

Niepowodzenie indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u dziecka chorego na hemofilię A powikłaną inhibitorem — opis przypadku

Failure of immune tolerance induction (ITI) in a child with haemophilia A complicated by inhibitor — case report

Paweł Łaguna

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Pojawienie się alloprzeciwciał przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII (inhibitor) w następstwie leczenia chorego na hemofilię A koncentratami czynnika VIII to bardzo poważne powikłanie choroby, a leczenie pacjenta z inhibitorem jest trudne i nie zawsze skuteczne.

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 16-letniego chłopca chorego na hemofilię A, u którego już w 8. miesiącu życia stwierdzono obecność inhibitora czynnika VIII. Pomimo trzykrotnie podejmowanych prób wywołania tolerancji immunologicznej (w wyniku których uzyskiwano przemijającą eliminację inhibitora), a następnie podania chłopcu 11 dawek leku rytuksymab nie udało się doprowadzić do trwałej eliminacji inhibitora. Problemem stało się zatem leczenie wylewów dostawowych. Obecnie ze względu na dużą częstotliwość krwawień chory otrzymuje profilaktycznie koncentrat aktywowanych czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (aPCC).

Słowa kluczowe: hemofilia A, inhibitor, ITI, leki omijające

J. Transf. Med. 2015; 8: 28–32

Summary

The development of factor VIII inhibitor alloantibodies following haemophilia A treatment is a serious complication, which may explain why the therapy is so difficult and not always successful.

In this study we present the case of a 16-year-old with haemophilia A and factor VIII inhibitor primarily diagnosed at the age of 8 months. After three independent attempts at immune tolerance induction (each time the effect was only temporary) he was administered 11 doses of rituximab, but no permanent eradication of the inhibitor was achieved. Consequently, bleeds into joints became the major problem, both for the patient and the doctors. Prophylactic therapy with aPCC is now administered because joint bleeds have become frequent.

Key words: haemophilia, inhibitor, ITI, by-passing agents

J. Transf. Med. 2015; 8: 28–32

Wstęp

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana obniżeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII w osoczu, co skutkuje zwiększoną podatnością na samoistne wylewy, głównie do stawów i mięśni. Zarówno postępowanie lecznicze, jak i profilaktyczne polega na dożylnym podawaniu pacjentom koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia krwi (jest to tzw. leczenie substytucyjne). W efekcie u chorego może wystąpić niekorzystna reakcja immunologiczna na otrzymywany leczniczo koncentrat czynnika krzepnięcia VIII, polegająca na wytworzeniu alloprzeciwciał skierowanych przeciwko temu czynnikowi (tzw. inhibitora). Jest to obecnie najpoważniejsze powikłanie leczenia substytucyjnego u chorych na ciężką postać hemofilii A. Częstość występowania inhibitora czynnika VIII w populacji chorych na ciężką hemofilię A szacuje się na około 10–33% [1].

Metoda oznaczania inhibitora oraz określania jego miana (czyli ilości przeciwciał) nosi nazwę testu Bethesda. Z kolei inhibitor to alloprzeciwciała należące głównie do immunoglobulin klasy IgG (IgG4), które pojawiają się w odpowiedzi na podawany dożylnie koncentrat czynnika krzepnięcia i blokują jego działanie [2]. Poziom inhibitora oznaczany jest metodą Bethesda, a miano podaje się w jednostkach Bethesda (jB./ml) [3]. Na tworzenie się inhibitora wpływają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe.

Z obserwacji chorych na hemofilię wynika, że inhibitor pojawia się zazwyczaj po 10–20 przetoczeniach koncentratu czynnika VIII, a u większości nie później niż przed 50. przetoczeniem niedoborowego czynnika krzepnięcia, dlatego w standardach postępowania w stosunku do chorych na hemofilię zaleca się w tym okresie częste wykonywanie badań przesiewowych w kierunku inhibitora [1]. Ze względu na czas utrzymywania się w krwiobiegu chorych na hemofilię inhibitory dzielimy na:

- przemijające, czyli ustępujące samoistnie w ciągu 6 miesięcy przy niezmienionym leczeniu,
- utrzymujące się.

W zależności od siły odpowiedzi odpornościowej ustroju na wstrzykiwany dożylnie czynnik VIII lub czynnik IX, inhibitory dzieli się na silne i słabe, a pacjentów odpowiednio na silnie i słabo reagujących na antygen (*high-/low-responders*). Jeżeli maksymalne miano przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII/IX przekracza 5 j.B./ml, to taki inhibitor określa się jako silny, jeśli zaś miano jest zawsze mniejsze niż 5 j.B./ml, inhibitor określa się jako słaby.

Powszechnie uznaną metodą eliminacji inhibitora jest wywoływanie tolerancji immunologicznej (ITI, *immune tolerance induction*). Historia badań nad eliminacją inhibitora czynnika VIII liczy przeszło 30 lat. W 1974 roku Brackmann stwierdził, że regularne podawanie stałej dawki koncentratu czynnika VIII powoduje obniżenie miana inhibitora [5]. Jednym z pierwszych proponowanych protokołów ITI (eliminowania inhibitora), nazwanym od miejsca jego opracowania w 1977 roku, był protokół Bonn. Ponieważ zawarte w nim zalecenia okazały się niewystarczająco skuteczne, w różnych ośrodkach zaczęto próbować innych sposobów leczenia hemofilii A powikłanej obecnością inhibitora czynnika VIII. Różnice w sposobach ITI polegały głównie na stosowaniu różnych dawek koncentratu czynnika VIII oraz częstości jego podawania [6]. W wyniku tych prób w roku 1997 doprecyzowano parametry farmakokinetyczne obowiązujące przy określaniu skuteczności ITI u chorych z ciężką hemofilią A.

Przyjęto, że leczenie przynosi spodziewane efekty, jeśli poziom inhibitora jest niewykrywalny ($< 0,4$ jB./ml), odzysk czynnika VIII w osoczu $\geq 66\%$ wartości przewidywanej/oczekiwanej, a czas półtrwania czynnika VIII jest prawidłowy (≥ 6 godz. po 72 godz. od podania) [1]. Uzyskanie częściowej odpowiedzi na ITI definiuje się jako obniżenie/zmniejszenie miana inhibitora poniżej 5 jB./ml, odzysk czynnika VIII poniżej 66% przewidywanego, czas półtrwania czynnika VIII poniżej 6 godz. po 72 godz. od podania oraz brak zwiększenia się miana inhibitora powyżej 5 jB./ml przez 6 miesięcy leczenia krwawień lub 12 miesięcy prowadzenia profilaktyki.

Niepowodzenie leczenia to brak całkowitej lub częściowej skuteczności ITI w ciągu 33 miesięcy lub brak redukcji stężenia inhibitora przynajmniej o 20% w kolejnych badaniach w ciągu każdych 6 miesięcy (z pominięciem pierwszych 3 miesięcy leczenia).

Obecnie w przypadku niepowodzenia ITI coraz częściej podejmuje się próby wyeliminowania inhibitora poprzez podanie przeciwciał anty-CD20 (rytuksymab) w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała [7]. Próby te nie zawsze są skuteczne.

Wysiłki zmierzające do opracowania skutecznego schematu eliminacji inhibitora mają zapewnić chorym na hemofilię możliwie wysoki poziom bezpieczeństwa oraz poprawę jakości życia. Chociaż na ogół krwawienia u pacjentów z hemofilią powikłaną obecnością inhibitora nie występują częściej niż u chorych bez inhibitora, należy pamiętać, że w tym pierwszym przypadku krwawienia są znacznie

trudniejsze do opanowania, szczególnie u chorych z wysokim mianem inhibitora.

Opis przypadku

Poniżej przedstawiono historię pacjenta z hemofilią powikłaną obecnością inhibitora i opisano próby jego wyeliminowania.

Chłopiec w wieku lat 16, po raz pierwszy przyjęty do Kliniki w wieku 8 miesięcy z powodu wylewu do mięśnia pośladka. Wywiad rodzinny nie ujawnił cech skazy krwotocznej. Na podstawie wyników badań [nieoznaczalny czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT, *activated partial thromboplastin time*), poziom czynnika VIII < 1% normy] rozpoznano ciężką postać hemofilii A. Dalsze badania wykazały mutację w genie czynnika VIII w obrębie intronu 22. Chłopcu podano osoczopochodny koncentrat czynnika VIII w dawce 30 j./kg mc. i objawy skazy krwotocznej ustąpiły. Od chwili rozpoznania hemofilii A pacjent otrzymywał osoczopochodne koncentraty czynnika VIII „na żądanie”. Wszystkie szczepienia ochronne wykonywano podskórnie, w osłonie czynnika VIII. Ze względu na wiek dziecka i w obawie przed wytworzeniem inhibitora czynnika VIII pierwsze oznaczenie inhibitora wykonano już po 3 przetoczeniach koncentratu czynnika VIII, a następne po kolejnych 3–5 przetoczeniach. We wszystkich badaniach wynik był ujemny. Dziecko nadal leczono „na żądanie”.

W 16. miesiącu życia, po 36 przetoczeniach koncentratu czynnika VIII, stwierdzono brak klinicznej skuteczności działania leku — krwawienia nie udało się zahamować. Podejrzewano obecność inhibitora czynnika VIII, a wykonane w tym kierunku oznaczenia potwierdziły jego obecność w mianie 6,5 jB./ml. Miano systematycznie rosło. Na rozpoczęcie ITI zdecydowano się, gdy stężenie inhibitora osiągnęło 17 jB./ml. Pacjentowi założono cewnik centralny typu Port-cart i podawano raz dziennie przez 10 miesięcy (od września 1999 do lipca 2000 roku) osoczopochodny koncentrat czynnika VIII w dawce 200 j./kg mc. Zamiast spodziewanego wyeliminowania inhibitora zaobserwowano jego wzrost do poziomu 28 jB./ml. Ze względu na brak odpowiedzi na lek oraz braki w zaopatrzeniu zmniejszono dawkę czynnika krzepnięcia do 150 j./kg mc. i podawano lek 3 razy w tygodniu.

Nadal nie uzyskano spodziewanej poprawy, więc zdecydowano o zaprzestaniu terapii w grudniu 2000 roku (po 15 miesiącach jej trwania). Klinicznie stan pacjenta był poważny. Obserwowano częste wylewy do stawów, narastanie objawów artropatii

hemoflowej i znaczące pogorszenie jakości życia przy utrzymującej się obecności inhibitora czynnika VIII.

W celu ograniczenia częstości wylewów podjęto próbę profilaktycznego podawania koncentratu aktywowanych czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (aPCC, *activated plasma protein complex concentrate*). Niespełna 3-letni wówczas chłopiec otrzymywał 3 razy w tygodniu aPCC w dawce 80 j./kg mc. Leczenie prowadzono od marca 2001 do lutego 2002 roku. Zaprzestano go z powodu braku oczekiwanego efektu.

Z uwagi na dotychczasowe niepowodzenia zrezygnowano z leczenia „na żądanie” i zastosowano terapię sekwencyjną, polegającą na podawaniu nie jednego leku omijającego inhibitor, ale dwóch: rekombinowanego koncentratu aktywowanego czynnika krzepnięcia VII (rFVIIa, *recombinant activated factor VII*) oraz aPCC. Jest to metoda opisana w 2004 roku przez Paula Younga, który przedstawił wyniki leczenia 5 chorych na hemofilię A powikłaną obecnością inhibitora. Naprzemiennie otrzymywali oni dwa preparaty omijające inhibitor.

Pomiędzy dawkami aPCC podawanymi co 12 godz. włączono leczenie rFVIIa, od 1 do 3 dawek w odstępach 2-godzinnych. W efekcie uzyskano wyniki terapii znacznie lepsze, niż gdy stosowano tylko jeden preparat omijający inhibitor [8].

W przypadku opisywanego chłopca ten sposób leczenia okazał się niestety nieskuteczny. W lutym 2005 roku, w 7. roku życia pacjenta i po 6 latach leczenia hemofilii A, podjęto kolejną próbę leczenia profilaktycznego z wykorzystaniem tym razem rFVIIa, podawanego codziennie w dawce 90 µg/kg mc. przez 3 miesiące, aż do maja 2005 roku. W wyniku leczenia liczba krwawień dostawowych się nie zmniejszyła, jednak dało się zauważyć spadek miana inhibitora do wartości 5 jB./ml. Obserwacja ta stała się bodźcem do podjęcia drugiej próby ITI, którą rozpoczęto w maju 2005 roku z zastosowaniem osoczopochodnego koncentratu czynnika VIII w dawce 43 j./kg mc. Po roku uzyskano spadek stężenia inhibitora do wartości 1,7 jB./ml, a po kolejnych 2 miesiącach wartość inhibitora wynosiła już tylko 0,87 jB./ml. W tym czasie odnotowano także mniejszą częstość występowania wylewów dostawowych.

Po początkowym sukcesie leczenia, w kolejnym miesiącu terapii stężenie inhibitora zaczęło stopniowo rosnąć i osiągnęło wartość 10 jB./ml. W związku z niepowodzeniem również tej metody leczenia po 2 latach zaniechano kontynuowania ITI. Od czerwca 2007 do września 2009 roku chłopca leczono „na żądanie” lekami omijającymi inhibitor.

Ponieważ na początku września 2009 roku udało się jednak uzyskać spadek miana inhibitora do wartości poniżej 1 jB./ml, zdecydowano się na podjęcie kolejnej, 3. już próby ITI. Osoczopochodny koncentrat czynnika VIII osoczowego podawano 2 razy dziennie w dawce 100 j./kg mc. Po 2-miesięcznym leczeniu stężenie inhibitora było w granicach normy ($< 0,4$ jB./ml). Nastąpiła znacząca poprawa jakości życia chłopca.

Dzięki intensywnym ćwiczeniom rehabilitacyjnym udało się doprowadzić do stopniowego zwiększenia masy mięśniowej i polepszenia sprawności ruchowej.

Niestety, po roku doszło do ponownego wzrostu miana inhibitora, do wartości 21 jB./ml. Ze względu na niepowodzenia dotychczasowych metod leczenia po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy WUM oraz rodziców chłopca podjęto próbę eliminacji opornego inhibitora za pomocą rytuksymabu podawanego w dawce 375 mg/m². Rytuksymab to chimeryczne przeciwciało monoklonalne ludzko-mysie, wytwarzane metodami inżynierii genetycznej. Jest to glikozylowana immunoglobulina zawierająca ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz mysie sekwencje zmienne złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich. Przeciwciało to wytwarzane jest w hodowli zawiesiny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego), następnie oczyszczane za pomocą metod wybiórczej chromatografii i wymiany jonów oraz procedur swoistej inaktywacji i usuwania wirusów. Stosuje się je w onkologii i reumatologii, obecnie pojawiają się też doniesienia o jego skuteczności w przypadku niektórych schorzeń hematologicznych, w tym także w hemofilii powikłanej obecnością inhibitora opornego na dotychczasowe leczenie [7].

Pierwszą dawkę rytuksymabu podano pacjentowi w październiku 2010 roku, kolejne 3 otrzymał w odstępach 7-dniowych. Początkowo wyniki terapii były bardzo obiecujące. Po 5. dawce uzyskano spadek miana inhibitora do wartości poniżej 0,4 jB./ml, dlatego lek podawano tylko wtedy, gdy miano inhibitora rosło. Ten schemat leczenia stosowano przez kolejne 3 lata, do maja 2012 roku. Chłopiec otrzymał łącznie 11 dawek rytuksymabu. Niestety, pozytywne efekty kuracji nie utrzymały się długo. W październiku 2013 roku, po 3 latach leczenia opartego na tym schemacie, stwierdzono gwałtowny wzrost miana inhibitora, do wartości 18 jB./ml, i wstrzymano się z podaniem 12. dawki rytuksymabu.

W tym czasie u chłopca ponownie występowały częste wylewy do stawów, głównie kolanowych i łokciowych. Aby złagodzić ich skutki, wykonano

zabieg radiosynovektomii tych stawów, co pozwoliło na niewielkie zmniejszenie krwawień i poprawiło jakość życia chorego. Powtarzające się wylewy, ponowna obecność inhibitora i brak skuteczności dotychczasowego leczenia, w tym z zastosowaniem rytuksymabu, sprawiły, że dalsze leczenie 16-letniego pacjenta stało się problemowe. W kwietniu 2014 roku zdecydowano o włączeniu u chłopca codziennej profilaktyki polegającej na podawaniu mu aPCC w dawce 80 j./kg mc., aby zmniejszyć częstość krwawień do stawów. Leczenie to doprowadziło jedynie do ograniczenia liczby wylewów, gdyż każda próba redukcji częstotliwości podań aPCC, nawet o 1 dzień w tygodniu, powodowała wystąpienie wylewu do stawu. Wymusiło to powrót do codziennego podawania aPCC.

Obecnie chłopiec ma 16,5 roku, porusza się samodzielnie i regularnie uczęszcza do szkoły. Nadal poddawany jest codziennej rehabilitacji ruchowej. W badaniu przedmiotowym stwierdza się nasiloną artropatię w zakresie stawów łokciowych i kolanowych. Ostatnio (grudzień 2014 r.) miano inhibitora czynnika VIII wynosiło 20 jB./ml, dlatego kontynuowane jest leczenie profilaktyczne za pomocą aPCC w codziennej dawce 80 j./kg mc. Ponieważ od sierpnia 2014 do listopada 2014 roku nie zaobserwowano krwawień dostawowych, podjęto decyzję o skróceniu terapii za pomocą aPCC do 6 dni w tygodniu. Jeżeli w ciągu kolejnych 3 miesięcy nie nastąpi żaden wylew dostawowy, planowane jest zmniejszenie częstości podań o kolejny dzień (do 5 dni w tygodniu).

Dyskusja

Terapia chorych na hemofilię A opiera się na podawaniu niedoborowego czynnika krzepnięcia w celu zapobieżenia aktywnemu krwawieniu lub jego zahamowania. Terapia ta, na ogół skuteczna, obarczona jest jednak ryzykiem pojawienia się przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII, a tym samym ograniczenia skuteczności działania podawanych choremu koncentratów brakującego czynnika krzepnięcia w stopniu zależnym od stężenia tych przeciwciał. Leczenie tych pacjentów, umożliwiające zredukowanie rozmiaru krwawień, polega na stosowaniu tak zwanych leków omijających inhibitor: aPCC czy rFVIIa. Jednak takie postępowanie nie zawsze przynosi spodziewane efekty.

Zasadniczym celem w przypadku chorych na hemofilię powikłaną obecnością inhibitora pozostaje zatem opracowanie jak najskuteczniejszej metody eliminacji tego inhibitora. Przy obecnym stanie wiedzy za taką metodę uważa się ITI, jed-

nak zdaje ona egzamin tylko w przypadku około 80% pacjentów z hemofilią A. Przedstawiony przypadek 16,5-letniego chłopca z hemofilią A rozpoznaną w 8. miesiącu życia jest tego wymownym przykładem.

Według danych z piśmiennictwa o skuteczności ITI świadczy szybkość spadku poziomu inhibitora poniżej 0,4 jB./ml, prawidłowe odzyskanie czynnika VIII oraz prawidłowy czas jego półtrwania. Na podstawie tych danych można oceniać ITI jako skuteczną, częściowo skuteczną lub nieskuteczną [6]. W przypadkach braku skuteczności w eliminowaniu inhibitora u niektórych chorych z hemofilią A coraz częściej w piśmiennictwie zaleca się stosowanie przeciwciał anti-CD20, czyli rytuksymabu podawanego w dawce 375 mg/m² [7].

Opisywanemu pacjentowi podano ten właśnie lek, ale pomimo początkowo pozytywnych efektów jego działanie okazało się nietrwałe. Inną metodą leczenia chłopca było profilaktyczne stosowanie leków omijających inhibitor. Uważa się, że profilaktyczne leczenie aPCC można zlecać u chorych z trwale utrzymującym się inhibitorem, u których występują nawracające wylewy do stawów, jeśli dotychczasowa ITI się nie powiodła, jak również u chorych niespełniających kryteriów włączenia do ITI lub niewyrażających zgody na ten rodzaj terapii [9]. Według standardów brytyjskich profilaktyczne leczenie za pomocą aPCC należy rozpocząć od dawki 50 j./kg mc., podawanej 3 razy w tygodniu przez 12 tygodni [9]. Po tym okresie trzeba ocenić stan pacjenta w celu wprowadzenia modyfikacji do schematu leczenia w zależności od obserwowanej odpowiedzi klinicznej, za którą uważa się zmniejszenie częstości krwawień przynajmniej o 50% i/lub znaczną poprawę jakości życia. W takim przypadku należy kontynuować terapię z zastosowaniem tej samej dawki i schematu podawania leku przez kolejne 12 tygodni, a następnie powtórzyć ocenę stanu klinicznego pacjenta.

Jeśli na początku leczenia odpowiedź na aPCC jest niezadowolająca (tj. zmniejszenie częstości krwawień o < 50 % i/lub brak znaczącej poprawy jakości życia), trzeba zwiększyć dawkę leku do 85 j./kg mc. i podawać 3 razy w tygodniu lub co 2. dzień, w zależności od potrzeby, a leczenie stosować przez kolejne 12 tygodni. Jeżeli po zwiększeniu dawki aPCC uda się uzyskać odpowiedź kliniczną, należy utrzymać dawkowanie na tym samym poziomie. Jeśli odpowiedź na leczenie jest nadal niezadowolająca, a krwawienia występują głównie w dniach, w których nie podaje się aPCC, powinno się rozważyć zwiększenie częstości podawania leku [9].

Takie są zalecenia przedstawiane w piśmiennictwie. A jak jest w praktyce? Opisany przypadek świadczy o tym, że pomimo stosowania różnych dostępnych metod ITI i początkowych sukcesów dotychczas nie udało się doprowadzić do trwałej eliminacji inhibitora. W tym konkretnym przypadku jest to tragiczne ze względu na młody wiek chorego i konsekwencje związane z nawracającymi wylewami. Należy się zastanowić, co wpłynęło na stopień narastania miana inhibitora i trudności w jego eliminacji: wiek, w jakim rozpoznano chorobę, jej dynamika, mutacja genu, a może początkowe leczenie „na żądanie” za pomocą osoczo pochodnych koncentratów czynników krzepnięcia?

Odpowiedzi na to pytanie nie są proste i jednoznaczne. Podobnie nie da się przewidzieć, czy powszechne profilaktyczne podawanie rekombinowanych koncentratów czynników krzepnięcia będzie miało wpływ na właściwości nowo powstałych inhibitorów i skuteczność ich eliminacji. Dlatego tak duże znaczenie ma poszukiwanie nowych metod i sposobów leczenia pacjentów z hemofilią A powikłaną obecnością inhibitora.

Piśmiennictwo

1. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część I: Zasady postępowania w hemofilii A i B. *Acta Haematologica Polonica* 2008; 39: 537–564.
2. Ananyevan N.M., Lacroix-esmazes S., Hauser C.A. Inhibitors in hemophilia A: mechanisms of inhibitor, management and perspectives. *Blood Coag. Fibr.* 2004; 15: 109–124.
3. Kacper C.K., Aledort L., Aronson D. Proceedings a more uniform measurement of factor VIII inhibitor. *Throm. Diath. Haemorrh.* 1975; 43: 612–620.
4. Paisley S., Wight J., Currie E. The management of inhibitor in haemophilia A: introduction and systematic review of current practice. *Haemophilia* 2003; 9: 405–417.
5. Brackmann H.H., Wallmy T. Immune tolerance: high-dose regimen. [W:] Rodriguez-Merchant E.C., Lee C.A. Inhibitors in patients with Haemophilia. Oxford. Blackwell Publishing 2002; 45–48.
6. Hay C.R.M., Goldberg L., Foulkes M., DiMicheled D.M. On behalf of the International Immune Tolerance Study Group. International prospective randomized immune tolerance (ITI) study: interim analysis of therapeutic safety and efficacy. *Haemophilia* 2010; 16: 405.
7. Fox R.A., Neufeld E.J., Benrnt C.M. Rituximab for adolescents with haemophilia and high titre inhibitors. *Haemophilia* 2006; 218–222.
8. Young G., Shafer F.E., Rojas P. Single 270 µg/kg dose rFVIIa vs standard 90 µg/kg dose rVIIa and APCC for treatment of joint bleeds in haemophilia patient with inhibitors a randomized comparison. *Haemophilia* 2008; 14: 287–294.
9. Perry D., Berntorp E., Tait C. FEIBA prophylaxis in haemophilia patients a clinical update and treatment recommendations. *Haemophilia* 2010; 16: 80–89.