



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: 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.

<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 czynników 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

starszych. W grupie wiekowej poniżej 15. roku życia odzyskanie cz. IX było niższe niż u dzieci i dorosłych powyżej 15. rż. Dotyczyło to zarówno koncentratów osoczopochodnych, jak i rekombinowanego cz. IX [21, 22]. Badania PK przeprowadzano po przynajmniej 7 dniach od ostatniego podania preparatu cz. IX [21]. Średni czas półtrwania rekombinowanego cz. IX wynosił $19,4 \pm 5,4$ godzin i był podobny do określanego dla preparatów osoczopochodnych [15, 22].

Bezpieczeństwo

Nowoczesne metody wykrywania wirusów u dawców krwi i sposoby inaktywacji stosowane obecnie przy produkcji koncentratów czynników krzepnięcia z osocza pozwalają na uzyskiwanie bezpiecznych preparatów, wolnych od wirusów i cząstek zakaźnych w leczeniu chorych na hemofilię [23]. Od 1985 roku stosowane są skuteczne metody inaktywacji wirusa HIV, a od 1992 roku wirusa HBV i HCV. Znacząco zmniejszono ryzyko przenoszenia wirusów bezotoczkowych (Parvo B19, HAV) i wariantu choroby Creutzfeldta i Jacoba. W procesie frakcjonowania osocza, filtracji i różnych metod chromatografii stosowanych w produkcji koncentratów osoczopochodnych czynników krzepnięcia dochodzi do usunięcia części wirusów, natomiast w celu ich inaktywacji stosuje się takie metody, jak pasteryzacja, wysoka temperatura pary wodnej, środki chemiczne (rozpuszczalnik/detergent), alkohol, kwasy, roztwory soli o wysokim stężeniu. Aktualnie większość koncentratów poddawanych jest dwóm metodom eliminacji wirusów [24].

Nie stwierdzano znaczącego wzrostu w aktywacji krzepnięcia ani powikłań zakrzepowych przy stosowaniu wysokich, powtarzanych dawek cz. IX w zabiegach operacyjnych [15].

Immunogenność

Wobec bezpieczeństwa wirusologicznego stosowanych koncentratów czynników krzepnięcia oraz możliwości skutecznego zapobiegania artropatii hemofilowej, najpoważniejszym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię jest ryzyko wytworzenia neutralizujących alloprzeciwciał (inhibitorów). Wykrywane są u 10–30% chorych na ciężką postać hemofilii A, głównie we wczesnym okresie leczenia, podczas pierwszych 50 dni ekspozycji (dni, w których podawano cz. VIII) [25]. Wieloośrodkowe retrospektywne badanie obejmujące dużą grupę wcześniej nieleczonych dzieci z hemofilią A (CANAL) wykazało, że ryzyko powstania inhibitora cz. VIII jest podobne u chorych leczonych osoczopochodnym i rekombinowanym cz. VIII [26]. Podobne wyniki uzyskano w innym badaniu, przeprowadzając analizę multiwariacyjną [27]. W kolejnym doniesieniu przedstawiono metaanalizę wszystkich dotychczasowych badań oceniających ryzyko wystąpienia inhibitora przy stosowaniu zarówno osoczopochodnych, jak i rekombinowanych koncentratów cz. VIII, określając częstość wykrywania inhibitora 9,3% dla osoczopochodnych i 17,4% dla rekombinowanych preparatów [28]. Ostatnio opublikowana analiza badań wykonanych po 2003 roku nie wykazała wpływu preparatu na częstość

występowania inhibitorów u uprzednio leczonych pacjentów [29]. Wyniki te uwidaczniają potrzebę przeprowadzenia randomizowanych prospektywnych badań porównujących immunogenność preparatów osoczopochodnych i rekombinowanych u uprzednio nieleczonych dzieci. Badanie takie jest prowadzone od 2007 pod nazwą SIPPET (*Survey of Inhibitor in Plasma-Product Exposed Toddlers*) [30]. Stwierdzono również, że zmiana rodzaju cz. VIII nie powoduje większego ryzyka wystąpienia inhibitora [31–33]. Istotna jest obserwacja wykazująca o 60% niższe ryzyko powstania inhibitora u dzieci z wcześniej wprowadzoną regularną profilaktyką w porównaniu z dziećmi leczonymi epizodycznie [33, 34]. Badania prospektywne wskazują na obecność przejściowych inhibitorów u jednej trzeciej wszystkich chorych z inhibitorami, a u poniżej połowy badanych występowały wysokie stężenia inhibitora [35].

W badaniach uprzednio nieleczonych dzieci z hemofilią B inhibitor wykryto u 3% (2/63) spośród nich w trakcie leczenia rekombinowanym koncentratem cz. IX [36]. U obojga dzieci stwierdzono wysokie stężenie inhibitora, powyżej 5 j.B./ml. U pacjentów uprzednio leczonych wystąpił jeden przejściowy inhibitor o niskim stężeniu [22]. Podobnie niską immunogenność obserwowano przy stosowaniu osoczopochodnych koncentratów cz. IX. Inhibitory wykrywano u 1–3% dzieci z hemofilią B [37]. W ostatnio opublikowanym badaniu opartym na przeszukaniu Powszechnego Zbioru Danych stwierdzono inhibitor u 2% chorych (75/3785) na hemofilię B w USA [38]. Czynniki znacząco wpływającymi na obecność inhibitora była ciężka postać choroby, rasa czarna oraz wiek poniżej 11 lat. Pacjenci leczeni byli osoczopochodnym i rekombinowanym cz. IX, ale rekombinowany preparat dostępny jest w USA od 15 lat.

Zarówno badania *in vitro*, jak i obserwacje kliniczne wskazują na rolę czynnika von Willebranda (cz. vW) w zmniejszeniu immunogenności czynnika VIII. Zwraca się uwagę na większą skuteczność preparatów czynnika VIII zawierających cz. vW niż monoklonalnych lub rekombinowanych koncentratów cz. VIII w wywoływaniu tolerancji immunologicznej (ITI) u chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem. Dzieci, u których nie powiodła się ITI z zastosowaniem rekombinowanych cz. VIII, mogą mieć szansę na pozytywną odpowiedź po zmianie na cz. VIII zawierający cz. vW [39–42]. Jednakże grupy badanych dzieci nie są liczne i prospektywne, randomizowane badania potrzebne są dla potwierdzenia tych obserwacji. Aktualnie prowadzone jest badanie (RESIST) dla pacjentów, u których nie powiodła się ITI oraz badanie dla dzieci z wysokim ryzykiem złej odpowiedzi na ITI [43].

Łatwość podania

Wszystkie dzieci chore na ciężką postać hemofilii w krajach dobrze rozwiniętych ekonomicznie, również w Polsce, leczone są w domu. Starsze podają sobie preparat same, młodszym wstrzykiwany jest przez rodziców, rodzeństwo lub pielęgniarkę. Zalecane profilaktyczne podawanie koncentratu cz. VIII i IX w godzinach rannych stwarza zapotrzebowanie na preparat, który można łatwo i szybko rozpuścić. Mała objętość rozpuszczalnika u małych dzieci, jak również

u starszych z trudnym dostępem do żył obwodowych ułatwia podanie preparatu.

Opinie ekspertów

Chociaż preparaty produkowane z osocza aktualnie nie zagrażają przeniesieniem wirusów i cząstek zakaźnych, to jednak takie potencjalne ryzyko jest powodem, dla którego koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII i IX są preparatami z wyboru w leczeniu chorych na hemofilię. U pacjentów leczonych czynnikami osoczopochodnymi powinno się stopniowo przechodzić na czynniki rekombinowane [44–46]. Zwłaszcza dzieci powinny mieć dostęp do preparatów rekombinowanych. Koncentraty rekombinowane zalecane są w Wielkiej Brytanii, Irlandii, Danii, Szwecji, Kanadzie i USA. W większości ośrodków krajów dobrze rozwiniętych u dzieci prawie wyłącznie stosowane są rekombinowane koncentraty cz. VIII i IX [47]. W Polsce według Narodowego Programu Leczenia Hemofilii i Pokrewnych Skaz Krwotocznych koncentraty rekombinowanych cz. VIII i cz. IX są dostępne od 2010 roku, ale jedynie dla dzieci wcześniej nieleczonych koncentratami osoczopochodnymi.

W związku z mniejszym odzyskaniem rekombinowanego cz. IX zalecana dawka powinna wynosić 1,6 j/kg mc dla dzieci poniżej 15. rż. a 1,3 j/kg powyżej 15. rż., aby podwyższyć stężenie cz. IX w osoczu o 1 j/dl [11].

Skuteczne leczenie dziecka powinno być oparte na obserwacji krwawień w trakcie profilaktyki, oceny stawów oraz skróconego badania odzyskania czynnika krzepnięcia po jego podaniu. W celu oceny maksymalnego wzrostu cz. VIII zalecane jest pobranie krwi w ciągu 15–30 minut od jego podania [20].

Niezwykle ważny jest dostęp do wystarczającej ilości koncentratów czynników krzepnięcia i stosowanie nowoczesnych metod leczenia, uwzględniających profilaktykę w grupie z ciężką postacią choroby. Jeśli są ograniczenia finansowe, lepiej zapewnić właściwe leczenie dobrymi osoczopochodnymi preparatami, niż obniżać standardy, zapewniając wyłącznie koncentraty rekombinowane. Mimo wzrastającej ilości koncentratów czynników krzepnięcia dostępnych na świecie, większość z nich zużywana jest w Europie i Północnej Ameryce, a 80% wszystkich chorych na hemofilię wciąż nie ma odpowiedniego dostępu do leczenia substytucyjnego.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Pokrycie kosztów udziału w zjazdach, płatne wykłady i konsultacje dla firm Baxter, Octapharma, Novonordisk, Pfizer.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro A, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357:535–544.
- [2] Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992;232:25–32.
- [3] Gringeri A, Lundin B, Von Mackensen S, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT study). *J Thromb Haemost* 2011;9:700–710.
- [4] Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2008;14(suppl. 1):15–20.
- [5] White GC, Courter S, Bray GL, et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate) in previously treated patients with haemophilia A. The Recombinate previously treated patient study group. *Thromb Haemost* 1997;77:660–667.
- [6] Pipe S. Hemophilia: new protein therapeutics. *Hematology* 2010;203–209.
- [7] Valentine LA, Negrier C, Kohla G, et al. The first recombinant FVIII produced in human cells – an update on its clinical development programme. *Haemophilia* 2014;20(suppl. 1):1–9.
- [8] Kreuz W, Rotschild C, Manco-Johnson MJ, et al. Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A. *Thromb Haemost* 2005;93:4557–4567.
- [9] Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, et al. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J Thromb Haemost* 2008;6:1319–1326.
- [10] White GC, Beebe A, Nielsen B. Recombinant factor IX. *Thromb Haemost* 1997;78:261–265.
- [11] Monahan PE, Di Paola J. Recombinant factor IX for clinical and research use. *Seminars in Thrombosis and Haemostasis* 2010;36:498–509.
- [12] Monahan PE, Liesner R, Sullivan T, et al. Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX® prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. *Haemophilia* 2010;16:460–468.
- [13] Lambert T, Recht M, Valentino LA. Reformulated BeneFix®: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia* 2007;13:233–243.
- [14] Klukowska A, Komrska V, Jansen M, Laguna P. Low incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients during prophylaxis, on-demand treatment and surgical procedures with Octanate: interim report from an ongoing prospective clinical study. *Haemophilia* 2011;17:399–406.
- [15] White G, Shapiro A, Ragni M. Clinical evaluation of recombinant factor IX. *Seminars in Haematology* 1998;35(suppl 2):33–38.
- [16] Klukowska A, Laguna P, Svirin P, et al. Efficacy and safety of OCTANINE F in children with haemophilia B. *Haemophilia* 2008;14:531–538.

- [17] Barnes C, Lillicrap D, Pazmino-Canizares J, et al. Pharmacokinetics of recombinant factor VIII (Kogenate-FS®) in children and causes of inter-patient pharmacokinetic variability. *Haemophilia* 2006;12:40-49.
- [18] Steele MR, Nagel K, Chan AKC. Pharmacokinetics of recombinant and plasma-derived factor VIII products in paediatric patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2014;20:e100-e101.
- [19] Pipe S. Antihemophilic factor (recombinant) plasma/albumin-free method for the management and prevention of bleeding episodes in patients with hemophilia A. *Biologics: Targets & Therapy* 2009;3: 117-125.
- [20] Björkman S, Blanchette VS, Fischer K, et al. Comparative pharmacokinetics of plasma- and albumin-free recombinant factor VIII in children and adults: the influence of blood sampling schedule on observed age-related differences and implications for dose tailoring. *J Thromb Haemost* 2010;8:730-736.
- [21] Poon MC, Lillicrap D, Hensman C. Recombinant factor IX recovery and inhibitor safety: a Canadian post-licensure surveillance study. *Thromb Haemost* 2002;87:431-435.
- [22] Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ. Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. *Blood* 2001;98:3600-3606.
- [23] Tarantino M, Ma A, Aledort L. Safety of human plasma-derived clotting factor products and their role in haemostasis in patients with haemophilia: meeting report. *Haemophilia* 2007;13:663-669.
- [24] Mannucci PM. Back to the future: the recent history of haemophilia treatment. *Haemophilia* 2008;14(suppl. 3): 10-18.
- [25] Weight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003;9:418-435.
- [26] Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007;109:4693-4697.
- [27] Chalmers EA, Brown SA, Keeling D, et al., Paediatric Working Party of UKHCDO. Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2007;13:149-155.
- [28] Iorio A, Halimeh S, Holzhauser S, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated haemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010;8:1256-1265.
- [29] Makris M, Marucci M, Santagostino E. Inhibitor development in previously treated hemophilia A patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Thromb Haemost* 2013;11:1655-1662.
- [30] Mannucci PM, Gringeri A, Peyvandi F, Santagostino E. Factor VIII products and inhibitor development: the SIPPET study (survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers). *Haemophilia* 2007;13(suppl. 5):65-68.
- [31] Rubinger M, Lillicrap D, Rivard GE, et al. A prospective surveillance study of factor VIII inhibitor development in the Canadian haemophilia A population following the switch to a recombinant factor VIII product formulated with sucrose. *Haemophilia* 2008;14:281-286.
- [32] Scharrer I, Ehrlich HJ. Lack of evidence for increased inhibitor incidence in patients switched from plasma-derived to recombinant factor VIII. *Haemophilia* 2001;7: 346-348.
- [33] Gouw SC, van der Bom JG, Van den Berg HM. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007;109:46648-46654.
- [34] Santagostino E, Mancusso ME, Rocino A, et al. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *Br J Haematol* 2005;130:422-427.
- [35] Peerlinck K, Hermans C. Epidemiology of inhibitor formation with recombinant factor VIII replacement therapy. *Haemophilia* 2006;12:579-590.
- [36] Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, et al. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood* 2005;105:518-525.
- [37] Di Michele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. *Br J Haematol* 2007;138:315.
- [38] Puetz J, Soucie JM, Kempton L, Monahan PE. Prevalent inhibitors in haemophilia B subjects enrolled in the Universal Data Collection database. *Haemophilia* 2014;20:25-31.
- [39] Auerswald G, Spranger T, Brackmann HH. The role of plasma-derived factor VIII/von Willebrand factor concentrates in the treatment of haemophilia A patients. *Haematologica* 2003;88. ER EPO 5.
- [40] Ettingshausen CE, Kreuz W. Role of von Willebrand factor in immune tolerance induction. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16(suppl. 1):S27-S31.
- [41] Rothschild C, D'oirion R, Borel-Derlon A, et al. Use of Haemate® P as immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A who failed previous induction attempts: a multicentre observational study. *Haemophilia* 2013;19:281-286.
- [42] Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, Peiró-Jordan R, et al. Primary and rescue immune tolerance induction in children and adults: a multicentre international study with a VWF-containing plasma-derived FVIII concentrate. *Haemophilia* 2014;20:83-91.
- [43] Gringeri A, Musso R, Mazzucconi MG, et al. Immune tolerance induction with high purity von Willebrand factor/VIII complex concentrate in haemophilia A patients with inhibitors at high risk of a poor response. *Haemophilia* 2007;13:373-379.
- [44] Batlle J, Villar A, Liras A, et al. Consensus opinion for the selection and use of therapeutic products for the treatment of haemophilia in Spain. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19:333-340.
- [45] Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 2008;14:671-684.
- [46] National Haemophilia Foundation. MASAC recommendations concerning the treatment of haemophilia and other bleeding disorders. 2013; No 218; <http://www.hemophilia.org/NHFWeb/MainPgs/MainNHF.aspx?menuid=57&contentid=693>.
- [47] Chambost H, Ljung R, on behalf of the PedNet Group. Changing pattern of boys of haemophilia in western European centres. *Haemophilia* 2005;11:92-99.