

JERZY WINDYGA

Osoczo pochodne koncentraty czynników krzepnięcia

Plasma derived clotting factor concentrates

Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie
Kierownik: Dr hab. n. med. Jerzy Windyga

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono rolę osoczo pochodnych koncentratów czynników krzepnięcia krwi we współczesnej terapii hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych.

SŁOWA KLUCZOWE: Hemofilia – Skazy krwotoczne – Koncentraty – Osocze

SUMMARY

This paper presents the role of plasma derived clotting factor concentrates in the current management of haemophilia and allied disorders.

KEY WORDS: Haemophilia – Bleeding diatheses – Concentrates – Plasma

WSTĘP

Nowoczesne leczenie hemofilii zostało zapoczątkowane na przełomie lat 60. i 70. XX wieku wraz z wprowadzeniem do leczenia liofilizowanych koncentratów czynników krzepnięcia krwi wytwarzanych z ludzkiego osocza (plasma derived clotting factor concentrates, pdCFC) [1]. Zastąpiły one świeżo mrożone osocze (FFP) i krioprecypitat, które stanowiły podstawę terapii substytucyjnej hemofilii od lat 50. XX wieku (przedtem leczenie krwawień w hemofilii opierało się na transfuzji pełnej krwi). Łatwość przechowywania pdCFC oraz wygoda (kilkuminutowy zastrzyk dożylny) i bezpieczeństwo (brak objawów uczuleniowych) ich stosowania sprawiły, że substytucja niedoborowego czynnika krzepnięcia nie musiała odbywać się wyłącznie w warunkach szpitalnych. Pacjenci zaczęli otrzymywać koncentraty do domu (leczenie domowe), co pozwoliło znacznie skrócić czas między wystąpieniem objawów krwawienia a wstrzyknięciem czynnika (tzw. leczenie „na żądanie”). Większa dostępność koncentratów w kolejnych latach umożliwiła wprowadzenie i upowszechnienie pierwotnej profilaktyki krwawień śródstawowych w grupie chorych na ciężką hemofilię A i B. Dzięki liofilizowanym koncentratom, chorzy na hemofilię mogli być poddawani nawet największym zabiegom chirurgicznym.

Kolejnym znaczącym przełomem w diagnostyce i leczeniu hemofilii było poznanie struktury ludzkich genów czynnika IX i czynnika VIII, odpowiednio w 1982 i w 1984 r. [2, 3]. Rozwój biologii molekularnej umożliwił nie tylko identyfikację mutacji prowadzących do wystąpienia hemofilii, ale także pozwolił wykorzystać metody inżynierii genetycznej do wytwarzania rekombinowanych czynników krzepnięcia krwi, które w coraz większym stopniu zastępują leki osoczopochodne. Celem obecnej pracy jest przybliżenie czytelnikowi roli osoczopochodnych koncentratów czynników krzepnięcia we współczesnej terapii hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych. Punktem odniesienia dla pdCFC są koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia (rCFC).

Historia liofilizowanych koncentratów czynników krzepnięcia, czyli blaski i cienie postępu terapii substytucyjnej

Wprowadzenie do lecznictwa liofilizowanych koncentratów czynników krzepnięcia było wielkim osiągnięciem medycyny. Główną zaletą koncentratów była możliwość ich przechowywania w temperaturze $+2+8^{\circ}\text{C}$ przez wiele miesięcy. Leczenie substytucyjne nie musiało już łączyć się z koniecznością hospitalizacji chorego. Pacjenci zaczęli otrzymywać koncentraty do domu. W przypadku wystąpienia krwawienia, po rozpuszczeniu koncentratu w wodzie do wstrzyknięć, chory mógł sam wykonać dożylną iniekcję roztworu, zawierającego odpowiednią liczbę jednostek danego czynnika krzepnięcia. Leczenie domowe hemofilii upowszechniło się w wysoko rozwiniętych krajach już w latach 70. XX wieku. Początkowo w Szwecji, a następnie w innych krajach Europy Zachodniej wprowadzono pierwotną profilaktykę krwawień śródstawowych u dzieci, dzięki czemu zmniejszyła się odsetek pacjentów z ciężką artropatią hemofilową. Nastąpiły lepsze czasy dla chorych na hemofilię.

Niestety, dość szybko okazało się, że terapia substytucyjna niesie dla pacjentów także bardzo poważne zagrożenia [4]. Koncentraty wytwarzane z puli osocza pobranego od tysięcy dawców były źródłem wirusów powodujących zapalenie wątroby typu B i typu non-A non-B (od 1989 r. typu C). Należy bowiem pamiętać, że do 1972 r., kiedy zaczęto badać osocze dawców na obecność antygenu powierzchniowego wirusa B zapalenia wątroby (HbsAg), jedynym testem serologicznym stosowanym do badania przesiewowego dawców krwi był test na kiłę. Prawdziwy dramat rozegrał się na początku lat 80. W bardzo krótkim czasie, około 60–80% chorych na hemofilię w Europie Zachodniej i w USA zostało wówczas zakażonych, zawartym w liofilizowanych koncentratkach, ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Z tragedii tej wyciągnięto szybko wnioski. Już w połowie lat 80. do produkcji koncentratów czynników krzepnięcia wprowadzono obowiązkowe procedury inaktywacji wirusów (Tabela 1).

Tabela 1. Procedury eliminacji wirusów stosowane w produkcji koncentratów czynników krzepnięcia
Table 1. Viral elimination procedures in the manufacturing process of clotting factor concentrates

Procedura eliminacji wirusów	Zalety	Wady
Organiczny rozpuszczalnik /detergent (S/D, solvent/detergent)	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczna wobec wirusów posiadających otoczkę lipidową (HIV, HCV, HBV) • Pozostaje bez wpływu na aktywność czynników krzepnięcia 	<ul style="list-style-type: none"> • Konieczna eliminacja rozpuszczalnika i detergentu z końcowego produktu • Nieskuteczna wobec wirusów bez otoczki lipidowej (np. B19, HAV)
Pasteryzacja	<ul style="list-style-type: none"> • Potencjalnie skuteczna wobec wirusów z otoczką lipidową i wobec wirusów bez otoczki lipidowej, w tym HAV 	<ul style="list-style-type: none"> • Białka stabilizujące końcowy produkt (np. ludzka albumina) mogą chronić wirusy przed zniszczeniem • Nieskuteczna wobec B19 • Możliwe powstawanie neoantygenów stymulujących syntezę przeciwciał wobec cz.VIII • Może przyczynić się do zmniejszenia aktywności czynników krzepnięcia
Ogrzewanie w parze pod zwiększonym ciśnieniem	<ul style="list-style-type: none"> • Może inaktywować wirusy z otoczką lipidową i wirusy bez otoczki lipidowej, w tym HAV 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie można wykluczyć ryzyka przeniesienia HCV i HGV • Nie inaktywuje B19
Ogrzewanie produktu końcowego (terminal dry heat)	<ul style="list-style-type: none"> • Może inaktywować wirusy z otoczką lipidową i wirusy bez otoczki lipidowej, w tym HAV 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie inaktywuje B19 • 10-20% utrata aktywności czynnika krzepnięcia
Filtracja przez błony zawierające pory o średnicy 15 nm (nanofiltracja 15 nm)	<ul style="list-style-type: none"> • Eliminuje większość wirusów, w tym HAV i B19 • Prawdopodobnie eliminuje priony • Pozostaje bez wpływu na aktywność czynników krzepnięcia 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie może być zastosowana w przypadku czynników krzepnięcia o dużej masie cząsteczkowej, np. cz.VIII
Filtracja przez błony zawierające pory o średnicy 35 nm (nanofiltracja 35 nm)	<ul style="list-style-type: none"> • Może być zastosowana w toku produkcji cz.VIII i vWF 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie usuwa wszystkich „małych wirusów”, konieczne potwierdzenie braku obecności HBV i HCV w końcowym produkcie dodatkowymi testami

HIV – ludzki wirus niedoboru odporności, HAV – wirus A zapalenia wątroby, HBV – wirus B zapalenia wątroby, HCV – wirus C zapalenia wątroby, HGV – wirus G zapalenia wątroby, B19 – parwovirus B19, cz. VIII – czynnik VIII, vWF – czynnik von Willebranda

Bezpieczne koncentraty

Dokładna selekcja dawców, oznaczanie markerów wirusowych w pojedynczej donacji, zastosowanie metod biologii molekularnej do wykrywania wirusów w puli osocza składającej się z wielu donacji, wprowadzenie obowiązkowej kwarantanny osocza w celu eliminacji donacji pochodzących od zakażonych dawców znajdujących się w „okienku serologicznym” i zastosowanie w toku produkcji koncentratów dodatkowych procedur inaktywujących i eliminujących wirusy sprawiło, że osoczopochodne koncentraty czynników krzepnięcia krwi są obecnie powszechnie uważane za preparaty bezpieczne, tzn. z ich podawaniem nie wiąże się zwiększone ryzyko przeniesienia wirusów krwiopochodnych. Niewątpliwie stwierdzenie to jest prawdziwe w odniesieniu do HBV, HCV i HIV, ale już nie w odniesieniu do wirusów pozbawionych otoczki lipidowej, np. parwowirusa B19, którego obecność w liofilizowanych koncentratkach czynników krzepnięcia została udowodniona w ostatnich latach [5, 6]. Zakażenie chorych na hemofilię parwowirusem B19, choć bezobjawowe, należy traktować jako dowód, że ze stosowaniem pdCFC wciąż wiąże się ryzyko przeniesienia różnych cząstek zakaźnych, także tych, których do tej pory nie udało się wyizolować.

Jak dotąd nie udowodniono by pdCFC były źródłem zakażenia prionami, wywołującymi wariant choroby Creutzfelda-Jakoba (vCJD), choć ostatnio doniesiono o wykryciu prionów w śledzionie 70-letniego chorego na hemofilię, który w połowie lat 90. XX wieku był leczony pdCFC uzyskanymi z osocza dawcy, u którego później wykryto priony. Należy podkreślić, że opisany chory na hemofilię zmarł z innej przyczyny niż vCJD.

Tabela 2. Koncentraty osoczopochodnych czynników krzepnięcia stosowane w lecznictwie
Table 2. Currently used plasma derived clotting factor concentrates

Koncentrat czynnika VIII
Koncentrat czynnika VIII zawierający czynnik von Willebranda
Koncentrat wysoko oczyszczony czynnika IX
Koncentrat czynników zespołu protrombiny: II, VII, IX i X (prothrombin complex concentrate, PCC)
Koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (activated prothrombin complex concentrate, aPCC)
Koncentrat fibrynogenu
Koncentrat czynnika VII
Koncentrat czynnika X
Koncentrat czynnika XI
Koncentrat czynnika XIII

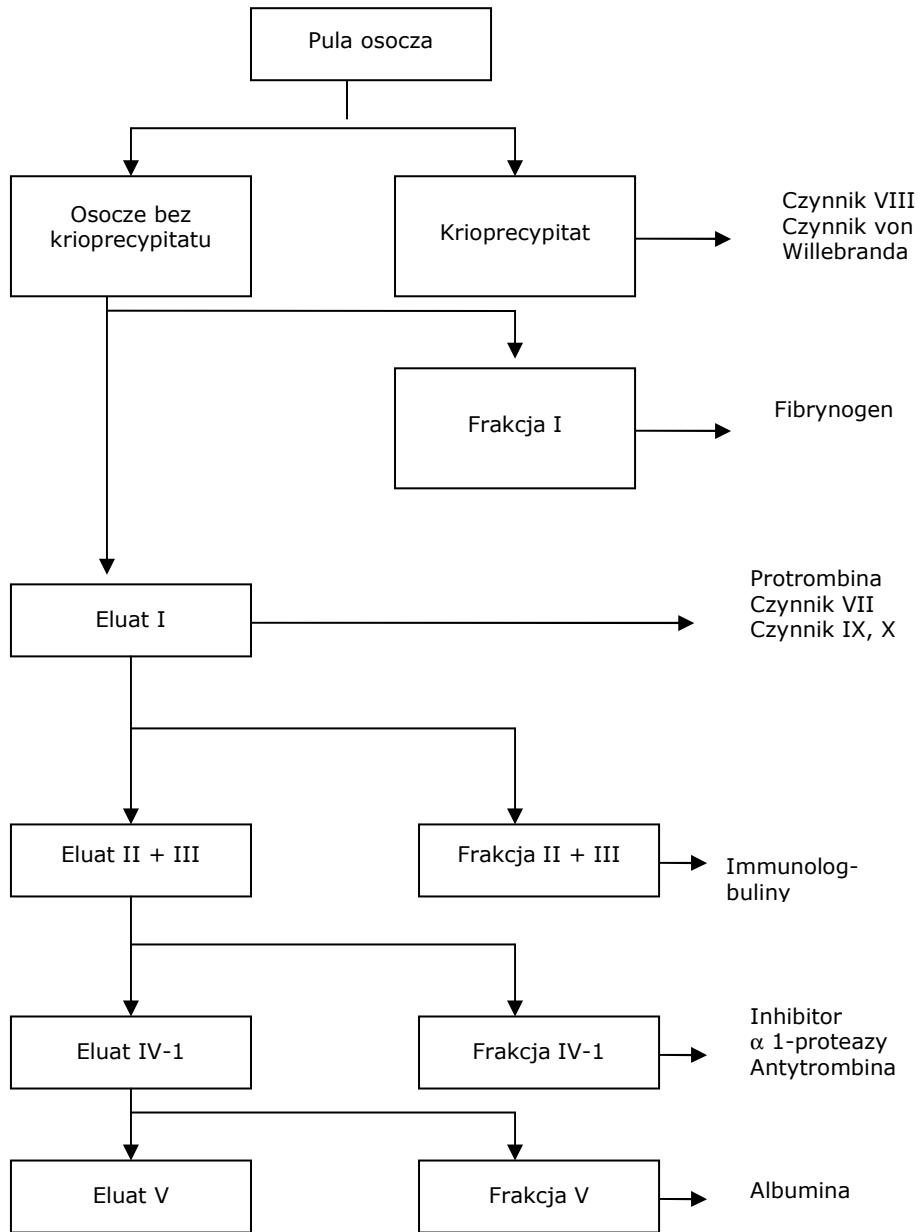
W Tabeli 2 przedstawiono dostępne w lecznictwie pdCFC. Obowiązuje zasada, że wstrzyknięcie 1 j.m. czynnika VII, VIII, XI, XIII i czynnika von Willebranda (vWF) na kg wagi ciała, prowadzi do zwiększenia aktywności odpowiedniego czynnika krzepnięcia w osoczu biorcy o 1,5–2,0 j.m./dl (1,5–2,0%), zaś podanie 1 j.m. czynnika IX na kg wagi ciała, spowoduje zwiększenie jego aktywności w osoczu biorcy o 0,7–1,4 j.m./dl (0,7–1,4%) [1].

Koncentraty czynnika VIII i czynnika von Willebranda

Pierwsze osoczo pochodne liofilizowane koncentraty cz. VIII (pdVIII) pojawiły się na rynku pod koniec lat 60 XX wieku. Wytwarza się je przy pomocy jednej z kilku dostępnych metod produkcji, przy czym surowcem do dalszego przetwarzania jest najczęściej krioprecypitat uzyskiwany z puli osocza pobranego od 2000–20 000 dawców (Rycina 1). Aby uzyskać jak największe stężenie cz. VIII, krioprecypitat przechodzi kolejne etapy frakcjonowania, w tym jest poddawany procesowi oczyszczania z domieszek różnych białek, czyli chromatografii (np. chromatografii jono-wymiennej, chromatografii powinowactwa). Stężenie cz. VIII w gotowym do użycia koncentracie jest co najmniej kilkaset razy większe niż w osoczu. Parametrem charakteryzującym stopień oczyszczenia koncentratu jest jego aktywność swoista (specific activity). Wyraża ona aktywność koagulacyjną (coagulation activity) cz. VIII (VIII:C) przypadającą na 1 mg białka zawartego w końcowym produkcie. Aktywność swoista pierwszych koncentratów cz. VIII wahała się od 0,6 do 10,0 j.m. mg⁻¹. Są one określane mianem koncentratów o pośrednim stopniu oczyszczenia (intermediate purity). Koncentraty cz. VIII o wysokim stopniu oczyszczenia (high purity) mają aktywność swoistą 50–150 j.m. mg⁻¹, zaś koncentraty o bardzo wysokim stopniu oczyszczenia (very high purity) osiągają aktywność swoistą >2000 j.m. mg⁻¹.

Osoczo pochodne koncentraty czynnika VIII mogą, ale nie muszą zawierać czynnik von Willebranda (7). W procesie produkcyjnym koncentratów cz. VIII zawierających vWF (VIII/vWF) wykorzystuje się chromatografię jonowymienną, podczas gdy wytwarzając koncentraty cz. VIII pozbawione vWF stosuje się chromatografię immunopowinowactwa za pomocą przeciwciał monoklonalnych skierowanych wobec cz. VIII. Koncentraty VIII/vWF są stosowane w leczeniu krwawień u chorych na hemofilię A oraz w wybranych przypadkach choroby von Willebranda (vWD) [8]. W lecznictwie dostępny jest także koncentrat czynnika von Willebranda, który zawiera jedynie śladowe ilości czynnika VIII. Ten ostatni lek jest stosowany wyłącznie u pacjentów z vWD.

Bardzo ważnym powikłaniem leczenia substytucyjnego ciężkiej hemofilii A są przeciwciała (inhibitor) znoszące aktywność cz. VIII i utrudniające lub uniemożliwiające skuteczne leczenie krwawień za pomocą koncentratów czynnika VIII. Główną przyczyną powstawania inhibitora są mutacje całkowicie znoszące syntezę cz. VIII, przez co układ immunologiczny „łatwiej” rozpoznaje stosowany w terapii substytucyjnej czynnik VIII jako obce białko i wytwarza przeciwciała znoszące jego aktywność. Część autorów uważa, że oprócz uwarunkowań genetycznych, także rodzaj stosowanego w substytucji koncentratu cz. VIII może odgrywać rolę w indukowaniu inhibitora [1]. W pracach publikowanych w ostatnich latach przewija się wątek, że pdVIII są mniej immunogenne niż koncentraty rekombinowane (rVIII) [9]. Przyczyn mniejszej immunogenności pdVIII upatruje się przede wszystkim w zawartym w tych koncentratkach vWF, który ma „chronić” albo „osłaniać” cząstkę cz. VIII przed rozpoznaniem przez układ odpornościowy. „Idąc za ciosem”, niektórzy klinicyści są zdania, że w porównaniu do rVIII, koncentraty VIII/vWF skuteczniej indukują tolerancję odporno-



Ryc.1. Schemat procesu frakcjonowania osocza metodą Cohna-Oncleya
Fig. 1. Cohn-Oncley plasma fractionation scheme

ściową wobec cz. VIII u chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem [10]. Niewątpliwie zagadnienia te wymagają dalszych studiów, najlepiej w ramach randomizowanych, prospektywnych prób klinicznych.

Dane piśmiennictwa jednoznacznie wskazują, że osoczo pochodne i rekombinowane koncentraty cz. VIII wykazują taką samą skuteczność w profilaktyce i leczeniu krwawień u chorych na hemofilię A.

Koncentraty zespołu protrombiny i koncentrat czynnika IX

W latach 70. XX wieku rozpoczęto produkcję liofilizowanych koncentratów czynników zespołu protrombiny (prothrombin complex concentrate, PCC), zawierających czynniki II, VII, IX i X oraz domieszki minimalnych ilości czynnika VIII i aktywnych czynników VII (VIIa) i IX (IXa) [1, 7]. Zazwyczaj PCC zawierają także pewne ilości innych białek zależnych od witaminy K, mianowicie białka C i białka S, które są inhibitorami krzepnięcia krwi. Różne preparaty handlowe PCC zawierają wymienione białka w zmiennych proporcjach. Moc PCC wyraża się w postaci jednostek czynnika IX zawartego w preparacie (np. PCC o mocy 500 j. cz. IX).

Pierwszym wskazaniem do stosowania PCC była hemofilia B. W latach 70. i 80. XX wieku koncentrat ten zastąpił, stosowane wcześniej w tym wskazaniu świeżo mrożone osocze. Niestety dość szybko okazało się, że ze stosowaniem dużych dawek PCC (>200 j. cz. IX/kg/24h) wiąże się zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych w układzie tętniczym i żylnym. Prawdopodobną przyczyną nadmiernej aktywacji krzepnięcia krwi u pacjentów z hemofilią B leczonych dużymi dawkami PCC była kumulacja czynników II, VII i X. Powikłania zakrzepowe obserwowano zwłaszcza u pacjentów z uszkodzoną wątrobą, u których zdolność tego narządu do oczyszczania krwi z aktywnych czynników krzepnięcia była istotnie upośledzona.

Dopiero w 1990 r. udało się wyprodukować pierwszy wysoko oczyszczony, osoczo pochodny koncentrat cz. IX (pdIX), nie zawierający innych czynników zespołu protrombiny. Dane piśmiennictwa wskazują, że pdIX nie przyczynia się do nadmiernej aktywacji krzepnięcia krwi, natomiast skutecznie przywraca prawidłową hemostazę u chorych na hemofilię B. Co ciekawe, w porównaniu do rekombinowanego cz. IX (rIX), pdIX wykazuje większy o około 30% stopień odzyskania *in vivo* (ang. recovery) [11]. Oznacza to, że w celu uzyskania terapeutycznej aktywności cz. IX w osoczu biorcy, dawki rIX muszą być o około 30% większe od dawek pdIX.

Zastąpienie PCC przez wysoko oczyszczone koncentraty cz. IX u chorych na hemofilię B nie oznacza, że PCC nie są wykorzystywane w leczeniu. Koncentraty zespołu protrombiny są wciąż stosowane u pacjentów z wrodzonymi zaburzeniami krzepnięcia krwi – niedoborem czynnika II i czynnika X. W obu przypadkach dawki PCC są znacznie mniejsze w porównaniu do tych stosowanych u chorych na hemofilię B, dlatego ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych jest nieduże. Bardzo ważnym wskazaniem dla PCC są nabyte złożone niedobory czynników krzepnięcia, np. na tle niewydolności wątroby, w przebiegu masywnych przetoczeń krwi, czy u osób poddawanych operacjom kardiochirurgicznym w pozaustrojowym krążeniu. W tych wskaza-

niach, PCC może zastąpić świeżo mrożone osocze. Należy jednak pamiętać, że PCC nie zawiera czynnika V, a niedobór tego czynnika stwierdza się we wszystkich wyżej wymienionych stanach. Logicznym wskazaniem do stosowania PCC są krwawienia wywołane przedawkowaniem doustnych antykoagulantów z grupy dihydroksykumaryny, takich jak acenokumarol i warfaryna (12). Antykoagulanty te zaburzają metabolizm witaminy K, prowadząc do zmniejszenia zawartości czynników zespołu protrombiny w osoczu. Najczęściej stosowane dawki PCC w tym wskazaniu, to 20–30 j. cz. IX/kg.

W leczeniu dostępny jest także koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) o nazwie FEIBA (factor eight inhibitor bypassing activity). Lek ten wykorzystuje się do hamowania krwawień u chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem czynnika VIII lub IX oraz u pacjentów z nabytą hemofilią. Standardowe dawki, to 50–75 j./kg, powtarzane w razie potrzeby co 8–12 h (maksymalna dawka dobową wynosi 200 j./kg/24h). Jediną alternatywą dla aPCC dostępną w leczeniu jest rekombinowany aktywny czynnik VII (rVIIa). Trzeba jednak zauważyć, że obydwa preparaty nie są sobie równoważne i że część pacjentów lepiej odpowiada na aPCC, podczas gdy u innych skuteczniejszy jest rVIIa. Istotną wadą aPCC, podobnie jak rVIIa, jest brak testu laboratoryjnego, przy pomocy którego można monitorować skuteczność leczenia [13].

Tabela 3. Dawkowanie wybranych osoczowych koncentratów czynników krzepnięcia krwi
Table 3. Doses of selected plasma derived clotting factor concentrates

Niedoborowy czynnik (czas półtrwania w krwiobiegu)	Poziom hemostatyczny – minimalne stężenie niedoborowego czynnika, zapewniające prawidłowe krzepnięcie krwi	Najczęściej zalecane dawki koncentratu*
Fibrynogen (3-5 dni)	1,0 g/l	Koncentrat fibrynogenu: 30 mg/kg
Czynnik VII (5h)	10% normy (15-25% normy w trakcie operacji chirurgicznych)	Koncentrat czynnika VII: 8-40 j./kg co 4-6 h PCC nie są zalecane z powodu zagrożenia zakrzepicą
Czynnik XI (60-80h)	>30% normy (>45% normy w trakcie operacji chirurgicznych)	Koncentrat czynnika XI: maksymalna pojedyncza dawka 30 j./kg
Czynnik XIII (9-14 dni)	1-3% normy	Koncentrat czynnika XIII: 10-20 j./kg co 4-6 tygodni w profilaktyce; 50-70 j./kg w przypadku ostrego krwawienia

*) Przy założeniu, że wyjściowa aktywność niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu chorego na wrodzoną skazę krwotoczną wynosi 0

PCC – kompleks czynników zespołu protrombiny

Koncentraty fibrynogenu, czynnika VII, czynnika XI i czynnika XIII

Spośród tytułowych koncentratów, jedynie dla osoczo pochodnego koncentratu czynnika VII istnieje alternatywa w postaci rVIIa (14). Koncentraty czynników XI i XIII mają stosunkowo wąskie zastosowania, gdyż podaje się je przede wszystkim pacjentom z wrodzonymi niedoborami tych czynników krzepnięcia (częstość występowania waha się od 1:500 000 do 1:2 000 000 osób). Ponieważ ze stosowaniem koncentratu cz. XI wiąże się zwiększone zagrożenie powikłaniami zakrzepowymi, w toku produkcji do koncentratu dodaje się antytrombinę i heparynę. Szersze zastosowanie ma natomiast koncentrat fibrynogenu. Obok wrodzonego niedoboru tego białka, wskazaniami do dożylnego podania koncentratu fibrynogenu mogą być jego nabyte niedobory, np. w przebiegu krwotoku poporodowego albo zaawansowanej niewydolności wątroby. W Tabeli 3 przedstawiono zalecane dawkowanie wybranych koncentratów czynników krzepnięcia krwi.

Uwagi końcowe

Choć przyszłość terapii substytucyjnej hemofilii i pokrewnych skaz krwotocznych z pewnością należy do leków rekombinowanych, to w chwili obecnej trudno jest wyobrazić sobie efektywne leczenie krwawień w tej grupie chorych bez dostępu do koncentratów wytwarzanych z ludzkiego osocza [15, 16]. Poniżej przedstawiono najważniejsze powody, dla których osoczo pochodne koncentraty czynników krzepnięcia krwi muszą być wciąż wytwarzane i stosowane:

1. W chwili obecnej w leczeniu nie są dostępne rekombinowane koncentraty fibrynogenu, czynnika von Willebranda, czynnika X, czynnika XI i czynnika XIII.

2. Nie ma alternatywy dla osoczo pochodnych koncentratów czynników zespołu protrombiny, zarówno aktywowanych (aPCC), jak i nieaktywowanych (PCC). Koncentraty te znajdują zastosowania zarówno we wrodzonych, jak i nabytych skazach krwotocznych.

3. Nie można wykluczyć, że zawarty w wybranych, osoczo pochodnych koncentraty czynnika VIII – czynnik von Willebranda – może zmniejszać ryzyko wystąpienia inhibitora i zwiększać szansę wywołania tolerancji odpornościowej wobec czynnika VIII u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII.

4. Światowy popyt na koncentrat czynnika VIII wciąż przewyższa jego podaż. Zatem – z globalnego punktu widzenia – decyzja o rezygnacji z wytwarzania osoczo pochodnego czynnika VIII niesłaby ze sobą dramatyczne następstwa dla tysięcy chorych na hemofilię A na całym świecie.

PIŚMIENNICTWO

1. Key N.S., Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet* 2007, **370**: 439-448.
2. Kurachi K., Davie E.W. Isolation and characterization of a cDNA coding for human factor IX. *Proc Natl Acad Sci* 1982; **79**: 6461-6464.

3. Gitschier J., Wood W.I., Goralka T.M., Wion K.L., Chen E.Y., Eaton D.H., Vehar G.A., Capon D.J., Lawn R.M. Characterization of the human factor VIII gene. *Nature* 1984; **312**: 326-330.
4. Mannucci P.M. AIDS, hepatitis and hemophilia in the 1980s: memoris from an insider. *J Thromb Haemost* 2003; **1**: 2065-2069.
5. Tabor E. The epidemiology of virus transmission by plasma derivatives. Clinical studies verifying the lack of transmission of hepatitis B and C viruses and HIV type 1. *Transfusion* 1999; **39**: 1160-1168.
6. Azzi A., Morfini M., Mannucci P.M. The transfusion-associated transmission of parvovirus B19. *Transf Med Rev* 1999; **13**: 194-204.
7. Ofosu F.A., Freedman J., Semple J.W. Plasma-derived biological medicines used to promote haemostasis. *Thromb Haemost* 2008; **99**: 851-862.
8. Mannucci P.M. Treatment of von Willebrand's disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; **351**: 683-694.
9. Goudemand J., Rothschild C., Demiguel V., Viniciguerrat C., Lambert T., Chambost H., Borel-Derlon A., Claeysens S., Laurian Y., Calvez T. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood* 2006; **107**: 46-51.
10. Kreuz W, Mentzer D, Auerswald G et al. Successful immunetolerance therapy of FVIII inhibitor in children after changing from high to intermediate purity FVIII concentrate. *Haemophilia* 1996; **2** (suppl. 1): 19.
11. White GC, Beebe A, Nielsen B. Recombinant factor IX. *Thromb Haemost* 1997; **78**: 261-265.
12. Windyga J. Powikłania leczenia przeciwzakrzepowego. *Medycyna po Dyplomie* 2007; **4**: 37 – 42.
13. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Podolak-Dawidziak M, Zdziarska J, Zawilska K. w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część II: Zasady postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem. *Acta Haematol Pol* 2008; **39**: 565-579.
14. Bolton-Maggs P.H.B, Perry D.J, Chalmers E.A. i wsp. The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; **10**: 593-628.
15. Saenko E.L, Ananyeva N.M, Shima M., Hauser C.A.E, Pipes S.W. The future of recombinant coagulation factors. *J Thromb Haemost* 2003; **1**: 922-930.
16. Windyga J. Rekombinowane czynniki krzepnięcia krwi. *Acta Haematol. Pol.* 2004, **35** (supl. 1): 1-10.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.04.2009 r. i została zakwalifikowana do druku 30.04.2009 r.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Jerzy Windyga
Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych
Instytutu Hematologii i Transfuzjologii
ul. I. Gandhi 14
02-776 Warszawa
e-mail: jwindyga@ihit.waw.pl