



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review****Zmiany rodzaju koncentratu czynnika krzepnięcia u chorego na hemofilię – korzyść czy ryzyko?****Coagulation factor concentrate switching in patient with haemophilia – benefit or risk?****Anna Klukowska***

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii WUM, kierownik: prof. dr hab. med. Michał Matysiak, Warszawa, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 18.11.2015

Zaakceptowano: 11.03.2016

Dostępne online: 19.03.2016

Słowa kluczowe:

- hemofilia
- osoczopochodny koncentrat czynnika VIII
- osoczopochodny koncentrat czynnika IX
- rekombinowany koncentrat czynnika VIII
- rekombinowany koncentrat czynnika IX
- zmiana koncentratu

Keywords:

- Haemophilia
- Plasma-derived factor VIII concentrate
- Plasma-derived factor IX concentrate
- Recombinant factor VIII concentrate

A B S T R A C T

Patients with haemophilia are treated with a variety of coagulation factor concentrates. They usually change concentrate types many times during their lifetime for different, often independent, reasons. Since recombinant coagulation factor concentrates VIII and IX became available, some patients in well-developed countries have started using these products instead of previously applied plasma-derived concentrates. At the moment, there are different types of concentrates available, including first, second and third generation recombinant concentrates, and factor VIII concentrates with full length or B deleted domain molecule. The drug's efficacy and safety are both taken into consideration when evaluating coagulation concentrates. When we talk of concentrates' safety, we consider virus safety, non-increased risk of inhibitor development and no adverse events as a potential threat to the patient's health. With the modern methods of blood donor tests and effective methods of viral inactivation having been introduced, the plasma-derived coagulation factor concentrates are currently as safe as recombinant concentrates with regard to elimination of enveloped viruses, including HIV or HCV. However, they still fail to eliminate completely the transmission of non-enveloped viruses such as e.g. hepatitis A virus (HAV) or parvovirus B19. Meanwhile, the risk of inhibitor development continues to be the subject of investigation. The results of many studies indicate there are no statistically significant differences in inhibitor incidence between patients treated with plasma-derived coagulation factor concentrates and recombinant concentrates but the results of randomized study (SIPPET) presented in December 2015 during ASH show 1,87-fold higher inhibitor incidence in recombinant factor VIII group than the plasma derived group in previous untreated children. The question concerning the potentially increased risk of inhibitor development following a switch from plasma-derived to recombinant coagulation factor concentrates, or a switch from one recombinant concentrate to another in previously treated patients,

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Pediatrii Hematologii i Onkologii I Wydziału Lekarskiego WUM, Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital Kliniczny, ul. Marszałkowska 24, 00-576 Warszawa, Polska. Tel.: +48 22 522 74 37; fax: +48 22 621 53 62.

Adres email: aklukowska@poczta.onet.pl.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2016.03.001>

0001-5814/© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

- Recombinant factor IX concentrate
- Concentrate switch

should thus be answered negatively. At the same time, further investigation is required in this field, particularly in small children.

© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Hemofilia jest wrodzonym zaburzeniem krzepnięcia krwi znanym od ponad 2000 lat, jednakże nazwa została wprowadzona w 1828 roku w Niemczech przez Hopffa, studenta profesora Schönleina [1]. Dopiero w latach pięćdziesiątych XX wieku wyodrębniono drugi typ hemofilii, chorobę Christmasy, którą następnie określono nazwą hemofilii B w odróżnieniu od klasycznej postaci hemofilii A [2]. Odkrycie grobowców rodziny carskiej Romanowów w 1991 i 2007 roku i badania genetyczne pozwoliły na odkrycie, że hemofilia, której sławną nosicielką była królowa Wiktorja (1837–1901) to hemofilia B. Określono mutację sprawczą w genie czynnika IX [3]. Naturalny przebieg choroby, zwłaszcza ciężkiej postaci, prowadzi do poważnego uszkodzenia stawów w następstwie krwawień oraz przedwczesnej śmierci w wyniku trudnych do opanowania krwawień. Dopiero wprowadzenie preparatów krwi pozwalających na korekcję niedoborowego czynnika krzepnięcia poprawiło sytuację chorych. Celem pracy jest omówienie zmian rodzaju preparatu czynnika VIII lub IX u chorego na hemofilię w aspekcie bezpieczeństwa leczonego pacjenta.

Historia leczenia chorych na hemofilię

W połowie lat pięćdziesiątych XX wieku dostępne było jedynie świeżo mrożone osocze, którym ze względu na obciążenie krążenia nie można było osiągnąć pełnej korekcji czynnika krzepnięcia w ciężkiej postaci hemofilii. Kamieniem milowym w leczeniu hemofilii A było opracowanie metody wytwarzania krioprecypitatu w latach 1959–1965, który w Polsce zaczął być produkowany w 1969 roku [4–6]. Czynniki IX w koncentracji zespołu protrombiny (PCC) pojawił się w 1953 roku, a w Polsce w 1970 roku [7, 8].

Czysty czynnik IX (cz. IX) produkowany z osocza dostępny był dopiero w 1992 roku, co miało istotne znaczenie wobec występowania powikłań zakrzepowych po PCC powtarzanych w dużych dawkach w okresie pooperacyjnym lub stosowanych do leczenia poważnych krwawień [9].

Wcześniej, w latach siedemdziesiątych XX wieku, pojawił się koncentrat osoczo pochodnego czynnika VIII, ale w Polsce dopiero w latach dziewięćdziesiątych [10]. Paradoksalnie było to korzystne dla polskich chorych leczonych krioprecypitatem i osoczem od polskich dawców krwi, bo uchroniło ich od epidemii zakażenia wirusem HIV, która objęła w latach 1978–1985 pacjentów w krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej [11].

Poznanie budowy genu czynnika VIII (cz. VIII) w 1984 roku pozwoliło na opracowanie technologii wytwarzania

koncentratu rekombinowanego cz. VIII w 1992 roku [12]. Koncentrat rekombinowanego czynnika IX zaczęto produkować w 1998 roku, chociaż już w 1982 roku sklonowano gen czynnika IX [13, 14].

Bezpieczeństwo wirusologiczne koncentratów czynników krzepnięcia

Koncentraty rekombinowanych czynników VIII i IX uważane są za bezpieczne i zalecane jako preparaty z wyboru w leczeniu chorych na hemofilię [15, 16].

Wyróżnia się 3 rodzaje rekombinowanych koncentratów czynnika VIII:

1. Pierwszej generacji, w których stabilizatorem cz. VIII jest albumina, a białka zwierzęce są dodawane do podłoża hodowlanego.
2. Drugiej generacji, w których stabilizatorem cz. VIII są związki cukru i białka zwierzęce są w podłożu hodowlanym.
3. Trzeciej generacji – pozbawione białek ludzkich i zwierzęcych.

Rekombinowany koncentrat cz. IX jest preparatem trzeciej generacji [17].

Poprawiło się bezpieczeństwo koncentratów osoczo pochodnych czynników krzepnięcia poprzez wprowadzenie nowoczesnych metod badania krwi dawców oraz zastosowanie różnych metod inaktywacji wirusów. Od 1985 roku skutecznie inaktywowany jest HIV, a od 1992 roku wirus zapalenia wątroby typu B i C. Tylko wirusy bezotoczkowe, takie jak Parvo B19 i zapalenia wątroby typu A wymagają dodatkowych metod inaktywacji, jak np. nanofiltracja, nie zawsze w pełni skutecznych. Aktualnie wymagane jest stosowanie dwóch różnych metod w celu inaktywacji wirusów i osoczo pochodne koncentraty czynników krzepnięcia uważane są za względnie bezpieczne. Potencjalne ryzyko transmisji patogenów jest powodem, dla którego koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX są preparatami z wyboru w leczeniu chorych na hemofilię. Koncentraty rekombinowane zalecane są w Wielkiej Brytanii, Irlandii, Danii, Szwecji, Kanadzie i USA. U pacjentów leczonych czynnikami osoczo pochodnymi powinno się stopniowo przechodzić na czynniki rekombinowane [18].

Na świecie rekombinowane koncentraty cz. VIII stosowane są u około 40% chorych na hemofilię A, a osoczo pochodnymi koncentratami cz. VIII leczonych jest około 60% pacjentów [19]. Trzeba dodać, że proporcje te dotyczą chorych leczonych, a około nawet 80% populacji chorych na hemofilię w krajach ekonomicznie słabo rozwiniętych nie ma w ogóle dostępu do preparatów leczniczych.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328065>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328065>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)