



Contents lists available at ScienceDirect

## Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

### Praca poglądowa/Review

# Jak wybrać koncentrat czynnika krzepnięcia dla dziecka chorego na hemofilię?

## How to choose the coagulation factor concentrate for the treatment of child with haemophilia?



Anna Klukowska \*

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii WUM, Warszawa, Polska

#### INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 27.01.2014

Zaakceptowano: 17.02.2014

Dostępne online: 26.02.2014

Słowa kluczowe:

- hemofilia
- rekombinowane koncentraty czynnika VIII i IX
- osoczo pochodne koncentraty czynnika VIII i IX
- dzieci

Keywords:

- Haemophilia
- Recombinant factor VIII and IX concentrates
- Plasma-derived factor VIII and IX concentrates
- Children

#### ABSTRACT

The introduction of the coagulation factor VIII and IX concentrates has changed the treatment of haemophilia patients dramatically. The concentrates were produced from pooled human plasma in the beginning. During the 1990s of the 20th century, recombinant factor VIII was accessed, then factor IX was introduced. The modern methods of elimination and inactivation of viruses led to the development of safe plasma-derived products. However, minimal risk of viral transmission is still greater by plasma-derived than recombinant concentrates. The efficacy of both products is very good in treatment of bleeds as well as in surgery and prophylaxis. The pharmacokinetics of plasma-derived and recombinant factor VIII is similar. Nevertheless, the recovery of recombinant factor IX is lower than plasma-derived, therefore the doses of recombinant factor IX should be 30% higher. The half-life of both factor IX products is almost the same. In developed countries recombinant coagulation factor concentrates are recommended treatment of choice for patients with haemophilia and almost all children are being treated with them.

© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

### Wstęp

Leczenie chorych na hemofilię opiera się na substytucji niedoborowego czynnika krzepnięcia krwi. W ciężkiej

postaci hemofilii, aby zapobiec krwawieniom do stawów oraz rozwojowi zmian degeneracyjnych, metodą z wyboru w leczeniu, zwłaszcza dzieci, jest profilaktyczne podawanie koncentratu czynnika krzepnięcia [1-3]. Wcześniej wprowadzona profilaktyka – przed pojawieniem się zmian

\* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii WUM ul. Marszałkowska 24, 00-576 Warszawa, Polska. Tel.: +48 22 52 27 419; fax: +48 22 621 53 62.

Adres email: [aklukowska@poczta.onet.pl](mailto:aklukowska@poczta.onet.pl).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2014.02.002>

0001-5814/© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

w stawach, nosząca nazwę pierwotnej profilaktyki – jest jedyną skuteczną metodą ochrony stawów przed artropatią hemofilową [1, 3]. Koncentrat czynnika VIII jest preparatem z wyboru dla chorych na hemofilię A, a koncentrat czynnika IX dla chorych na hemofilię B. Wyjątek stanowi grupa chorych na łagodną postać hemofilii A, u których przede wszystkim stosowana powinna być desmopresyna [4]. Jednakże dostępne są różne preparaty czynnika krzepnięcia VIII (cz. VIII) i IX (cz. IX) i świadomy wybór rodzaju koncentratu powinien być oparty na dużej wiedzy o każdym z nich. Wyniki badań klinicznych przedrejestracyjnych, obserwacyjnych po dopuszczeniu do leczenia oraz porównujących poszczególne preparaty pozwalają na uzyskanie informacji na temat skuteczności, bezpieczeństwa, właściwości farmakokinetycznych i immunogenności leku.

### Rodzaje koncentratów cz. VIII i IX

Koncentraty cz. VIII i IX mogą być osoczopochodne, czyli produkowane z osocza, oraz rekombinowane, gdzie czynnik krzepnięcia produkowany jest przez transfekowane genem cz. VIII lub cz. IX komórki jajnika chomika chińskiego lub nerki zarodka chomika [5, 6]. Ostatnio pojawił się rekombinowany koncentrat cz. VIII z wykorzystaniem komórek ludzkich do jego produkcji [7]. Rekombinowany koncentrat cz. VIII może zawierać całą cząsteczkę tego białka lub być pozbawiony domeny B, co zmniejsza wielkość cząsteczki, nie powodując utraty właściwości koagulacyjnych. Koncentraty osoczopochodne różnią się między sobą sposobem produkcji oraz w przypadku cz. VIII zawartością czynnika von Willebranda.

Liofilizowane osoczopochodne koncentraty cz. VIII pojawiły w leczeniu chorych na hemofilię A na początku lat siedemdziesiątych XX wieku, a cz. IX dopiero w 1992 roku. Wcześniej, od 1953 roku stosowano koncentrat zespołu protrombiny w leczeniu chorych na hemofilię B. Koncentraty zrewolucjonizowały leczenie chorych na hemofilię, umożliwiając wprowadzenie leczenia domowego i profilaktycznego oraz zwiększając skuteczność kliniczną leczenia.

Rekombinowany cz. VIII udostępniono chorym na hemofilię A w 1992 roku [6]. Zawierał albuminę ludzką do stabilizacji białka końcowego, jak również białka zwierzęce i ludzkie w podłożu hodowlanym. Preparat taki nazwano koncentratem rekombinowanym pierwszej generacji [5]. Kolejnym ważnym etapem w procesie produkcji czynników krzepnięcia było wprowadzenie cukru jako stabilizatora zamiast albuminy. W ten sposób uzyskano koncentrat rekombinowany drugiej generacji dostępny od 1999 roku [8]. Eliminując białka dodawane do podłoża hodowlanego, stworzono koncentrat cz. VIII trzeciej generacji, który udostępniono chorym w 2003 roku [9]. Rekombinowany koncentrat cz. IX nie zawiera białek ludzkich ani zwierzęcych, jest preparatem trzeciej generacji stosowanym od 1998 roku [10–12]. W 2007 roku oddano do użytku wersję rekombinowanego cz. IX ulepszoną, dzięki zmianie rozpuszczalnika i zwiększeniu stężenia preparatu, przy zachowaniu jednocześnie właściwości farmakokinetycznych, bezpieczeństwa i skuteczności poprzedniego koncentratu [13].

### Skuteczność koncentratów czynnika krzepnięcia VIII i IX

Skuteczność działania koncentratów czynnika krzepnięcia ocenia się na podstawie rejestracji szybkości zatrzymania krwawienia, liczby dawek do tego potrzebnych oraz liczby występujących krwawień w trakcie prowadzonej profilaktyki.

Około 90% krwawień ulega zatrzymaniu po 1 lub 2 dawkach cz. VIII i odpowiedź na pierwszą dawkę oceniona jest przez rodziców jako doskonała lub dobra w powyżej 90% wszystkich krwawień niezależnie od rodzaju stosowanego koncentratu [8, 9, 14].

Odpowiedź kliniczna na rekombinowany cz. IX została oceniona jako doskonała lub dobra po pierwszej dawce w przypadku 85–89% krwawień [12, 13]. Powyżej 80% krwawień wymagało tylko jednej dawki cz. IX [12, 13]. Profilaktyczne podawanie rekombinowanego cz. IX było skuteczne u małych dzieci przy 1 dawce do 2 tygodniowo, o średniej wartości  $64,6 \pm 21,3$  j/kg mc [12]. Odpowiedź kliniczną przy przeprowadzanych zabiegach operacyjnych oceniano jako doskonałą lub dobrą w 97% przypadków [15]. Podobne badania przeprowadzone u małych dzieci otrzymujących koncentrat osoczopochodnego cz. IX wykazały bardzo dobrą skuteczność w 96,9% krwawień, przy czym pojedyncza dawka była skuteczna w 81% krwawień [16].

### Badania farmakokinetyczne czynników krzepnięcia

Informacje dotyczące farmakokinetyki (PK) czynnika określające między innymi jego stężenie w konkretnych punktach czasowych po podaniu 50 j/kg mc badanego preparatu, czas półtrwania, dostosowane odzyskanie *in vivo*, maksymalne stężenie i klirens, są niezwykle istotne w planowaniu skutecznego leczenia [9]. Ze względu na trudności w pobieraniu krwi u małych dzieci Komitet Nauki i Standaryzacji Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepic i Hemostazy (SSC ISTH) proponuje skrócenie schematu badania PK do 5 pobierań krwi (przed wstrzyknięciem oraz po 1, 9, 24 i 48 godzinach) [wg 9]. Badania PK u małych dzieci wskazują na większy klirens, krótszy czas półtrwania, niższe dostosowane odzyskanie czynnika *in vivo* niż u pacjentów w wieku 12–65 lat [8, 9, 17–20]. Czas półtrwania i średnie odzyskanie rekombinowanego cz. VIII trzeciej generacji ( $9,88 \pm 1,89$  i  $1,90 \pm 0,43$  godz. odpowiednio) oraz osoczopochodnego cz. VIII u małych dzieci są podobne [9, 14]. Badania PK cz. VIII należy wykonywać po przynajmniej 72 godzinach od ostatniego wstrzyknięcia.

Właściwości farmakokinetyczne rekombinowanego cz. IX są odmienne od osoczopochodnego. We wszystkich badaniach wykazano niższe odzyskanie po podaniu rekombinowanego cz. IX niż po preparacie osoczopochodnym [15, 21, 22]. Odzyskanie dla rekombinowanego cz. IX w badaniu kanadyjskim wynosiło  $0,58 \pm 0,12$ – $0,69 \pm 0,06$  w zależności od wieku dzieci, natomiast dla czynnika osoczopochodnego  $0,85 \pm 0,04$ – $0,95 \pm 0,15$  [21]. Niższe odzyskanie cz. IX stwierdzano u dzieci młodszych, poniżej 6. roku życia, niż u dzieci

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328324>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328324>

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