

©Borgis

*Paweł Łaguna, Barbara Choińska

Aktualne spojrzenie na problem inhibitora czynnika VIII u dzieci

The current approach to the problem of factor VIII inhibitor in children

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Michał Matysiak

Słowa kluczowe

hemofilia, inhibitor, ITI

Keyword

haemophilia, inhibitor, ITI

**Konflikt interesów
Conflict of interest**

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Paweł Łaguna
Katedra i Klinika Pediatrii,
Hematologii i Onkologii WUM
ul. Żwirki i Wigury 63a, 02-091 Warszawa
tel./fax +48 (22) 317-96-17
skazy@litewska.edu.pl

Streszczenie

Rozwój neutralizujących inhibitorów przeciwko czynnikowi VIII (FVIII) jest głównym powikłaniem leczenia hemofilii A. W obecności inhibitora krwawienia na ogół nie poddają się leczeniu substytucyjnemu, stąd w leczeniu hemofilii powikłanej inhibitorem celem nadrzędnym jest trwała eliminacja inhibitora, a celem doraźnym hamowanie krwawień.

Eliminację inhibitora uzyskujemy przez regularne podawanie preparatów brakującego czynnika krzepnięcia, co ma doprowadzić do eliminacji inhibitora z krwi chorego. Metoda ta zwana jest immunotoleracją (ITI). Poza nią, w leczeniu chorych z inhibitorem wykorzystujemy leczenie omijające za pomocą FIBA lub rVIIa, a przy niepowodzeniu ITI także Mabthera (Rituximab) w dawce 375 mg/m² raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Skuteczność tej metody oceniana jest na 50-60%. W artykule przedstawiono nowe spojrzenie na problem związany z występowaniem inhibitora u pacjentów z hemofilią A oraz rolę humanizowanego bispecyficznego przeciwciała (ACE910) przeciw czynnikowi IXa i X, spełniającego kofaktorową funkcję czynnika VIIIa, którego zastosowanie może być skutecznym sposobem leczenia pacjentów z inhibitorem.

Summary

Development of neutralizing inhibitors against factor VIII (FVIII) is a major complication of haemophilia A treatment. In the presence of these inhibitors, bleeds cannot be treated with the missing factors therefore the treatment of haemophilia complicated by the presence of inhibitor has two aims. The most important aim is complete elimination of the inhibitor and the other aim is to stop bleeding. The first aim can be achieved by regular administration of the missing factor in other to eliminate inhibitor from the patient's blood.

This method is called – immune tolerance induction (ITI). In patients with inhibitor we also use bypassing therapy with FEIBA or rVIIa, and in case of failure of ITI also Mabthera (Rituximab) at a dose of 375 mg/m² administered once per week for four weeks. This method is associated with a success rate of 50-60% per cent. The article presents a new look at the problem of the presence of inhibitors in patients with haemophilia A and a role of humanised bispecific monoclonal antibody (ACE910) against factor IXa and X, acting as a cofactor for factor VIIIa, which use can be an effective treatment for patients with an inhibitor.

Pojawienie się inhibitora przeciwko czynnikowi krzepnięcia jest reakcją na podawany leczniczo czynnik VIII lub IX. Wystąpienie przeciwciał przeciwko podawanemu czynnikowi powoduje, że standardowe metody leczenia chorych pacjentów z hemofilią nie są skuteczne. Skutkować to może niekontrolowanymi wylewami czy krwawieniami, jak również znacznym obniżeniem jakości życia chłopców, co powoduje wzrost kosztów opieki zdrowotnej nad nimi (1).

Inhibitory są przeciwciałami należącymi głównie do immunoglobulin klasy IgG (IgG4), które blokują działanie czynnika VIII lub IX (2). Poziom inhibitora oznaczony jest metodą Bethesda, a miano podawane jest

w jednostkach Bethesda. Metoda ta w modyfikacji Nijmegen pozwala na wykrywanie przeciwciał, które oddziałują z funkcjonalnymi domenami czynnika VIII. Ocenia się, że neutralizujące przeciwciała (inhibitory) skierowane przeciwko czynnikom VIII i IX występują u około 30% pacjentów z postacią ciężką, w 0,9-7% u chorych z postacią umiarkowaną i łagodną hemofilią A oraz u 3% pacjentów z hemofilią B (3).

Na wytworzenie inhibitora wpływają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Do czynników genetycznych zaliczamy między innymi duże delecje dotyczące kilku domen czynnika VIII (ryzyko 75%) oraz delecje jednej domeny (ryzyko 25%) (4, 5).

Ważnym czynnikiem wpływającym na pojawienie się inhibitora jest rodzinne występowanie przeciwciał.

Według grupy Malmö International Brother Study (MIBS) pacjenci rasy afroamerykańskiej i latynoskiej mają większą skłonność do wytwarzania inhibitora niż pacjenci rasy kaukaskiej (6). Może to być związane z różną częstością występowania haplotypów w różnych rasach pacjentów (7). Ostatnio opublikowano wyniki badania HEMFIL, w których porównano poziom interleukin i TNF u pacjentów chorych na hemofilię, jeszcze nieleczonych czynnikiem VIII, oraz w grupie zdrowych chłopców. U chorych na hemofilię stwierdzono znaczne podwyższenie IL-6, IL-2, IL-4, IL-10, IL-7, TNF- α , IFN oraz poziomu mikrocząstek, przy jednoczesnym obniżeniu CXCL-9. Obserwacja tych pacjentów po włączeniu do grupy otrzymującej profilaktycznie koncentrat brakującego czynnika krzepnięcia może odpowiedzieć na pytanie dotyczące wpływu cytokin na częstość występowania inhibitora u tych pacjentów (8).

Wśród czynników środowiskowych wpływających na wystąpienie inhibitora wymienia się: intensywność leczenia hemofilii, zakażenia, stosowanie dużych dawek preparatów czynników krzepnięcia, współistniejący proces zapalny, wykonanie szczepienia w dniu podawania czynnika. Opublikowane wnioski z badania CANAL (Concerted Action on Neutralizing Antibodies in severe HA) jednoznacznie potwierdzają, że duże zabiegi operacyjne u dzieci w młodym wieku i dzieci jeszcze nieleczonych czynnikiem znacznie zwiększają ryzyko powstania inhibitora (9). Auerswald i wsp. do „niebezpiecznych sygnałów” powodujących częstsze występowanie inhibitorów(I) zaliczyli: wielkość dawki czynnika stosowanego w profilaktyce, szczepienia oraz intensywność leczenia (10). Wykazali oni, że zastosowanie raz w tygodniu czynnika VIII w dawce 25 j/kg mc. znacznie zmniejsza częstość występowania inhibitora w porównaniu z dawką standardową (40-50 j/kg mc.). Ostatnio ukazała się praca Hashemi i Fischer dotycząca badania PED NET przeprowadzonego na 375 dzieciach, które dostawały czynnik VIII do 75 toczeń i były szczepione w dniu podania czynnika (11). Autorzy ci wykazali brak wpływu szczepień w dniu podania koncentratu czynnika krzepnięcia na częstość występowania inhibitora.

Od wielu lat toczy się dyskusja na temat wpływu rodzaju czynnika krzepnięcia na częstość występowania inhibitora u dzieci. Według Peyvandi i wsp. inhibitor występuje częściej u pacjentów leczonych czynnikiem rekombinowanych (28,5%) niż u chorych leczonych czynnikiem osoczo pochodnym (13,8%). Doniesienie może mieć znaczny wpływ w przyszłości na rodzaj włączanego czynnika VIII u dzieci (12).

Inhibitory występujące u chorych na hemofilię dzielimy na tzw. przejściowe, czyli takie, które ustępują samoistnie w ciągu 6 miesięcy przy niezmienionym leczeniu, lub inhibitory trwałe. Te ostatnie mogą być inhibitorami o wysokim mianie (> 5 jB/ml; ang. *high responders* – HR) lub inhibitorami o niskim mianie (ang. *low responders* – LR).

Na ogół inhibitor pojawia się przed 50-krotnym podaniem czynnika, stąd też w standardach postępowania

u chorych na hemofilię, opracowanych przez Grupę ds. Hemostazy PTHiT, zaleca się wykonywanie badań przesiewowych pod kątem obecności inhibitora u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A i B, po każdym 10 dniach ekspozycji na czynnik VIII lub czynnik IX lub co 3 miesiące, aż do osiągnięcia 50 dni ekspozycji na niedoborowy czynnik krzepnięcia. Między 50. a 150. dniem ekspozycji zaleca się powtarzanie badań w kierunku inhibitora co 3 miesiące, a następnie co 6-12 miesięcy (13).

Choć w większości przypadków krwawienia u pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem nie występują częściej niż u chorych bez inhibitora, należy jednak pamiętać, że są one znacznie trudniejsze do opanowania, szczególnie u chorych z wysokim mianem inhibitorów.

Ogromnym osiągnięciem w naszym kraju w leczeniu pacjentów z hemofilią było wprowadzenie od sierpnia 2008 roku pierwotnej i wtórnej profilaktyki u dzieci, obejmującej wszystkich chorych na hemofilię A i B od urodzenia do 18. r.ż. Zgodnie z założeniami programu regularne podawanie czynników VIII i IX spowodowało znaczne zmniejszenie samoistnych wylewów do stawów w tej grupie pacjentów. Leczenie takie może również hamować krwawienia u pacjentów z niskim mianem inhibitora.

Stosowanie koncentratów czynników VIII i IX, nawet w dużych dawkach, jest jednak nieskuteczne podczas krwawienia u pacjentów z wysokim mianem inhibitora (HR). U tych chorych w razie wystąpienia krwawienia podawane są tzw. leki omijające. Koncentraty te aktywują krzepnięcie krwi z pominięciem etapu zależnego od obecności czynników VIII lub IX. Do preparatów omijających zalicza się aktywowany kompleks zespołu protrombiny (FEIBA) oraz rekombinowany aktywowany czynnik VII (rFVIIa). Stosowane są one najczęściej w następujących dawkach: aPCC (FEIBA) – 50-100 j/kg co 8-12 godz., rVIIa – 90-120 μ g/kg co 2-4 godz. lub 270 μ g/kg/i.v. w jednej dawce (14).

Ocena skuteczności zastosowania preparatów omijających oraz badanie układu krzepnięcia są utrudnione w związku z ograniczoną dostępnością wiarygodnych kontroli laboratoryjnych działania tych czynników. Należy pamiętać, by zapewnić choremu dostęp do obu w/w 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 (jeden po drugim). W nielicznych badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego uzyskano efekt terapeutyczny nawet przy zmniejszeniu podawanych choremu dawek leków omijających (15).

Metoda ta opisana została w 2004 roku przez Schneidermana i wsp., który po raz pierwszy przedstawił wyniki leczenia naprzemiennego dwoma koncentratami omijającymi 5 pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem. U osób tych, pomiędzy dawkami aPCC podawanymi co 12 godzin, włączono leczenie rFVIIa, od jednej do trzech dawek w odstępach dwugodzinnych. W efekcie uzyskano znacznie lepszy efekt terapeutyczny niż u chorych przy zastosowaniu tylko jednego pre-

paratu omijającego. Należy podkreślić, że u żadnego pacjenta z tej grupy nie wystąpiły objawy zakrzepicy.

WYWOŁYWANIE TOLERANCJI IMMUNOLOGICZNEJ (ITI)

Poza hamowaniem krwawienia, u pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem czynnika krzepnięcia niezwykle istotna jest sama eliminacja inhibitora. Najczęstszą metodą postępowania w tym przypadku jest wywoływanie tolerancji immunologicznej (ITI). Jest ona skuteczna u około 80% pacjentów z hemofilią A i u ok. 25-30% chorych z hemofilią B (16).

Historia badań nad eliminacją inhibitora ma już ponad 30 lat, kiedy to stwierdzono, że podawanie regularnie stałej dawki czynnika VIII powoduje zmniejszenie się poziomu inhibitora. Jednym z pierwszych schematów postępowania zmierzających do eliminacji inhibitora był Protokół z Bonn z 1977 roku (17). Od tego czasu powstało wiele innych sposobów leczenia, różniących się zarówno dawką, jak i częstością podawania czynnika VIII. W celu stworzenia optymalnego protokołu wywołania tolerancji immunologicznej powstały duże bazy danych skupiające ośrodki w wielu krajach (International – IITR (18), niemiecki (19) oraz północnoamerykański – NAITR (20)). Efektem tych prac było określenie w 1997 roku w Bonn na II Międzynarodowej Konferencji poświęconej tolerancji immunologicznej, parametrów farmakokinetycznych używanych do określenia powodzenia ITI u pacjentów z ciężką hemofilią A. Ustalono, iż za sukces immunotolerancji przyjmuje się określenie niewykrywalnego poziomu inhibitora ($< 0,6$ jB/ml), odzysk w osoczu FVIII $\geq 66\%$ wartości należnej oraz prawidłowy czas półtrwania czynnika VIII (≥ 6 godz. po 72 godz. od podania) (21).

Osiągnięcie częściowej odpowiedzi na ITI definiujemy jako zmniejszenie miana < 5 jB/ml, odzysk 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 (22). Jako niepowodzenie leczenia określamy brak całkowitej lub częściowej skuteczności w ciągu 33 miesięcy leczenia lub brak redukcji stężenia inhibitora przynajmniej o 20% w kolejnych badaniach w ciągu 6 miesięcy i po pierwszych 3 miesiącach.

PROFILAKTYKA A PACJENCI POWIKŁANI OBECNOŚCIĄ INHIBITORA

Do prowadzenia wtórnej profilaktyki u dorosłych i 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 lub pracy) 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), stosuje się aktywowany kompleks zespołu protrombiny (FEIBA).

W ostatnich latach publikuje się coraz więcej prac oraz obserwacji przypadków klinicznych z zastosowa-

niem aPCC w leczeniu profilaktycznym (23-29). W badaniu kwestionariuszowym obejmującym 72 ośrodki leczenia hemofilii w Europie i Stanach Zjednoczonych stwierdzono, że profilaktyczne stosowanie FEIBA pozwoliło na poprawę lub stabilizację klinicznego stanu ortopedycznego u 11 z 13 chorych (85%) (30).

W piśmiennictwie spotyka się coraz częściej doniesienia na temat zastosowania rFVIIa, drugiego z leków omijających, nie tylko w leczeniu wylewów, ale także w profilaktyce. Preparat ten jest skuteczny mimo krótszego okresu półtrwania wynoszącego około 3 godzin, w porównaniu z czasem półtrwania FEIBA 4-7 godz. (31, 32).

Konkle i wsp. (33) oraz Saxon i wsp. (34), badając skuteczność profilaktyki rFVIIa u pacjentów z inhibitorem otrzymujących ITI, wykazali, że rFVIIa w dawce $90 \mu\text{g}$ kg podawany raz na dobę znacząco zmniejsza ilość krwawień u chłopca w wieku przedszkolnym. Skuteczność preparatu rFVIIa w tej grupie pacjentów może wskazywać, że okres półtrwania jest o wiele dłuższy niż zakładano (34).

Innym sposobem leczenia przy niepowodzeniu ITI jest podanie Mabthera (Rituximabu) w dawce 375 mg/m^2 raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Skuteczność tej metody oceniana jest na 50-60% (35).

PODSUMOWANIE

Jak przedstawiono powyżej, 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. W obecności inhibitora krwawienia na ogół nie poddają się leczeniu substytucyjnemu. Tym samym w leczeniu hemofilii powikłanej inhibitorem celem nadrzędnym jest trwała eliminacja inhibitora, a celem doraźnym hamowanie krwawień. Najlepszą metodą wyeliminowania inhibitora czynnika VIII u chorych z wysokim jego mianem jest długotrwała, ciągła ITI. Poza nią, w leczeniu chorych z inhibitorem wykorzystujemy także leczenie omijające za pomocą FIBA lub rFVIIa. Wyniki różnych badań sugerują, że profilaktyka z zastosowaniem FEIBA może także wpłynąć na zmniejszenie tempa procesu uszkodzenia stawów, gdy podjęta zostanie przed pojawieniem się istotnego ich uszkodzenia. U chorych, u których stosowana jest długotrwała profilaktyka FEIBA, mediana oceny według skali Pettersona, pomimo istnienia inhibitorów, utrzymuje się na poziomie 4. Możliwe jest także, że rutynowe, jednoczesne zastosowanie profilaktyki FEIBA w trakcie ITI mogłoby zapobiec epizodom krwawień i tym samym wyprzedzić proces uszkodzenia stawów. Prowadzenie leczenia profilaktycznego u chorych z hemofilią ma jak widać istotne znaczenie z jednej strony dla zmniejszenia częstości występowania krwawień, a z drugiej dla skutecznego zapobiegania uszkodzeniom stawów, co wpływa nie tylko na stan zdrowia pacjentów, lecz również na jakość ich życia.

Od kilku lat prowadzone są badania z czynnikami o wydłużonym okresie półtrwania (36). Wstępne obserwacje donoszą o mniejszej częstości występowania inhibitora w porównaniu ze standardowym

leczeniem. Ostatnie opublikowane wyniki badania klinicznego OBSITI dowodzą, że zastosowany czynnik VIII/vW przy ITI znacznie lepiej eliminuje inhibitor niż sam czynnik VIII bez czynnika vW (37). Ważnym sygnałem, który może pomóc w leczeniu, jest doniesienie o zmodyfikowanym czynniku Xa, który dodany do osocza u pacjentów z inhibitorem normalizuje czas krzepnięcia (38).

Shima i wsp. w pracy opublikowanej ostatnio przedstawili humanizowane bispecyficzne przeciwciało (ACE910) przeciw czynnikowi IXa i X, spełnia-

jące kofaktorową funkcję czynnika VIIIa. Przeciwciało zastosowali u 18 chorych z hemofilią A, w tym 11 powikłanych inhibitorem. Podawali ACE910 raz w tygodniu podskórnym. Ze wstępnych wyników autorzy artykułu wysuwają wniosek, że przeciwciało ACE910 może być skutecznym sposobem leczenia pacjentów z inhibitorem (39).

Istnieje zatem nadzieja, że następne lata przyniosą nowe sposoby leczenia i znacznie pomogą w poprawie postępowania z pacjentami chorymi na hemofilię powikłanymi inhibitorem.

PIŚMIENNICTWO

- Valentino LA, Pipe SW, Tarantino MD et al.: Healthcare resource utilization among haemophilia A patients in the United States. *Haemophilia* 2012; 18: 332-338.
- Ananyevan NM, Lacroix-Desmazes S, Hauser CA et al.: Inhibitors in hemophilia A: mechanisms of inhibitor, management and perspectives. *Blood Coag Fibr* 2004; 15: 109-124.
- Ehrenforth S, Kreutz W, Scharrer I et al.: Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in Hemophiliacs. *Lancet* 1992; 339: 594-598.
- Oldenburg J, Schroder J, Brackmann HH et al.: Environmental and genetic factors influencing inhibitor development. *Semin Hematol* 2004; 41: 82-88.
- Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J et al.: F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood* 2012; 119: 2922-2934.
- Carpenter SL, Michael Soucie J, Sterner S, Presley R: Increased prevalence of inhibitors in Hispanic patients with severe haemophilia A enrolled in the Universal Data Collection database. *Haemophilia* 2012; 18: e260-265.
- Viel KR, Ameri A, Abshire TC et al.: Inhibitors of factor VIII in black patients with hemophilia. *N Engl J Med* 2009; 360: 1618-1627.
- Jardin LL: Immunological profile of previously untreated patients with haemophilia A results from the HEMFIL study FVIII07. *International Society on Thrombosis and Haemostasis* 2016; 14 (Suppl. 1): 45.
- Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H: Treatment-related risk factor of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109: 4648-4654.
- Auerswald G, Kurnik K, Blatny J, Reninger AJ: The EPIC study: a clinical trial to assess whether early low dose prophylaxis in the absence of immunological danger signals reduces inhibitor incidence in Previously Untreated Patients (PUPs) with hemophilia A. *Blood* 2013; 122: 576.
- Hashemi SM, Fischer K: Do vaccinations influence the risk of inhibitor development in patients with severe hemophilia A? *International Society on Thrombosis and Haemostasis* 2015; 13 (Suppl. 2): 147.
- Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I et al.: Source of factor VIII replacement (plasmatic or recombinant) and incidence of inhibitory alloantibodies in previously untreated patients with severe hemophilia A: the multicenter randomized SIPPET study. *N Engl J Med* 2016; 374: 2054-2064.
- Windygą J, Chojnowski K, Klukowska A et al.: Zasady postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem. *Acta Haematol* 2008; 39(3): 565-578.
- Negrier C, Dargaud Y, Bordet JC: Basic aspects of bypassing agents. *Haemophilia* 2006; 12 (suppl.): 48-53.
- Schneiderman J, Nugent DJ, Young G: Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2004; 10: 345-351.
- Rocino A, Papa M, 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: 33-38.
- Hilgartner MW, Makiperna A, DiMichele DM: Long-term FEIBA prophylaxis does not prevent progression of existing joint disease. *Haemophilia* 2003; 9: 261-268.
- Mariani G, Kroner B: International immune tolerance registry, 1997 update. *Vox Sang* 1999; 77 (suppl. 1): 25-27.
- Lenk H: The German Registry of immune tolerance treatment in hemophilia - 1999 update. *Haematologica* 2000; 85: 45-47.
- Damiano ML, Hutter JJ Jr: Immune tolerance for haemophilia patients with inhibitors: analysis of the western United States experience. The Tri-Regional Nursing Group. *Haemophilia* 2000; 6: 526-532.
- 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.
- ITI. International, Randomized, Controlled Trial of Immune-tolerance Induction; <http://www.itistudy.com>.
- Escuriola-Ettingshausen C, Martinez Saguer I, Funk MB et al.: Long-term prophylaxis with FEIBA® in patients with high-responding inhibitors. *J Thromb Haemost* 2003; 1 (suppl.): P1628.
- 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.
- 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.
- 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.
- Saxena K, Hawk S, Stevens B et al.: Long-term clinical experience with FEIBA VH in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (suppl. 1): P0838.
- Siegmund B, Richter H, Pollmann H: Prophylactic treatment with FEIBA of haemophilia A patient with inhibitor: what are the costs, what are the benefits? *Haemophilia* 2005; 11: 638-641.
- Valentino L: FEIBA prophylaxis for patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2006; 12 (suppl. 5): 26-31.
- DiMichele D, Negrier C: A retrospective post licensure survey of FEIBA efficacy and safety. *Haemophilia* 2006; 12: 352-362.
- Lindley CM, Sawyer WT, Macik BG et al.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant factor VIIa. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 638-648.
- 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: 352-359.
- Konkle BA, Ebbesen LS, 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; 21-25 May 2006.
- 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. *J Thromb Haemost* 2001; 86: 1126-1127.
- Fox RA, Neufeld EJ, Bennett CM: Rituximab for adolescents with haemophilia and high titre inhibitors. *Haemophilia* 2006; 12: 218-222.
- Mancuso ME, Mannucci PM: Fc-fusion technology and recombinant FVIII and FIX in the management of the hemophilias. *Drug Des Dev Ther* 2014; 8: 365-371.
- Kreuz W, Escuriola Ettingshausen C, Vdovin V, Zozulya N: 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.
- George NK, Thalji LJ, Raffini PA et al.: Correction of human hemophilia A whole blood abnormalities with a novel bypass agent: zymogen-like FXa^{16L}. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1694-1698.
- Shima M, Fukutake K, Hanabusa H et al.: Long-term safety and prophylactic efficacy of once-weekly subcutaneous administration of ACE910, in Japanese hemophilia A patients with and without FVIII inhibitors: interim results of the extension study of a phase 1 study. *J Thromb Haemost* 2015; 13: ASO17.