

Postępowanie z dziećmi chorymi na hemofilię powikłaną inhibitorem

Management of children with haemophilia complicated by inhibitor

Paweł Łaguna, Anna Klukowska

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Wystąpienie inhibitora przeciwko preparatom koncentratów czynników krzepnięcia VIII lub IX podawanym w trakcie leczenia chorych na hemofilię A lub B jest poważnym powikłaniem choroby. Obecność inhibitora jest przyczyną braku skuteczności zastosowanego leczenia substytucyjnego, dlatego w leczeniu hemofilii powikłanej inhibitorem hamowanie krwawień stanowi cel doraźny, natomiast celem podstawowym jest trwała eliminacja inhibitora. W artykule przedstawiono postępowanie w przypadku dzieci chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem.

Słowa kluczowe: hemofilia, inhibitor, wywoływanie tolerancji immunologicznej (ITI), dzieci

J. Transf. Med. 2017; 10: 12–18

Summary

The occurrence of factor VIII or factor IX inhibitor following treatment of haemophilia A or B patients with factor VIII or IX concentrates is a serious complication of the disease. In the presence of these inhibitors the replacement treatment is ineffective. Therefore the immediate goal in the management of haemophilia complicated by the inhibitor is to arrest bleeding while the ultimate aim is to eliminate the inhibitor permanently. We present the management of children with haemophilia complicated by inhibitor.

Key words: haemophilia, inhibitor, immune tolerance induction (ITI), children

J. Transf. Med. 2017; 10: 12–18

Hemofilia nadal jest chorobą nieuleczalną, w której nie stosuje się leczenia przyczynowego tylko objawowe, polegające na uzupełnianiu deficytów. Podstawą postępowania w hemofilii jest leczenie substytucyjne koncentratami niedoborowych czynników krzepnięcia krwi w celu zapobieżenia krwawieniu lub zahamowaniu krwawień.

Pojawienie się inhibitora przeciwko czynnikowi krzepnięcia jest reakcją na podawany leczniczo koncentrat czynnika VIII lub IX. Wystąpienie przeciwciał neutralizujących podawany leczniczo

czynnik powoduje, że stosowane substytucyjne leczenie chorego na hemofilię jest nieskuteczne, a leczenie krwawień wymaga zasadniczej zmiany leczenia i zastosowania tak zwanych preparatów omijających w celu osiągnięcia hemostazy. Wiąże się to z możliwością występowania trudnych do kontrolowania krwawień, obniżeniem jakości życia zarówno chorych, jak i członków ich rodzin oraz zwiększeniem kosztów opieki zdrowotnej [1, 2].

Ocenia się, że neutralizujące przeciwciała (inhibitory) skierowane przeciwko czynnikowi VIII

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Anna Klukowska, Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, 02–091 Warszawa, ul. Żwirki i Wigury 63 a, tel. 504 575 205, e-mail: anna.klukowska@litewska.edu.pl

Tabela 1. Czynniki ryzyka powstania inhibitora u nieleczonych wcześniej pacjentów

Table 1. Risk factors for development of inhibitor in untreated hemophilia patients

Ryzyko inhibitora	Skrócony opis	Poziom wsparcia
1. Przyczyny genetyczne		
Wywiad rodzinny	Dodatni wywiad rodzinny — ryzyko względne	Potwierdzony
Rasa	4,7-krotnie wyższe ryzyko inhibitora i inhibitora o wysokim mianie u pacjentów rasy nie kaukaskiej	Potwierdzony
Typ mutacji F8	Największe ryzyko: duże delecje i mutacje nonsensowne Ryzyko pośrednie: inwersje 22. intronu i mutacje w miejscu spawów (<i>splice mutation</i>) Niższe ryzyko: mutacje sensu i małe delecje	Potwierdzony
Polimorfizm F8	Pacjenci z haplotypami H3 lub H4 mają wyższe ryzyko inhibitora	Sprzeczne doniesienia
MHC klasy I/II	2-krotnie zwiększone ryzyko wystąpienia inhibitora dla HLADR15 i HLA-DQ6	Sprzeczne doniesienia
Polimorfizm w cytokinach i genach zapalenia	IL-10: polimorfizm allelu 134 związany ze zwiększonym ryzykiem • TNF- α : genotyp 308A/A związany ze zwiększonym ryzykiem • CTLA-4: T-allel związany ze zmniejszonym ryzykiem	Nie do końca potwierdzony
2. Czynniki środowiskowe		
Uraz/zabiegi chirurgiczne	Duże zabiegi chirurgiczne oraz urazy prowadzą do znacznego zwiększenia ryzyka rozwoju inhibitora	Potwierdzony
Zapalenie/zakażenie	Zakażenie może być związane z tworzeniem inhibitora	Potwierdzony
Wczesne intensywne leczenie czynnikiem	Intensywna ekspozycja (≥ 5 z rzędu dni leczenia, EDs) • przy pierwszej ekspozycji zwiększa ryzyko • zawsze przy pierwszych 50 EDs zwiększa ryzyko	Potwierdzony
Wiek przy pierwszym podaniu czynnika	Nie jest to czynnik ryzyka po uwzględnieniu innych czynników ryzyka	Brak jednoznacznych dowodów
Wczesna profilaktyka	Wczesne rozpoczęcie profilaktyki może chronić przed powstaniem inhibitora, bardziej przy genotypach niskiego ryzyka	Nie do końca potwierdzona
Szczepienia	Brak wystarczających dowodów na związek z powstawaniem inhibitora	Brak jednoznacznych dowodów

występują u około 30% pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, a u 0,9–7% chorych z postacią umiarkowaną i łagodną. Inhibitory czynnika IX pojawiają się u 1–3% pacjentów z hemofilią B [3].

Czynniki ryzyka dla wytworzenia inhibitora są zarówno genetyczne, jak i środowiskowe. W tabeli 1 przedstawiono przyczyny, które mogą mieć istotny wpływ na powstawanie inhibitorów [4].

Wpływ rodzaju stosowanego czynnika krzepnięcia na częstość występowania inhibitora u dzieci jest przedmiotem dyskusji od wielu lat. Dla niektórych autorów rodzaj stosowanego czynnika nie ma przełożenia na częstość powstawania inhibitorów [5], inni zaś wskazują na częstsze pojawianie się inhibitorów u dzieci leczonych czynnikiem rekombinowanymi w stosunku do przypadków leczonych czynnikiem osoczo pochodnymi [6, 7]. Wyniki opublikowanego w bieżącym roku randomizowanego badania z udziałem nieleczonych wcześniej dzieci wskazują na to, że inhibitor częściej występował u pacjentów leczonych czynnikiem rekombinowanymi (28,5%) niż u tych, którym podawano czynniki

osoczo pochodne (13,8%). Doniesienie to może mieć istotny wpływ na wybór rodzaju czynnika VIII włączanego w początkowym okresie leczenia dzieci [8].

Inhibitory, które występują u osób chorych na hemofilię, można podzielić na:

- przejściowe, czyli takie, które ustępują samistnie w ciągu 6 miesięcy przy niezmiennym leczeniu;
- trwałe
 - o wysokim mianie > 5 j.B./ml; pacjenci dobrze odpowiadający na bodziec antygenowy (HR, *high responders*);
 - o niskim mianie nigdy nieprzekraczającym stężenia 5 j.B./ml; pacjenci słabo odpowiadający na bodziec antygenowy (LR, *low responders*).

U większości chorych na hemofilię inhibitor pojawia się w trakcie pierwszych 50 dni leczenia czynnikiem VIII lub IX, dlatego planowe badania w kierunku inhibitorów przeprowadza się częściej w momencie rozpoczęcia leczenia choroby, a rzadziej u pacjentów wielokrotnie leczonych. Według

zaleceń opracowanych przez Grupę ds. Hemostazy przy Polskim Towarzystwie Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) badania w kierunku inhibitora u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A i B wykonuje się po każdym 10 dniach leczenia czynnikiem VIII lub IX lub co 3 miesiące, aż do osiągnięcia 150 dni ekspozycji na niedoborowy czynnik krzepnięcia. Powyżej 150 dni leczenia zaleca się powtarzanie badania w kierunku inhibitora co 6–12 miesięcy [9].

Chociaż w większości przypadków krwawienia u chorych na hemofilię powiklaną inhibitorem nie występują częściej niż u chorych bez inhibitora, to krwawienia te są trudniejsze do opanowania, szczególnie u pacjentów z wysokim mianem inhibitora. Jednak w leczeniu krwawień u pacjentów z wysokim mianem inhibitora (HR) stosowanie koncentratów czynników VIII i IX, nawet w dużych dawkach, jest nieskuteczne. W razie wystąpienia krwawienia u tych chorych podawane są tak zwane leki omijające. Są to koncentraty aktywujące krzepnięcie krwi z pominięciem etapu zależnego od obecności czynnika VIII lub czynnika IX. Do preparatów omijających zalicza się aktywowany kompleks zespołu protrombiny (aPCC = FEIBA) oraz rekombinowany aktywowany czynnik VII (rFVIIa = Novoseven). Stosowane są one najczęściej w następujących dawkach: aPCC 50–100 j/kg/ co 8–12 godz., a rFVIIa 90–120 μ g/kg co 2–4 godz. W leczeniu krwawień preparat Novoseven skuteczny jest również w pojedynczej dawce 270 μ g/kg [10].

Ocena skuteczności zastosowanych preparatów omijających oparta jest głównie na kontroli klinicznej, ponieważ kontrola laboratoryjna ogranicza się do metody oceny globalnej hemostazy (generacja trombiny), która nie jest metodą powszechnie dostępną [11]. Skuteczność działania leków omijających w leczeniu krwawień i podczas zabiegów operacyjnych ocenia się na powyżej 90% [12, 13]. Jeśli okaże się, że jeden preparat omijający jest nieskuteczny, trzeba zastosować drugi. Należy zapewnić choremu dostęp do obu wyżej wymienionych preparatów omijających, gdyż nie zawsze można przewidzieć, który z nich okaże się skuteczny w danym przypadku. W razie niepowodzenia leczenia jednym z preparatów omijających możliwe jest zastosowanie obu równocześnie lub sekwencyjnie (na przemian, jeden po drugim) [14]. W nielicznych badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego uzyskano efekt terapeutyczny nawet przy zmniejszeniu podawanych dawek leków omijających [14, 15]. Po raz pierwszy metoda leczenia sekwencyjnego została opisana w 2004 roku. U 5 dzieci, między dawkami

aPCC podawanymi co 12 godzin, włączono leczenie rFVIIa, od jednej do trzech dawek w odstępach 2-godzinnych. W wyniku takiego postępowania uzyskano znacznie lepszy efekt terapeutyczny niż u chorych, u których zastosowano tylko jeden preparat omijający. Warto zwrócić uwagę na fakt, że u żadnego pacjenta z tej grupy nie wystąpiły objawy zakrzepicy [14, 15].

Oprócz leczenia krwawień u dzieci z hemofilią powiklaną inhibitorem czynnika krzepnięcia, niezwykle istotna jest eliminacja inhibitora poprzez wywołanie tolerancji immunologicznej (ITI, *immunotolerance induction*). Metoda okazała się skuteczna u około 80% dzieci z hemofilią A i u około 25–30% chorych z hemofilią B [16].

Badania nad eliminacją inhibitora trwają już około 40 lat. Początkowo stwierdzono, że regularne podawanie stałej dawki czynnika VIII powoduje zmniejszenie stężenia inhibitora. Jednym z pierwszych schematów postępowania zmierzających do eliminacji inhibitora był tak zwany protokół z Bonn z 1977 roku [17]. W tym czasie opracowano wiele innych schematów postępowania, różniących się zarówno dawką, jak i częstością podawania czynnika VIII. Z zamiarem opracowania optymalnego protokołu wywołania tolerancji immunologicznej analizowano wyniki dotyczące ITI pochodzące z dużych baz danych skupiających ośrodki w wielu krajach: *International Immune Tolerance Registry* (IITR), *German National Immune Tolerance Registry* (GITR) and *North American Immune Tolerance Registry* (NAITR) [18–20]. Najbardziej skuteczny okazał się program stosowania codziennych wysokich dawek czynnika VIII — 100–150 j/kg mc. co 12–24 godziny. Jako sukces immunotolerancji przyjęto określenie niewykrywalnego poziomu inhibitora ($< 0,6$ jB/ml), odzyskanie w osoczu czynnika VIII $\geq 66\%$ wartości należnej oraz prawidłowy czas półtrwania czynnika VIII (≥ 6 godz. po 72 godz. od podania) [21]. Uzyskanie częściowej odpowiedzi na ITI określa się jako obniżenie miana inhibitora < 5 jB/ml, odzyskanie czynnika VIII $< 66\%$ przewidywanego, czas półtrwania czynnika VIII < 6 godz. po 72 godz. od podania oraz brak zwiększenia stężenia inhibitora > 5 jB/ml przez 6 miesięcy leczenia krwawień lub 12 miesięcy profilaktyki [21, 22]. Z kolei, jako niepowodzenie leczenia przyjmuje się brak skuteczności — całkowitej lub częściowej — w trakcie 33 miesięcy wywoływania tolerancji immunologicznej lub odnotowanie braku spadku stężenia inhibitora przynajmniej o 20% w kolejnych badaniach prowadzonych w ciągu 6 miesięcy i po pierwszych 3 miesiącach ITI (w sumie po 9 miesiącach).

Na podstawie analizy danych z rejestrów ITI określono następujące czynniki sprzyjające efektywnemu ITI:

- historyczne stężenie inhibitora < 200 jB/ml przed rozpoczęciem ITI;
- stężenie inhibitora < 10 jB/ml w chwili rozpoczęcia ITI;
- maksymalny poziom inhibitora podczas ITI < 200 jB/ml
- wiek chorego w chwili rozpoczęcia ITI < 8 lat;
- moment rozpoczęcie ITI < 5 lat od stwierdzenia inhibitora;
- przerwy w ITI < 2 tygodni podczas prowadzenia ITI.

Niezwykle interesujące są doniesienia na temat wykorzystania w leczeniu hemofilii, jak również w przebiegu wywoływania tolerancji immunologicznej, roślin transgenicznych (*genetically modified plants*), czyli roślin, które w swoich komórkach zawierają obcy DNA. Daniell i Herzog opracowali wstępny protokół doustnej tolerancji na podstawie podawania białek fuzyjnych poprzez enkapsulację komórki roślin transgenicznych. Jak podkreślają autorzy, pojawienie się inhibitora u chorych na hemofilię B jest rzadkie (2–5%), ale ryzyko eliminacji inhibitora wiąże się z pojawieniem się reakcji anafilaktycznej lub zespołu nerczycowego [23, 24].

Krwawienia w trakcie prowadzonej ITI mogą nie tylko wpłynąć na pogorszenie funkcjonalności/czynności stawów, rozwój artropatii hemofilowej i obniżenie jakości życia chorego, ale również niekorzystnie oddziaływać na ostateczny efekt ITI [25]. W związku z powyższym zalecana jest wtórna profilaktyka u dzieci z hemofilią A powikłaną obecnością inhibitorów wobec czynników VIII i IX z incydentami samoistnych krwawień znacznie pogarszających jakość życia (np. regularne nieobecności w szkole) i/lub istotnych klinicznie, nawracających krwawień do układu mięśniowo-szkieletowego, wymagających częstego leczenia omijającego i/lub pojedynczych, zagrażających życiu krwawień (np. wylewy wewnątrzczaszkowe, krwawienia do jamy brzusznej lub klatki piersiowej). Regularna profilaktyka aPCC stanowiła część oryginalnego programu ITI według protokołu Bonn. Aktualnie profilaktyka taka dostosowana jest do indywidualnych potrzeb chorego dziecka.

W ostatnich latach opublikowano wiele badań i opisów przypadków klinicznych dotyczących zastosowania aPCC w leczeniu profilaktycznym [26–31]. W badaniu kwestionariuszowym obejmującym 72 ośrodki leczenia hemofilii w Europie i Stanach Zjednoczonych stwierdzono, że profilaktyczne stosowanie FEIBA pozwoliło uzyskać poprawę

lub stabilizację klinicznego stanu ortopedycznego u 11 spośród 13 chorych (85%) [32].

W piśmiennictwie spotyka się również doniesienia na temat zastosowania drugiego z wymienionych leków omijających, rFVIIa, nie tylko w leczeniu wylewów, ale także w profilaktyce. Preparat ten jest skuteczny mimo krótszego okresu półtrwania wynoszącego około 3 godzin; dla porównania — czas półtrwania FEIBA wynosi 4–7 godzin [33–35].

W wyniku badań nad skutecznością profilaktyki rFVIIa u pacjentów pediatrycznych z inhibitorem w trakcie ITI, Konkle, Saxon i Young wykazali, że rFVIIa podawany raz na dobę znacząco zmniejsza liczbę krwawień [36–38]. Skuteczność lecznicza preparatu rFVIIa w tej grupie pacjentów może wskazywać na to, że okres półtrwania jest o wiele dłuższy niż pierwotnie zakładano.

Innym sposobem eliminacji inhibitora przy niepowodzeniu ITI jest dodatkowe podawanie przeciwciał anti-CD20 (Rituximabu) w dawce 375 mg/m² 1 × w tygodniu przez 4 tygodnie. Skuteczność tej metody ocenia się na 50–60% [39].

W przypadku dziecka codzienne podawanie czynnika VIII lub IX w trakcie ITI drogą żył obwodowych nie jest możliwe. Wymaga założenia małemu pacjentowi centralnego cewnika żylnego (wklucia centralnego) typu Vascuport, którego historia sięga końca lat 80. XX wieku [40]. Założenie wklucia centralnego nie jest zabiegiem bardzo poważnym, wymaga jednak kilkudniowego leczenia hemostatycznego. U dzieci z inhibitorem stosuje się rFVIIa lub/i aPCC. U dzieci leczonych rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia zwykle stosuje się preparat rekombinowany, jakim jest rFVIIa, ale możliwe jest łączenie obu preparatów omijających lub stosowanie samego aPCC. W tabeli 2 przedstawiono leczenie hemostatyczne stosowane przy takim zabiegu [41].

Od kilku lat są prowadzone badania nad zastosowaniem czynników o wydłużonym okresie półtrwania [37]. Wstępne obserwacje donoszą o mniejszej częstości występowania inhibitora w porównaniu z leczeniem standardowym. Opublikowane ostatnio wyniki obserwacyjnego badania klinicznego dotyczącego ITI (ObsITI) pozwalają stwierdzić, że zastosowanie czynnika VIII zawierającego czynnik von Willebranda (VIII/vW) przy wywoływaniu tolerancji immunologicznej znacznie bardziej skutecznie eliminuje inhibitor niż zastosowanie czynnika VIII bez czynnika von Willebranda [42].

Informacją nową, o trudnym na razie do przewidzenia znaczeniu, jest doniesienie o zmodyfikowanym czynniku Xa. Czynnik ten dodany do osocza pacjentów z inhibitorem normalizuje czas krzepnięcia [43].

Tabela 2. Leczenie hemostatyczne chorych na hemofilię z inhibitorem > 5 jB/ml przy zakładaniu Vasuportu**Table 2.** Hemostatic management of hemophilia patients with inhibitor >5 BU/ml and inserted Vasuport

Leczenie rFVIIa	Leczenie rFVIIa/FEIBA
I doba 90–120 µg/kg mc. co 2 godz.	I doba 90–120 µg/kg mc. co 2 godz.
II doba 90–120 µg/kg mc co 3 godz.	II doba 90–120 µg/kg mc. co 3 godz.
III–IV doba 90–120 µg/kg mc co 4 godz.	III doba FEIBA 3 × dziennie (3 × 70 j./kg) (max 200 j./kg/d.)
V–VI doba 90–120 µg/kg.mc co 6 godz.	V–VI — doba FEIBA 1 × dziennie 80 j./kg/d.

W przypadku dzieci chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem niezwykle istotnym problemem jest zapewnienie stałej opieki stomatologicznej. Stomatolodzy na ogół niechętnie podejmują leczenie zachowawcze, ponieważ obawiają się krwawień, a to w dłuższej perspektywie prowadzi do zaawansowanej próchnicy i konieczności usuwania zębów. Należy pamiętać, że w leczeniu zachowawczym zębów u dzieci podawanie czynnika nie jest konieczne, a w razie konieczności usunięcia zęba u pacjentów z inhibitorem wystarczy zazwyczaj pojedyncza dawka czynnika rFVIIa podana tuż przed zabiegiem. Warto również pamiętać o konieczności równoczesnego stosowania leków antyfibrynolitycznych, jak również diety płynnej i chłodnej, a następnie płynno-papkowej aż do czasu zagojenia się zębodołu. Stosowane w latach 90. XX wieku kleje tkankowe, które zapewniały miejscową hemostazę w przypadku ekstrakcji zęba u dzieci z hemofilią powikłaną inhibitorem i krwawieniami z uszkodzonej błony śluzowej jamy ustnej, są obecnie stosowane bardzo sporadycznie z powodu łatwego dostępu do leków omijających.

Istotnym elementem leczenia kompleksowego dzieci chorych na wrodzone skazy krwotoczne jest opieka psychologiczna. Każda choroba przewlekła wiąże się z różnego rodzaju obciążeniami fizycznymi i psychicznymi, które utrudniają dziecku nie tylko realizację jego podstawowych potrzeb fizjologicznych, emocjonalnych (w tym poczucia bezpieczeństwa, miłości, przynależności), ale także potrzeb wyższych, czyli osiągnięcia celów, samorealizacji, zapewnienie sobie uznania i akceptacji [44].

Podsumowanie

Postęp w diagnostyce i leczeniu pacjentów chorych na wrodzone skazy osoczowe przekłada się na podniesienie jakości ich życia, zwiększenie dostępności do edukacji, zapewnienie odpowiedniej rehabilitacji czy opieki psychologicznej. Jak już wspomniano, pojawienie się inhibitora czynnika

VIII lub czynnika IX w następstwie leczenia chorego na hemofilię A lub B preparatami koncentratów czynnika VIII/IX jest poważnym powikłaniem choroby. Pojawienie się inhibitora na ogół przekłada się na brak skuteczności leczenia substytucyjnego. W związku z powyższym, celem nadrzędnym w leczeniu hemofilii powikłanej inhibitorem jest trwała eliminacja inhibitora, natomiast celem doraźnym hamowanie krwawień. Najlepszą metodą eliminacji inhibitora czynnika VIII u chorych z wysokim jego mianem jest długotrwała, ciągła ITI. W leczeniu krwawień u chorych z inhibitorem wykorzystuje się preparaty omijające, takie jak FEIBA i rVIIa. Wyniki badań świadczą o tym, że profilaktyka z zastosowaniem leków omijających może zahamować tempo niszczenia stawów, o ile działania zostaną podjęte przed wystąpieniem objawów poważnych uszkodzeń. Włączenie leczenia profilaktycznego, również u chorych z hemofilią powikłaną inhibitorem, ma istotne znaczenie dla zmniejszenia częstości krwawień i zapobiegania uszkodzeniu stawów z jednej strony, z drugiej zaś korzystnie wpływa na stan zdrowia pacjentów i jakość ich życia.

Jest nadzieja, że kolejne lata przyniosą nowe rozwiązania i przyczynią się do dalszego postępu w leczeniu chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem.

Konflikt interesów

Autorzy prowadzą wykłady, uczestniczą w sponsorowanych kongresach naukowych i Naukowym Komitecie Doradczym firmy Novonordisk i Baxalta/Shire.

Piśmiennictwo

1. Valentino LA, Pipe SW, Tarantino MD, et al. Healthcare resource utilization among haemophilia A patients in the United States. *Haemophilia*. 2012; 18(3): 332–338, doi: [10.1111/j.1365-2516.2011.02677.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02677.x), indexed in Pubmed: [22044662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22044662/).
2. Ananyeva NM, Lacroix-Desmazes S, Hauser CAE, et al. Inhibitors in hemophilia A: mechanisms of inhibition, management and perspectives. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004; 15(2): 109–124, indexed in Pubmed: [15090997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15090997/).

3. Ehrenforth S, Kreuz W, Scharrer I, et al. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet*. 1992; 339(8793): 594–598, indexed in Pubmed: [1347102](#).
4. Carcao M, Re W, Ewenstein B. The role of previously untreated patient studies in understanding the development of FVIII inhibitors. *Haemophilia*. 2016; 22(1): 22–31, doi: [10.1111/hae.12790](#), indexed in Pubmed: [26315604](#).
5. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al. PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2013; 368(3): 231–239, doi: [10.1056/NEJMoa1208024](#), indexed in Pubmed: [23323899](#).
6. Iorio A, Halimeh S, Holzhauser S, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2010; 8(6): 1256–1265, doi: [10.1111/j.1538-7836.2010.03823.x](#), indexed in Pubmed: [20345722](#).
7. Franchini M, Coppola A, Rocino A, et al. ; Italian Association of Hemophilia Centers (AICE) Working Group. Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia a: a 2013 update. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39(7): 752–766, doi: [10.1055/s-0033-1356715](#), indexed in Pubmed: [24022806](#).
8. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016; 374(21): 2054–2064, doi: [10.1056/NEJMoa1516437](#), indexed in Pubmed: [27223147](#).
9. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, et al. Zasady postępowania w hemofilii A i B powiklanej inhibitorem. *Acta Haematol*. 2008; 39. ; 3: 565–578.
10. Negrier C, Dargaud Y, Bordet JC. Basic aspects of bypassing agents. *Haemophilia*. 2006; 12 Suppl 6: 48–52; discussion 52, doi: [10.1111/j.1365-2516.2006.01366.x](#), indexed in Pubmed: [17123394](#).
11. Ragni M.V., Dimchele M., Hay C.M et al.: Thrombin generation and bleeding in haemophilia inhibitor patents during immune tolerance induction. *Haemophilia* 2016;22,240-247.
12. Teitel J, Berntorp E, Dolan G, et al. A consensus statement on clinical trials of bypassing agent prophylaxis in inhibitor patients. *Haemophilia*. 2011; 17(3): 516–521, doi: [10.1111/j.1365-2516.2010.02440.x](#), indexed in Pubmed: [21371181](#).
13. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood*. 2007; 109(2): 546–551, doi: [10.1182/blood-2006-04-017988](#).
14. Schneiderman J, Nugent DJ. G. Young. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors 2004,10. ; 4: 347–351.
15. Schneiderman J, Rubin E, Nugent DJ, et al. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrates and recombinant FVIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors: update of our previous experience. *Haemophilia*. 2007; 13(3): 244–248, doi: [10.1111/j.1365-2516.2007.01451.x](#), indexed in Pubmed: [17498072](#).
16. Rocino A, Papa ML, Salerno E, et al. Immune tolerance induction in haemophilia A patients with high-responding inhibitors to factor VIII: experience at a single institution. *Haemophilia*. 2001; 7(1): 33–38, indexed in Pubmed: [11136378](#).
17. Brackmann HH. Induced immunotolerance in factor VIII inhibitor patients. *Prog Clin Biol Res*. 1984; 150: 181–195, indexed in Pubmed: [6431426](#).
18. Mariani G, Kroner B. International immune tolerance registry, 1997 update. *Vox Sang*. 1999; 77 Suppl 1: 25–27, doi: [56710](#), indexed in Pubmed: [10529682](#).
19. Lenk H. ITT Study Group. The German Registry of immune tolerance treatment in hemophilia--1999 update. *Haematologica*. 2000; 85(10 Suppl): 45–47, indexed in Pubmed: [11187870](#).
20. Damiano ML, Hutter JJ. Immune tolerance for haemophilia patients with inhibitors: analysis of the western United States experience. The Tri-Regional Nursing Group. *Haemophilia*. 2000; 6(5): 526–532, indexed in Pubmed: [11012697](#).
21. Astermark J, Morado M, Rocino A, et al. EHTSB. Current European practice in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2006; 12(4): 363–371, doi: [10.1111/j.1365-2516.2006.01296.x](#), indexed in Pubmed: [16834735](#).
22. ITI. International, Randomized, Controlled Trial of Immune-tolerance Induction. Available at: <http://www.itistudy.com>
23. Dolgin E. Immunology: Oral solutions. *Nature*. 2014; 515(7528): S166–S167, doi: [10.1038/515S166a](#), indexed in Pubmed: [25427208](#).
24. Markusic DM, Hoffman BE, Perrin GQ, et al. Effective gene therapy for haemophilic mice with pathogenic factor IX antibodies. *EMBO Mol Med*. 2013; 5(11): 1698–1709, doi: [10.1002/emmm.201302859](#), indexed in Pubmed: [24106230](#).
25. Escuriola-Ettingshausen C, et al. Martinez Sagner I. Funk M.B. : Long-term prophylaxis with FEIBA® in patients with high-responding inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2003; 1(Suppl): P1628.
26. Ewing N.: Anamnestic responses in hemophilia patients with inhibitors un continuous prophylaxis with factor eight inhibitor bypassing activity, vapor heated (FEIBA VH). *J. Thromb. Haemost.*, 2005; 3(Suppl.1): P2036.
27. Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C., Martinez I. et al.: Efficacy and safety of factor VIII inhibitor bypass activity (Feiba) for long-term prophylaxis in patients with high-responding inhibitors. *Blood*, 2000; 96: 1140.
28. Lambert T., Fressinaud E., Goudemand J. et al.: Can long-term prophylaxis with APCC improve the bleeding rate and quality of life of frequently bleeding haemophiliacs with inhibitor? *Haemophilia*, 2006; 12(Suppl. 2): 14 PO 399.
29. Saxena K, et al. Hawk S. Stevens B. : Long-term clinical experience with FEIBA VH in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2005; 3(Suppl.1): P0838.
30. Siegmund B, Richter H, Pollmann H. Prophylactic treatment with FEIBA of a haemophilia A patient with inhibitor: what are the costs, what are the benefits? *Haemophilia*. 2005; 11(6): 638–641, doi: [10.1111/j.1365-2516.2005.01143.x](#), indexed in Pubmed: [16236116](#).
31. VALENTINO LA. FEIBA prophylaxis for patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2006; 12(s5): 26–31, doi: [10.1111/j.1365-2516.2006.01382.x](#).
32. Dimichele D, Négrier C. A retrospective postlicensure survey of FEIBA efficacy and safety. *Haemophilia*. 2006; 12(4): 352–362, doi: [10.1111/j.1365-2516.2006.01284.x](#), indexed in Pubmed: [16834734](#).
33. Lindley CM, Sawyer WT, Macik BG, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant factor VIIa. *Clin Pharmacol Ther*. 1994; 55(6): 638–648, indexed in Pubmed: [8004880](#).
34. Villar A, Aronis S, Morfini M, et al. Pharmacokinetics of activated recombinant coagulation factor VII (NovoSeven) in children vs. adults with haemophilia A. *Haemophilia*. 2004; 10(4): 352–359, doi: [10.1111/j.1365-2516.2004.00925.x](#), indexed in Pubmed: [15230949](#).

35. Klukowska A, Łaguna P, Obitko-Pludowska A, et al. Zastosowanie aktywowanego rekombinowanego czynnika VII (rFVIIa) w leczeniu dzieci chorych na hemofilię A z wysokim mianem inhibitora. *Acta Haematol Pol.* 1998; 29: 401–6.
36. Konkle B.A., Ebbesen L.S., Friedrich U. et al.: Secondary prophylactic treatment with rFVIIa in patients with haemophilia A or B and inhibitors with high requirements for on-demand treatment: analysis of primary endpoint and safety. Vancouver, Canada: Poster presented at: XXVII International Congress of the World Federation of Hemophilia; 21–5 May 2006.
37. Saxon BR, Shanks D, Jory CB, et al. Effective prophylaxis with daily recombinant factor VIIa (rFVIIa-Novoseven) in a child with high titre inhibitors and a target joint. *Thromb Haemost.* 2001; 86(4): 1126–1127, indexed in Pubmed: [11686341](#).
38. Young G, McDaniel M, Nugent DJ. Prophylactic recombinant factor VIIa in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia.* 2005; 11(3): 203–207, doi: [10.1111/j.1365-2516.2005.01096.x](#), indexed in Pubmed: [15876264](#).
39. Fox RA, Neufeld EJ, Bennett CM. Rituximab for adolescents with haemophilia and high titre inhibitors. *Haemophilia.* 2006; 12(3): 218–222, doi: [10.1111/j.1365-2516.2006.01215.x](#), indexed in Pubmed: [16643204](#).
40. Warrier I, Baird-Cox K, Lusher JM. Use of central venous catheters in children with haemophilia: one haemophilia treatment centre experience. *Haemophilia.* 1997; 3(3): 194–198, doi: [10.1046/j.1365-2516.1997.00117.x](#), indexed in Pubmed: [27214804](#).
41. Klukowska A., Łaguna P , Rawicz M. Zasady postępowania w zakładaniu cewników centralnych u chorych na wrodzone osoczowe skazy krwotoczne- doświadczenia własne *Medycyna wieku Rozwojowego* 2008,XII,4 II 1126-1129
42. W. Kreuz, C. Escuriola Ettingshausen, V. Vdovin, N. Zozulya, First prospective report on immune tolerance in poor risk haemophilia A inhibitor patients with a single factor VIII/ von Willebrand factor concentrate in an observational immune tolerance induction study, *Haemophilia.* 2016; 22: 87–95.
43. George, N. K. Thalji, L. J. Raffini, P. A. Gimotty and R. M. Camire. Correction of human hemophilia A whole blood abnormalities with a novel bypass agent: zymogen-like FXa^{116L} *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1694–1698.
44. Evans M, Cottrell D, Shiach C. Emotional and behavioural problems and family functioning in children with haemophilia: a cross-sectional survey. *Haemophilia.* 2000; 6(6): 682–687, doi: [10.1046/j.1365-2516.2000.00416.x](#).