

Wrodzona hemofilia A powikłana inhibitorem leczona rekombinowanym czynnikiem VIIa podawanym w pompie infuzyjnej

Wiktoria Ryżewska ¹, Michał Witkowski ², Tadeusz Robak ^{2, 3}

¹Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

²Oddział Hematologii Ogólnej, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja Kopernika, Łódź

³Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Ryżewska W, Witkowski M, Robak T. Congenital haemophilia A with inhibitor treated with recombinant factor VIIa in an infusion pump. J Transf Med 2024; 17 (3): 132–136. DOI: 10.5603/jtm.103131.

Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Wrodzona hemofilia A jest rzadką chorobą, w której niski poziom czynnika VIII jest efektem defektu genetycznego. Koncentrat czynnika krzepnięcia VIII u tej grupy pacjentów stosowany jest w celu zapobiegania krwawieniom lub leczeniu.

Głównym powikłaniem leczenia jest powstawanie inhibitora, czyli alloprzeciwciała neutralizującego prokoagulacyjne działanie egzogenego czynnika VIII podczas terapii substytucyjnej. W takich sytuacjach stosowane są środki omijające inhibitor, które mogą zastąpić czynnik krzepnięcia VIII w utrzymaniu hemostazy. Skuteczność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIIa i koncentratów aktywowanego kompleksu protrombiny jest porównywalna.

Znaczna liczba pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem leczona jest koncentratem rekombinowanego czynnika VIIa. Do tej pory był on podawany w bolusach co 2 do 12 godzin. Zastosowanie pompy infuzyjnej stanowi atrakcyjną alternatywę dla podaży leku w bolusach. Udowodniono, że podawanie koncentratu rekombinowanego czynnika VIIa w pompie infuzyjnej jest skuteczne pod względem utrzymania precyzyjnych dawek leku, a także minimalizacji błędów ludzkich w leczeniu, poprzez zmniejszenie obciążenia personelu pielęgniarstwa.

Słowa kluczowe: hemofilia A z inhibitorem; pompa infuzyjna; rekombinowany czynnik VIIa

J. Transf. Med. 2024; 17: 137–141

Adres do korespondencji: dr n. med. Michał Witkowski, Oddział Hematologii Ogólnej, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93–513 Łódź, tel. 426 895 191, e-mail: michal.witkowski@fundacja.hematologiczna.org

Nadesłano: 11.02.2024

Przyjęto do druku: 27.09.2024

Data pierwszej publikacji: 30.09.2024

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

Wstęp

Wrodzona hemofilia A (HA) jest rzadką chorobą. W chorobie tej aktywność czynnika krzepnięcia VIII (FVIII) jest niska ze względu na defekt genu powodujący ciężką skazę krwotoczną, w tym rozległe krwiaki podskórne lub błon śluzowych, krwotoki do stawów i przedłużone krwawienie z ran po zabiegach inwazyjnych [1–3]. Nasilenie skazy jest skorelowane z aktywnością FVIII w osoczu. Pacjenci zwykle mają historię krwawień przed rozpoznaniem, a z powodu niedoboru FVIII zwykle stwierdza się u nich izolowany wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) [4]. W leczeniu i profilaktyce stosujemy terapię substytucyjną: osoczopochodne lub rekombinowane koncentraty FVIII.

Głównym powikłaniem leczenia u chorych na HA jest powstawanie inhibitorów, czyli alloprzeciwciał neutralizujących prokoagulacyjne działanie egzogenego FVIII podczas terapii substytucyjnej [5].

Leczenie HA powikłanej inhibitorem obejmuje dwa cele: uzyskanie i utrzymanie hemostazy oraz przywrócenie tolerancji immunologicznej na FVIII poprzez eliminację inhibitora. W leczeniu hemostatycznym najczęściej stosuje się leki omijające, takie jak rekombinowany koncentrat czynnika VIIa (rFVIIa) lub aktywowane koncentraty kompleksu protrombiny (aPCC) [6, 7]. Nowsze badania sugerują, że rekombinowany wieprzowy czynnik VIII może być przydatny u pacjentów z HA powikłaną inhibitorem [8], którego stosowanie pozwala na monitorowanie aktywności FVIII za pomocą metody prokoagulacyjnej jednostopniowej [4, 6].

Emicizumab, przeciwciało bispecyficzne, które może wiązać się zarówno z czynnikiem IXa, jak i X bez konieczności stosowania FVIII, można w Polsce u dorosłych stosować wyłącznie w celu zapobiegania krwawieniom u pacjentów z HA powikłaną inhibitorem [9, 10].

Celem eradykacji inhibitora jest zastosowanie leków immunosupresyjnych, takich jak prednizon, cyklofosfamid czy rytuksymab [4].

Okres półtrwania rFVIIa wynosi 2,8 godziny *in vivo* [11]. Tak krótki czas wiąże się z koniecznością częstych wstrzyknięć pod postacią bolusów. Zastosowanie pompy infuzyjnej zamiast wstrzyknięć bolusów jest nie tylko skuteczniejsze, ale także bardziej precyzyjne poprzez utrzymanie stałego poziomu czynnika omijającego [11–13].

W poniższym opisie przypadku przedstawiamy 56-letniego pacjenta z ciężką wrodzoną hemofilią A, u którego po tygodniu skutecznego leczenia

substytucyjnego FVIII rozwinął się inhibitor i był leczony rFVIIa podawanym w pompie infuzyjnej.

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 56 lat z ciężką wrodzoną hemofilią A został przyjęty do Oddziału Hematologii Ogólnej po epizodzie rozległego samoistnego krwawienia do tkanki podskórnej klatki piersiowej i jamy opłucnej (ryc. 1). Pacjent ponadto chorował na padaczkę, nadciśnienie tętnicze i artropatię hemofilową.

Przy przyjęciu stężenie hemoglobiny (Hb) wynosiło 5,6 g/dl (12,1–17,0), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) 92 s (25,4–36,9). Nie stwierdzono oznak małopłytkowości, międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) i czas trombinowy (TT) mieściły się w zakresie normy. Aktywność FVIII wynosiła poniżej 1%.

Gastroskopia wykazała przebyte krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego — obecność skrzepów w żołądku i zhemolizowanej krwi, brak aktywnego krwawienia. W tomografii komputerowej (CT) klatki piersiowej stwierdzono płyn w prawej jamie opłucnej (64 mm) oraz heterogeny krwiak (124 × 83 × 178 mm) w mięśniu piersiowym po stronie prawej z odczynowym zgrubieniem/obrzękiem otaczającej tkanki podskórnej.

Pacjent otrzymał leczenie hemostatyczne osoczym koncentratem FVIII. W pierwszym dniu hospitalizacji pacjent otrzymał dożylnie 9500 j.m. koncentratu FVIII (początkowo 4500 j.m.



Rycina 1. Rozległe wybroczyny lewej kończyny górnej

i 2500 j.m. dwukrotnie w odstępach 8-godzinnych). Przez kolejne 3 dni pacjent otrzymywał dożylnie 2000 j.m. koncentratu FVIII co 12 godzin. W 7. dobie hospitalizacji stwierdzono nasilenie skazy krwotocznej. Aktywność FVIII spadła do poniżej 1%, a APTT wydłużyło się do 84,8 s. Miano inhibitora wobec ludzkiego czynnika VIII wynosiło 993 j.B/ml (norma < 0,5 j.B/ml). Podano aPCC (5000 j.m. dożylnie co 12 godzin), co spowodowało zahamowanie krwawień i ogólną poprawę stanu klinicznego.

Po 16 dniach skutecznego leczenia dawkę aPCC zmniejszono do 5000 j.m. raz dziennie. W celu ułatwienia ambulatoryjnego podawania aPCC, po uprzednim przygotowaniu wprowadzono cewnik centralny z dostępu obwodowego (PICC). Założenie PICC było powikłane krwiakiem lewego ramienia z uciskiem na sąsiadujące tkanki objawiającym się drętwieniem palców. Stan pacjenta konsultowano z chirurgiem naczyniowym oraz anestezjologiem, który zakładał wkłucie. Pacjenta zakwalifikowano do usunięcia PICC i chirurgicznej ewakuacji krwiaka. Chorego zoperowano po wcześniejszym przygotowaniu hemostatycznym dawką 7000 j.m. aPCC.

Po zabiegu poziom Hb pacjenta wynosił 10,2 g/dl, aPTT 122 s (25,4–36,9). INR i TT były w zakresie normy. Aktywność czynnika VIII wynosiła poniżej 1%. Odpowiedź pacjenta na aPCC po operacji była niezadowolająca. W celu dokładniejszej kontroli krwawień zmieniono leczenie na rFVIIa (eptakog alfa) w pompie infuzyjnej w dawce 90 µg/kg w bolusach co 3 godziny przez 3 dni, a następnie co 6 godzin przez 3 dni, 2 razy dziennie przez 2 dni i raz dziennie przez 11 dni.

Pacjenta wypisano z Oddziału Hematologii Ogólnej w stanie ogólnym dobrym, z zaleceniem stosowania rVIIa w dawce 8 mg raz dziennie przez 4 dni, następnie 8 mg co drugi dzień, aż do zagojenia rany klatki piersiowej.

Ze względu na trudności z dostępem dożylnym oraz niewystarczającą odpowiedź na aPCC (rVIIa nie jest zarejestrowany w profilaktyce) złożono wniosek o leczenie emicizumabem do Narodowego Centrum Krwi.

Dyskusja

Szybkie i właściwe wdrożenie leczenia HA powikłanej inhibitorem jest niezwykle istotne, szczególnie u chorych z ciężkimi krwawieniami i obniżonym stężeniem hemoglobiny, tak jak u opisywanego pacjenta. W celu utrzymania hemostazy u chorych na HA powikłaną inhibitorem stosuje się

terapię substytucyjną rVIIa lub aPCC [14]. Stosunkowo nową opcją leczenia jest rekombinowany wieprzowy koncentrat FVIII (rpFVIII).

Można wyjątkowo podać koncentrat ludzkiego FVIII (hFVIII), zwłaszcza gdy środki omijające nie są natychmiast dostępne [15]. Jest to jednak metoda leczenia skuteczna jedynie u pacjentów z niskim mianem inhibitora (< 5 BU) [16]. Pacjenci z wysokim mianem inhibitorów odnoszą korzyść z terapii substytucyjnej [15].

Leczenie rekombinowanym wieprzowym koncentratem FVIII wykazuje przewagę pod względem profilu bezpieczeństwa, zachowując jednocześnie podobne właściwości biochemiczne i hemostatyczne [17]. Skuteczność ludzkiego lub rekombinowanego wieprzowego FVIII zależy od obecności alloprzeciwciał przeciwko tym czynnikom. U niektórych pacjentów odpowiedź na rpFVIII zależała od miana reagującego krzyżowo inhibitora rpFVIII [18].

W badaniu EACH 2 stwierdzono, że skuteczność leczenia pierwszego rzutu aPCC jest podobna do skuteczności rFVIIa [19]. Badanie to ujawniło również, że rFVIIa był najpowszechniej stosowanym lekiem hemostatycznym. Jednak modele opłacalności dla obu czynników omijających przemawiają na korzyść aPCC. Kim et al. wywnioskowali, że u pacjentów z wysokim mianem inhibitora i krwawieniami, aPCC jest znacznie bardziej opłacalną strategią leczenia w porównaniu z rFVIIa [20]. Sugeruje to, że u pacjentów z HA można rozważyć aPCC, jeśli jest to klinicznie akceptowalne.

Wyniki badania HAVEN wykazały, że emicizumab — rekombinowane, humanizowane, bispecyficzne przeciwciało monoklonalne — jest skuteczny w zapobieganiu krwawieniom u pacjentów z HA oraz HA powikłaną inhibitorem [21–23]. Podaje się go podskórnie, co stanowi wygodną alternatywę dla pacjentów z utrudnionym dostępem dożylnym lub ogólnie ograniczonymi możliwościami zapobiegania krwawieniom [22]. Nadaje się również do podawania ambulatoryjnego. Jego głównym ograniczeniem jest koszt, a co za tym idzie dostępność. W Polsce można go podawać wyłącznie pacjentom z HA powikłaną inhibitorem i dzieciom z HA niepowikłaną inhibitorem w ramach programu lekowego. Warunki kwalifikacji pacjentów do długotrwałej profilaktyki krwawień za pomocą emicizumabu określa i ogranicza Narodowy Program Leczenia Hemofilii i Pokrewnych Skaz Krwotocznych [24].

Ze względu na brak odpowiedzi na aPCC oraz brak natychmiastowej dostępności emicizumabu, z uwagi na wskazanie do stosowania go w profilaktyce krwawień, opisywany pacjent otrzymał

leczenie rFVIIa. Decyzja o podaniu rFVIIa w pompie infuzyjnej była podyktowana najnowszymi doświadczeniami i badaniami wykazującymi korzyść tej metody podaży w porównaniu z przerywanymi wstrzyknięciami w bolusie [25, 26]. Zastosowanie pompy infuzyjnej umożliwia precyzyjne podanie dawki, co prowadzi do ograniczenia wydatków i poprawy jakości życia pacjenta [27]. Pompa infuzyjna może skrócić całkowity czas opieki nad pacjentami z HA i rFVIIa z 3–5 godzin do 1–2 godzin dziennie, co jest pożądane ze względu na zmniejszenie obciążenia personelu pielęgniarskiego i zminimalizowanie ryzyka błędu ludzkiego [27, 28].

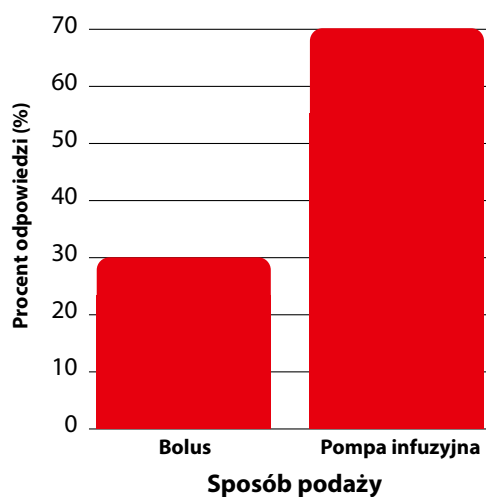
Przeprowadziliśmy badanie wśród personelu pielęgniarskiego Oddziału Hematologii Ogólnej w Łodzi (n = 10). Poproszono między innymi o wskazanie preferowanego sposobu podawania rFVIIa oraz ocenę stopnia trudności pracy zarówno z wstrzyknięciami bolusów, jak i pompą infuzyjną. Wyniki ankiety przedstawiono na rycinach 2 i 3. Spośród ankietowanych pielęgniarek 70% wskazało pompę infuzyjną jako metodę lepszą od wstrzyknięć w bolusie. Także 70% ankietowanych oceniło podawanie leku za pomocą pompy infuzyjnej jako stosunkowo łatwe (3 z 5 punktów i więcej).

Wnioski

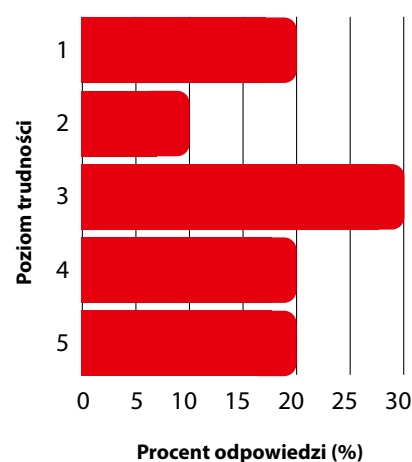
Skuteczność aPCC i rFVIIa u pacjentów z HA powiklaną inhibitorem jest porównywalna. Ze względu na wymienione w pracy czynniki, znacznej liczbie pacjentów z HA powiklaną inhibitorem podaje się rFVIIa, który można podawać za pomocą pompy infuzyjnej. Zapewnia to korzystne wyniki w porównaniu z wstrzyknięciami bolusów. Umożliwia redukcję wydatków i poprawę jakości życia pacjenta przy jednoczesnym zachowaniu precyzyjnego podawania dawki. Odciąża także personel pielęgniarski, a tym samym minimalizuje ryzyko błędu ludzkiego. Według przeprowadzonej przez nas ankiety ten sposób podawania rFVIIa jest preferowany przez personel pielęgniarski.

Konflikt interesów: autorzy nie ujawnili żadnego konfliktu interesów.

Wkład autorów: MW i TR zaproponowali temat opisu przypadku. MW zajmował się pacjentem. WR, MW przyczynili się do napisania artykułu. Wszyscy



Rycina 2. Wykres prezentujący preferencje personelu pielęgniarskiego dotyczące sposobu podaży rekombinowanego czynnika VIIa. Oś x odpowiada sposobowi podaży. Oś y odpowiada procentowi odpowiedzi



Rycina 3. Wykres prezentujący skalę trudności podaży rekombinowanego czynnika VIIa przez pompę infuzyjną według oceny personelu pielęgniarskiego. Oś x to procent odpowiedzi. Oś y to poziom trudności (od 1—bardzo łatwy do 5—bardzo trudny)

autorzy (WR, MW, TR) przyczynili się do korekty i redakcji manuskryptu.

Piśmiennictwo

1. Webert KE. Acquired hemophilia A. *Semin Thromb Hemost*. 2012; 38(7): 735–741, doi: [10.1055/s-0032-1326779](https://doi.org/10.1055/s-0032-1326779), indexed in Pubmed: [22941793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22941793/).
2. Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia

- A. BMC Res Notes. 2010; 3: 161, doi: [10.1186/1756-0500-3-161](https://doi.org/10.1186/1756-0500-3-161), indexed in Pubmed: [20529258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20529258/).
3. Windyga J, Baran B, Odnoczek E, et al. Wytyczne postępowania w nabytej hemofilii A. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna*. 2018; 3(4): 231–244.
 4. Tiede A, Collins P, Knoebl P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2020; 105(7): 1791–1801, doi: [10.3324/haematol.2019.230771](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.230771), indexed in Pubmed: [32381574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32381574/).
 5. Jardim LL, Chaves DG, Rezende SM. Development of inhibitors in hemophilia A: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020; 4(5): 752–760, doi: [10.1002/rth2.12335](https://doi.org/10.1002/rth2.12335), indexed in Pubmed: [32685884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32685884/).
 6. Pishko AM, Doshi BS. Acquired Hemophilia A: Current Guidance and Experience from Clinical Practice. *J Blood Med*. 2022; 13: 255–265, doi: [10.2147/JBM.S284804](https://doi.org/10.2147/JBM.S284804), indexed in Pubmed: [35592586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35592586/).
 7. Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost*. 2012; 10(4): 622–631, doi: [10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x), indexed in Pubmed: [22321904](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22321904/).
 8. Dargaud Y, Escuriola-Ettingshausen C. Recombinant porcine factor VIII: Lessons from the past and place in the management of hemophilia A with inhibitors in 2021. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021; 5(8): e12631, doi: [10.1002/rth2.12631](https://doi.org/10.1002/rth2.12631), indexed in Pubmed: [34849451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34849451/).
 9. Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, et al. Anti-factor IXa/X bispecific antibody ACE910 prevents joint bleeds in a long-term primate model of acquired hemophilia A. *Blood*. 2014; 124(20): 3165–3171, doi: [10.1182/blood-2014-07-585737](https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-585737), indexed in Pubmed: [25274508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25274508/).
 10. Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med*. 2012; 18(10): 1570–1574, doi: [10.1038/nm.2942](https://doi.org/10.1038/nm.2942), indexed in Pubmed: [23023498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23023498/).
 11. Bonde C, Jensen MB. Continuous infusion of recombinant activated factor VII: stability in infusion pump systems. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998; 9 Suppl 1: S103–S105, indexed in Pubmed: [9819038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9819038/).
 12. Négrier C, Chamouard V, Lienhart A, et al. A novel protocol for accurate and reliable postoperative bolus administration of recombinant factor VIIa using an automated mini-pump system. *Haemophilia*. 2019; 25(6): 1020–1027, doi: [10.1111/hae.13863](https://doi.org/10.1111/hae.13863), indexed in Pubmed: [31769912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31769912/).
 13. Pollard D, Subel B, Chowdary P, et al. Use of an innovative syringe pump to deliver bolus rFVIIa for patients with haemophilia and inhibitors undergoing surgery. *The Journal of Haemophilia Practice*. 2018; 4(1): 35–39, doi: [10.17225/jhp00093](https://doi.org/10.17225/jhp00093).
 14. Zanon E. Acquired Hemophilia A: An Update on the Etiopathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13(3), doi: [10.3390/diagnostics13030420](https://doi.org/10.3390/diagnostics13030420), indexed in Pubmed: [36766524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36766524/).
 15. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol*. 2017; 92(7): 695–705, doi: [10.1002/ajh.24777](https://doi.org/10.1002/ajh.24777), indexed in Pubmed: [28470674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28470674/).
 16. Nemes L, Pitlik E. New protocol for immune tolerance induction in acquired hemophilia. *Haematologica*. 2000; 85(10 Suppl): 64–68, indexed in Pubmed: [11187874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11187874/).
 17. Tiede A, Worster A. Lessons from a systematic literature review of the effectiveness of recombinant factor VIIa in acquired haemophilia. *Ann Hematol*. 2018; 97(10): 1889–1901, doi: [10.1007/s00277-018-3372-z](https://doi.org/10.1007/s00277-018-3372-z), indexed in Pubmed: [29804265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29804265/).
 18. Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, et al. Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. *Haemophilia*. 2015; 21(2): 162–170, doi: [10.1111/hae.12627](https://doi.org/10.1111/hae.12627), indexed in Pubmed: [25623166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25623166/).
 19. Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, et al. EACH2 registry contributors. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood*. 2012; 120(1): 39–46, doi: [10.1182/blood-2012-02-408930](https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-408930), indexed in Pubmed: [22618709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22618709/).
 20. Kim CH, Simmons SC, Bui CM, et al. aPCC vs. rFVIIa for the treatment of bleeding in patients with acquired haemophilia - a cost-effectiveness model. *Vox Sang*. 2019; 114(1): 63–72, doi: [10.1111/vox.12726](https://doi.org/10.1111/vox.12726), indexed in Pubmed: [30499154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30499154/).
 21. Schmitt C, Adamkewicz JJ, Xu J, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Emicizumab in Persons with Hemophilia A with Factor VIII Inhibitors: HAVEN 1 Study. *Thromb Haemost*. 2021; 121(3): 351–360, doi: [10.1055/s-0040-1717114](https://doi.org/10.1055/s-0040-1717114), indexed in Pubmed: [33086400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33086400/).
 22. Noguchi-Sasaki M, Soeda T, Ueyama A, et al. Emicizumab, A Bispecific Antibody to Factors IX/IXa and X/Xa, Does Not Interfere with Antithrombin or TFPI Activity In Vitro. *TH Open*. 2018; 2(1): e96–e9e103, doi: [10.1055/s-0038-1636538](https://doi.org/10.1055/s-0038-1636538), indexed in Pubmed: [31249933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31249933/).
 23. Paz-Priel I, Chang T, Asikanius E, et al. Immunogenicity of Emicizumab in People with Hemophilia A (PwHA): Results from the HAVEN 1-4 Studies. *Blood*. 2018; 132(Supplement 1): 633–633, doi: [10.1182/blood-2018-99-118492](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-118492).
 24. Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, et al. Emicizumab (Hemlibra®) in hemophilia A patients with inhibitors against factor VIII — guidelines of the Group for Haemostasis of the Polish Society of Haematology and Transfusion Medicine. *Journal of Transfusion Medicine*. 2020; 13(3): 165–175, doi: [10.5603/jtm.2020.0006](https://doi.org/10.5603/jtm.2020.0006).
 25. Ryzewska W, Witkowski M, Robak T. Acquired haemophilia A treated with recombinant factor VIIa by an infusion pump and midline catheter. *Journal of Transfusion Medicine*. 2023; 16(3): 136–140, doi: [10.5603/jtm.2023.0007](https://doi.org/10.5603/jtm.2023.0007).
 26. Stachnik JM, Gabay MP. Continuous infusion of coagulation factor products. *Ann Pharmacother*. 2002; 36(5): 882–891, doi: [10.1345/aph.1A338](https://doi.org/10.1345/aph.1A338), indexed in Pubmed: [11978168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11978168/).
 27. Pollard D, Subel B, Chowdary P, et al. Use of an innovative syringe pump to deliver bolus rFVIIa for patients with haemophilia and inhibitors undergoing surgery. *The Journal of Haemophilia Practice*. 2018; 4(1): 35–39, doi: [10.17225/jhp00093](https://doi.org/10.17225/jhp00093).
 28. Négrier C, Chamouard V, Lienhart A, et al. A novel protocol for accurate and reliable postoperative bolus administration of recombinant factor VIIa using an automated mini-pump system. *Haemophilia*. 2019; 25(6): 1020–1027, doi: [10.1111/hae.13863](https://doi.org/10.1111/hae.13863), indexed in Pubmed: [31769912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31769912/).