

Contents lists available at ScienceDirect**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review**

Haemate P – zastosowanie w profilaktyce i leczeniu krwawień w chorobie von Willebranda oraz indukcji immunotolerancji w hemofilii A powikłanej inhibitorem



Haemate P – use in prophylaxis and treatment of von Willebrand disease and immune tolerance induction in haemophilia A complicated by an inhibitor

Andrzej Mital*

Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Kierownik:
prof. dr hab. n. med. Andrzej Hellmann, Gdańsk, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 24.04.2017

Zaakceptowano: 10.05.2017

Dostępne online: 23.05.2017

Słowa kluczowe:

- Haemate P
- choroba von Willebranda
- hemofilia A
- indukcja tolerancji immunologicznej

Keywords:

- Haemate P
- von Willebrand disease
- Haemophilia A
- Immune tolerance induction

A B S T R A C T

Haemate P is a plasma-derived concentrate used in the treatment of von Willebrand disease and haemophilia A. In comparison with other concentrates, this product is characterised by a high content of high-molecular-weight multimers. The ratio of von Willebrand factor (vWF:RCo) to factor VIII (FVIII) is 2.4:1. Haemate P is used with a high efficacy and safety when desmopressin (DDAVP) is ineffective or contraindicated, in all forms of von Willebrand disease (vWD), in the treatment of bleeding, in preparation for surgery and in prophylaxis in some patients, especially those with type 3 of the disease. The favourable vWF:RCo/FVIII ratio prevents accumulation of FVIII and related thromboembolic complications. Haemate P has been considered a gold standard in the treatment of von Willebrand disease for many years. This concentrate is used also in haemophilia A replacement therapy. One of the complications of haemophilia A treatment is the development of anti-FVIII antibodies called an inhibitor. The objective of the treatment of those patients is the elimination of the inhibitor, possibly through inducing immune tolerance (IT). The efficacy of Haemate P in immune tolerance induction both in the first and consecutive lines of treatment has been demonstrated by many reports. Replacement of highly-purified and recombinant FVIII concentrates in the case of failure to induce IT to concentrates with a high vWF:RCo content may be a beneficial treatment option in another attempt of inducing IT.

© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a, 80-210 Gdańsk, Polska.

Adres email: amital@wp.pl.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2017.05.002>

0001-5814/© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Haemate P (CSL Behring, Marburg, Germany) to ludzki, osoczo pochodny, pasteryzowany, liofilizowany kompleks czynnika von Willebranda (vWF) i czynnika VIII (FVIII) charakteryzujący się wysokim stosunkiem zawartości vWF do czynnika VIII wynoszącym 2,4:1,0. Koncentrat ten stosowany jest w postaci infuzji dożylnych od ponad 35 lat, u pacjentów z chorobą von Willebranda i hemofilią A [1, 2].

Choroba von Willebranda (vWD)

Jest to najczęstsza wrodzona skaza krwotoczna opisana w 1924 roku przez fińskiego lekarza Erika von Willebranda, a częstość występowania nieprawidłowości vWF oceniana jest na około 1% populacji [3]. Objawowa postać choroby występuje znacznie rzadziej u około 0,01% populacji [4]. vWF produkowany jest przez komórki śródbłonna i megakariocyty i jest białkiem zbudowanym z różnej wielkości multimerów o czasie półtrwania wynoszącym około 12 h (9–15 godzin). Metaloproteinaza ADAMTS13 odpowiedzialna jest za proteolizę vWF. vWF uczestniczy zarówno w hemostazie pierwotnej i wtórnej odpowiada za adhezję płytek krwi do uszkodzonego naczynia i jako podskładowa czynnika VIII chroni go przed proteolizą. Wyróżnia się 3 typy vWD: typ 1 – najczęstszy (ok 75% vWD), związany jest z niedoborem vWF (obniżenie stężenia antygeny vWF- vWF: Ag) i związanym z tym spadkiem aktywności vWF jako kofaktora rystocetyny (vWF:RCo) przy prawidłowej funkcji vWF; typ 2- zaburzona funkcja vWF- zmiany jakościowe vWF (A,B,M,N); typ 3 (typ ciężki vWD) – brak vWF i bardzo niska aktywność FVIII. W diagnostyce laboratoryjnej vWD najczęściej wykonujemy czas okluzji PFA, który będzie wydłużony, stężenie vWF (vWF:Ag), aktywność vWF (vWF:RCo; test wiązania vWF do kolagenu – vWF:CB), czas częściowej trombotoplastyny po aktywacji (APTT), aktywność czynnika VIII. W celu różnicowania typu 1 i 2 vWD określamy współczynnik vWF:RCo/vWF:Ag i wykonujemy analizę multimerów vWF. Do potwierdzenia typu 2B służy badanie agregacji płytek krwi pod wpływem małego stężenia rystocetyny (LD-RIPA), a przy podejrzeniu typu 2N konieczny jest test wiązania czynnika VIII przez vWF [5, 6].

Aktualnie w leczeniu krwawień i profilaktyce vWD stosowane są 2 opcje terapii: desmopresyna (DDAVP; 1-deamino-8-D-arginine vasopresin), która powoduje uwalnianie endogennego vWF i FVIII z ciałek Weibel-Palade śródbłonna naczyniowego (Minirin dożylnie, Octostim donosowo); koncentraty vWF w przypadku przeciwwskazań lub nieskuteczności DDAVP i przy konieczności wydłużenia terapii [7]. W leczeniu substytucyjnym stosowane są różne preparaty czynnika VIII zawierające vWF, które różnią się stosunkiem vWF:RCo /FVIII i zawartością dużych multimerów vWF. Najbardziej skuteczne są koncentraty, w których współczynnik vWF:RCo/FVIII przekracza 1. W przypadku Haemate P wynosi on 2,4 i lek ten uważany jest za złoty standard w leczeniu i profilaktyce krwawień w vWD, szczególnie przy braku skuteczności DDAVP. Korzystny stosunek vWF/FVIII zapobiega kumulacji FVIII i związanych z tym powikłań

zakrzepowo-zatorowych [8]. W okresie leczenia i obserwacji od minimum 5 do 25 lat wykazano jego wysoką skuteczność i dobrą tolerancję u dorosłych pacjentów z vWD [1, 9]. Liczne badania potwierdziły, że Haemate P, w porównaniu z innymi koncentratami vWF, charakteryzuje się najwyższą zawartością dużych multimerów vWF (HMW vWF multimers), które odpowiadają za adhezję, agregację płytek krwi i inicjację formowania skrzepu, co wiąże się z dużą skutecznością leku [10–13]. W analizie retrospektywnej oceniającej 371 epizodów krwawienia, efektywną hemostazę po zastosowaniu Haemate P osiągnięto w powyżej 95% i nie obserwowano objawów niepożądanych, a w ponad 90% przeprowadzonych 292 zabiegów chirurgicznych nie występowało krwawienie. Nie obserwowano objawów niepożądanych w postaci alergii, zakażeń wirusowych, opisano jeden przypadek zatorowości płucnej, ale po zastosowaniu nieprawidłowej dawki preparatu [1]. Haemate P stosowany jest we wszystkich podtypach choroby von Willebranda, zarówno w leczeniu krwawień, jak i profilaktyce w przypadku procedur inwazyjnych oraz w profilaktyce długoterminowej [14]. Wtórna profilaktyka z bardzo dobrym efektem stosowana była u pacjentów leczonych na żądanie, u których występowały nawracające krwawienia [15]. Badania przeprowadzone w 3 centrach leczenia hemofilii dowiodły, że długoterminowa profilaktyka osoczo pochodnymi koncentratami vWF/FVIII zredukowała średnią roczną liczbę krwawień oraz zapobiegała artropatii, jeżeli była włączona w młodym wieku, szczególnie w typie 3 vWD [16]. Haemate P skuteczny jest również w nabytym zespole von Willebranda [17]. Koncentrat wykazuje się dużą skutecznością, zarówno podany w bolusie, jak i w postaci wlewu ciągłego [18]. W zależności od miejsca, nasilenia krwawienia, rodzaju operacji u pacjentów z ciężkim niedoborem vWF i FVIII < 10 IU/dl zaleca się dawki vWF:RCo od 40 do 80 IU/kg. W przypadku dużych zabiegów chirurgicznych podajemy przed zabiegiem 60–80 IU/kg vWF, aby osiągnąć aktywność vWF:RCo i FVIII 80–100 U/dl do 36 godziny po operacji i następnie >50 U/dl zwykle 5–10 dni. Należy przed zabiegiem, 30 minut po podaniu koncentratu, skontrolować aktywność vWF i FVIII. W dniu operacji obowiązuje kontrola aktywności vWF:RCo i FVIII co 12 h, a następnie co 24 h. Dawkowanie Haemate P w poszczególnych typach vWD przedstawiono w tabeli 1. U pacjentów z dużym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych należy profilaktycznie podać heparyny drobnocząsteczkowe [19]. Dłuższe stosowanie koncentratów vWF/FVIII wiąże się z niebezpieczeństwem kumulacji FVIII i ryzykiem zakrzepicy (szczególnie w przypadku preparatów o niskim stosunku vWF/FVIII), dlatego konieczna jest kontrola aktywności FVIII. Kumulacja FVIII wynika między innymi z wydłużenia czasu półtrwania endogennego FVIII, co związane jest ze stabilizującym wpływem egzogennego vWF [20]. Haemate P wykazuje się dużą skutecznością w typie 3 vWD, sięgającą 100% (znakomita/dobra) [21].

Indukcja immunotolerancji (IT) w hemofilii A powiklanej inhibitorem

Jednym z najpoważniejszych powikłań leczenia substytucyjnego hemofilii A jest powstanie alloprzeciwciał skierowanych przeciwko czynnikowi VIII, określanym mianem inhi-

Tabela I – Dawkowanie leku Haemate P w chorobie von Willebranda [36]. (Charakterystyka Produktu Leczniczego Haemate P)
Table I – Dosage of Haemate P in von Willebrand disease [36]. (Haemate P Product Characteristics)

Zazwyczaj 1 j.m./kg VWF:RCo podnosi poziom VWF:RCo w krwioobiegu o 0,02 j.m./ml (2%).

Powinno się osiągnąć poziomy VWF:RCo rzędu > 0,6 j.m./ml (60%) i FVIII:C rzędu > 0,4 j.m./ml (40%).

Zazwyczaj do uzyskania hemostazy zaleca się 40–80 j.m. czynnika von Willebranda (VWF:RCo)/kg i 20–40 j.m. FVIII:C/kg masy ciała.

Może zaistnieć konieczność podania wstępnej dawki 80 j.m./kg czynnika von Willebranda, szczególnie u pacjentów chorych na 3 typ choroby von Willebranda, gdzie utrzymanie odpowiednich poziomów może wymagać większych dawek, niż w przypadku innych typów choroby von Willebranda.

Profilaktyka krwotoku w przypadku operacji lub ciężkiego urazu:

W celach profilaktyki nadmiernych krwawień podczas lub po operacji podawanie preparatu należy rozpocząć 1–2 godz. przed zabiegiem operacyjnym.

Następnie należy powtarzać podawanie określonej dawki co 12–24 godz. Dawka i długość leczenia zależą od klinicznego stanu pacjenta, typu i wielkości krwawienia oraz poziomów VWF:RCo i FVIII:C.

Stosując produkt z czynnikiem Willebranda, zawierający VIII czynnik, lekarz prowadzący powinien być świadom, że długotrwałe leczenie preparatem może spowodować nadmierny wzrost poziomu FVIII:C. Po okresie 24–48 godz. leczenia, w celu uniknięcia niekontrolowanego wzrostu poziomu FVIII:C należy rozważyć zmniejszenie dawek i/lub wydłużenie okresu pomiędzy podaniem kolejnych dawek.

Dzieci i młodzież:

Dawkowanie u dzieci jest uzależnione od masy ciała. Ogólnie rzecz biorąc, należy postępować wg tych samych zasad, co w przypadku dawkowania u osób dorosłych. Częstotliwość podawania powinna zależeć od klinicznej skuteczności leku u danego pacjenta.

bitora lub antykoagulantu czynnika VIII. Przeciwciała te znoszą aktywność koagulacyjną FVIII, blokując możliwość oddziaływania z czynnikiem IX, X, vWF i trombiną [22]. Inhibitor pojawia się u około 30% (zakres od 25–52%) pacjentów z ciężką hemofilią A i wielokrotnie rzadziej w postaci łagodnej i umiarkowanej (0,9–7%) [23–25]. Miano inhibitora określamy w jednostkach Bethesda (j.B./ml). Jako silny inhibitor uznajemy, gdy jego miano przekracza 5 j.B./ml, a słaby, gdy miano to jest mniejsze od 5j.B./ml. Pacjentów dzielimy na silnie reagujących na antygen (HR; *high-responding*) i słabo reagujących na antygen (LR; *low-responding*). W leczeniu krwawień u chorych z inhibitorem, stosujemy duże dawki koncentratu FVIII (LR oraz HR z aktualnie niskim mianem inhibitora), rekombinowany aktywny czynnik VII, koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny [22]. W niektórych krajach dostępny jest rekombinowany wieprzowy FVIII. Celem IT jest eliminacja inhibitora i uzyskanie prawidłowej farmakokinetyki FVIII (czas półtrwania FVIII > 6 godzin, stopień odzysku >66% wartości przewidywanej, brak odpowiedzi anamnesticznej) [26, 27]. Istnieją różne protokoły wywoływania IT, ale podstawą jest najczęściej codzienne stosowanie dużych dawek koncentratu FVIII. W niektórych schematach indukcji tolerancji immunologicznej podawane są również leki immunosupresyjne, immunoglobuliny. Do korzystnych czynników prognostycznych uzyskania IT zaliczamy: miano inhibitora <10 j.B./ml bezpośrednio przed leczeniem; historyczne, maksymalne miano inhibitora < 200 j.B./ml; czas od wykrycia inhibitora do rozpoczęcia procedury immunotolerancji <5 lat [22]. W przypadku niekorzystnych czynników rokowniczych najczęściej stosowane są dawki FVIII >200 j/kg/dobę [28]. Istnieją doniesienia o wyższej skuteczności stosowania koncentratów FVIII zawierających vWF w stosunku do czynników rekombinowanych [29]. Haemate P, czynnik zawierający dużą ilość vWF, stosowany był w indukcji IT

w ramach protokołu Bonn w Centrum Leczenia Hemofilii we Frankfurcie w latach 1979–1993 wynik pozytywny uzyskano u 91% pacjentów (100% pacjentów z niskim mianem inhibitora i 88% chorych z wysokim mianem). W przypadku zastosowania koncentratu zawierającego małą zawartość vWF lub pozbawioną vWF, skuteczność ta obniżyła się do 60% [30, 31]. Podobne wyniki uzyskano w 2 innych ośrodkach w Bonn i Bremen – 86% remisji przy zastosowaniu Haemate P vs 55% przy użyciu wysokooczyszczonych koncentratów FVIII niezawierających vWF [32]. W analizie dotyczącej 41 pacjentów (32 dzieci i 9 dorosłych) wykazano wysoką skuteczność Haemate P w IT u chorych z korzystnymi czynnikami rokowniczymi (HR i LR 100%). U pacjentów z niekorzystnymi czynnikami, sukcesem IT zakończyła się u 73% (81% w 1 IT i 43% w >1 IT) [33]. W przypadku niepowodzenia IT, u pacjentów z ciężkim przebiegiem klinicznym, słabą reakcją na stosowane koncentraty omijające inhibitor można zastosować kolejną próbę, stosując inny rodzaj koncentratu FVIII, zwiększoną dawkę FVIII lub protokół zawierający również leki immunosupresyjne [22]. W wieloośrodkowym badaniu obserwacyjnym oceniano skuteczność Haemate P u 9 pacjentów z ciężką hemofilią A z niepowodzeniem IT, gdzie stosowano wysokooczyszczone lub rekombinowane koncentraty FVIII [34]. Pacjenci otrzymali uprzednio od 1 do 3 kursów IT. Średni czas od wykrycia inhibitora do indukcji IT z użyciem Haemate P wynosił 5,4 roku (zakres: 1,5–27,4 roku), średnie miano inhibitora przed włączeniem Haemate wynosiło 20,6 j.B./ml (zakres: 6,3–160 j.B./ml), średnia początkowa dawka Haemate P wynosiła 134 IU/kg/iniekcję (zakres: 83–308 IU/kg). Średni czas trwania IT wynosił 32 miesiące (zakres: 11–70 miesięcy). Całkowitą lub częściową odpowiedź uzyskano u 4 na 9 chorych (44%). Należy zaznaczyć, że większość pacjentów miała niekorzystne czynniki prognostyczne, tylko 1 chory miał miano inhibitora <10 j.B./ml. Wyniki tego

badania są potwierdzeniem dla innych doniesień dotyczących skuteczności IT w przypadku zmiany wysokoocyszczonych koncentratów FVIII na zawierające duże ilości vWF, jak to ma miejsce w przypadku Haemate P [35].

Podsumowanie

Haemate P stosowany jest od ponad 35 lat i charakteryzuje się wysoką skutecznością i korzystnym profilem bezpieczeństwa. Stosowany jest we wszystkich postaciach choroby von Willebranda, hemofilii A i hemofilii A powiklanej inhibitorem. Lek ten jest kompleksem czynnika von Willebranda i czynnika VIII o bardzo wysokim stosunku vWF:RCo/FVIII, dlatego uważany jest za złoty standard w leczeniu choroby von Willebranda, zarówno w przypadku krwawień jak i profilaktyce. Skuteczny jest również w nabytej postaci vWD. Haemate P znalazł również zastosowanie w indukcji IT zarówno w pierwszej jak i kolejnych liniach leczenia.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Baxter, BPL, CSL Behring, Novo Nordisk.

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] Miesbach W, Krekeler S, Wolf Z, Seifred E. Clinical use of Haemate P in von Willebrand disease: A 25-year retrospective observational study. *Thromb Res* 2015;135:479-484.
- [2] Berntröpp E. Human plasma von Willebrand factor/factor VIII complex (Haemate P/Humate -P) in von Willebrand disease and haemophilia A: a viewpoint by Eric Berntröpp. *Drugs* 2007;67:1520.
- [3] Favaloro EJ. Von Willebrand disease: local diagnosis and management of a globally distributed bleeding disorder. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:440-455.
- [4] Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, et al. von Willebrand disease (vWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008;14:171-232.
- [5] Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A, et al. Postępowanie w chorobie von Willebranda. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 2008. *Med Prakt (wyd spec)* 2008;12.
- [6] Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014;167(4):453-465.
- [7] Favaloro EJ, Franchini M, Lippi G. Biological therapies for von Willebrand disease. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12:551-564.
- [8] Federici AB, James P. Current management of patients with severe von Willebrand disease type 3: a 2012 update. *Acta Haematol* 2012;128:88-99.
- [9] Berntröpp E, Archey W, Auerswald G, Federici AB, et al. A systematic overview of the first pasteurised VWF/FVIII medicinal product. Haemate P/Humate-P: history and clinical performance. *Eur J Haematol (suppl)* 2008;3-35.
- [10] Berntröpp E, Nilsson IM. Biochemical and in vivo properties of commercial virus-inactivated factor VIII concentrates. *Eur J Haematol* 1988;40:205-214.
- [11] Berntröpp E, Nilsson IM. Use of highly purified factor VIII concentrate (Hemate P) in von Willebrand disease. *Vox Sang* 1989;56:212-217.
- [12] Walter O, Budde U, Muysers C, et al. Determinations of High-Molecular Weight von Willebrand factor multimers and their impact on specific VWF-activities in VWF/VIII-concentrates. *J Thromb Haemost* 2003;1(Suppl.1):1673.
- [13] Schramm W, Haemate P. von Willebrand factor/factor VIII concentrate: 25 years of clinical experience. *Haemophilia* 2008;14(suppl.5):3-10.
- [14] Berntröpp E, Petrini P. Long-term prophylaxis in von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16 (Suppl.1):S23-S26.
- [15] Halimeh S, Krumpel A, Rott H, et al. Long-term secondary prophylaxis in children, adolescents and young adults with von Willebrand disease. Result of cohort study. *Thromb Haemost* 2011;105:597-604.
- [16] Lethagen S. Clinical experience of prophylactic treatment in von Willebrand disease. *Thromb Res* 2006;118:S9-S11. 14 (Suppl.1).
- [17] Frank RD, Kunz D, Wirtz DC. Acquired von Willebrand disease-hemostatic management of major orthopedic surgery with high-dose immunoglobulin, desmopresin, and continuous factor concentrate infusion. *Am J Hematol* 2002;70:64-71.
- [18] Lubetsky A, Schulman S, Varon D, et al. Safety and efficacy of continuous infusion of a combined factor VIII-von Willebrand factor (vWF) concentrate (Haemate-P) in patients with von Willebrand disease. *Thromb haemost* 1999;81:229-233.
- [19] Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J. Principles of care for diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica* 2013;98(5):667-674.
- [20] Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's disease. *N Engl J Med* 2004;351(7):683-694.
- [21] Lillicrap D, Poon MC, Walker I, Xie F, et al. Efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand concentrate, haemate-P/humate-P: ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2002;87:224-230.
- [22] Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, et al. Zasady postępowania w hemofilii A i B powiklanej inhibitorem. *Acta Haematol Pol* 2008;39(3):565-579.
- [23] Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003;9:418-435.
- [24] Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Martinez-Saguer I, et al. Epidemiology of inhibitors in haemophilia A. *Vox Sang* 1996;70(suppl.1):2-8.

- [25] Hay CRM. The epidemiology of factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 2006;12(Suppl.6):23-29.
- [26] Astermark J, Morado M, Rocino A, et al. Current European practice in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2006;12: 363-371.
- [27] DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, et al. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* 2007;13(Suppl.1):1-22.
- [28] Collins PW, Chalmers E, Hart DP, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). *Br J Haematol* 2013;160(2):153-170.
- [29] Kreuz W, Mentzer D, Auerswald G, et al. Successful immunotolerance therapy of FVIII and IX inhibitor in children after changing from high to intermediate purity FVIII concentrate. *Haemophilia* 1996;2(Suppl.):19.
- [30] Kreuz W, Ehrenforth S, Funk A, et al. Immune tolerance therapy in paediatric haemophiliacs with factor VIII inhibitors: 14 years follow-up. *Haemophilia* 1995;1:24-32.
- [31] Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Auerswald G, et al. Immune tolerance induction (ITI) in haemophilia A-patients with inhibitors- the choice of concentrate affecting success. *Haematologica* 2001;86(Suppl.4): 16-20.
- [32] 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:EREPO5.
- [33] Escuriola Ettingshausen C, Kreuz W. A review of immune tolerance induction with Haemate P in haemophilia. *Haemophilia* 2014;20:333-339.
- [34] Rothschild C, D'Oiron 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.
- [35] Kreuz W, Joseph-Steiner J, Mentzer D, et al. Successful immune tolerance therapy of FVIII-inhibitor in children after changing from high to intermediate purity FVIII concentrate. *Ann Hemato* 1996;72(Suppl.1):A85.
- [36] Charakterystyka Produktu Leczniczego Haemate P.