

## Importanța studiului farmacocinetic în personalizarea tratamentului în hemofilie

1. Centrul Medical de Evaluare, Terapie, Educație medicală și Reabilitare a Copiilor și Adulților tineri "Cristian Șerban" Buziaș, Centrul European de Tratament pentru Hemofilie
2. Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Țurcanu" Timișoara, Centrul European de Tratament pentru Hemofilie
3. Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara

**Introducere.** În general, este acceptat faptul că profilaxia este standardul de îngrijire la pacienții cu hemofilie severă, tratament care vizează prevenirea sângerărilor recurente, dezvoltării artropatiei și a deprecierei profesionale. În același timp, o doză nu se potrivește tuturor, deoarece se știe că există cazuri în care nu există concordanță între concentrația factorului și expresia clinică. Fondul genetic, vârsta, grupul sanguin, nivelul de FvW, statusul articular, stilul de viață, activitatea fizică, nevoile și preferințele pacienților, contextul economic sunt toți factori care influențează farmacocinetica și, prin urmare, a regimul terapeutic optim. **Obiectivul studiului.** Este un studiu neintervențional, descriptiv, transversal-secțional, realizat cu aprobarea comitetului de etică a Centrului European de Tratament pentru Hemofilie din Buzias; efectuat în 2019, cu ocazia organizării Școlii Educativă de Vară și Toamnă (proiect ASPIRE). **Obiectivul** nostru a fost să evaluăm și să pledăm pentru o profilaxie bazată pe farmacocinetică personalizată. **Pacienți și metodă.** Studiul a fost realizat pe 63 de pacienți cu formă severă de hemofilie A, B și BvW, fără inhibitori, cu vârsta cuprinsă între 3 și 65 de ani. Pacienții au fost tratați cu factorul VIII / IX și FvW, cu utilizarea unei doze medii de  $31,53 \pm 6,85$  UI / kg. Activitatea F VIII / IX și F vW a fost determinată prin metoda coagulometrică (ACL System) la 0, 1 și 48 de ore după administrare. Valorile reale de recuperare incrementală la 48 de ore au fost comparate cu valorile estimate calculate pe baza probabilităților cu ajutorul statisticilor bayesiene. Rezultatele au fost dovedite statistic cu testul t, versiunea Microsoft Excel 2007;  $p < 0,05$  a fost considerat nivelul de prag pentru semnificație statistică. **Rezultate.** Cantitatea de UI/kg folosită a determinat un nivel de factor estimat între 1-5 UI/dl în 4,76%, între 5-10 UI/dl în 71,42% și peste 10% în 23,80% din cazuri. Spre deosebire de acestea, rezultatele noastre reale s-au încadrat în 41,93%, în egală măsură, pentru activitatea factorilor între 1-5IU/dl și 5-10IU/dl, în 6,45% și 9,67% nivelurile au fost sub 1IU/dl și respectiv peste 10 UI/dl. Această discordanță între nivelurile reale și cele estimate ( $5,42 \pm 4,2$  față de  $8,65 \pm 3,14$  UI / dl,  $p < 0,001$ ) au avut impact financiar global. Este acceptată variabilitatea fenotipică semnificativă care există între pacienții cu aceeași activitate plasmatică FVIII. Personalizarea tratamentului trebuie să țină cont de fenotipul pacientului, de tendința lui de a sângera, dacă prezintă artropatii cronice, articulații fragile sau articulații țință. **Concluzii.** Rezultatele noastre susțin profilaxia bazată pe farmacocinetică, singura modalitate de a oferi medicația și doza corectă, la un interval de timp optim, pacientului potrivit. Evitarea dozelor prea mari sau prea mici, administrările prea frecvente sau prea rare, deservește concomitent eficacității și eficienței îngrijirii pacientului cu hemofilie.

## The importance of the pharmacokinetic study in personalizing the treatment of hemophilia

Adina Traila<sup>1</sup>, Emilia Ursu<sup>2</sup>, Delia Savescu<sup>2</sup>, Smaranda Arghirescu<sup>3</sup>, Margit Serban<sup>2</sup>

1. Medical Center for Evaluation, Therapy, Medical Education and Rehabilitation of Children and Young Adults "Cristian Serban" Buzias, European Hemophilia Treatment Center

2. Children Emergency Hospital „Louis Turcanu” Timisoara, European Haemophilia Treatment Centre

3. University of Medicine and Pharmacy „Victor Babes” Timisoara

**Introduction.** It is generally accepted that prophylaxis is standard of care in patients with severe haemophilia aiming at prevention of recurrent bleeding, arthropathy development and occupational impairment. In the same time a dose doesn't fit all, because it is known that there are forms in which there is no concordance between factor concentration and clinical expression. Genetic background, age, blood group, vWF level, joint status, life-style, physical activity; patients' needs and preference, economic background, these are all factors that ultimately impacts individual PK and consequently the optimal regimen. **Study design and aims.** It is a non-interventional, descriptive, cross-sectional study, performed with ethics committee's approval and informed consent of enrolled patients –in the European Haemophilia Treatment Center in Buzias; fulfilled by the occasion of the Educational Summer and Autumn School (ASPIRE project) organized in 2019. Our objective was to evaluate and advocate for a personalized pharmacokinetic driven prophylaxis, a most cost-effective regimen. **Patients and methods.** The study was conducted on 63 patients with severe form of haemophilia A, B and vWD, with an age range of 3 to 65 years, all without inhibitors. Patients were treated with factor VIII/IX and vWF in a dosage of  $31,53 \pm 6,85$  IU/kg. F VIII/IX and vWF activity was measured with coagulometric assay (ACL System) at 0, 1 and 48 hours post-replacement administration. Incremental recovery values at 48 hours have been compared with estimated values calculated based on conditional probabilities by means of Bayesian statistics. The results have been statistically proved by t test with Microsoft Excel version 2007;  $p < 0.05$  was considered cut-off level for significance. **Results.** The quantity of IU/kg we used gave an estimated factor level between 1-5 IU/dl in 4.76%, between 5-10 IU/dl in 71.42% and more than 10% in 23,80% of cases. In contrast with these, our real results fitted in 41,93 %, equally, for factor activity between 1-5IU/dl and 5-10IU/dl, in 6,45% and 9,67% the levels were under 1IU/dl and above 10IU/dl, respectively. That discordance between real and estimated recovery levels ( $5.42 \pm 4.2$  vs  $8.65 \pm 3.14$  IU/dl,  $p < 0.001$ ) had a certain global financial impact. It is accepted the significant phenotypic variability that exists between patients with a same level of FVIII activity. Personalization of treatment should take into account the patient's phenotype, his tendency to bleed, if he has chronic arthropathies, fragile joints, and target joint. **Conclusions.** Our results are supporting the pharmacokinetic driven prophylaxis; it is the only modality to give right medication, in right dosage, at right interval of time, to the right patient. Avoiding too high or too low dosage, too frequent or too rare administrations, serving concomitantly effectivity and efficiency of haemophilia care.