na základě následujících faktorů:
 - krvácivý fenotyp
 - stav kloubů/pohybového aparátu
 - individuální poločas FVIII
 - s přihlédnutím k T1/2 a AUC
 - životní styl a požadavky/očekávání/aktivity pacienta

Personalizace léčby podle PK umožní přesnější nastavení výše a četnosti dávkování pro pacienty

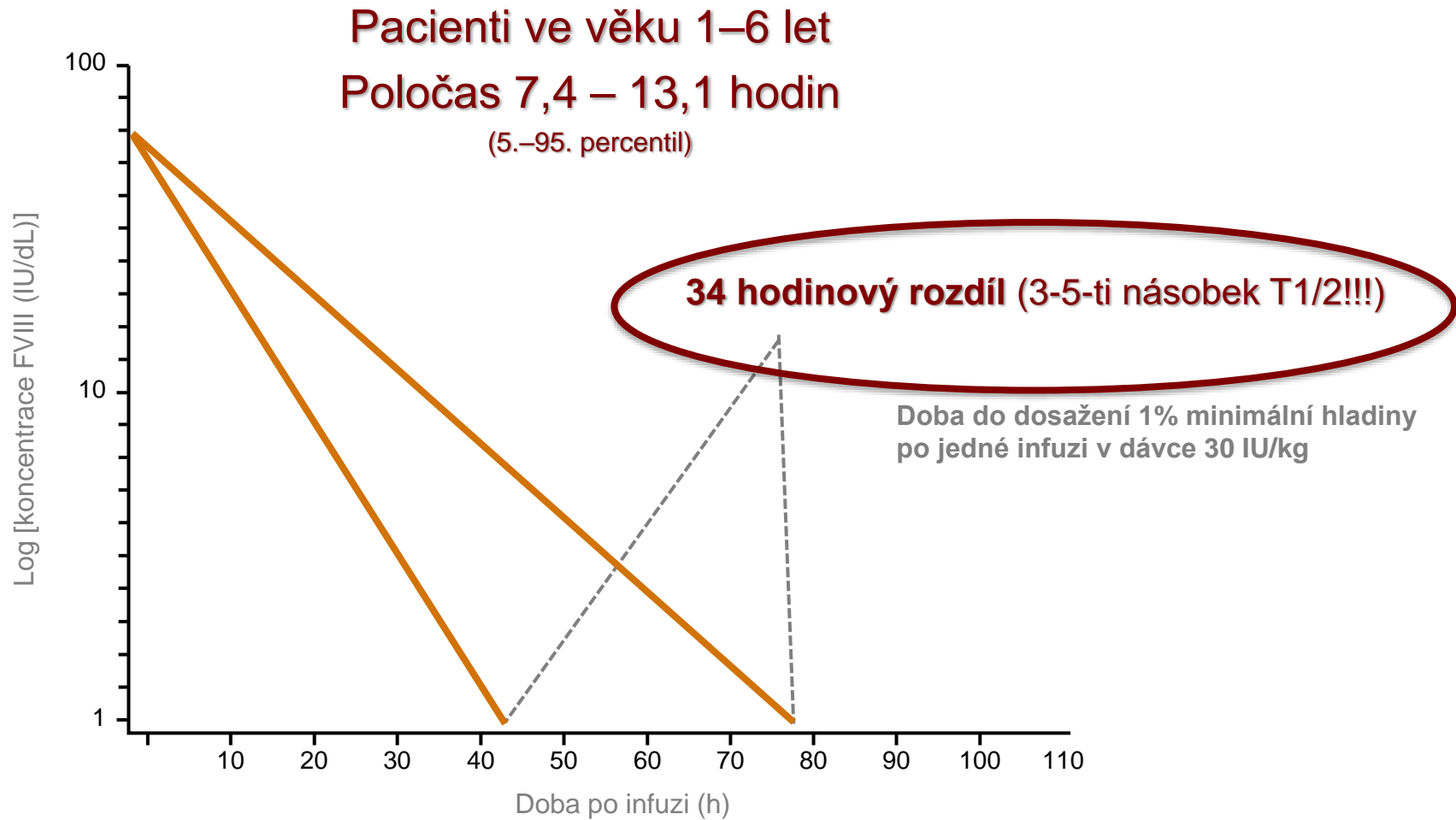
Hladiny FVIII se mezi jednotlivci liší



- Jednotliví pacienti potřebují rozdílné dávkování FVIII v závislosti na jeho eliminaci (tedy v závislosti na farmakokinetice)



Variabilita PK parametrů



Jaká je ideální minimální hladina?



- Profylaktické režimy se vyvíjí od standardních po ty, které s pomocí PK cílí na specifické cílové hladiny (trough levels) ^{1,2}

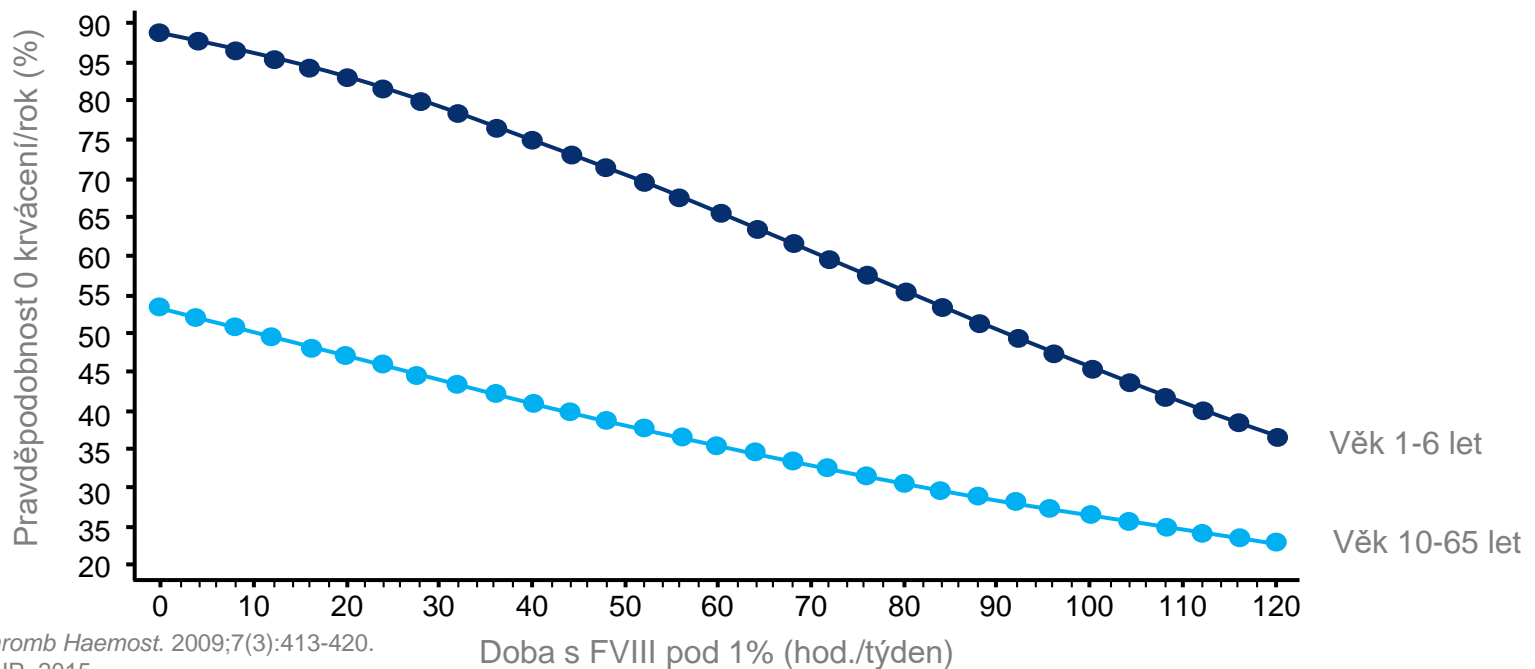


1. Petrini P et. al *Expert Rev Hematol.* 2015;8(2):237-46.
2. Valentino LA. *Haemophilia.* 2014;20(5):607-615.

Pravděpodobnost absence krvácení v závislosti na hladině FVIII



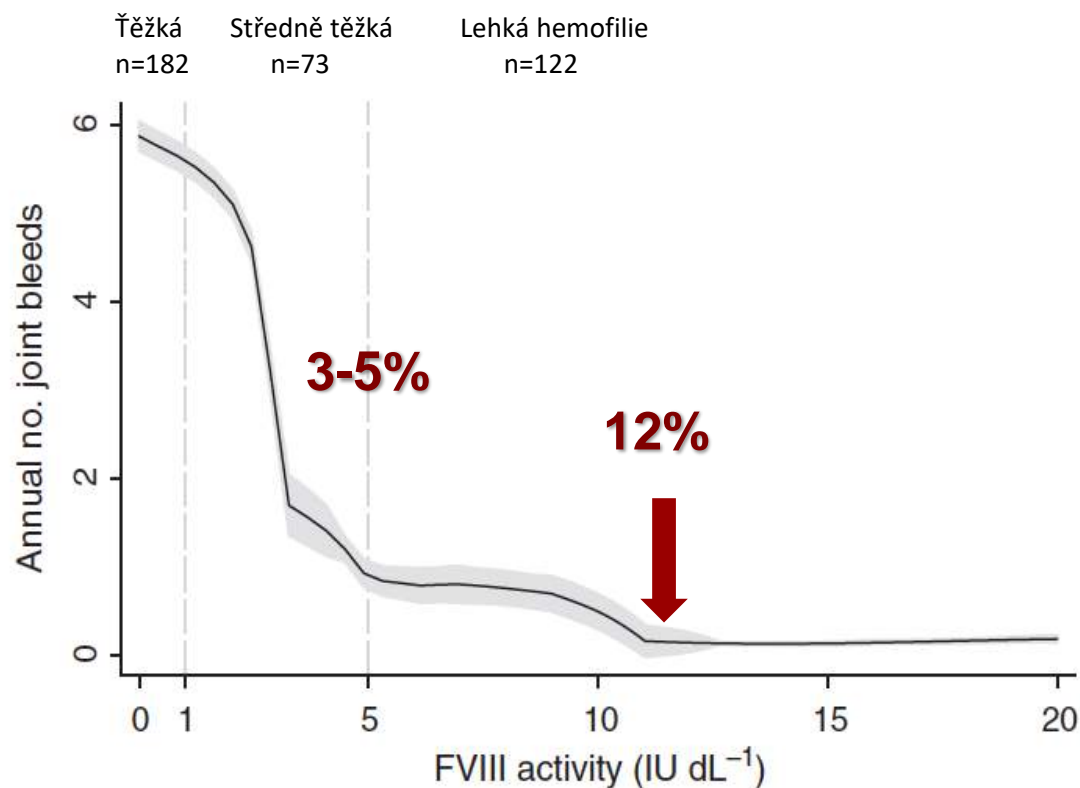
- S každou hodinou, kdy je FVIII <1% se zvýší ABR o
 - 1.4% u starších pacientů
 - 2.2% u malých dětí
 - Žádné krvácení u 18% dětí a 26% dospělých s těžkou HA v ČR



Pacienti s FVIII trvale nad >12% nekrvácí



- Hodnoceno 377 pacientů s HA narozených po roce 1970



Poučení pro pacienta (ČNHP)



- Hladina faktoru nad 12%
 - Lze provádět většinu aktivit ve stejném rozsahu, jako zdravý člověk (včetně většiny sportovních aktivit)
 - Hladina brání i většině traumatických krvácení
- Hladina v rozmezí 12% a 3%
 - Brání většině spontánních krvácení
 - Nechrání již dostatečně před krvácením traumatickým
 - Lze provozovat běžné aktivity kromě rizikových (např. náročnějších sportů)
- Hladina pod 1%
 - Hemofilik již není nijak chráněn
 - Riziko krvácení (včetně spontánního) je vysoké

Možnosti výpočtu individuální PK



- myPKFiT/WAPPS – populační model, bayesiánská statistika (2-CP model)
- 2 odběry
 - 3 – 4 hodiny
 - 24 – 32 hodin
- ČNHP
 - Vlastní program (1-CP orientační model)
 - WAPPS – přesný SW, populační mode (2-3 CP model), specifický dle přípravku
 - možnost zaslání naměřených hodnot elektronicky z registru ČNHP
 - Doporučeno minimálně 2 odběry (cca 4 a 24 hod.)
- V každém případě je nutné, aby vzorky používané pro PK byly **správně odebrané, zpracované a vyšetřené**

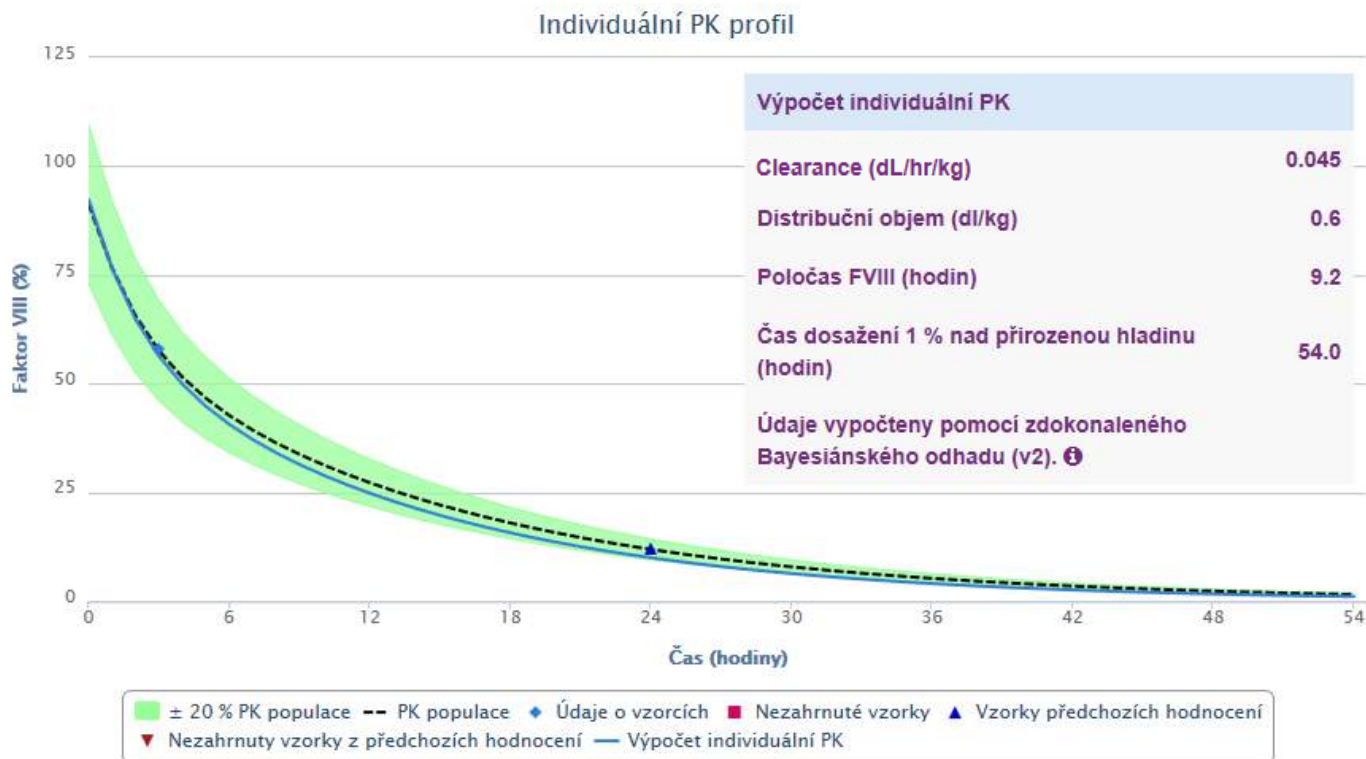
Odebrání vzorků při jedné návštěvě (pro myPKFiT či WAPPS)



- Pacient si aplikuje doma předepsané množství léku Advate
 - Ideálně množství, které užívá v běžném profylaktickém režimu
- Následující den odběr (v rozmezí 24 – 32 hodin od aplikace)
- Bezprostředně po odběru si aplikuje další (stejnou) dávku
- Další odběr po 3 – 4 hodinách

- Vše lze zvládnout ambulantně!
 - Postup lze případně i modifikovat, vhodná konzultace s PK expertem 😊
 - V současné době testováno klinickou studií (Ca/Cz/Au)

PK Profil (myPKFiT)



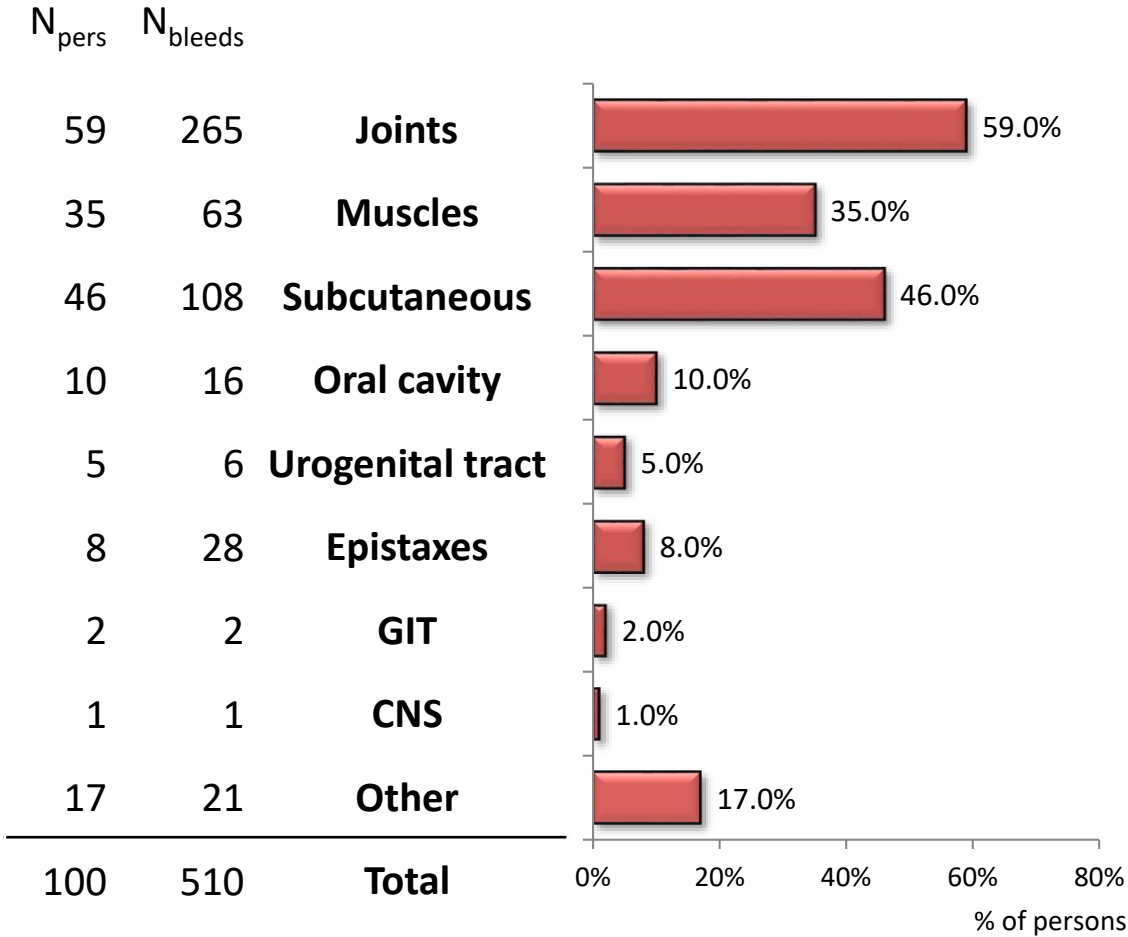


- Farmakokinetika umožní optimalizovat profylaktické režimy a přizpůsobit je individuálním potřebám pacienta
- Farmakokinetika může zvýšit „cost-efektivitu“ i účinnost léčby, bude-li snadno dostupná a v praxi proveditelná (např. myPKFiT)
 - V současném systému úhrady jsou antihemofilika hrazená pro centra “bez omezení”, není tedy nutné mít obavu z oprávněných nákladů na léčbu.
 - Přesto je však správné tyto prostředky vynakládat smysluplně a hospodárně.
- ***Farmakokinetika s příchodem nových léků neztratí na významu. Stane se naopak ještě významnější!!!***

- **Český národní hemofilický program**

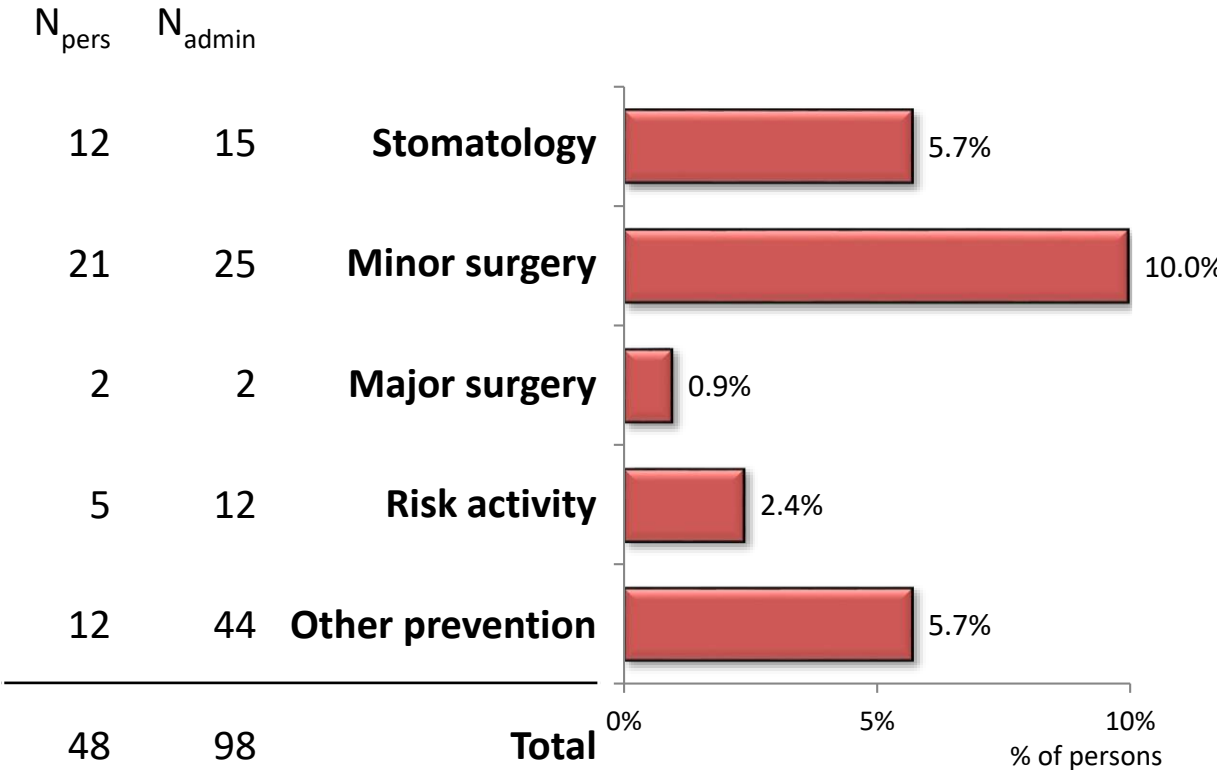
Location of bleeds in 2016

100 (47.4%) children experienced bleeding requiring treatment at least once in year; 510 bleeds were recorded in total, 30 bleeds required hospitalization.
All 100 of these children have recorded location of their bleeds.
111 (52.6%) children recorded no bleed during year 2016.

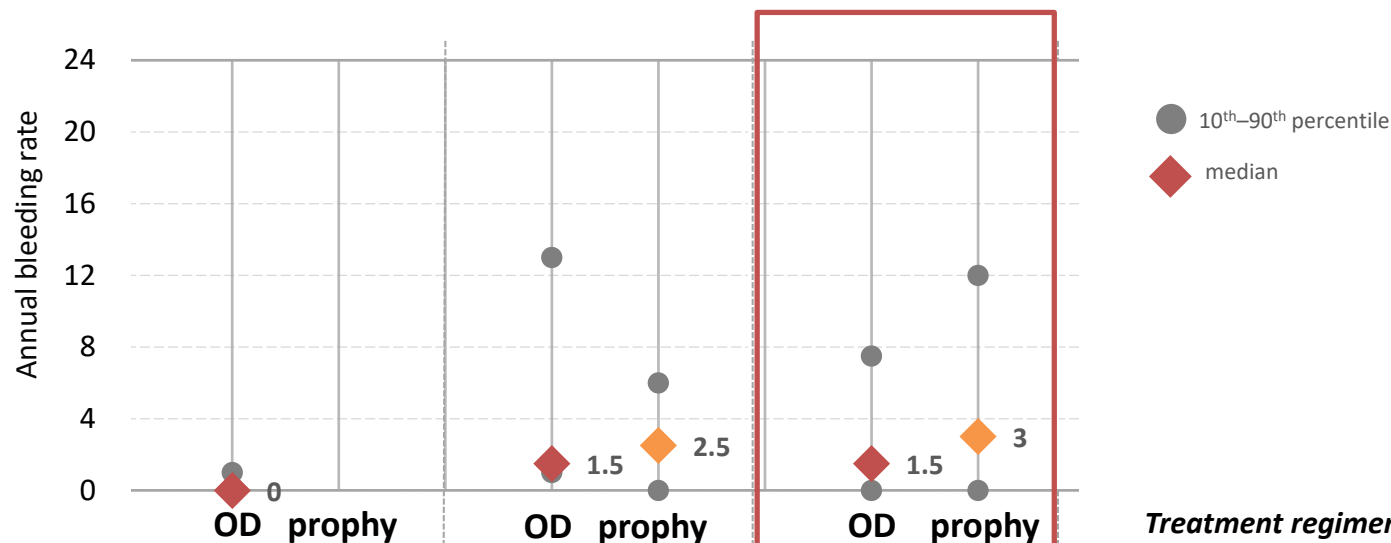


Preventive administration in 2016

48 (22.7%) children were given factor to prevent bleeding during/before risk situation.
98 preventive administrations were recorded in total.



Annual bleeding rate according to treatment regimen



Frequency of bleeding	Mild*		Moderate*		Severe*	
N total	98	0	26	6	10	62
Mean	0.1		3.5	2.7	2.6	4.7
Median (min – max)	0 (0 – 2)		1.5 (0 – 19)	2.5 (0 – 6)	1.5 (0 – 10)	3 (0 – 24)
Total no of recorded bleeds	14		90	16	26	291
children on permanent prophylaxis	0 (0%)		6 (18.8%)		62 (86.1%)	
% of factor (FVIII) consumed by children on permanent prophylaxis	0.0%		54.9%		95.3%	

Treatment regimen:
OD = on demand and/or temporary prophylaxis
prophy = permanent prophylaxis

* without inhibitor

Hemofilik - hemofilické centrum

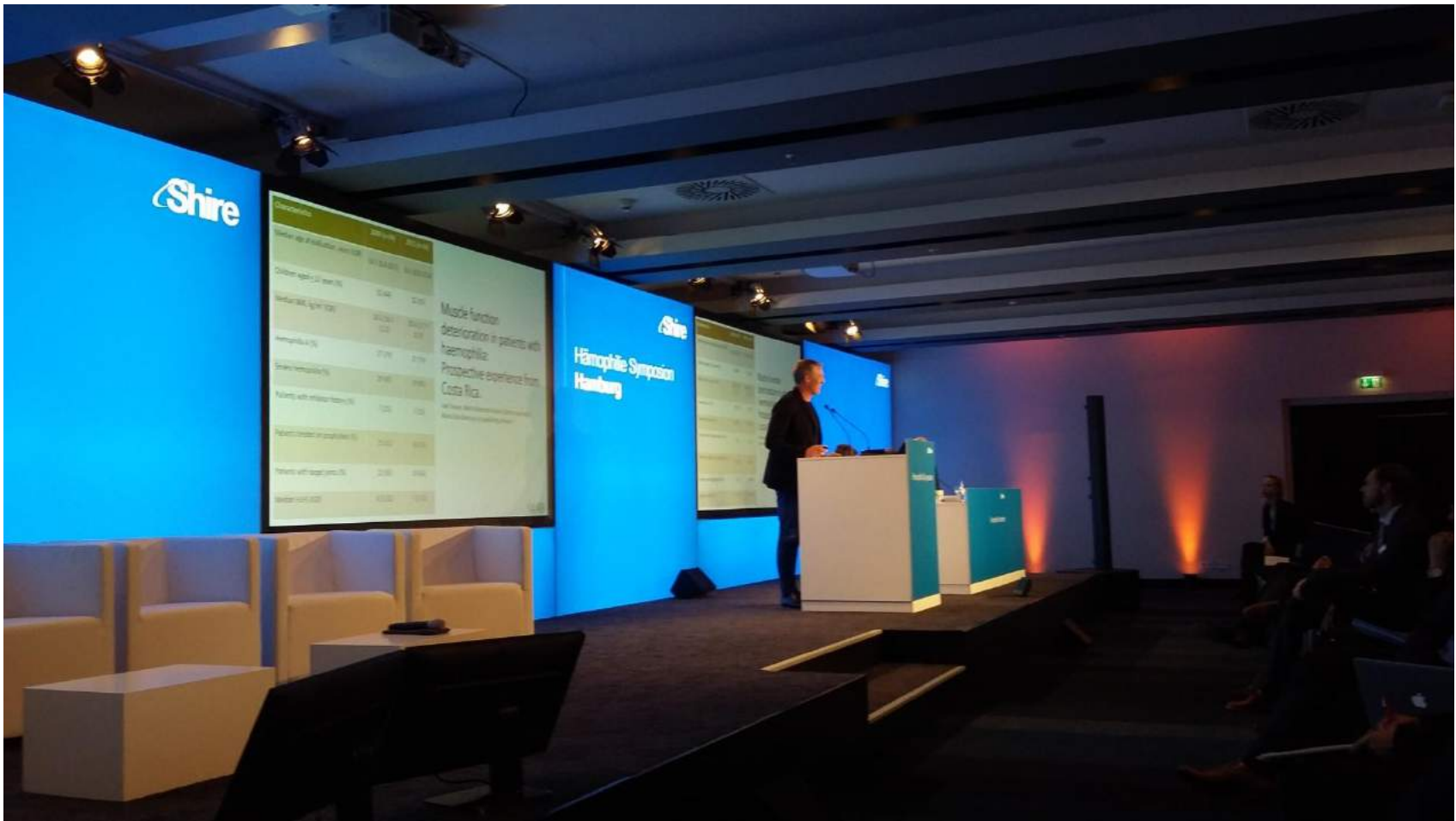
- Multidisciplinární přístup
- Hematolog
- Fyzioterapeut
- Ortoped
- Psycholog
- Stomatolog
- Sociální

48. Hämophilie Symposion

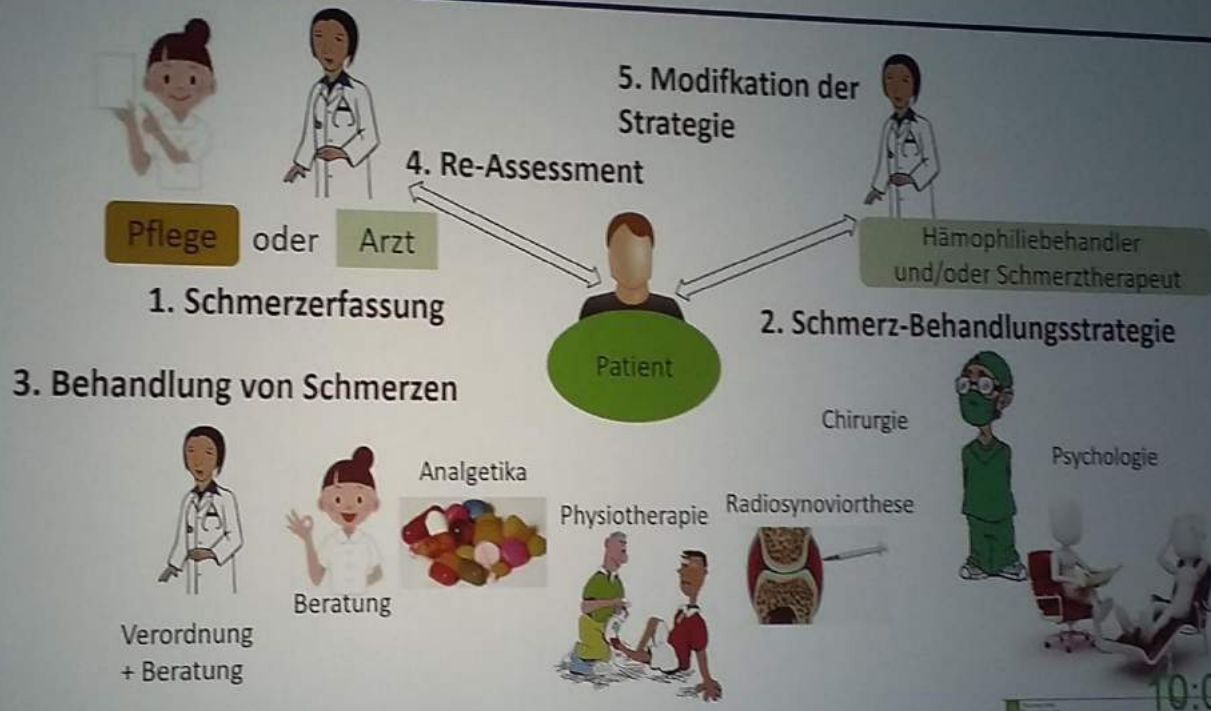
A nighttime photograph of a city skyline reflected in a body of water. The city features several prominent buildings, including a large white domed structure on the left and a tall, thin spire in the center. The lights from the buildings and a fountain in the foreground are reflected in the calm water. The sky is dark, and the overall scene is illuminated by the city lights.

IV. Orthopädie

Vorsitz: T. Wallny (Bonn), B. Habermann (Frankfurt)

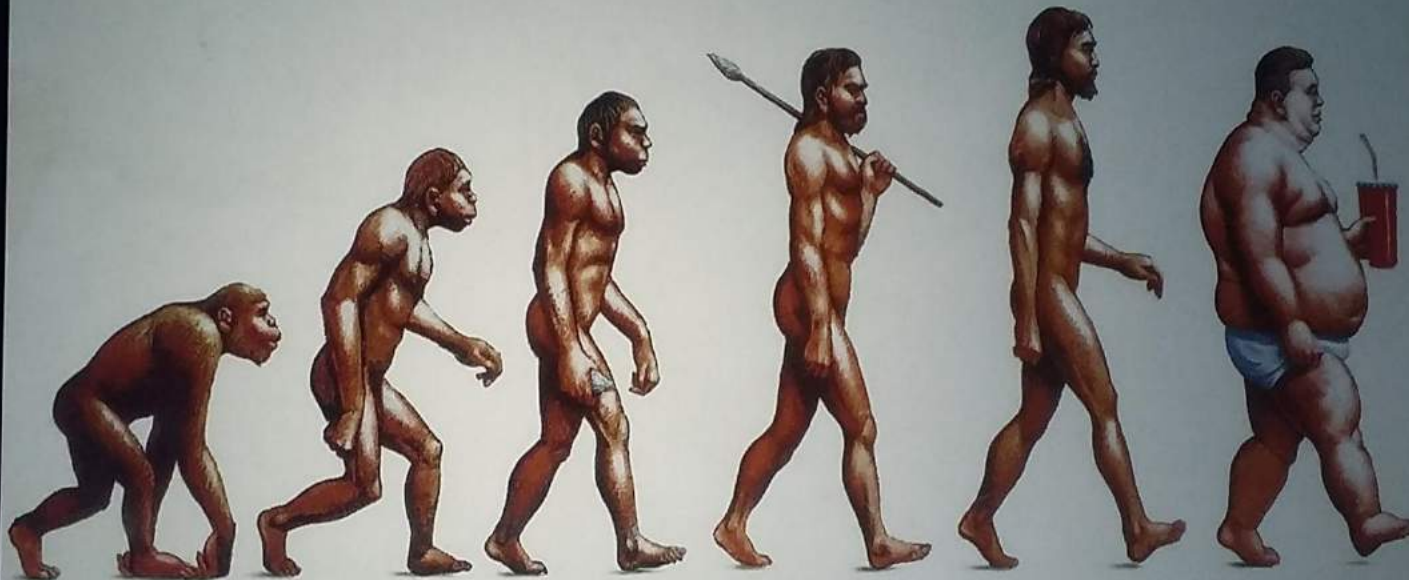


Mutidisziplinärer Ansatz



KIGGS

Studie zur Gesundheit von Kindern
und Jugendlichen in Deutschland



<http://healthyourlife.com/wp-content/uploads/2014/12/evolution-der-adipositas-e1424983240907.jpg>

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®
PÄDIATRISCHES HÄMOPHILIEZENTRUM
DR. VON HAUNERSCHES KINDERSPITAL

13:35

Hemofilie a sport ?

- Ano
- **Ale**

- „Hemofilik může dnes všechno“
- Ano
- **Ale...**









www.rarediseases.cz

- **„Sami vzácní - spolu silní“**