

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review**

Część II: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (2 wydanie)



Part II: Guidelines on the management of Haemophilia A and B complicated by factor VIII or IX inhibitors (2nd edition)

**Jerzy Windyga^{1,*}, Krzysztof Chojnowski², Anna Klukowska³,
Magdalena Łętowska⁴, Andrzej Mital⁵, Wojciech Młynarski⁶,
Jacek Musiał⁷, Jarosław Peregud-Pogorzelski⁸, Maria Podolak-Dawidziak⁹,
Jacek Trelński², Anetta Undas¹⁰, Tomasz Urański¹¹,
Joanna Zdziarska¹², Krystyna Zawilska¹³**

¹Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych oraz Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, Polska

²Zakład Zaburzeń Hemostazy Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

³Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa, Polska

⁴Zakład Transfuzjologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, Polska

⁵Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii Akademii Medycznej w Gdańsku, Polska

⁶Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

⁷II Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

⁸Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, Polska

⁹Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Polska

¹⁰Ośrodek Nowoczesnej Diagnostyki Laboratoryjnej Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Kraków, Polska

¹¹Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, Polska

¹²Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, Polska

¹³Pracownia Hemostazy Kliniki Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu i Oddział Chorób Wewnętrznych i Hematologii Szpitala im. J. Strusia w Poznaniu, Polska

* Adres do korespondencji: Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, oraz Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych, Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, ul. I. Gandhi 14, 02-776 Warszawa, Polska. Tel.: +48 22 3496 158; fax: +48 22 3496 159.

Adres email: jwindyga@ihit.waw.pl (J. Windyga).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2017.08.001>

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

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 17.07.2017

Zaakceptowano: 01.08.2017

Dostępne online: 08.08.2017

Słowa kluczowe:

- hemofilia A
- hemofilia B
- inhibitor
- wytyczne
- rVIIa
- aPCC

Keywords:

- Haemophilia A
- Haemophilia B
- Inhibitor
- Guidelines
- rFVIIa
- aPCC

A B S T R A C T

In this article, the Working Group for Haemostasis of the Polish Society of Haematology and Blood Transfusion updates the principles of diagnosis and treatment of haemophilia A and B complicated by factor VIII or IX inhibitors, which were published for the first time in 2008. In the first part of the Guidelines published in 2016, the management of haemophilia A and B without factor VIII and IX inhibitors was dealt with.

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

Cel zasad postępowania

Od opublikowania pierwszego wydania Wytycznych upłynęło 9 lat, w ciągu których nastąpił postęp w leczeniu hemofilii powikłanej inhibitorem [1]. Głównym celem obecnej pracy jest aktualizacja obowiązujących zasad postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem czynnika VIII (factor VIII, FVIII) i czynnika IX (factor IX, FIX). Wytyczne zostały przygotowane w oparciu o opublikowane wyniki badań, a ich ostateczny kształt powstał podczas konferencji uzgodnieniowych z udziałem członków Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, które miały miejsce w I połowie 2017 r. Adresatem wytycznych są przede wszystkim lekarze sprawujący bezpośrednią opiekę nad chorymi na wrodzone skazy krwotoczne. Niniejsze zalecenia są kontynuacją I części Wytycznych, w których omówiono zasady diagnostyki i leczenia hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem [2].

Wprowadzenie

Wystąpienie inhibitorów FVIII i FIX stanowi aktualnie najpoważniejsze powikłanie hemofilii. W ich obecności krwawienia na ogół nie poddają się leczeniu substytucyjnemu z zastosowaniem koncentratów niedoborowego czynnika krzepnięcia krwi. Dlatego profilaktyka i hamowanie krwawień w tej grupie chorych opiera się na stosowaniu koncentratów czynników krzepnięcia omijających inhibitor (*bypassing agents*; BPA), których koszt wielokrotnie przewyższa cenę koncentratów czynników VIII i IX, a skuteczność jest mimo to mniejsza niż tych ostatnich w leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią bez inhibitora [3]. Obecne wytyczne

opisują zasady wykrywania inhibitorów w hemofilii, zasady stosowania leków hemostatycznych w celu prewencji i hamowania krwawień oraz zasady eliminacji inhibitora w procesie immunotolerancji.

Definicja

Mianem inhibitora lub krążącego antykoagulantu czynnika VIII lub czynnika IX określa się poliklonalne alloprzeciwciała, pojawiające się u części chorych na hemofilię A lub B w odpowiedzi na podawany dożylnie koncentrat FVIII lub FIX [4]. Pojawienie się zatem inhibitora FVIII lub FIX u chorego na wrodzoną hemofilię nie jest powikłaniem samej choroby lecz powikłaniem leczenia substytucyjnego. Zagadnienia dotyczące nabytej hemofilii A, która jest odrębną jednostką chorobową, spowodowaną pojawieniem się autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII u osoby nieobarczonej wrodzoną hemofilią, zostało obszernie omówione w innych pracach [5, 6].

Etiologia i patogeneza oraz czynniki ryzyka powstania inhibitora

Większość alloprzeciwciał przeciwko FVIII i FIX należy do poliklonalnych immunoglobulin (Ig) klasy G4. Alloprzeciwciała te wykazują duże powinowactwo do niedoborowego czynnika krzepnięcia i nie wiążą dopełniacza [7-9]. W procesie wytworzenia alloprzeciwciał przeciwko FVIII i FIX biorą udział komórki prezentujące antygen oraz limfocyty B i limfocyty T pomocnicze [10, 11]. Przeciwciała znoszą aktywność koagulacyjną FVIII poprzez wiązanie z epitopami znaj-

dującymi się w domenach A2, A3 i C2 czynnika VIII i zablokowanie oddziaływania FVIII z czynnikami IIa (trombina), IXa, X, czynnikiem von Willebranda (von Willebrand factor; VWF) lub z fosfolipidami w mechanizmie „przeszkody sterycznej” (steric hindrance) [8, 9, 12]. Rzadziej inhibitory FVIII wykazują aktywność katalityczną, hydrolizując białko [7, 8, 11]. Niektóre przeciwciała przeciwko FVIII nie wykazują zdolności inaktywacji białka i są określane mianem nieneutralizujących. Ich rola nie została do końca określona [8, 13]. Upośledzenie działania koagulacyjnego FIX przez przeciwciała polega na blokowaniu wiązania FIX z lekkim łańcuchem FVIII oraz wiązania FIX z fosfolipidami [14].

Zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe wpływają na pojawienie się inhibitorów w hemofilii [8, 11, 15, 16]. Ryzyko wystąpienia inhibitorów w hemofilii A i B jest największe w przypadkach mutacji genów FVIII (F8) lub FIX (F9) całkowicie znoszących syntezę białka [17, 18]. Do innych czynników genetycznych zwiększających ryzyko wystąpienia inhibitora zalicza się niektóre polimorfizmy genów odpowiedzialnych za nadzór nad układem odpornościowym (HLA klasy II, interleukina-10, TNF- α , CTLA4), obecność inhibitorów u innych członków rodziny obarczonych hemofilią oraz rasę inną niż biała [18–22]. Wśród potencjalnych środowiskowych czynników ryzyka wystąpienia inhibitora wymienia się przede wszystkim intensywne leczenie substytucyjne u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub z dużymi krwawieniami, zwłaszcza (ale nie wyłącznie), gdy do takich zdarzeń dochodzi u uprzednio nie leczonych pacjentów (*previously untreated patients*; PUPs) [23–25]. Uważa się, że rozległe uszkodzenie tkanek i komórek oraz nasilony stan zapalny (zjawiska obserwowane w czasie dużych krwotoków oraz w okresie okołoperacyjnym) prowadzą do stymulowania układu odpornościowego, który w takich sytuacjach odpowiada bardzo silną reakcją wobec obcych antygenów, takich jak niedoborowy czynnik krzepnięcia u pacjenta z ciężką hemofilią; teorię tę nazywa się w immunologii teorią „niebezpiecznych sygnałów” (*danger signals*) [26]. Jednym ze sposobów zapobiegania sytuacji, w której PUP jest eksponowany na niedoborowy czynnik krzepnięcia po raz pierwszy w życiu w czasie silnego pobudzenia układu odpornościowego, jest wczesne wdrażanie pierwotnej profilaktyki krwawień z zastosowaniem małych dawek tego czynnika krzepnięcia tak, aby zmniejszać ryzyko wystąpienia większych powikłań krwotocznych, a jednocześnie stymulować tolerancję wobec obcego antygeny, którym jest niedoborowy czynnik krzepnięcia [27]. Lecz wyniki dotychczasowych badań klinicznych nie są jednoznaczne i nie wskazują by unikanie „niebezpiecznych sygnałów” u PUPs rzeczywiście zmniejszało ryzyko wytworzenia inhibitora FVIII [8].

Jednym z potencjalnych czynników ryzyka wytworzenia alloprzeciwciał wobec niedoborowego czynnika krzepnięcia, czyli inhibitora FVIII lub FIX, jest typ koncentratu czynnika krzepnięcia [2]. Jednak w dotychczasowych badaniach nie udowodniono w sposób jednoznaczny, by koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia były bardziej lub mniej immunogenne od koncentratów czynników osoczo pochodnych. Co prawda, trzy grupy badaczy, niezależnie od siebie, doniosły ostatnio o zwiększonym ryzyku wytworzenia inhibitora u uprzednio nieleczonych pacjentów stosują-

cych jeden z koncentratów rFVIII II generacji, ale eksperci nie są całkowicie zgodni co do interpretacji uzyskanych wyników i mają zastrzeżenia w odniesieniu do metod zastosowanych w tych badaniach [28–34]. Co więcej, inna grupa badaczy, analizując dane rejestru EUHASS, doniosła o braku związku konkretnego koncentratu czynnika VIII ze zwiększonym ryzykiem powstawania inhibitora FVIII zarówno u PUPs, jak i u PTPs (*previously treated patients* – pacjenci uprzednio leczeni) [35]. Wprawdzie wyniki badania SIPPET wskazują na istotnie statystycznie większe ryzyko pojawienia się inhibitora wobec FVIII u PUPs leczonych koncentratami rekombinowanych czynników krzepnięcia niż uprzednio nie leczonych pacjentów otrzymujących osoczo pochodne koncentraty FVIII, ale i do tego badania część ekspertów zgłasza zastrzeżenia metodologiczne [36–39]. Biorąc pod uwagę rozbieżne wyniki badań nad związkiem typu koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia stosowanego w terapii substytucyjnej z ryzykiem wytworzenia inhibitora, autorzy niniejszych wytycznych stoją na stanowisku, że nie można zalecać wyboru określonego typu koncentratu u PUPs z hemofilią A i B. Jeśli chodzi o PTPs, to wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że nie ma związku między typem stosowanego koncentratu a ryzykiem wytworzenia inhibitora [40]. Nadto wykazano, że zmiana stosowanego koncentratu z osoczo pochodnego na rekombinowany, jak i zmiana jednego koncentratu na inny w obrębie tej samej klasy koncentratów (tj. z rekombinowanego na inny rekombinowany bądź z osoczo pochodnego na inny osoczo pochodny) nie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka powstania inhibitora u PTPs [41–45]. Biorąc pod uwagę wyniki badań CANAL i RODIN, tę ostatnią obserwację można rozszerzyć także na populację PUPs [28, 46]. W oparciu o dostępne piśmiennictwo można stwierdzić, że u PTPs koncentraty czynników krzepnięcia VIII i IX o przedłużonym działaniu (*extended half-life*; EHL) nie przyczyniają się do zwiększenia ryzyka wytworzenia inhibitora FVIII i FIX w porównaniu do standardowych koncentratów FVIII i FIX. Jak dotąd nie opublikowano wyników badań, których celem było określenie częstości występowania inhibitorów wobec FVIII i FIX wśród PUPs otrzymujących koncentraty EHL.

Jeszcze do niedawna sądzono, że podawanie FVIII w ciągłym wlewie dożylnym może przyczyniać się do wzrostu częstości wytwarzania inhibitora FVIII. Wyniki ostatnio opublikowanych badań nie wskazują jednak, by stosowanie koncentratów FVIII i FIX w ciągłym wlewie dożylnym wiązało się z większym ryzykiem pojawienia się inhibitora u chorych na ciężką, umiarkowaną i łagodną hemofilię A i B w porównaniu do dożylnych wstrzyknięć (bolusów) tych koncentratów [47, 48].

Epidemiologia

Ocenia się, że inhibitor FVIII pojawia się u ponad 30% pacjentów z ciężką hemofilią A (aktywność FVIII <1 jednostki międzynarodowej [*international unit*; IU]/dl) i u 3–13% pacjentów z umiarkowaną i łagodną hemofilią A (aktywność FVIII, odpowiednio 1–5 IU/dl i >5–40 IU/dl) [49–54]. Do niedawna uważano, że inhibitor FIX występuje u 1,5–3,0% pacjentów z hemofilią B, ale najnowsze dane wskazują, że inhibitor

w hemofilii B pojawia się nawet u 10% PUPs [55-57]. Powyższe dane liczbowe określają zapadalność na inhibitor. Częstość występowania inhibitorów w populacji chorych na hemofilię jest mniejsza niż zapadalność, gdyż niektóre inhibitory samoistnie zanikają (*transient inhibitors*), a inne udaje się wyeliminować dzięki wytworzeniu stanu tolerancji immunologicznej (p. niżej). Szacuje się, że częstość występowania inhibitorów FVIII w hemofilii A oscyluje wokół 5-7% (12-13% w ciężkiej hemofilii A). Częstość występowania inhibitorów FIX w hemofilii B może wahać się między 1 a 5% albowiem wyeliminowanie inhibitora FIX u chorych na hemofilię B jest trudniejsze niż eradykacja inhibitora FVIII u chorych na hemofilię A.

Większość inhibitorów w ciężkiej hemofilii A pojawia się we wczesnym dzieciństwie (do 5. roku życia i do 150 dni ekspozycji [*exposure day*; ED] na koncentrat FVIII), najczęściej po pierwszych kilku-kilkunastu (mediana 9-12) ED na koncentrat FVIII [4]. Niemniej, inhibitory mogą pojawić się w każdym wieku, a badania autorów angielskich wskazują, że drugi – po wczesnym dzieciństwie – okres zwiększonej zapadalności na inhibitory FVIII wśród chorych na hemofilię A przypada na 7. dekadę życia [58]. W przypadku hemofilii B inhibitor pojawia się także najczęściej w dzieciństwie (do 5. roku życia), po pierwszych kilkunastu ED (mediana 11 dni) na koncentrat FIX, ale może rozwinąć się po raz pierwszy także u dorosłego chorego, dla którego wskaźnik ED wynosi >150 .

W przeciwieństwie do ciężkiej hemofilii A, w hemofilii A umiarkowanej i łagodnej (*mild/moderate haemophilia A*; MHA) ryzyko pojawienia się inhibitora nie zmniejsza się po pierwszych kilkunastu-kilkudziesięciu ED na koncentrat FVIII. W badaniu INSIGHT wykazano, że ryzyko wytworzenia inhibitora w grupie 2711 pacjentów z MHA wynosiło 6,7% około 50. dnia ekspozycji na koncentrat FVIII i 13,3% około 100 ED [54]. Generalnie, wyniki badań ostatnich kilku lat wskazują, że częstość występowania inhibitora FVIII u pacjentów z MHA jest znacznie większa, niż sądzono wcześniej, i może stanowić poważny problem kliniczny [59-61]. Głównym czynnikiem ryzyka wytworzenia inhibitora u pacjentów z MHA jest intensywna terapia substytucyjna w okresie okołoperacyjnym lub z powodu krwawienia wywołanego dużym urazem [62-66]. Nadto wykazano związek wybranych mutacji zmiany sensu (np. Arg593Cys, Asn18-Ser, Asp274Gly, Arg2150His, Arg2159Cys, Trp2229Cys) w F8 ze skłonnością do wytworzenia inhibitora u pacjentów z MHA [67]. W piśmiennictwie brakuje danych epidemiologicznych dotyczących występowania inhibitora FIX w populacji chorych na umiarkowaną i łagodną hemofilię B, co zdaje się wskazywać na wyjątkową rzadkość tego zjawiska.

Klasyfikacja i obraz kliniczny

W zależności od siły odpowiedzi odpornościowej ustroju na wstrzykiwany dożylnie FVIII lub FIX, inhibitory dzieli się na

* dzień ekspozycji (*exposure day*; ED) to każdy dzień, w którym wstrzykuje się koncentrat niedoborowego czynnika krzepnięcia niezależnie od liczby wstrzyknięć (jedno wstrzyknięcie w ciągu 24 h, to 1 ED; >1 wstrzyknięcie w ciągu 24 h to także 1ED).

silne i słabe, a pacjentów, odpowiednio na silnie i słabo reagujących na antygen (*high- i low- responders*; HR i LR). Jeżeli maksymalne miano przeciwciał przeciwko FVIII/FIX przekracza 5 jednostek Bethesda (*Bethesda units*; BU) w mililitrze (BU/ml), to taki inhibitor określa się jako silny. Inhibitor, którego miano jest zawsze ≤ 5 BU/ml, określa się mianem słabego [4, 68]. Im większe miano inhibitora, tym szybsza inaktywacja FVIII lub FIX. Inhibitory o wysokim mianie stanowią ponad 60% wszystkich inhibitorów w hemofilii A i ponad 80% w hemofilii B [69, 70]. U pacjentów silnie odpowiadających na antygen, którym przez ponad 6-12 miesięcy nie wstrzykiwano niedoborowego czynnika krzepnięcia, miano inhibitora może ulec zmniejszeniu lub nawet zaniknąć. Jednak w ciągu 5-7 dni po ponownej ekspozycji na antygen miano inhibitora wzrośnie powyżej 5 BU/ml. Zjawisko to określa się mianem odpowiedzi anamnesticznej. U chorych słabo reagujących na antygen odpowiedź anamnesticzna jest bardzo słaba lub całkowicie zniesiona [4, 68].

Wystąpienie inhibitora u chorych na ciężką hemofilię nie wpływa na zwiększenie częstotliwości krwawień ani na zmianę ich najczęstszej lokalizacji. Jednakże obecność inhibitora utrudnia lub uniemożliwia skuteczne leczenie substytucyjne z zastosowaniem koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, prowadząc m.in. do znacznie szybszego postępu artropatii hemofilowej w porównaniu do stwierdzonej u pacjentów bez inhibitora, z podobną częstością krwawień do stawów [71, 72]. Nadto zaobserwowano znacznie gorszą jakość życia zależną od zdrowia u chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem w porównaniu do pacjentów z hemofilią niepowikłaną inhibitorem [73]. W opublikowanej niedawno analizie przyczyn zgonów wśród 7386 chorych na ciężką hemofilię A w USA obserwowanych przez 13 lat wykazano, że chorzy na hemofilię powikłaną inhibitorem częściej niż chorzy na hemofilię niepowikłaną inhibitorem umierają z powodu powikłań krwotocznych [74].

W przeciwieństwie do inhibitorów FVIII, z obecnością których nie wiąże się skłonności do reakcji alergicznych, inhibitory FIX w ponad 50% przypadków prowadzą do wystąpienia objawów uczuleniowych, które niekiedy objawiają się jako ciężka reakcja anafilaktyczna [75, 76]. Etiologia reakcji alergicznych w hemofilii B pozostaje niewyjaśniona; trzy najczęściej wymieniane hipotezy tłumaczące to zjawisko to: 1) mała masa cząsteczkowa FIX (55 000 kd), dzięki której FIX przechodzi do przestrzeni pozanaczyniowej, gdzie aktywuje komórki tuczne i wyzwała reakcję nadwrażliwości zależną od IgE; 2) aktywacja układu dopełniacza przez występujące przejściowo przeciwciała klasy IgG1; 3) powstawanie dużej ilości kompleksów immunologicznych u pacjentów leczonych substytucyjnie koncentratami FIX [56]. Ta ostatnia hipoteza opiera się na fakcie, że w prawidłowym osoczu stężenie FIX wynosi 5 $\mu\text{g/ml}$ i jest około 50-krotnie większe niż stężenie FVIII. Chorzy na hemofilię B leczeni substytucyjnie otrzymują zatem niedoborowy czynnik krzepnięcia w dużo większym stężeniu niż chorzy na hemofilię A. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że pojawienie się inhibitora oraz wystąpienie reakcji alergicznej nie jest zależne od typu koncentratu FIX (osoczopochodny vs rekombinowany) [56]. Ponieważ inhibitor FIX pojawia się

przede wszystkim u chorych, u których hemofilia B jest wywołana dużymi defektami genetycznymi, zaleca się, by jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania hemofilii B określić typ mutacji sprawczej w F9 i zaplanować odpowiednie postępowanie (p. niżej) [77].

W przypadku wystąpienia inhibitora w przebiegu umiarkowanej i łagodnej hemofilii A mogą pojawiać się samoistne wylewy krwi, których, zwłaszcza w łagodnej hemofilii, zazwyczaj się nie obserwuje. Dzieje się tak, gdy aktywność niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu chorego zmniejszy się do wartości <1 IU/dl, co zaobserwowano u 57% pacjentów w jednym z ostatnio opublikowanych badań [54, 78]. Taki drastyczny spadek aktywności FVIII wynika z krzyżowej reaktywności wytworzonego inhibitora wobec egzogenego FVIII (stosowanego w terapii substytucyjnej) i endogenego FVIII. Część autorów zwraca uwagę, że obraz kliniczny skazy krwotocznej u pacjentów z MHA powiklaną inhibitorem FVIII przypomina nabytą hemofilię A; np. w obydwu przypadkach nierzadko obserwuje się rozległe podskórne wynaczynienia krwi. Podkreśla się także zwiększoną chorobowość i śmiertelność pacjentów z MHA powiklaną inhibitorem w porównaniu do chorych na MHA, którzy nie wytworzyli inhibitora [67].

Diagnostyka laboratoryjna

Testem wykorzystywanym w badaniach przesiewowych w kierunku krążącego antykoagulantu, w tym inhibitorów FVIII i FIX, jest pomiar APTT mieszaniny równych objętości osocza badanego i osocza prawidłowego po 1 h inkubacji w temperaturze 37°C. Brak korekcji wydłużonego APTT badanego osocza w mieszaninie z osoczem prawidłowym przemawia za obecnością krążącego antykoagulantu [79–81]. W 2005 r. autorzy brytyjscy opracowali nowy test przesiewowy służący wykrywaniu inhibitorów u pacjentów z hemofilią A i B, w którym badane osocze jest mieszane ze stosowanym przez pacjenta koncentratem FVIII lub FIX w odpowiednim stężeniu; po inkubacji mieszaniny w temp. 37°C oznacza się aktywność niedoborowego czynnika krzepnięcia i porównuje uzyskany wynik z uzyskanym w układzie kontrolnym [82]. Czas inkubacji w przypadku oznaczania FVIII wynosi 1 h, zaś w przypadku FIX jedynie 10 min albowiem inhibitory FIX – w przeciwieństwie do inhibitorów FVIII – są niezależne od czasu [77]. W opinii autorów zaproponowany przez nich test skryningowy jest bardziej czuły wobec słabych (o małym mianie) inhibitorów FVIII i FIX niż test Bethesda (p. niżej) służący określaniu miana inhibitora [82]. Ponadto, wykonanie nowoopisanego testu skryningowego zajmuje dużo mniej czasu niż testu Bethesda.

Jak już wcześniej wspomniano, pomiaru miana inhibitora FVIII/FIX dokonuje się metodą Bethesda, w której osocze prawidłowe (źródło FVIII/FIX) jest inkubowane z osoczem badanym przez 2 h w temp. 37°C, po czym dokonuje się pomiaru resztkowej aktywności FVIII/FIX w mieszaninie [83]. Jedna jednostka Bethesda oznacza taką ilość przeciwciał, która zubożeni w podanych wyżej warunkach, 50% aktywności FVIII/FIX obecnego w mieszaninie. Ponieważ przy użyciu tej metody u części chorych wyniki są fałszywie dodatnie, od 1998 r. Międzynarodowe Towarzystwo Zakrze-

pów i Hemostazy (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*; ISTH) zaleca przeprowadzanie oznaczeń miana inhibitorów w modyfikacji Nijmegen, dzięki której unika się zmian pH w układzie testowym, odpowiedzialnych za zmniejszenie aktywności czynników krzepnięcia nie związane z obecnością inhibitora [84, 85].

Za istotny klinicznie uważa się inhibitor FVIII/FIX, którego obecność potwierdzono w dwóch oznaczeniach wykonanych w odstępie 1–4 tygodni i którego miano wynosi $\geq 0,6$ BU/ml [4]. Część inhibitorów ma tendencję do samoistnego zanikania z krwiobiegu; takie inhibitory nazywa się przejściowymi (*transient*). Zgodnie z definicją ISTH, przejściowy inhibitor to taki inhibitor FVIII/FIX, którego miano zmniejsza się do wartości $<0,6$ BU/ml w ciągu 6 miesięcy od daty pierwotnego wykrycia pomimo powtarzającej się ekspozycji na niedoborowy czynnik krzepnięcia [4].

Testy w kierunku inhibitora wykazują największą czułość, jeśli są przeprowadzane w momencie, kiedy aktywność niedoborowego czynnika krzepnięcia odpowiada wartości wyjściowej. Najlepiej zatem testy te wykonywać po upływie kilkudziesięciu godzin od ostatniego podania koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, tj. co najmniej 48 h w przypadku hemofilii A i co najmniej 72 h w przypadku hemofilii B [4, 77]. W ostatnim czasie opublikowano wyniki badań, które wskazują na możliwość przeprowadzenia badań w kierunku inhibitora w trakcie terapii substytucyjnej oraz w trakcie indukowania tolerancji immunologicznej (p. niżej) pod warunkiem zastosowania pewnych modyfikacji w teście Nijmegen-Bethesda, mianowicie wstępnego ogrzania badanego osocza w celu inaktywacji resztkowej aktywności FVIII/FIX [86–88]. Także u pacjentów z łagodną i umiarkowaną hemofilią A czułość testów w kierunku inhibitora FVIII można zwiększyć poprzez ogrzanie osocza w temp. 58°C przez 90 min. w celu zinaktywowania resztkowej aktywności FVIII [87, 89].

Zdaniem wielu badaczy, najczulszą metodą wykrywania inhibitorów jest oznaczanie stopnia odzyskania *in vivo* (*in vivo recovery*; IVR), okresu półtrwania ($T_{1/2}$) i klirensu FVIII/FIX po ich dożylnym wstrzyknięciu [77, 90]. Dokładniejszą charakterystykę parametrów farmakokinetycznych FVIII i FIX przedstawiono w pierwszej części wytycznych [2]. Oznaczenie $T_{1/2}$ ma szczególnie duże znaczenie w wykrywaniu inhibitorów u pacjentów otrzymujących przewlekle profilaktyczne wstrzyknięcia niedoborowego czynnika krzepnięcia krwi. W praktyce, jeśli pacjent z ciężką hemofilią A przyjmuje w ramach długoterminowej profilaktyki krwawień koncentrat FVIII w dawce 20–50 IU/kg co drugi dzień i w oznaczeniu wykonanym 48 h od ostatniego wstrzyknięcia koncentratu aktywność FVIII jest większa niż 1 IU/dl, można przyjąć, że $T_{1/2}$ FVIII u takiego pacjenta wynosi >7 h, co z bardzo dużym prawdopodobieństwem wyklucza obecność inhibitora FVIII [4, 77, 91, 92]. W przypadku hemofilii B nie można zastosować analogicznego sposobu badania, albowiem u pacjentów z hemofilią B otrzymujących w ramach terapii substytucyjnej osoczopochodne i rekombinowane koncentraty FIX obserwuje się bardzo duże wahania $T_{1/2}$ FIX (w przypadku pdFIX – zakres $T_{1/2}$ wynosi 29–43 h, a w przypadku rFIX – 18–24 h) [93].

Oprócz metod koagulacyjnych, do wykrywania przeciwciał przeciwko FVIII/FIX można także użyć metody

immunoenzymatyczne (ELISA). Należy jednak podkreślić, że w metodzie ELISA wykrywa się zarówno przeciwciała neutralizujące (inhibitory), jak i nieneutralizujące, których znaczenie kliniczne nie zostało dotąd wyjaśnione [94, 95].

Wytyczne rozpoznawania i monitorowania inhibitorów w hemofilii A i B

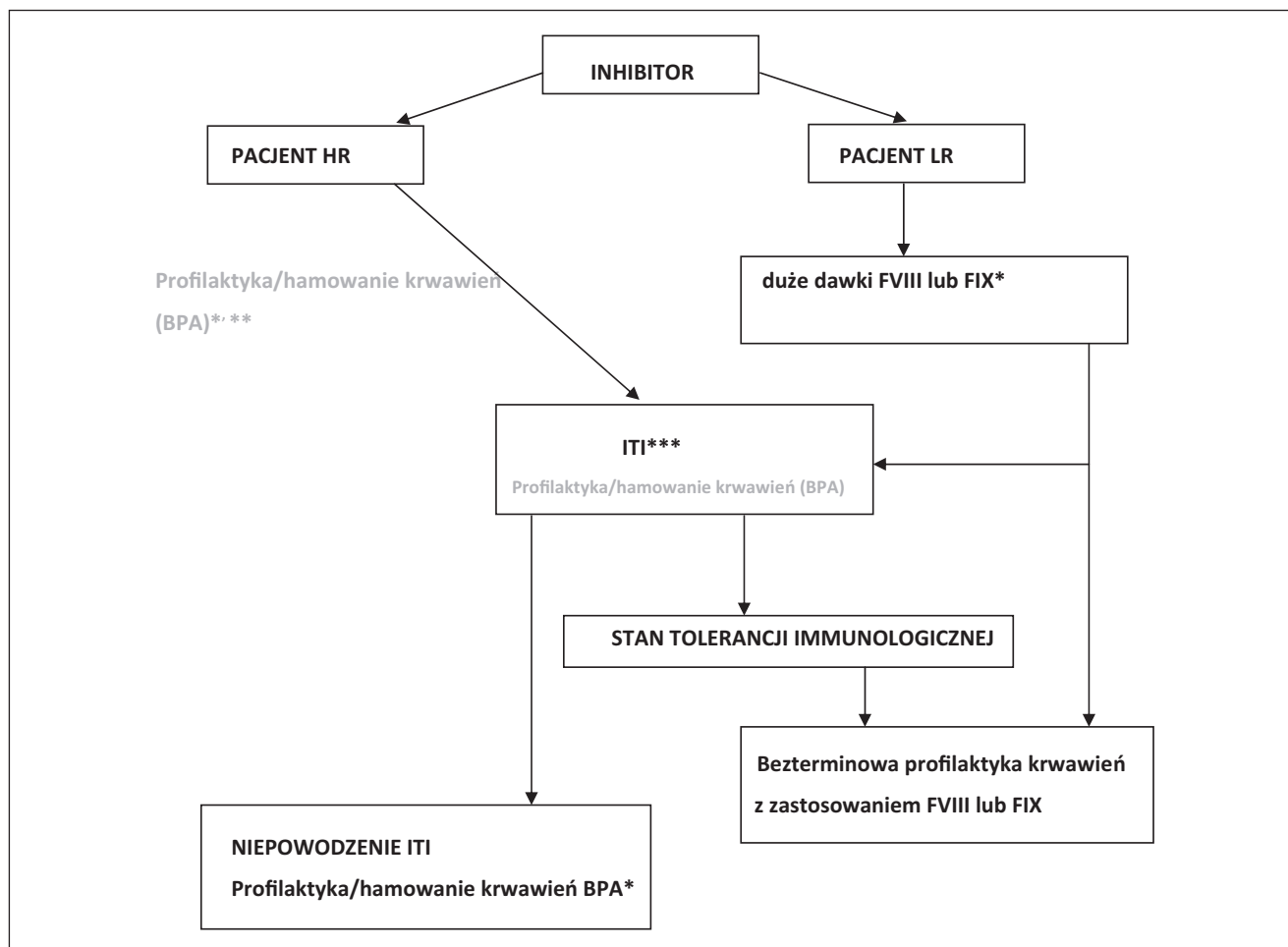
1. W miarę możliwości należy dążyć u każdego pacjenta z ciężką hemofilią A i B do określenia mutacji sprawczej odpowiednio w F8 lub F9, albowiem znajomość tej mutacji może mieć duże znaczenie we wstępnym określeniu stopnia zagrożenia wystąpieniem inhibitora FVIII lub FIX.
2. Badanie przesiewowe pod kątem obecności inhibitora w ciężkiej hemofilii A i B należy wykonywać po każdym 3 dniach ekspozycji na FVIII lub FIX lub co 3 miesiące (zależnie co nastąpi wcześniej) aż do osiągnięcia 20 dni ekspozycji na niedoborowy czynnik krzepnięcia. Między 20. a 150. dniem ekspozycji zaleca się powtarzanie badań w kierunku inhibitora FVIII lub FIX co 3–6 miesięcy. Następnie testy na inhibitor należy wykonywać: a) w przypadku hemofilii A – co 6–12 miesięcy oraz przed każdym zabiegiem chirurgicznym i w razie nieskuteczności leczenia substytucyjnego z zastosowaniem standardowych dawek koncentratu FVIII; b) w przypadku hemofilii B – przed każdym zabiegiem chirurgicznym i przy nieskuteczności leczenia substytucyjnego z zastosowaniem standardowych dawek koncentratu FIX.
3. Szczególnie istotne jest by pacjentów z ED<50 otrzymujących intensywną substytucję (≥5ED) koncentratu FVIII lub FIX (np. z powodu operacji chirurgicznej lub dużego krwawienia) bardzo wnikliwie monitorować pod kątem możliwego wystąpienia inhibitora.
4. Każdy chory na ciężką hemofilię B, pierwsze 20 wstrzyknięć koncentratu FIX powinien otrzymać w warunkach szpitalnych, tak by w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej możliwe było natychmiastowe wszczęcie postępowania przeciw-wstrząsowego.
5. W każdym przypadku wystąpienia reakcji alergicznej u chorego na hemofilię B po ekspozycji na koncentrat FIX powinno się jak najszybciej przeprowadzić test na obecność inhibitora FIX i zabronić dalszej ekspozycji na koncentraty FIX do czasu określenia przyczyny reakcji alergicznej.
6. U chorych na hemofilię A test na obecność inhibitora powinno się wykonać przed planowaną zmianą koncentratu FVIII oraz dwukrotnie w ciągu pierwszych 6 miesięcy po zmianie koncentratu FVIII.
7. W łagodnej i umiarkowanej hemofilii A badania przesiewowe pod kątem obecności inhibitora należy wykonywać po każdym intensywnym (≥5ED)

leczeniu substytucyjnym z zastosowaniem koncentratu FVIII oraz przynajmniej raz w roku, w którym pacjent otrzymał wstrzyknięcie koncentratu FVIII. Jeśli jednak u pacjenta z umiarkowaną lub łagodną hemofilią A stwierdzono mutację zwiększającą ryzyko wytworzenia inhibitora bądź wywiad rodzinny w kierunku inhibitora FVIII jest dodatni, to test na obecność inhibitora należy wykonywać po każdej ekspozycji na koncentrat FVIII.

8. Test na obecność inhibitora należy przeprowadzać w chwili, kiedy aktywność niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu pacjenta osiągnęła wartość wyjściową (*baseline*), czyli po okresie tzw. *wash-out*, który oznacza niestosowanie przez chorego na hemofilię A koncentratu FVIII przez co najmniej 48 h oraz nie stosowanie przez chorego na hemofilię B koncentratu FIX przez co najmniej 72 h.
9. Do skryningu inhibitorów w hemofilii A i B należy stosować metodę opartą o pomiar APTT mieszaniny równych objętości osocza badanego i osocza prawidłowego po 1 h inkubacji w temperaturze 37°C (tzw. test korekcji).
10. Do oznaczenia miana inhibitora FVIII i FIX należy stosować metodę Bethesda w modyfikacji Nijmegen.
11. U pacjentów otrzymujących przewlekłe profilaktyczne wstrzyknięcia niedoborowego czynnika krzepnięcia stwierdzenie skróconego czasu biologicznego półtrwania lub zmniejszonego stopnia odzyskania *in vivo* FVIII lub FIX powinno skłaniać do natychmiastowego oznaczenia miana inhibitora.
 - a. Jeśli pacjent z ciężką hemofilią A przyjmuje w ramach długoterminowej profilaktyki krwawień koncentrat FVIII w dawce 20–50 IU/kg co drugi dzień i w oznaczeniu wykonanym 48 h od ostatniego wstrzyknięcia koncentratu aktywność FVIII wynosi >1 IU/dl to można przyjąć, że T_{1/2} FVIII u takiego pacjenta wynosi >7 h, co z bardzo dużym prawdopodobieństwem wyklucza obecność inhibitora FVIII.
 - b. W przypadku hemofilii B nie można zastosować analogicznej zasady, albowiem u pacjentów z hemofilią B otrzymujących w ramach długoterminowej profilaktyki koncentraty FIX obserwuje się bardzo duże wahania T_{1/2} FIX.

Strategia leczenia

Leczenie hemofilii powikłanej inhibitorem ma dwa cele: nadrzędnym jest trwała eliminacja inhibitora, zaś doraźnym – hamowanie krwawień (Ryc. 1) [96]. Pierwszy cel udaje się osiągnąć u części chorych poprzez wytworzenie stanu



Ryc. 1 – Ogólna strategia postępowania w hemofilii powikłanej inhibitorem (szczegóły w tekście)

HR (*high responder*) – pacjent silnie odpowiadający na bodziec antygenowy; LR (*low responder*) – pacjent słabo odpowiadający na bodziec antygenowy; BPA (*by-passing agent*) – lek omijający; F (*factor*) VIII/IX – czynnik VIII/IX; ITI (*immune tolerance induction*) – indukowanie tolerancji immunologicznej

*) u pacjentów z hemofilią B powikłaną inhibitorem, u których po ekspozycji na FIX występują odczyny alergiczne, należy stosować rFVIIa, albowiem aPCC zawiera duże ilości FIX

**) u części pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem obserwuje się odpowiedź anamnestyczną po zastosowaniu aPCC, albowiem aPCC zawiera niewielkie ilości FVIII

***) ITI należy zawsze rozważyć u chorych na ciężką hemofilią A powikłaną inhibitorem o dużym, jak i małym mianie; w przypadku hemofilii B powikłanej inhibitorem, jak również w przypadku umiarkowanej i łagodnej hemofilii A powikłanej inhibitorem, decyzja o wdrożeniu ITI jest bardziej złożona i niekiedy lepiej odstąpić od ITI w tych przypadkach (p. tekst)

Fig. 1 – General management strategy in haemophilia complicated by inhibitor (details in text)

immunotolerancji wobec niedoborowego czynnika krzepnięcia przeciwko któremu organizm wytworzył alloprzeciwciała. Wybór sposobu postępowania do realizacji drugiego celu zależy od miana inhibitora, rodzaju odpowiedzi anamnestycznej i stopnia nasilenia krwawienia. Należy pamiętać, że nadrzędnym celem w leczeniu chorych na hemofilię – niezależnie od tego, czy hemofilia jest powikłana inhibitorem, czy nie – jest zapobieganie krwawieniom. Dlatego także u chorych przed rozpoczęciem i w trakcie procedury ITI może zająć konieczność wprowadzenia profilaktyki krwawień (p. niżej).

Immunotolerancja

W latach 70. zaobserwowano, że regularne wstrzyknięcia koncentratu czynnika VIII mogą doprowadzić do powstania tolerancji immunologicznej (*immune tolerance*; IT) wobec FVIII, stanu równoznacznego z eliminacją inhibitora z krwiobiegu [97]. Wśród postulowanych mechanizmów wywoływania IT wymienia się: hamowanie komórek B pamięci oraz indukcję anergii komórek T, przeciwciał anty-idiotypowych i komórek T supresorowych [98]. Najczę-

Tabela I – Wybrane, najczęściej cytowane w piśmiennictwie, protokoły wywoływania tolerancji immunologicznej u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem FVIII

Table I – Selected, mostly quoted in the literature immune tolerance induction protocols in patients with haemophilia A complicated by factor VIII inhibitor

Nazwa protokołu	Leki i dawkowanie*	Uwagi
Dużych dawek (Bonn) [99]	Koncentrat FVIII 100 – 150 IU/kg co 12 h do uzyskania spadku miana inhibitora <1 BU/ml, następnie 150 IU/kg/d aż do uzyskania stanu tolerancji immunologicznej. U pacjentów z częstymi krwawieniami – profilaktyczne wstrzyknięcia aPCC w dawce 50 U/kg co 12 h.	Bardzo wymagający dla pacjentów. Wysokie koszty.
Małych dawek (Van Creveld) [100]	Dawka neutralizująca: koncentrat FVIII 25–50 IU/kg co 12 h przez 1–2 tygodni. Dawka odczulająca: koncentrat FVIII 50–75 IU/kg/tydzień do uzyskania tolerancji immunologicznej.	Mniej wymagający dla pacjentów, mniejsze koszty, ale czas do uzyskania stanu IT może być dłuższy w porównaniu do protokołów wysokich dawek FVIII.
Dużych dawek + immunomodulacja (Malmö) [101]	W momencie wdrażania protokołu miano inhibitora musi wynosić <10 BU/ml; jeśli jest większe, należy przeprowadzić zabieg zewnątrzustrojowej adsorpcji; ciągły wlew dożylny koncentratu FVIII w dawce zapewniającej utrzymanie aktywności FVIII w osoczu >30 IU/dl do chwili spadku miana inhibitora poniżej progu wykrywalności, następnie koncentrat FVIII 60–90 IU/kg/tydzień + cyklofosfamid 12–15 mg/kg dożylnie przez dni 1–2 oraz cyklofosfamid 2–3 mg/kg doustnie przez dni 3–10 + IVIG 2,5–5,0 g/kg w dniu 1 i 0,4 g/kg/24 h w dniach 4–8	Szybka odpowiedź i stosunkowo nieduże koszty. Wymaga hospitalizacji. Obecnie praktycznie nie stosowany z powodu potencjalnej toksyczności cyklofosfamidu, zwłaszcza u dzieci.
IITI [109]	Wariant dużych dawek: koncentrat FVIII 200 IU/kg co 24 h. Wariant małych dawek: koncentrat FVIII 50 IU/kg 3x w tygodniu.	Jedynie protokoły poddane weryfikacji w badaniach randomizowanych. Podobna skuteczność, ale w wariacie dużych dawek pacjenci doznają mniej krwawień w trakcie IITI i szybciej uzyskują stan IT.
Rocino A et al. [102] Unuvar A et al. [103]	Koncentrat FVIII: 50–100 IU/kg co 24 h.	W porównaniu z protokołem Bonn mniejsza skuteczność, ale także mniejsze koszty.

* dokładny sposób postępowania opisano w tekście oraz w ramce Wytyczne wywoływania stanu tolerancji immunologicznej (ITI) w hemofilii A i B. IITI – *International Immune Tolerance Induction Study*; FVIII (*factor VIII*) – czynnik VIII; aPCC (*activated prothrombin complex concentrate*) – koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny; BU (*Bethesda units*) – jednostki Bethesda; IVIG (*intravenous immunoglobulins*) – dożylny immunoglobuliny.

ściej stosowane protokoły wywołania IT (*IT induction*; IITI) wobec FVIII przedstawiono w tabeli I [99–103]. Rozpiętość dawek FVIII jest bardzo duża – od 50 IU/kg 3 × w tygodniu do 300 IU/kg/24 h. Warto zwrócić uwagę, że w jednym protokole wykorzystuje się leki o działaniu immunomodulującym. Większość autorów uważa jednak, że ze względu na działania niepożądane leków immunosupresyjnych nie powinno się ich stosować przy pierwszej próbie wytworzenia IT. U pacjenta, który wyeliminował inhibitor, przeprowadza się badania farmakokinetyczne (*pharmacokinetic*; PK) FVIII [104]. Osiągnięcie w badaniach PK czasu biologicznego półtrwania FVIII >7 h i stopnia jego odzyskania *in vivo* (*recovery*) >66% wartości przewidywanej przy braku odpowiedzi anamnestycznej po kolejnych ekspozycjach na koncentrat FVIII potwierdza uzyskanie stanu IT [77, 104, 105]. Definicje częściowej odpowiedzi na IT oraz niepowodzenia IT przedstawiono poniżej w części Wytyczne wywoływania immunotolerancji.

Dane zawarte w międzynarodowych rejestrach IITI, jak również wyniki badań klinicznych pozwalają zidentyfikować korzystne i niekorzystne czynniki prognostyczne osiągnięcia stanu IT w hemofilii A (Tab. II) [77, 105–109]. Pacjenci z korzystnymi czynnikami prognostycznymi to tacy,

u których bezpośrednio przed włączeniem do programu IITI miano inhibitora jest mniejsze niż <10 BU/ml, maksymalne miano historyczne <200 BU/ml, maksymalne miano inhibitora w trakcie IITI <250 BU/ml, a od momentu wykrycia inhibitora do rozpoczęcia immunotolerancji upłynęło mniej niż 5 lat. Trzeba jednak nadmienić, że ostatnio grupa badaczy z USA wykazała, iż nie tyle jak najmniejsze miano inhibitora w chwili rozpoczynania IITI, lecz jak najszybsze wdrożenie programu IITI po wykryciu inhibitora zwiększa szansę wytworzenia IT wobec FVIII [110]. Badacze z Italii potwierdzili obecność związku między rodzajem mutacji sprawczej w F8 a szansą osiągnięcia stanu IT wobec FVIII [111, 112]. Pacjenci z ciężką hemofilią A spowodowaną tzw. mutacjami non-null (mutacje zmiany sensu, małe delecje, małe insercje) w genie F8, którzy wytworzyli inhibitor przeciwko FVIII, mieli około 6-krotnie większą szansę uzyskania stanu tolerancji immunologicznej w porównaniu do pacjentów, u których mutacjami sprawczymi w genie F8 były tzw. mutacje null (najgorzej rokowały duże delecje, nieco lepiej inwersja w intronie 22) [111].

Jak dotąd nie udało się ustalić wielkości optymalnej dawki FVIII w protokole IITI. W badaniu *International Immune*

Tabela II – Korzystne i niekorzystne czynniki prognostyczne osiągnięcia stanu immunotolerancji w hemofilii A (dokładniejszy opis w tekście)
Table II – Favorable and unfavorable prognostic factors of immune tolerance induction in haemophilia A (details in text)

Czynnik prognostyczny	Wpływ na ITI
Maksymalne historyczne miano inhibitora FVIII	Wzrost szansy uzyskania IT jeśli <200 BU/ml.
Miano inhibitora w chwili rozpoczęcia ITI	Wzrost szansy uzyskania IT jeśli <10 BU/ml (kwestionowane przez niektórych badaczy).
Maksymalne miano inhibitora w trakcie ITI	Wzrost szansy uzyskania IT jeśli <200–250 BU/ml. Prawdopodobnie najważniejszy wskaźnik powodzenia ITI.
Czas od wykrycia inhibitora do rozpoczęcia ITI	Wzrost szansy uzyskania IT jeśli <5 lat.
Wiek w chwili rozpoczęcia ITI	Wzrost szansy uzyskania IT jeśli <8 lat.
Dawka koncentratu FVIII w trakcie ITI	Pacjenci ze złymi czynnikami prognostycznymi uzyskania IT – prawdopodobnie lepsza większa dawka, tj. 100-200 IU/kg/d. Pacjenci z dobrymi czynnikami prognostycznymi uzyskania IT – takie same szanse powodzenia przy dawkowaniu 200 IU/kg/d i 50 IU/kg 3x w tygodniu, ale przy stosowaniu mniejszych dawek obserwuje się więcej krwawień i potrzeba więcej czasu do uzyskania stanu IT.
Przerwy w podawaniu koncentratu FVIII trakcie ITI	Jeśli >2 tygodni, to szanse na uzyskanie stanu IT zmniejszają się.
Rodzaj koncentratu FVIII	Brakuje dowodów na większą skuteczność określonego rodzaju koncentratów FVIII w ITI pierwszej linii. Po niepowodzeniu ITI pierwszej linii, w której stosowano rFVIII, zastosowanie w drugoliniowym ITI pdFVIII może zwiększyć szansę uzyskania stanu IT.

ITI (*immune tolerance induction*) – indukcja tolerancji immunologicznej; IT (*immune tolerance*) – tolerancja immunologiczna; FVIII (*factor VIII*) – czynnik VIII; rFVIII (*recombinant FVIII*) – rekombinowany FVIII; pdFVIII (*plasma derived FVIII*) – osoczo pochodny FVIII; IU (*international unit*) – jednostka międzynarodowa; BU (*Bethesda unit*) – jednostka Bethesda.

Tolerance Study (IITS) pacjenci otrzymujący koncentrat FVIII w dawce 200 IU/kg/dobę osiągnęli szybciej stan immunotolerancji w porównaniu do pacjentów otrzymujących koncentrat FVIII w dawce 50 IU/kg 3 razy w tygodniu [109]. Co ważne, pacjenci otrzymujący małe dawki FVIII doznawali statystycznie znamiennej więcej krwawień w trakcie ITI niż pacjenci otrzymujący duże dawki FVIII. Metaanaliza danych zgromadzonych w dwóch rejestrach ITI wykazała, że dawkowanie FVIII nie odgrywa kluczowej roli w osiągnięciu stanu IT u dobrze rokujących pacjentów (maksymalne miano historyczne <200 BU/ml i miano w momencie rozpoczęcia ITI <10 BU/ml) [108, 113, 114]. Z drugiej strony większość autorów uważa, że u pacjentów z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi uzyskania stanu IT (maksymalne miano historyczne >200 BU/ml, miano inhibitora bezpośrednio przed wdrożeniem ITI >10 BU/ml, czas od wykrycia inhibitora do rozpoczęcia ITI >5 lat) minimalna dawka dobową FVIII powinna wynosić 100–200 IU/kg [108, 115]. U pacjentów LR zwykle stosuje się z powodzeniem niskodawkowaną ITI np. 50 IU/kg co drugi dzień [116]. Warto nadmienić, że pacjenci, u których w trakcie ITI miano inhibitora wobec FVIII wzrasta >500 BU/ml, mają znikome szanse uzyskania stanu IT (co nie oznacza, że kontynuacja ITI jest u nich przeciwwskazana) [111].

Niektórzy klinicyści sugerują, że szanse uzyskania IT są większe, jeśli zamiast rekombinowanego FVIII stosuje się koncentrat FVIII zawierający czynnik von Willebranda [109, 117–120]. Jednak dwie metaanalizy nie potwierdziły tych obserwacji [113, 121].

Jak już wcześniej wspomniano, leki immunosupresyjne (cyklofosfamid, dożylnie immunoglobuliny) w skojarzeniu z zabiegami zewnątrzustrojowej immunoadsorcji są komponentami protokołu Malmö wywołania IT (Tab. I). Protokół Malmö nie jest szeroko stosowany, głównie ze względu na

potencjalną toksyczność cyklofosfamidu oraz brak powszechnego dostępu do zabiegów immunoadsorcji. Natomiast spośród leków immunosupresyjnych niekiedy w indukowaniu tolerancji immunologicznej wykorzystuje się rytuksymab, którego skuteczność została wykazana w prospektywnym badaniu (NCT00331006), a toksyczność jest na akceptowalnym poziomie [105, 122, 123].

Ponieważ inhibitor pojawia się zwykle już po kilku pierwszych ekspozycjach na FVIII, do programów indukujących IT włącza się najczęściej małe dzieci [124]. Wydaje się, że kilkuletnia zwłoka w podjęciu programu IT może wpłynąć niekorzystnie na szansę jego skuteczności. Innym argumentem przemawiającym za rozpoczęciem leczenia indukującego IT u dzieci jest znacznie mniejsze niż u dorosłych zużycie FVIII. Doświadczenia ostatnich 25 lat potwierdziły wysoką skuteczność różnych programów ITI w hemofilii A. U pacjentów z korzystnymi czynnikami rokowniczymi odsetek powodzeń sięga 70–90%. Największe wady wszystkich protokołów ITI to ich bardzo wysoki koszt oraz długi, niekiedy kilkuletni okres stosowania. Dużym wyzwaniem dla pacjenta i jego rodziny jest konieczność codziennego dożylnego wstrzykiwania leku przez kilkanaście lub nawet kilkadziesiąt miesięcy (w rejestrze IITR mediana czasu ITI w grupie pacjentów otrzymujących duże dawki FVIII wyniosła 14,2 miesiąca, a w grupie pacjentów otrzymujących małe dawki FVIII – 16,4 miesiąca) [109].

Immunotolerancję stosuje się znacznie rzadziej w hemofilii B niż w hemofilii A [125]. Po pierwsze, ekspozycja na FIX wywołuje u znacznej części pacjentów z hemofilią B powikłaną inhibitorem ciężkie objawy alergiczne, które wymuszają przerwanie immunotolerancji. Po drugie, immunotolerancja u chorych na hemofilię B często jest wiązana zespołem nerczycowym, który w części przypadków nie ustępuje samistnie i wymaga przewlekłego leczenia immunosupresyjnego

[126]. Dane z piśmiennictwa wskazują na znaczny, sięgający nawet 85%, odsetek niepowodzeń ITI w hemofilii B powikłanej inhibitorem FIX [70, 127]. Z dostępnych opisów wynika, że zakres dawek FIX stosowanych w ITI zawierał się w przedziale 43–200 IU/kg/dobę [108, 125, 127].

W rejestrach *North American Immune Tolerance Registry* (NAITR) i *International Registry for Factor IX Inhibitors* (IRFI) zgromadzono najwięcej informacji odnośnie ITI w hemofilii B [108, 128]. W NAITR u 5 spośród 16 (31%) pacjentów udało się wywołać stan tolerancji immunologicznej wobec FIX, stosując koncentrat FIX w dawce (mediana) 100 IU/kg/dobę (zakres 25–100 IU/kg/dobę) [108]. W grupie 10 pacjentów z objawami alergii wobec koncentratów FIX, aż 8 nie wytworzyło stanu IT, a u 3 rozwinął się zespół nerczycowy w trakcie ITI [108]. Jeszcze gorsze wyniki zebrano w rejestrze IRFI, albowiem jedynie 5 spośród 39 (13%) chorych poddanych ITI wytworzyło stan IT [128]. Dane literaturowe wskazują, że przebieg zespołu nerczycowego w takich przypadkach może być dramatyczny, z często towarzyszącym odczynem anafaktycznym i ogólnoustrojowymi objawami przypominającymi ciężką sepsę [125]. Co ciekawe, te dramatyczne objawy pojawiały się często dopiero w okresie 8.–9. miesiąca stosowania ITI. Na szczęście, odstawienie koncentratu FIX zwykle przynosiło poprawę, choć odpowiedź na kortykosteroidy była słaba. Badanie immunohistochemiczne tkanki nerki pobranej przyżyciowo u jednego chorego z hemofilią B, który rozwinął zespół nerczycowy w trakcie ITI nie wykazało obecności kompleksów immunologicznych zawierających FIX [126].

Wytyczne wywoływania stanu tolerancji immunologicznej (ITI) w hemofilii A i B

1. Wywoływanie immunotolerancji wobec FVIII i FIX nadzoruje ośrodek leczenia hemofilii, którego personel ma doświadczenie w leczeniu pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem.
2. U pacjentów z ciężką hemofilią A silnie odpowiadających na bodziec antygenowy (*high responders*; HR) – zarówno dzieci, jak i dorosłych – próba wywołania tolerancji immunologicznej powinna być podjęta jak najszybciej po wykryciu inhibitora i najlepiej przy mianie inhibitora <10 BU/ml. Ten ostatni warunek może być trudny do spełnienia i wówczas – zwłaszcza u pacjentów z często występującymi krwawieniami lub po krwawieniu zagrażającym życiu – rozpoczęcie ITI powinno nastąpić bez zbędnej zwłoki, tj. przy mianie inhibitora >10 BU/ml. Jeśli jednak zostanie podjęta decyzja o wstrzymaniu ITI aż do czasu zmniejszenia miana inhibitora <10 BU/ml, to do hamowania krwawień w tym okresie należy stosować rFVIIa, gdyż aPCC zawiera śladowe ilości FVIII, mogące wywoływać odpowiedź anamnesticzną.
3. Sugerowane dawkowanie koncentratu FVIII w wywoływaniu tolerancji immunologicznej u pacjentów HR, to:
 - a. 100 IU/kg/d, jeśli maksymalne historyczne miano inhibitora <200 BU/ml i aktualne miano inhibitora <10 BU/ml,

- b. 100 IU/kg/d lub 200 IU/kg/d, jeśli maksymalne historyczne miano inhibitora <200 BU/ml i aktualne miano inhibitora ≥ 10 BU/ml,
 - c. 200 IU/kg/d, jeśli maksymalne historyczne miano inhibitora >200 BU/ml lub jeśli w trakcie prowadzonego ITI miano inhibitora wzrosło >200 BU/ml.
4. U dzieci z ciężką hemofilią A i niskim mianem inhibitora, które słabo reagują na bodziec antygenowy (*low responders*; LR), należy podjąć próbę wywołania immunotolerancji jeśli inhibitor utrzymuje się >6 miesięcy, a skuteczność leczenia z zastosowaniem zwiększonych dawek koncentratu FVIII jest słaba.
 5. U dorosłych z ciężką hemofilią A i przetrwałym inhibitorem o małym mianie (*low responders*) należy rozważyć ITI, jeśli krwawienia nie poddają się leczeniu z użyciem zwiększonych dawek koncentratu FVIII i zachodzi konieczność stosowania koncentratów omijających inhibitor (*by-passing agents*; BPA).
 6. Sugerowane dawkowanie koncentratu FVIII w wywoływaniu tolerancji immunologicznej u pacjentów LR, to 50 IU/kg co drugi dzień. Jeśli jednak w trakcie ITI będą występować krwawienia i/lub miano inhibitora wzrosło >40 BU/ml, to należy zastosować dawkowanie stosowane w ITI u pacjentów HR (100 lub 200 IU/kg/d).
 7. Brakuje dowodów na większą skuteczność określonego rodzaju koncentratów FVIII w ITI. Najczęściej przy pierwszej próbie uzyskania immunotolerancji stosuje się ten sam koncentrat, który podawano w okresie wykrycia inhibitora.
 8. Monitorowanie efektów ITI polega na oznaczaniu miana inhibitora, które przeprowadza się najczęściej w odstępach 4-tygodniowych (w początkowej fazie bez okresu *wash-out*). Występujący w pierwszych tygodniach terapii wzrost miana inhibitora jest zjawiskiem typowym i nie świadczy o niepowodzeniu ITI.
 9. O skuteczności procesu wywoływania ITI świadczy sukcesywne zmniejszanie się miana inhibitora o $\geq 20\%$ w ciągu każdego półrocza licząc od najwyższego miana inhibitora zanotowanego w trakcie ITI oraz uzyskanie ujemnego wyniku w teście Bethesda w modyfikacji Nijmegen w próbce krwi pobranej bez okresu *wash-out*.
 10. Z chwilą uzyskania negatywnego wyniku testu w kierunku inhibitora w próbce krwi pobranej bez okresu *wash-out*, należy kontynuować ITI w niezmienionej formie i oznaczać co 4 tygodnie aktywność FVIII w próbce krwi pobranej 24 h po ostatnim wstrzyknięciu koncentratu FVIII oraz wyliczać tzw. odzysk *in vivo* (*in vivo recovery*; IVR).
 11. Z chwilą uzyskania mierzalnej aktywności FVIII (≥ 1 IU/dl) w próbce krwi pobranej 24 h po ostatnim wstrzyknięciu koncentratu FVIII należy oznaczyć miano inhibitora po okresie *wash-out* (przy aktywności FVIII <1 IU/dl). Jeśli wynik jest nadal dodatni ($\geq 0,6$ BU/ml), należy kontynuować ITI

w niezmienionej formie. Jeśli jednak miano inhibitora wynosi $<0,6$ BU/ml w dwukrotnych oznaczeniach (np. wykonanych w odstępie 4 tygodni), to u pacjentów z korzystnymi czynnikami rokowniczymi uzyskania IT można rozważyć redukcję intensywności ITI, ale w taki sposób, by nie występowały samoistne krwawienia, a aktywność FVIII w próbkach krwi pobieranych 24 h po ostatnim wstrzyknięciu koncentratu FVIII wynosiła ≥ 1 IU/dl.

a. Można np. zmniejszyć dawkę koncentratu FVIII do 50 IU/kg/d, a jeśli aktywność FVIII w próbce krwi pobranej 24 h po ostatnim wstrzyknięciu koncentratu FVIII wynosi wciąż >1 IU/dl, to można przejść na dawkowanie 50 IU/kg co drugi dzień.

U pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi uzyskania IT sugeruje się kontynuowanie ITI w niezmienionej dawce aż do uzyskaniu stanu IT.

12. Jeśli w trakcie stosowania koncentratu FVIII w dawce ≤ 50 IU/kg co drugi dzień minimalna aktywność FVIII (48 h po ostatnim podaniu koncentratu) w osoczu pacjenta wynosi ≥ 1 IU/dl, a okres półtrwania FVIII po okresie wash-out wynosi >7 h – można uznać, że u pacjenta wywołano tolerancję immunologiczną wobec FVIII.
13. Po uzyskaniu stanu tolerancji immunologicznej należy stosować bezterminową profilaktykę krwawień w taki sam sposób jak u pacjentów bez inhibitora objętych długoterminową profilaktyką krwawień [2]. Najczęściej koncentrat FVIII podaje się w dawce 25–50 IU/kg 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień.
 - a. Ponieważ opisuje się nawroty inhibitora u pacjentów, którzy wytworzyli stan IT, zaleca się kontrolowanie aktywności FVIII 48 h po podaniu koncentratu FVIII oraz przeprowadzanie testów na obecność inhibitora w odstępach 4-tygodniowych przez 6 miesięcy po uzyskaniu stanu IT i w odstępach dwumiesięcznych przez kolejne 6 miesięcy.
14. Jeśli w trakcie ITI w ciężkiej hemofilii A miano inhibitora nie zmniejsza się o co najmniej 20% w ciągu każdych 6 miesięcy, licząc od najwyższego miana inhibitora zanotowanego w trakcie ITI, to należy rozważyć następujące opcje terapeutyczne:
 - a. zwiększenie dawki koncentratu FVIII,
 - b. u pacjentów stosujących rekombinowany (lub oczyszczony za pomocą przeciwciał monoklonalnych) koncentrat FVIII – zamiana na koncentrat FVIII zawierający czynnik von Willebranda,
 - c. dołączenie do ITI leków immunomodulujących, np. rytuksymabu (najbardziej zalecany spośród leków immunomodulujących),
 - d. zastosowanie kombinacji powyższych trzech opcji,
 - e. zakończenie ITI.

15. Nie zaleca się stosowania leków immunosupresyjnych w pierwszej próbie wywołania stanu IT.
16. Osiągnięcie częściowej odpowiedzi w programie ITI u chorego na ciężką hemofilię A definiuje się jako zmianę profilu odpowiedzi anamnestycznej z silnej na słabą, co oznacza, że po ekspozycji na FVIII miano inhibitora jest zawsze <5 BU/ml, a krwawienia udaje się zatrzymać za pomocą dużych dawek koncentratu FVIII.
17. Niepowodzenie ITI w ciężkiej hemofilii A definiuje się jako nieuzyskanie stanu IT oraz nieuzyskanie częściowej odpowiedzi na ITI w ciągu maksimum 3–5 lat od wdrożenia programu ITI [129].
18. Istotą leczenia indukującego IT są regularne, codzienne wstrzyknięcia koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia, dlatego należy zadbać o dobry dostęp żylny. Jeżeli żyły obwodowe nie zapewniają takiego dostępu, należy założyć cewnik (zazwyczaj port) do żył centralnych, pamiętając jednak o możliwych powikłaniach, z których najczęstsze to zakażenie i zakrzepica w miejscu założonego cewnika dożylnego.
19. W celu zapobiegania krwawieniom przed i w trakcie ITI u chorych na ciężką hemofilię A należy rozważyć profilaktyczne wstrzyknięcia aPCC i/lub rFVIIa (p. niżej).
20. Ponieważ u pacjentów z umiarkowaną i łagodną hemofilią A powikłaną inhibitorem FVIII szansa na uzyskanie stanu IT jest mniejsza niż u pacjentów z ciężką hemofilią A, zaleca się raczej stosowanie leków omijających inhibitor niż wdrażanie programu ITI, w trakcie którego może dojść do zmniejszenia wyjściowej aktywności FVIII w osoczu chorego. Jeśli jednak podejmie się decyzję o zastosowaniu ITI, to należy rozważyć dołączenie leków immunosupresyjnych (np. rytuksymabu), tak jak w nabytej hemofilii A [6].
21. Dane z piśmiennictwa nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych zaleceń wywoływania stanu IT u chorych na hemofilię B. Szansa na uzyskanie stanu IT w hemofilii B jest znacznie mniejsza niż w hemofilii A, a ryzyko poważnych odczynów alergicznych po ekspozycji na FIX duże. Jeśli podejmuje się próbę wywołania IT u pacjenta z dodatnim wywiadem odczynów alergicznych po ekspozycji na FIX, to co 1–2 tygodnie należy sprawdzać zawartość białka w moczu z powodu dużego ryzyka wystąpienia zespołu nerczycowego. Według najnowszych danych połączenie ITI z lekami immunosupresyjnymi (rytuksymab, dożylnie immunoglobuliny, deksametazon, mykofenolan mofetilu) zwiększa szansę uzyskania tolerancji immunologicznej w przypadku hemofilii B powikłanej reakcjami alergicznymi po ekspozycji na koncentrat FIX. U pacjentów z hemofilią B, u których nie występują odczyny alergiczne po ekspozycji na koncentrat FIX, szansa na niepowikłany przebieg programu ITI jest prawdopodobnie większa.

Leczenie pacjentów z aktywnym krwawieniem oraz długoterminowa profilaktyka krwawień

W zależności od sytuacji klinicznej, w profilaktyce i leczeniu krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem FVIII stosuje się: koncentraty ludzkiego FVIII w zwiększonych dawkach, koncentraty aktywowanych czynników zespołu protrombiny (*activated prothrombin complex concentrate*; aPCC) i rekombinowany aktywowany czynnik VII (rFVIIa), a lekiem wspomagającym jest antyfibrynolityk – kwas traneksamowy (Tab. III i IV). W chwili pracy nad tym manuskrypcem jedynym dostępnym w lecznictwie aPCC jest FEIBA (*Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity*) (Shire, poprzednio Baxter i Baxalta), zaś jedynym dostępnym rFVIIa jest NovoSeven (Novo Nordisk).

Koncentraty aPCC i rFVIIa indukują generację trombiny w osoczu chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem, zapewniając hemostazę pomimo obecności inhibitora FVIII lub FIX, dlatego są nazywane koncentratami omijającymi inhibitor (*by-passing agents*; BPA) [3, 130]. W wielu badaniach wykazano ich dużą skuteczność w leczeniu ostrych krwawień oraz w profilaktyce okołoperacyjnej, a ostatnio także w długoterminowej profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem [131–138]. Trzeba jednak podkreślić, że aPCC i rFVIIa nie są lekami wykazującymi taką samą skuteczność u każdego chorego [139]. W badaniu

FENOC, >30% pacjentów wskazywało, że jeden lek (rFVIIa albo aPCC) jest w ich przypadku skuteczniejszy niż drugi [140]. „Terapia omijająca” musi być zatem indywidualizowana. Największą wadą koncentratów omijających inhibitor jest brak możliwości laboratoryjnego monitorowania ich skuteczności [77, 141]. Być może uda się wykorzystać w tym celu globalne testy hemostazy, takie jak tromboelastometria, pomiar generacji trombiny oraz analiza krzywej przebiegu APTT [142–146]. Czas stosowania BPA w różnych rodzajach krwawień jest analogiczny do czasu stosowania koncentratów FVIII i FIX w tych samych rodzajach krwawień u pacjentów z hemofilią bez inhibitora [2]. Valentino i wsp. [147] wskazali na konieczność stosowania leczniczych dawek rFVIIa lub aPCC przez co najmniej miesiąc u chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem o wysokim mianie po epizodzie krwawienia wewnątrzczaszkowego. Autorzy ci zalecają ponadto w takim przypadku wtórną profilaktykę z zastosowaniem jednego z BPA przez co najmniej 6 miesięcy, podkreślając, że właśnie chorzy na hemofilię powikłaną inhibitorem są szczególnie narażeni na nawroty krwawień śródczaszkowych.

U pacjentów słabo odpowiadających na monoterapię rFVIIa i aPCC można zastosować tzw. terapię sekwencyjną, polegającą na naprzemiennym podawaniu rFVIIa i aPCC lub nawet równoczesowe wstrzyknięcie rFVIIa i aPCC [148–150]. Trzeba jednak podkreślić, że stosowanie obu leków omijających w tym samym czasie lub w małych odstępach czaso-

Tabela III – Leki hemostatyczne stosowane w leczeniu chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem
Table III – Haemostatic agents used in management of haemophilia patients with inhibitors

Lek	Najczęściej stosowane dawkowanie / uwagi
Koncentrat czynnika VIII	Duże dawki, np. 50–100 IU/kg co 6–8 h lub w ciągłym wlewie dożylnym pod kontrolą aktywności FVIII w osoczu chorego.
Desmopresyna	0,3–0,4 mg/kg (w 100 ml 0,9% NaCl) we wlewie dożylnym trwającym min. 30 min. co 12–24 h pod kontrolą aktywności FVIII w osoczu chorego. Może okazać się skuteczna w łagodnej hemofilii A powikłanej inhibitorem, ale zawsze nieskuteczna w hemofilii ciężkiej. Rzadko stosowana opcja.
aPCC (FEIBA, Shire)	50–100 U/kg dożylnie co 8–12 h. Zalecana maksymalna dawka dobową 200 U/kg.
rFVIIa (Novo Nordisk)	90–120 µg/kg dożylnie co 2–4 h. Pojedyncza dawka 270 mg/kg dożylnie w hamowaniu krwawień do stawów. Maksymalna dawka dobową nie jest zdefiniowana.
Terapia sekwencyjna: rFVIIa + aPCC	Np. rFVIIa 90 µg/kg, po 6h aPCC 70 U/kg, po 6h rFVIIa 90 µg/kg, po 6h aPCC 70 U/kg itd. Nieograniczona liczba wariantów, zarówno w odniesieniu do dawek jak i odstępów między kolejnymi podaniami BPA. Uwaga! Zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych (opisano zawał serca, rozlane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, udar niedokrwienny mózgu). Leczenie ratunkowe. Najlepiej by było stosowane przez lekarza z dużym doświadczeniem w leczeniu pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem.
Kwas traneksamowy	15 mg/kg doustnie lub dożylnie co 8 h (dawka dobową wynosi zazwyczaj 3×1,0g u dorosłych i 4×0,5g u dzieci). Lek wspomagający. Przeciwwskazany przy krwawieniu z dróg moczowych oraz w przypadku ostrego epizodu zakrzepowo-zatorowego.
Inne:	
Transfuzja koncentratu płytek krwi	Eksperymentalne postępowanie. Mało danych klinicznych. Płytki dostarczają ujemnie naładowanych fosfolipidów, na których dochodzi do reakcji krzepnięcia z udziałem rFVIIa lub składowych aPCC.
rFVIIa lub aPCC + koncentrat FVIII	Eksperymentalne postępowanie. Mało danych klinicznych. Mechanizm synergistycznego działania BPA i FVIII nieznan.
Równoczesne stosowanie rFVIIa i aPCC	Leczenie ostatniego ratunku. Zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Mało danych klinicznych.

Tabela IV – Porównanie rFVIIa i aPCC
Table IV – Comparison of rFVIIa and aPCC

Parametr	rFVIIa	aPCC
Składniki	rFVIIa	FII/FIIa, FVII/FVIIa, FIX/FIXa, FX/FXa, PC, PS, TFPI
Mechanizm działania	Aktywuje czynnik X na zaktywowanych płytkach krwi. Mniejsze znaczenie ma oddziaływanie rFVIIa z TF.	Główną rolę odgrywa kompleks FII i FXa, który inicjuje i podtrzymuje krzepnięcie na zaaktywowanych płytkach krwi (początkowo także na komórkach ekspozujących TF). Jednak do pełnego działania niezbędne są pozostałe składniki aPCC.
Szacunkowy okres półtrwania	2-3 h	8-12 h
Dawkowanie	90-120 µg/kg co 2-3 h (lub w przypadku krwawień do stawów 270 µg/kg x1)	50-100 U/kg co 8-12h
Skuteczność w hamowaniu krwawień	Około 80%	Około 80%
Objętość wstrzykiwanego roztworu (np. masa ciała 50 kg)	5mg = 5ml	4000 U ≈ 90 ml
Uwagi na temat długoterminowej profilaktyki		
Dawkowanie	90 lub 270 µg/kg co 24h	85 U/kg 3 x w tyg. lub co 48h
Skuteczność w randomizowanych badaniach klinicznych	45-59% zmniejszenie liczby krwawień w porównaniu do pacjentów otrzymujących rFVIIa według zasady „na żądanie”	62-72,5% zmniejszenie liczby krwawień w porównaniu do pacjentów otrzymujących aPCC według zasady „na żądanie”
rFVIIa (recombinant activated factor VII) – rekombinowany aktywny czynnik VII; aPCC (activated prothrombin complex concentrate) – koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny; PC (protein C) – białko C; PS (protein S) – białko S; TFPI (tissue factor pathway inhibitor) – inhibitor szlaku zależnego od czynnika tkankowego; TF (tissue factor) – czynnik tkankowy; U (unit) – jednostka; F (factor) – czynnik.		

wych zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowozatorowych i dlatego powinno być traktowane jako terapia ratunkowa [151]. W testach *in vitro* wykazano synergistyczne działanie koncentratu FVIII i aPCC oraz FVIII i rFVIIa, ale w piśmiennictwie znaleźć można jedynie pojedyncze opisy klinicznego zastosowania takich kombinacji [147, 152, 153]. Część ekspertów wskazuje na konieczność monitorowania parametrów uogólnionej aktywacji krzepnięcia, takich jak D-dimer, kompleks trombina-antytrombina czy fragment 1+2 protrombiny w trakcie stosowania terapii sekwencyjnej lub równoczesnego podawania BPA i koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia. Należy jednak pamiętać, że nie zdefiniowano takich wartości progowych stężeń tych markerów, których przekroczenie wiązałoby się z koniecznością odstawienia BPA. Warto nadmienić, że Teitel i wsp. [154] oraz Valentino i wsp. [147] sugerują rozważenie transfuzji koncentratu krwinek płytkowych u chorych na hemofilię powiklaną inhibitorem, u których stosowanie BPA nie pozwala zahamować krwawienia. Korzystny efekt przetoczonych płytek krwi ma wynikać z dostarczenia przez nie ujemnie naładowanych fosfolipidów, na których toczą się reakcje krzepnięcia z udziałem BPA [155]. W eksperymentach *in vitro* faktycznie potwierdzono, że dodanie płytek krwi zwiększa generację trombiny, ale należy podkreślić, że brakuje danych klinicznych na temat skuteczności i bezpieczeństwa takiej formy terapii [147, 156].

Wspomniany wcześniej kwas traneksamowy może zwiększyć skuteczność rFVIIa, zwłaszcza w hamowaniu krwawień śluzówkowych. Najczęściej kwas traneksamowy stosuje się w dawce 1,0 g co 8 h u dorosłych oraz 20 mg/kg mc co 6-8 h u dzieci (można podawać doustnie i dożylnie). Przez wiele lat uważano, że łączenie aPCC z kwasem traneksamowym może zwiększać ryzyko powikłań zakrzepowozatorowych, ale ostatnio opublikowane dane kliniczne wska-

zują, że takie połączenie jest bezpieczne i może podnieść skuteczność hemostatyczną aPCC, zwłaszcza w przypadku krwawień śluzówkowych [157, 158].

Według danych piśmiennictwa desmopresyna (często w skojarzeniu z lekiem wspomagającym – kwasem traneksamowym) jest skuteczna w hamowaniu krwawień u części chorych na łagodną hemofilię A powiklaną inhibitorem, ale nigdy u pacjentów z hemofilią ciężką [77]. Od 2016 roku jest dostępny w lecznictwie koncentrat rekombinowanego wieprzowego FVIII, ale wskazaniem do jego zastosowania jest póki co wyłącznie nabyta hemofilia A [159]. Przeciwciała przeciwko FVIII mogą zostać usunięte dość szybko z krwiobiegu za pomocą zewnątrzustrojowej adsorpcji na kolumnach opłaszczonych białkiem A gronkowca (Therasorb®), które selektywnie wiąże fragment Fc ludzkich IgG lub metodą plazmaferezy [160, 161]. Pierwsza metoda nie jest w chwili obecnej dostępna w Polsce. Jeśli chodzi o plazmaferezę, to wymiana 40 ml osocza/kg (około 3 l u dorosłej osoby) pozwala wyeliminować około 50% całkowitej ilości przeciwciał. Jednak efekt plazmaferezy (podobnie jak zewnątrzustrojowej adsorpcji) jest krótkotrwały, a sam zabieg przeprowadza się jedynie w wysokospecjalistycznych ośrodkach.

U pacjentów silnie odpowiadających na antygen z aktualnie małym mianem inhibitora można zastosować z powodzeniem koncentrat niedoborowego czynnika krzepnięcia przez okres 5-7 dni, tj. do chwili ponownego zwiększenia miana inhibitora w osoczu w następstwie odpowiedzi anamnestycznej. Postępowanie takie jest jednak usprawiedliwione wyłącznie w przypadku najcięższych krwawień. Strategia ta wynika z założenia, że koncentraty FVIII/FIX, podawane w odpowiednich dawkach u pacjentów z małym mianem inhibitora, skuteczniej hamują krwawienia niż leki omijające. Jednak przez kilka-kilkanaście miesięcy po ekspozycji na

FVIII/FIX pacjenci HR wytwarzają duże ilości przeciwciał, które uniemożliwiają ponowne zastosowanie koncentratów niedoborowego czynnika krzepnięcia. Dlatego w przypadku krwawień o mniejszym nasileniu zaleca się w tej grupie chorych stosowanie koncentratów omijających inhibitor, które nie wywołują odpowiedzi anamnesticznej [1].

W hemofilii B powikłanej inhibitorem należy unikać koncentratów FIX, jeśli po ich wstrzyknięciu występują silne odczyny uczuleniowe. W takiej sytuacji leczeniem z wyboru jest rFVIIa, gdyż aPCC zawiera czynnik IX. Mniejszym reakcjom alergicznym można zapobiegać poprzez premedykację lekami antyhistaminowymi i kortykosteroidami [70].

Jak już wcześniej wspomniano, w trzech prospektywnych badaniach opublikowanych w ostatniej dekadzie wykazano, że długoterminowa profilaktyka z zastosowaniem BPA zmniejsza częstość krwawień do stawów oraz wszystkich krwawień o około 50–70% w porównaniu do podawania BPA według zasady „na żądanie” [136–138]. Długoterminową profilaktykę krwawień u pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem należy rozważyć w następujących sytuacjach klinicznych: a) przed rozpoczęciem ITI; b) w trakcie ITI; c) w przypadku niepowodzenia ITI [162]. Przed rozpoczęciem ITI częściej sięga się po rFVIIa albowiem lek ten nie zawiera FVIII i FIX, dzięki czemu po ekspozycji na rFVIIa nie obserwuje się odpowiedzi anamnesticznej. W pozostałych sytuacjach częściej sięga się po aPCC, który wstrzykuje się 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień, a nie codziennie, tak jak rFVIIa (Tab. III).

Wytyczne leczenie pacjentów z aktywnym krwawieniem oraz długoterminowej profilaktyki krwawień w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem

1. Leczenie pacjentów z aktywnym krwawieniem i długoterminową profilaktykę krwawień w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem nadzoruje ośrodek leczenia hemofilii, którego personel ma doświadczenie w opiece nad chorymi na hemofilię powikłaną inhibitorem.
2. Wybór sposobu postępowania w przypadku aktywnego krwawienia zależy od stopnia nasilenia krwawienia, maksymalnego historycznego i aktualnego miana inhibitora oraz wiedzy o skuteczności różnych form terapii hemostatycznej stosowanych u danego pacjenta w przeszłości. Zawsze obowiązuje zasada, że lek hemostatyczny należy podać jak najszybciej od początku epizodu krwawienia, najlepiej w ciągu 2 h.
3. Pacjenci z hemofilią powikłaną inhibitorem powinni być objęci leczeniem domowym podobnie do chorych na hemofilię niepowikłaną inhibitorem [2].
4. Duże dawki koncentratu FVIII lub FIX należy rozważyć u pacjentów LR, ale także u pacjentów HR z aktualnie małym mianem inhibitora w przypadku dużych i zagrażających życiu krwawień. Leczenie powinno być monitorowane oznaczeniami aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu chorego, przynajmniej raz na dobę. Z powodu

odpowiedzi anamnesticznej, u pacjentów HR miano inhibitora wzrośnie po około 5 dniach terapii substytucyjnej; wówczas należy włączyć lek omijający inhibitor.

5. Koncentraty omijające inhibitor (aPCC w dawce 50–100 U/kg co 6-8-12 h; rFVIIa w dawce 90–120 µg/kg co 2–3 h albo – w przypadku krwawień do stawów – w jednorazowej dawce 270 µg/kg) są zalecane w leczeniu krwawień u pacjentów z inhibitorem o aktualnie wysokim mianie niezależnie od stopnia nasilenia krwawienia, a także w przypadku aktualnie małego miana inhibitora u pacjentów HR, jeśli krwawienie nie jest duże i nie zagraża życiu chorego (aPCC stosuje się w takiej sytuacji u tych pacjentów, u których nie obserwowano odpowiedzi anamnesticznej po ekspozycji na zawarty w aPCC czynnik VIII bądź IX; w przeciwnym razie stosuje się rFVIIa, który nie zawiera FVIII i FIX i dlatego nigdy nie powoduje odpowiedzi anamnesticznej).
6. Rekombinowany FVIIa jest preferowany u pacjentów oczekujących na zmniejszenie miana inhibitora do wartości <10 BU/ml przed rozpoczęciem ITI. aPCC zawiera FVIII i FIX i dlatego może wywołać odpowiedź anamnesticzną prowadzącą do wzrostu miana inhibitora i dalszego odwleknięcia rozpoczęcia ITI. Jeśli jednak odpowiedź na rFVIIa jest niewystarczająca, należy zastosować aPCC.
7. Rekombinowany FVIIa jest lekiem z wyboru u chorych na hemofilię B obciążonych w wywiadzie poważnymi odczynami uczuleniowymi po wstrzyknięciu koncentratu FIX.
8. Antyfibrynolityki (kwas traneksamowy) podawane systemowo można bezpiecznie stosować w terapii skojarzonej z rFVIIa. Antyfibrynolityki są szczególnie pomocne w leczeniu pacjentów z krwawieniami śluzówkowymi.
9. Antyfibrynolityki (kwas traneksamowy) podawane systemowo można bezpiecznie stosować w terapii skojarzonej z aPCC pod warunkiem nie przekraczania dobowej dawki aPCC 200 U/kg. Antyfibrynolityki są szczególnie pomocne w leczeniu pacjentów z krwawieniami śluzówkowymi.
10. Większe dawki rFVIIa (>120 µg/kg) i krótsze przerwy pomiędzy kolejnymi iniekcjami tego leku (<2 h) należy rozważyć u najmniejszych dzieci oraz w przypadku niepowodzenia po zastosowaniu dawek standardowych.
11. Przyjmuje się, że maksymalna dawka dobową aPCC nie powinna być większa niż 200 U/kg. Jednak w przypadku krwawień zagrażających życiu lub nieskuteczności dawek standardowych, można rozważyć zwiększenie dawki dobowej >200 U/kg.
12. Terapia sekwencyjna, polegająca na naprzemiennym stosowaniu rFVIIa i aPCC w różnych dawkach i w różnych odstępach czasowych, powinna być rozważana jedynie w przypadku najcięższych krwawień, których opanowanie z użyciem jednego leku omijającego jest niemożliwe.
13. W przypadku braku skuteczności leków omijających inhibitor u pacjenta z hemofilią powikłaną

inhibitorem o wysokim mianie można zastosować plazmaferezę lub zewnątrzustrojową adsorpcję w celu zmniejszenia miana inhibitora do takiej wartości, przy której skuteczne będzie leczenie substytucyjne z zastosowaniem koncentratów FVIII lub FIX.

14. Pacjenci z umiarkowaną i łagodną hemofilią A spowodowaną mutacjami w F8 zwiększającymi ryzyko wytworzenia inhibitora FVIII lub pochodzący z rodzin z pozytywnym wywiadem inhibitora FVIII, w przypadku wystąpienia krwawienia powinni otrzymywać DDAVP i unikać ekspozycji na koncentraty FVIII.
15. U pacjentów z łagodną hemofilią A powikłaną inhibitorem FVIII należy przeprowadzić test z DDAVP (oznaczenie aktywności FVIII bezpośrednio i 4 h po podaniu DDAVP) i w przypadku stwierdzenia dobrej odpowiedzi na desmopresynę należy ją traktować jako lek z wyboru w hamowaniu krwawień w tej grupie chorych. DDAVP często łączy się z kwasem traneksamowym.
16. Epizody krwawień w trakcie ITI opanowuje się za pomocą leków omijających inhibitor, stosowanych w standardowych dawkach.
17. U pacjentów otrzymujących w ramach ITI koncentrat FVIII w dawce dobowej <200 IU/kg i doznających krwawień, zwiększenie dawki koncentratu FVIII do 200 IU/kg/d może spowodować zmniejszenie nasilenia krwawień.
18. U pacjentów otrzymujących w ramach ITI koncentrat FVIII w dawce dobowej 200 IU/kg i doznających krwawień należy rozważyć profilaktykę z zastosowaniem leku omijającego. Największe doświadczenie zebrano u pacjentów objętych ITI wg protokołu Bonn, w którym stosuje się profilaktykę krwawień za pomocą aPCC (Tab. I).
19. Profilaktykę z zastosowaniem BPA u pacjenta podawanego ITI należy ograniczać z chwilą pojawienia się mierzalnej aktywności FVIII w osoczu i odstawić, gdy miano inhibitora spadnie poniżej progu wykrywalności.
20. Długoterminową profilaktykę krwawień z zastosowaniem BPA należy także rozważyć w przypadku niepowodzenia ITI, a więc u pacjentów z przetrwałym inhibitorem. Więcej danych klinicznych w tym zakresie zebrano z aPCC, który w długoterminowej profilaktyce podaje się w dawce około 70–100 U/kg 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień. Schemat dawkowania (wielkość dawki i częstotliwość wstrzyknięć) można modyfikować w zależności od osiągniętego efektu klinicznego. Doświadczenie z rFVIIa w długoterminowej profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem jest mniejsze niż z aPCC; sugerowane dawkowanie rFVIIa w omawianym wskazaniu, to 90 lub 270 µg/kg/d.

Zabiegi chirurgiczne w hemofili powikłanej inhibitorem

Zabiegi chirurgiczne u pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem są obarczone dużym ryzykiem krwawień [163, 164]. Dlatego decyzję o przeprowadzeniu elektywnego zabiegu chirurgicznego w tej grupie pacjentów powinien podejmować hematolog doświadczony w leczeniu chorych na wrodzone skazy krwotoczne, a opiekę nad pacjentem w okresie okołoperacyjnym powinien sprawować zespół lekarsko-pielęgniarski z ośrodka leczenia chorych na hemofilię lub z ośrodka chirurgicznego, który pozostaje w stałym kontakcie z ośrodkiem leczenia chorych na hemofilię. Choć nie ma wystandaryzowanych testów laboratoryjnych do monitorowania skuteczności BPA, to jednak lepiej, by w okresie okołoperacyjnym lekarz prowadzący mógł skorzystać w razie potrzeby z takich testów globalnie oceniających hemostazę jak tromboelastometria i test generacji trombiny, albowiem testy te mogą okazać się pomocne w wyborze najbardziej właściwej formy terapii hemostatycznej. Należy podkreślić, że w przypadku bardzo dużego zagrożenia wystąpienia powikłań krwotocznych bądź obawy o brak skuteczności leków omijających, decyzja o rezygnacji z przeprowadzenia elektywnej operacji chirurgicznej może leżeć w najlepszym interesie pacjenta z hemofilią powikłaną inhibitorem. W najbliższej przyszłości rozpocznie się badanie kliniczne nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania rekombinowanego wieprzowego FVIII (*recombinant porcine FVIII*; rpFVIII) u chorych na wrodzoną hemofilię A powikłaną inhibitorem poddawanych operacjom chirurgicznym. Potencjalną przewagą rpFVIII nad BPA jest możliwość laboratoryjnego monitorowania skuteczności terapii prostym oznaczaniem aktywności FVIII w osoczu pacjenta.

Ogólne zasady postępowania w operacjach chirurgicznych u pacjentów z wrodzoną hemofilią powikłaną inhibitorem nie różnią się od tych obowiązujących dla chorych na hemofilię niepowikłaną inhibitorem, przedstawionych w odrębnej publikacji [2]. Rycina 2 zawiera algorytm stosowania leków hemostatycznych u chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem poddawanych operacjom chirurgicznym.

Wytyczne postępowania u pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem poddawanych operacjom chirurgicznym

1. Planowe zabiegi operacyjne u chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem powinny być przeprowadzone w ścisłej współpracy z ośrodkami leczenia chorych na hemofilię, w których jest zapewniony dostęp do obydwu BPA, tj. rFVIIa i aPCC i do odpowiedniej bazy laboratoryjnej.
2. W uzasadnionych przypadkach decyzja o rezygnacji z przeprowadzenia elektywnej operacji

chirurgicznej może leżeć w najlepszym interesie pacjenta z hemofilią powikłaną inhibitorem. Decyzję taką musi podjąć doświadczony hematolog specjalizujący się w dziedzinie wrodzonych skaz krwotocznych.

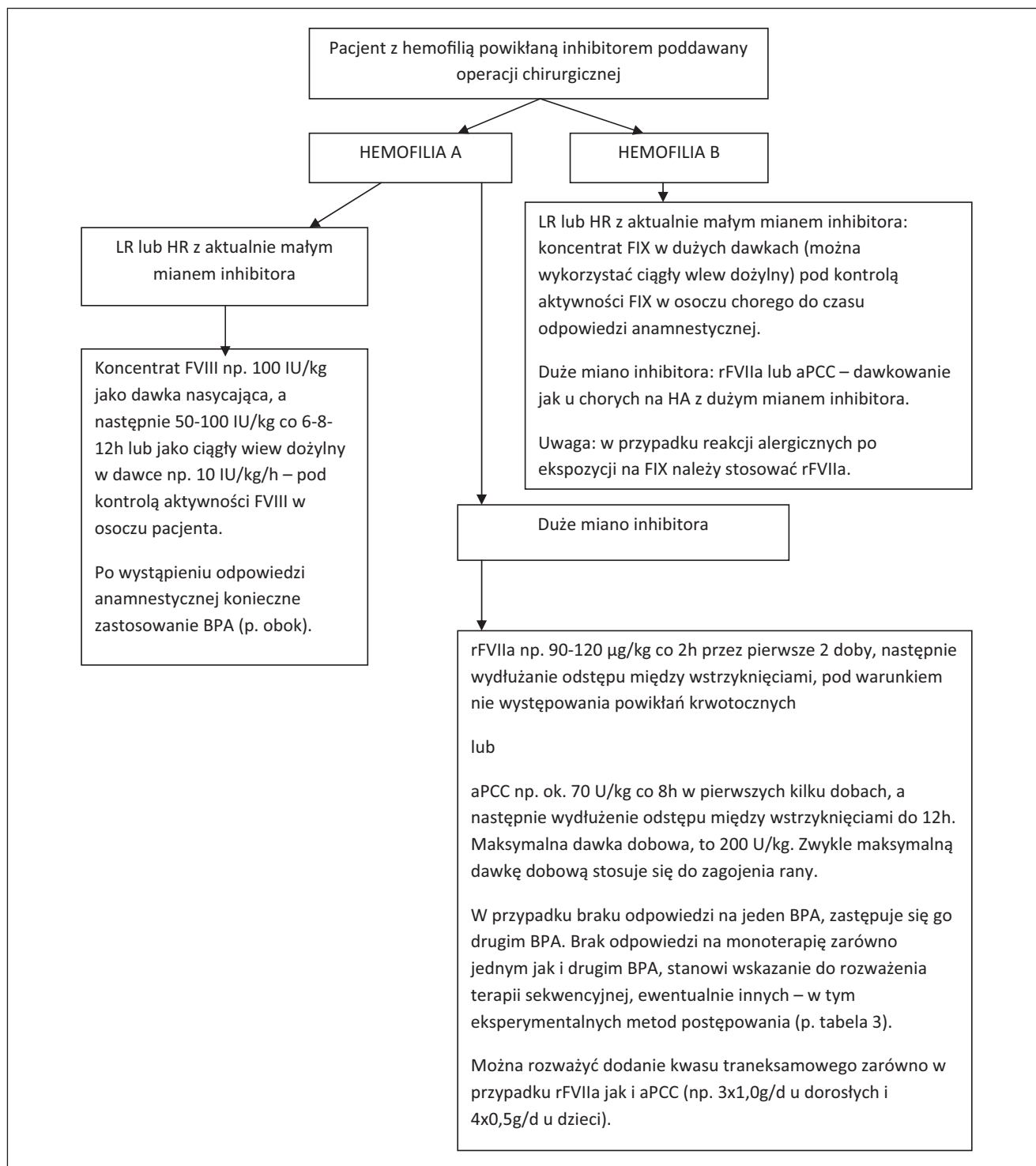
3. W okresie bezpośrednio poprzedzającym operację należy oznaczyć miano inhibitora. Do dobrego zaplanowania osłony hemostatycznej w okresie okołoperacyjnym ważna jest znajomość maksymalnego historycznego miana inhibitora (Ryc. 2).
4. Koncentraty FVIII i FIX stosuje się u pacjentów LR oraz u pacjentów HR z aktualnie małym mianem inhibitora poddawanych dużym operacjom chirurgicznym, pod warunkiem osiągnięcia odpowiedniej aktywności niedoborowego czynnika krzepnięcia w osoczu chorego. Niemożność osiągnięcia odpowiedniej aktywności FVIII lub FIX w osoczu chorego oznacza konieczność zastosowania BPA. U pacjentów HR z aktualnie małym mianem inhibitora, po upływie około 5 dni stosowania koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia dojdzie do odpowiedzi anamnestycznej, wymuszającej zamiannę FVIII lub FIX na BPA. Sugerowane dawkowanie FVIII, FIX i BPA w omawianym wskazaniu przedstawia rycina 2.
5. Wybór rFVIIa lub aPCC do osłony hemostatycznej zabiegu operacyjnego u danego pacjenta zależy od: a) ich skuteczności w hamowaniu uprzednio występujących krwawień; b) doświadczenia lekarzy w danym ośrodku leczenia chorych na hemofilię; c) dostępu żylnego; d) pozytywnego bądź negatywnego wywiadu odpowiedzi anamnestycznej po ekspozycji na aPCC; e) analizy kosztów związanych z daną formą terapii.
6. U dzieci z hemofilią powikłaną inhibitorem, u których w okresie oczekiwania na rozpoczęcie ITI zachodzi konieczność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, zaleca się stosowanie rFVIIa (w przeciwieństwie do aPCC, rFVIIa nie zawiera FVIII i FIX, zatem nie wywołuje odpowiedzi anamnestycznej; jeśli jednak rFVIIa jest nieskuteczne w prewencji krwawień w okresie okołoperacyjnym – należy oczywiście zastosować aPCC).
7. Dane z piśmiennictwa wskazują, że jednym ze sposobów osłony hemostatycznej operacji chirurgicznych u pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem jest tzw. „protokół hybrydowy”, tj. stosowanie w pierwszych dniach okresu okołoperacyjnego rFVIIa, a następnie zamiana rFVIIa na aPCC [165].
8. Ze względu na zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, stosowanie terapii sekwencyjnej z wykorzystaniem obydwu BPA jest dozwolone jedynie w przypadku niepowodzenia monoterapii BPA.
9. Zaleca się niestosowanie znieczulenia zewnątrzoponowego/podpajęczynówkowego w tej grupie pacjentów, nawet pomimo zastosowania zalecanej osłony hemostatycznej. Preferowane jest znieczulenie ogólne.
10. Czas stosowania BPA po operacji nie jest ściśle zdefiniowany, ale w przypadku dużych operacji nie

powinien być krótszy niż 14 dni, a po małych zabiegach nie powinien być krótszy niż 3 dni.

11. Kwas traneksamowy może być kojarzony zarówno z rFVIIa, jak i z aPCC. Jednak w przypadku równoczesnego stosowania aPCC i kwasu traneksamowego należy przestrzegać zasady nieprzekraczania dawki aPCC 200 U/kg/24 h.
12. W wyjątkowej sytuacji całkowitego braku odpowiedzi na stosowanie rFVIIa i aPCC zarówno w monoterapii, jak i w terapii sekwencyjnej można rozważyć wykonanie leczniczej plazmaferezy bądź zewnątrzustrojowej adsorpcji IgG połączonej ze stosowaniem koncentratu niedoborowego czynnika krzepnięcia (podawanego pod kontrolą jego aktywności w osoczu biorcy). Skuteczność takiego postępowania w omawianym wskazaniu jest jednak wątpliwa.
13. Nie zaleca się stosowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem, którzy do osłony hemostatycznej operacji chirurgicznej otrzymują rFVIIa lub aPCC. Natomiast bez ograniczeń można stosować mechaniczne metody tromboprolaktyki (np. pończochy o stopniowanym ucisku lub pneumatyczny przerywany ucisk kończyn).
14. W przypadku dużych operacji chirurgicznych u pacjentów z umiarkowaną/łagodną hemofilią A i pozytywnym wywiadem inhibitora FVIII zaleca się stosowanie rFVIIa w celu uniknięcia odpowiedzi anamnestycznej. W przypadku mniejszych zabiegów można zastosować desmopresynę.
15. Po przeprowadzonej operacji u wszystkich chorych na hemofilię należy wdrażać rehabilitację, tak jak u pacjentów bez defektów hemostazy poddawanych takim samym operacjom.

Uwagi na temat postępowania w chorobach współistniejących związanych z procesem starzenia u chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem

Zasady postępowania u pacjentów z inhibitorem i różnymi schorzeniami typowymi dla procesu starzenia (nowotwór złośliwy, choroby układu sercowo-naczyniowego etc.) są podobne do tych obowiązujących u chorych na hemofilię niepowikłaną inhibitorem, które przedstawiono w I części Wytycznych [2]. Generalnie należy dążyć do wdrożenia takiego samego postępowania jak u pacjentów bez skazy krwotocznej z tym, że w przypadku interwencji medycznych zwiększających ryzyko krwawienia konieczne jest zastosowanie odpowiedniego postępowania hemostatycznego. Na przykład, jeśli chory na hemofilię powikłaną inhibitorem o wysokim mianie wymaga chirurgicznego usunięcia nowotworu złośliwego, to odpowiednią operację przeprowadza się w osłonie BPA, zgodnie z wcześniej przedstawionymi wytycznymi postępowania okołoperacyjnego.



Ryc. 2 – Algorytm stosowania leków hemostatycznych u chorych na hemofilię A i B powikłaną inhibitorem czynnika VIII lub czynnika IX poddawanych operacjom chirurgicznym

Fig. 2 – Algorithm of haemostatic agents use in haemophilia A and B patients with inhibitors to factor VIII or factor IX undergoing surgery

Największym wyzwaniem w populacji chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem jest wystąpienie chorób, które u ludzi bez zaburzeń hemostazy wymagają standardowego zastosowania leków przeciwzakrzepowych (zawał serca,

udar niedokrwienny mózgu, migotanie przedsionków, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa etc.). W takiej sytuacji decyduje o zastosowaniu bądź niezastosowaniu antykoagulantów i/lub leków antyagregacyjnych leży w gestii hematologa,

doświadczonych w leczeniu pacjentów z wrodzonymi skazami krwotocznymi, którego zadaniem jest ocena potencjalnych zagrożeń i korzyści wynikających z danej formy terapii w indywidualnym przypadku. Ze względu na brak wystandaryzowanej metody laboratoryjnego monitorowania BPA, jak również trombogennych właściwości BPA oraz bardzo dużego ryzyka wystąpienia krwawień u chorego na hemofilię powikłaną inhibitorem otrzymującego leki przeciwkrzepowe, terapia skojarzona BPA i lekami przeciwkrzepliwymi lub przeciwpłytkowymi jest bardzo ryzykowna i dlatego rzadko rekomendowana [166].

Bispecyficzne przeciwciało w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII

W chwili wysłania manuskryptu do Redakcji, tj. w dniu 10 lipca 2017 r. opublikowano wyniki wieloosrodkowej próby klinicznej 3 fazy, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa rekombinowanego humanizowanego bispecyficznego przeciwciała – emicizumabu w profilaktyce krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII [167]. Emicizumab wiąże czynnik IXa z czynnikiem X, przywracając sprawność procesowi krzepnięcia osocza u osób z brakiem czynnika VIII. Pacjenci otrzymujący emicizumab doznali o 87% mniej krwawień niż chorzy otrzymujący koncentraty czynników omijających inhibitor według zasady „na żądanie” [167]. W grupie otrzymującej emicizumab aż 63% pacjentów nie doznało żadnego krwawienia w czasie trwania badania [167]. Stosowanie profilaktyki z wykorzystaniem emicizumabu przyczyniło się do zmniejszenia częstości krwawień o 79% w porównaniu do profilaktyki z wykorzystaniem koncentratów czynników omijających inhibitor, jaka była stosowana w analizowanej podgrupie pacjentów przed włączeniem emicizumabu [167].

Wyniki badania wskazują, że w najbliższej przyszłości może dojść do prawdziwego przełomu w leczeniu chorych na hemofilię A, którzy wytworzyli inhibitor czynnika VIII, albowiem skuteczność emicizumabu przewyższa skuteczność koncentratów czynników omijających inhibitor, a nadto emicizumab podaje się podskórnym z częstością zaledwie jeden raz w tygodniu (trwają badania nad stosowaniem emicizumabu we wstrzyknięciach co 4 tygodnie). Należy jednak zwrócić uwagę, że w trakcie badania doszło do 4 istotnych działań niepożądanych: dwóch epizodów zakrzepicy i dwóch epizodów mikroangiopatii zakrzepowej. Powikłania te wystąpiły u chorych otrzymujących cotygodniowe wstrzyknięcia emicizumabu, którzy z powodu krwawienia zastosowali dodatkowo aPCC bądź rFVIIa. Wyjaśnienie mechanizmu rozwoju mikroangiopatii zakrzepowej jest jednym z najważniejszych zadań stojących przed badaczami przed upowszechnieniem stosowania emicizumabu.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

JW – uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firm Baxalta, Baxter, Bayer, CSL Behring, Biogen Idec, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Shire, SOBI. KC – uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady i udzielone konsultacje od firm Baxter, BPL, Novo Nordisk, Octapharma, Wyeth, ZLB Behring. AK – uczestniczyła w badaniach klinicznych i otrzymywała wynagrodzenie za wygłoszone wykłady i udzielone konsultacje od firm Baxter, Bayer Schering Pharma, CSL Behring, Biogen, Grifols, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, SOBI. MŁ – otrzymywała wynagrodzenie za wygłoszone wykłady i udzielone konsultacje od firm Baxter, Bayer, Grifols, Novo Nordisk. AM – uczestniczył w badaniach klinicznych i otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady i udzielone konsultacje od firm Baxter, BPL, Novo Nordisk. WM – otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firmy Baxter i Novo Nordisk. MP-D – otrzymywała wynagrodzenie za wygłoszone wykłady i udzielone konsultacje od firm Baxter, CSL Behring i Novo Nordisk oraz uczestniczyła w badaniach klinicznych firm BPL, CSL Behring, Pfizer. JT – otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firmy Baxter i Novo Nordisk. TU – otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady od firmy Baxalta, Baxter i Novo Nordisk i Pfizer. JZ – uczestniczyła w badaniach klinicznych i otrzymywała wynagrodzenie za wygłoszone wykłady i udzielone konsultacje od firm Baxter, Bayer Schering Pharma, BPL, CSL Behring, Grifols, Novo Nordisk. KZ – otrzymywała wynagrodzenie za konsultacje i wygłoszone wykłady od firm Baxter, Bayer, CSL Behring, Novo Nordisk, Pfizer, a także uczestniczyła w badaniu klinicznym firmy Baxter. AU, JM, JP-P – nie zgłasza potencjalnego konfliktu interesów w związku z tą publikacją.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych

P I Ś M I E N N I C T W O / R E F E R E N C E S

- [1] Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, i wsp. w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część II: Zasady postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem. *Acta Haematol Pol* 2008;39:565-579.

- [2] Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, i wsp. w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wydanie zaktualizowane). *Acta Haematol Pol* 2016;47:86–114.
- [3] Astermark J, Rocino A, von Depka M, et al. Current use of by-passing agents in Europe in the management of acute bleeds in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2007;13:38–45.
- [4] Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al., Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014;12:1935–1939.
- [5] Buczma A, Windyga J. Nabyta hemofilia. *Pol Arch Med Wew* 2007;5-6:241–245.
- [6] Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, et al., w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Polskie zalecenia postępowania w nabytej hemofilii A. *Medycyna Praktyczna* 2011;10:1–8.
- [7] Astermark J. Basic aspects of inhibitors to factors VIII and IX and the influence of non-genetic risk factors. *Haemophilia* 2006;12(supl. 6):8–14.
- [8] Witmer C, Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence. *Ther Adv Hematol* 2013;4:59–72.
- [9] Lollar P. Pathogenic antibodies to coagulation factors. Part one. Factors VIII and IX. *J Thromb Haemost* 2004;2:1082–1095.
- [10] Astermark J. Why do inhibitors develop? Principles of and factors influencing the risk for inhibitor development in haemophilia. *Haemophilia* 2006;12(Suppl. 3):52–60.
- [11] Astermark FVIII inhibitors: pathogenesis and avoidance. *Blood* 2015;125:2045–2051.
- [12] Saint-Remy J, Lacroix-Desmazes S, Oldenburg J. Inhibitors in haemophilia: pathophysiology. *Haemophilia* 2004;10 (Suppl. 4):146–151.
- [13] Gilles JG, Arnout J, Vermeylen J, Saint-Remy JM. Anti-factor VIII antibodies of haemophiliac patients are frequently directed towards nonfunctional determinants and do not exhibit isotypic restriction. *Blood* 1993;82:2452–2461.
- [14] DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. *Br J Haematol* 2007;138:305–315.
- [15] Astermark J, Altisent C, Batorova A, et al., European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia* 2010;16:747–766.
- [16] Coppola A, Santoro C, Tagliaferri A, Franchini M, Di Minno G. Understanding inhibitor development in haemophilia A: towards clinical prediction and prevention strategies. *Haemophilia* 2010;16(suppl. 1):13–19.
- [17] 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;2922–2934.
- [18] Collins PW, Chalmers E, Hart DP, et al., UK Haemophilia Centre Doctors. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol* 2013;160:153–170.
- [19] Oldenburg J, Pavlova A. Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. *Haemophilia* 2006;12(supl. 6):15–22.
- [20] Astermark J, Astermark J, Oldenburg J, et al. Polymorphisms in the TNFA gene and the risk of inhibitor development in patients with hemophilia A. *Blood* 2006;108:3739–3745.
- [21] Astermark J, Oldenburg J, Pavlova A, Berntorp E, Lefvert AK, MIBS Study Group. Polymorphisms in the IL10 but not in the IL1beta and IL4 genes are associated with inhibitor development in patients with hemophilia A. *Blood* 2006;107:3167–3172.
- [22] Miller CH, Benson J, Ellingsen D, et al., Hemophilia Inhibitor Research Study Investigators. F8 and F9 mutations in US haemophilia patients: correlation with history of inhibitor and race/ethnicity. *Haemophilia* 2012;18:375–382.
- [23] Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007;109:4648–4654.
- [24] Ragni MV, Ojeifo O, Feng J, et al., Hemophilia Inhibitor Study. Risk factors for inhibitor formation in haemophilia: a prevalent case-control study. *Haemophilia* 2009;15:1074–1082.
- [25] Maclean PS, Richards M, Williams M, et al., Paediatric Working Party of UKHCDO. Treatment related factors and inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2011;17:282–287.
- [26] Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002;296:301–305.
- [27] Kurnik K, Bidlingmaier C, Engl W, et al. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia* 2010;16:256–262.
- [28] Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al., PedNet, RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2013;368:231–239.
- [29] Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, et al., FranceCoag Network. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood* 2014;124:3398–3408.
- [30] Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, et al., UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000–2001. *Blood* 2014;124(23):3389–3397.
- [31] van der Bom JG, Gouw SC, Rosendaal FR. Second generation recombinant factor VIII and inhibitor risk: interpretation of RODIN study findings and implications for patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2014;20(2):e171–e174.
- [32] Ragni MV. FVIII brand and immunogenicity. *Blood* 2014;124:3337–3338.
- [33] Berntorp E, Iorio A. Reflections on the FranceCoag report on inhibitory antibodies to factor VIII in patients with severe hemophilia A. *Blood* 2015;125:3816–3817.
- [34] DiMinno MND, Marchesini E, Valdre L. Risk of inhibitors in previously untreated patients with hemophilia: a meta-analysis of literature studies. *Blood* 2015;125:3819–3820.
- [35] Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, et al., EUHASS participants. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *J Thromb Haemost* 2015;113:968–973.
- [36] Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Eng J Med* 2016;374:2054–2064.
- [37] Makris M, Kessler CM. SIPPET trial: the answers. *Haemophilia* 2017;23:344–345.
- [38] Fischer K, Blatny J. Do the SIPPET study results apply to the patients I treat? *Haemophilia* 2017;23:348–349.

- [39] Peyvandi F, Mannucci PM, Palla R, Resendaal FR. SIPPET: methodology, analysis and generalizability. *Haemophilia* 2017;23:353-361.
- [40] Iorio A, Barbara AM, Makris M, et al. Natural history and clinical characteristics of inhibitors in previously treated haemophilia A patients: a case series. *Haemophilia* 2017;23:255-263.
- [41] Giles AR, Rivard GE, Teitel J, Walker I. Surveillance for factor VIII inhibitor development in the Canadian Hemophilia A population following the widespread introduction of recombinant factor VIII replacement therapy. *Transfusion Sci* 1998;19:139-148.
- [42] Rubinger M, Lillicrap D, Rivard GE, et al., Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. A prospective surveillance study of factor VIII inhibitor development in the Canadian haemophilia A population following the switch to a recombinant factor VIII product formulated with sucrose. *Haemophilia* 2008;14:281-286.
- [43] Bacon CL, Singleton E, Brady B, et al. Low risk of inhibitor formation in haemophilia A patients following en masse switch in treatment to a third generation full length plasma and albumin-free recombinant factor VIII product (ADVATE®). *Haemophilia* 2011;17:407-411.
- [44] Hay CR, Palmer BP, Chalmers EA, et al. The incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia A following a major switch from full-length to B-domain-deleted factor VIII: a prospective cohort comparison. *Haemophilia* 2015;21:219-226.
- [45] Xi M, Makris M, Marcucci M, et al. Inhibitor development in previously treated hemophilia A patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Thromb Haemost* 2013;9:1655-1662.
- [46] Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, et al. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007;109:4693-4697.
- [47] Auerswald G, Bade A, Haubold K, et al. No inhibitor development after continuous infusion of factor concentrates in subjects with bleeding disorders undergoing surgery: a prospective study. *Haemophilia* 2013;19:438-444.
- [48] Batorova A, Holme P, Gringeri A, et al., European Haemophilia Treatment Standardisation Board. Continuous infusion in haemophilia: current practice in Europe. *Haemophilia* 2012;18:753-759.
- [49] Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003;9:418-435.
- [50] Addiego J, Kasper C, Abildgaard C. Frequency of inhibitor development in haemophiliacs treated with low-purity factor VIII. *Lancet* 1993;342:462-464.
- [51] Luster JM, Arkin S, Abildgaard CF, Schwartz RS, Kogenate Previously Untreated Patient Study Group. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with haemophilia A. Safety, efficacy, and development of inhibitors. *N Engl J Med* 1993;328:453-459.
- [52] Sultan Y, French Hemophilia Study Group. Prevalence of inhibitors in a population of 3435 hemophilia patients in France. *Thromb Haemost* 1992;67:600-602.
- [53] Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al., PedNet, Research of Determinants of INhibitor development (RODIN) Study Group. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood* 2013;121:4046-4055.
- [54] Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, et al., INSIGHT Study Group. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood* 2013;122:1954-1962.
- [55] Warrier I. Inhibitors in haemophilia B. W: Lee C, Berntorp E, Hoots K, eds. *Textbook of Hemophilia*. Oxford: Blackwell Publishing; 2005. p. 97-100.
- [56] DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. *British Journal of Haematology* 2007;138:305-315.
- [57] Franchini M, Santoro C, Coppola A. Inhibitor incidence in previously untreated patients with severe haemophilia B: a systematic literature review. *Thromb Haemost* 2016;116:201-203.
- [58] Hay CR, Palmer B, Chalmers E, et al., United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. *Blood* 2011;117:6367-6370.
- [59] Fischer K, Iorio A, Lassila R, et al., EUHASS Participants. Inhibitor development in non-severe haemophilia across Europe. *Thromb Haemost* 2015;114:670-675.
- [60] van Velzen AS, Eckhardt CL, Streefkerk N, et al., INSIGHT study group. The incidence and treatment of bleeding episodes in non-severe haemophilia A patients with inhibitors. *Thromb Haemost* 2016;115:543-550.
- [61] Batty P, Austin SK, Khair K, et al. Treatment burden, haemostatic strategies and real world inhibitor screening practice in non-severe haemophilia A. *Br J Haematol* 2017;176:796-804.
- [62] Mauser-Bunschoten EP, Den Uijl IE, Schutgens RE, Roosendaal G, Fischer K. Risk of inhibitor development in mild haemophilia A increases with age. *Haemophilia* 2012;18:263-267.
- [63] Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette VS, et al. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2003;1:1228-1236.
- [64] Eckhardt CL, Menke LA, van Ommen CH, et al. Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593→Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009;7:930-937.
- [65] Kempton CL, Soucie JM, Miller CH, et al. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2010;8:2224-2231.
- [66] Eckhardt CL, Mauser-Bunschoten EP, Peters M, et al. Inhibitor incidence after intensive FVIII replacement for surgery in mild and moderate haemophilia A: a prospective national study in the Netherlands. *Br J Haematol* 2012;157:747-752.
- [67] Lillicrap D, Fijnvandraat K, Santagostino E. Inhibitors - genetic and environmental factors. *Haemophilia* 2014;20 (suppl. 4):87-93.
- [68] White II GC, Rosendaal F, Aledort LM, et al., On behalf of factor VIII, factor IX Subcommittee. Definitions in haemophilia. Recommendations of the Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:560.
- [69] Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, Schwartz RS, Kogenate Previously Untreated Patient Study Group. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy, and development of inhibitors. *N Engl J Med* 1993;328: 453-459.
- [70] Key NS. Inhibitors in congenital coagulation disorders. *Br J Haematol* 2004;127:379-391.
- [71] Soucie J, Cianfrini C, Janco R. Joint range-of-motion limitations among males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood* 2004;103:2467-2473.

- [72] Windyga J, Lopaciuk S, Stefanska E, et al. Haemophilia in Poland. *Haemophilia* 2006;12:52-57.
- [73] Morfini M, Haya S, Tagariello G, et al. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2007;13:606-612.
- [74] Walsh CE, Soucie JM, Miller CH. United States Hemophilia Treatment Center Network. Impact of inhibitors on hemophilia A mortality in the United States. *Am J Hematol* 2015.
- [75] Thorland EC, Dost JB, Lusher JM, et al. Anaphylactic response to FIX replacement therapy in haemophilia B patients: complete gene deletions confer the highest risk. *Haemophilia* 1999;5:101-105.
- [76] Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, et al. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia* 2011;17:494-499.
- [77] Collins PW, Chalmers E, Hart DP, et al. UK Haemophilia Centre Doctors. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). *Br J Haematol* 2013;160:153-170.
- [78] Peerlinck K, Jacquemin M. Characteristics of inhibitors in mild/moderate haemophilia A. *Haemophilia* 2006;12(supl. 6):43-47.
- [79] Windyga J. Diagnostyka laboratoryjna zaburzeń hemostazy. W: Mariańska B, Fabijańska-Mitek J, Windyga J, reds. *Badania laboratoryjne w hematologii. Podręcznik dla słuchaczy studiów medycznych*. Warszawa: Wyd. Lek. PZWL; 2003. p. 192-225.
- [80] Odnoczek E, Baran B, Windyga J. Z hemostazą na „Ty”. *Grudziądz: Bioksel*; 2016.
- [81] Ewing NP, Kasper CK. In vitro detection of mild inhibitors to factor VIII in hemophilia. *Am J Clin Pathol* 1982;77:749-752.
- [82] Keeling D, Beavis J, Sukhu K. A simple inhibitor screen is more sensitive than a Bethesda assay in monitoring for the development of inhibitors in haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2005;128:885.
- [83] Kasper CK, Pool JG. Letter: measurement of mild factor VIII inhibitors in Bethesda units. *Thromb Diath Haemorrh* 1975;34:875-876.
- [84] Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost* 1995;73:247-251.
- [85] Hay CR, Baglin TP, Collins PW, Hill FG, Keeling DM. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the UK Haemophilia Centre Directors' Organisation (UKHCDO). *British Journal Haematology* 2000;111:78-90.
- [86] de Lima Montalvão SA, Tucunduva AC, de Almeida Sambo AL, De Paula EV, de Souza Medina S, Ozelo MC. Heat treatment of samples improve the performance of the Nijmegen-Bethesda assay in hemophilia A patients undergoing immune tolerance induction. *Thromb Res* 2015;136:1280-1284.
- [87] Miller CH, Platt SJ, Rice AS, Kelly F, Soucie JM, Hemophilia Inhibitor Research Study Investigators. Validation of Nijmegen-Bethesda assay modifications to allow inhibitor measurement during replacement therapy and facilitate inhibitor surveillance. *J Thromb Haemost* 2012;10:1055-1061.
- [88] Dardikh M, Albert T, Masereeuw R, et al. Low-titre inhibitors, undetectable by the Nijmegen assay, reduce factor VIII half-life after immune tolerance induction. *J Thromb Haemost* 2012;10:706-708.
- [89] Kitchen S, et al. *Quality in Laboratory Hemostasis and Thrombosis*, 1st edn, Oxford, UK: Wiley & Blackwell; 2002.
- [90] Lee M, Morfini M, Schulman S. The design and analysis of pharmacokinetic studies of coagulation factors. Factor VIII/IX SSC-ISTH 2001 recommendations. WWW document. URL. <http://www.med.unc.edu/isth/fviiipharma.htm>.
- [91] Björkman S, Blanchette VS, Fischer K, et al., Advate Clinical Program Group. Comparative pharmacokinetics of plasma- and albumin-free recombinant factor VIII in children and adults: the influence of blood sampling schedule on observed age-related differences and implications for dose tailoring. *J Thromb Haemost* 2010;8:730-736.
- [92] Björkman S, Oh M, Spotts G, et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight. *Blood* 2012;119:612-618.
- [93] Bjorkmann S. A commentary on the differences in pharmacokinetics between recombinant and plasma-derived factor IX and their implications for dosing. *Haemophilia* 2011;17:179-184.
- [94] Sahun MA, Pratt KP, Zhukov O, Qu K, Thompson AR. ELISA system for detection of immune responses to FVIII: a study of 246 samples and correlation with the Bethesda assay. *Haemophilia* 2007;13:317-322.
- [95] Zakarija A, Harris S, Rademaker AW, et al. Alloantibodies to factor VIII in haemophilia. *Haemophilia* 2011;17:636-640.
- [96] Windyga J. Postępy w leczeniu wrodzonych skaz krwotocznych. *Acta Haematol Pol* 2006;37(supl. 4):81-92.
- [97] Brackmann HH, Gormsen J. Massive factor-VIII infusion in haemophiliac with factor-VIII inhibitor, high responder. *Lancet* 1977;2:933.
- [98] Waters B, Lillicrap D. The molecular mechanisms of immunomodulation and tolerance induction to factor VIII. *J Thromb Haemost* 2009;7:1446-1456.
- [99] Brackmann HH, Oldenburg J, Schwaab R. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors – twenty years of the Bonn Protocol. *Vox Sang* 1996;70:30-35.
- [100] Mauser-Bunschoten EP, Niewenhuis HK, Roosendaal G, van den Berg HM. Low-dose immune tolerance induction in haemophilia A patients with inhibitors. *Blood* 1995;86:983-988.
- [101] Nilsson IM, Berntorp E, Zetterval O. Induction of immune tolerance in patients with haemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG, cyclophosphamide and factor VIII. *N Eng J Med* 1988;318:947-950.
- [102] 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;7:33-38.
- [103] Unuvar A, Warrier I, Lusher JM. Immune tolerance induction in the treatment of paediatric haemophilia A patients with factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 2000;6:150-157.
- [104] Astermark J, Morado M, Rocino A, et al., on behalf of the EHTSB. Current European practice in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2006;12:363-371.
- [105] Valentino LA, Kempton CL, Kruse-Jarres R, et al., International Immune Tolerance Induction Study Investigators. S Guidelines for immune tolerance induction in patients with haemophilia a and inhibitors. *Haemophilia* 2015;21:559-567.
- [106] Mariani G, Kroner BL. International Immune Tolerance Registry, 1997 update. *Vox Sang* 1999;77:25-27.
- [107] Lenk H, the Study Group of German Haemophilia Centres. The German National Immune Tolerance Registry, 1997 update. *Vox Sang* 1999;77:28-30.

- [108] DiMichele DM, Kroner B, the North American Immune Tolerance Study Group. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost* 2002;87:52-57.
- [109] Hay CRM, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012;119:1335-1344.
- [110] Nakar C, Manco-Johnson MJ, Lail A, et al. Prompt immune tolerance induction at inhibitor diagnosis regardless of titre may increase overall success in haemophilia A complicated by inhibitors: experience of two U.S. centres. *Haemophilia* 2015;21:365-373.
- [111] Coppola A, Margaglione M, Santagostino E, et al., AICE PROFIT Study Group. Factor VIII gene (F8) mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction of hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *J Thromb Haemost* 2009;7:1809-1815.
- [112] Minno GD, Santagostino E, Pratt K, et al. New predictive approaches for ITI treatment. *Haemophilia* 2014;20(suppl. 6):27-43.
- [113] Kroner BL. Comparison of the international immune tolerance registry and the North American immune tolerance registry. *Vox Sang* 1999;77(suppl. 1):33-37.
- [114] Mariani G, Siragusa S, Kroner BL. Immune tolerance induction in hemophilia A: a review. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:69-76.
- [115] Hay CRM, Brown S, Collins PW, et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Brit J Haematol* 2006;1-15.
- [116] Ter Avest PC, Fischer K, Gouw SC, et al. Successful low dose immune tolerance induction in severe haemophilia A with inhibitors below 40 Bethesda Units. *Haemophilia* 2010;16:71-79.
- [117] Kreuz W, Mentzer D, Auerswald G, et al. Successful immunotolerance therapy of FVIII inhibitor in children after changing from high to intermediate purity FVIII concentrate. *Haemophilia* 1996;2(supl. 1):19.
- [118] Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, Peiró-Jordán R, Aledort LM, Santagostino E. Primary and rescue immune tolerance induction in children and adults: a multicentre international study with a VWF-containing plasma-derived FVIII concentrate. *Haemophilia* 2014;20:83-91.
- [119] Kreuz W, Escuriola Ettingshausen C, Vdovin V, et al., ObsITI study group, ObsITI committee. 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(1):87-95.
- [120] Escuriola Ettingshausen C, Kreuz W. A review of immune tolerance induction with Haemate P in haemophilia A. *Haemophilia* 2014;20:333-339.
- [121] van Velzen AS, Peters M, van der Bom JG, Fijnvandraat K. Effect of von Willebrand factor on inhibitor eradication in patients with severe haemophilia A: a systematic review. *Br J Haematol* 2014;166:485-495.
- [122] Collins PW, Mathias M, Hanley J, et al. UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Rituximab and immune tolerance in severe hemophilia A: a consecutive national cohort. *J Thromb Haemost* 2009;7:787-794.
- [123] Leissinger C, Josephson CD, Granger S, et al. Rituximab for treatment of inhibitors in haemophilia A. A Phase II study. *Thromb Haemost* 2014;112:445-458.
- [124] Klukowska A, Łaguna P, Obitko-Pludowska A, Niedzielska K. Wywoływanie tolerancji immunologicznej u dzieci chorych na hemofilię powikłaną inhibitorem czynnika VIII. *Acta Haematol Pol* 2005;36:87-94.
- [125] DiMichele D. M Immune tolerance in haemophilia: the long journey to the fork in the road. *Br J Haematol* 2012;159:123-134.
- [126] Ewenstein BM, Takemoto C, Warriar I, et al. Nephrotic syndrome as a complication of immune tolerance in haemophilia B. *Blood* 1997;89:1115-1116.
- [127] DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* 2007;13(supl. 1):1-22.
- [128] Chitlur M, Warriar I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). *Haemophilia* 2009;15:1027-1031.
- [129] Barnes C, Brown SA, Curtin J, Dunkley S. When is enough... enough? Developing consensus of definition of failure of immune toleranceinduction in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2014;20:e275-e279.
- [130] Negrier C, Dargaud Y, Bordet JC. Basic aspects of bypassing agents. *Haemophilia* 2006;12(supl. 6):48-53.
- [131] Lusher JM, Shapiro SS, Palascak JE, et al. Efficacy of prothrombincomplex concentrates in haemophiliacs with antibodies to factor VIII: a multicenter therapeutic trial. *N Engl J Med* 1980;303:421-425.
- [132] Hedner U, Glazur S, Singel K. Successful use of recombinant factor VIIa in patient with severe hemophilia A during synovectomy. *Lancet* 1988;2:1193.
- [133] Hilgartner M, Aledort L, Andes A, Gill J, the members of the FEIBA study group. Efficacy and safety of vapor-heated anti-inhibitor coagulant complex in hemophilia patients. *Transfusion* 1990;30:626-630.
- [134] Abshire T, Kenet G. Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *J Thromb Haemost* 2004;2:899-909.
- [135] Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* 2002;8:83-90.
- [136] Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* 2011;365:1685-1692.
- [137] Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardttsen E, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2007;1904-1913.
- [138] Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2014;20:65-72.
- [139] Berntorp E. Differential response to bypassing agents complicates treatment in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2009;15:3-10.
- [140] Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al., FENOC Study Group. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007;109:546-551.
- [141] Leissinger CA. Prophylaxis in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2006;12(supl. 6):67-73.
- [142] Varadi K, Negrier C, Berntorp E. Monitoring the bioavailability of FEIBA with a thrombin generation assay. *J Thromb Haemost* 2003;1:2374-2380.
- [143] Sorensen B, Ingerslev J. Tailoring haemostatic treatment to patient requirements – an update on monitoring haemostatic response using thromboelastography. *Haemophilia* 2005;11:1-6.
- [144] Shima M. Understanding the hemostatic effects of recombinant factor VIIa by clot waveform analysis. *Semin Haematol* 2004;41:125-131.

- [145] Dargaud Y, Luddington R, Gray E, et al. Effect of standardization and normalization on imprecision of calibrated automated thrombography: an international multicentre study. *Br J Haematol* 2007;139:303–309.
- [146] Chitlur M, Rivard GE, Lillicrap D, et al., Rare Coagulation Disorders Subcommittee of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for performing thromboelastography/thromboelastometry in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014;12:103–106.
- [147] Valentino LA, Allen G, Gill JC, et al. Case studies in the management of refractory bleeding in patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia* 2013;19(3): e151–e166.
- [148] Schneiderman J, Rubin E, Nugent DJ, Young G. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrates and recombinant FVIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors: update of our previous experience. *Haemophilia* 2007;13:244–248.
- [149] Martinowitz U, Livnat T, Zivelin A, Kenet G. Concomitant infusion of low doses of rFVIIa and FEIBA in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2009;15:904–910.
- [150] Gringeri A, Fischer K, Karafoulidou A, et al., European Haemophilia Treatment Standardisation Board (EHTSB). Sequential combined bypassing therapy is safe and effective in the treatment of unresponsive bleeding in adults and children with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2011;17:630–635.
- [151] Ingerslev J, Sorensen B. Parallel use of by-passing agents in haemophilia with inhibitors: a critical review. *Br J Haematol* 2011;155:256–262.
- [152] Klintman J, Astermark J, Berntorp E. Combination of FVIII and by-passing agent potentiates in vitro thrombin production in haemophilia A inhibitor plasma. *Br J Haematol* 2010;151:381–386.
- [153] Livnat T, Martinowitz U, Azar-Avivi S, et al. Combined administration of FVIII and rFVIIa improves haemostasis in haemophilia A patients with high-responding inhibitors—a thrombin generation-guided pilot study. *Haemophilia* 2013;19:782–789.
- [154] Teitel J, Berntorp E, Collins P, et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* 2007;13:256–263.
- [155] Wegert W, Harder S, Bassus S, Kirchmaier CM. Platelet-dependent thrombin generation assay for monitoring the efficacy of recombinant Factor VIIa. *Platelets* 2005;16: 45–50.
- [156] Campbell RA, Fischer TH, Wolberg AS. A novel approach to improving recombinant factor VIIa activity with a preserved platelet preparation. *Br J Haematol* 2007;138:82–93.
- [157] Windyga J, Stefanska-Windyga E, Odnoczko E, Baran B, Czubak G. Activated prothrombin complex concentrate in combination with tranexamic acid: a single centre experience for the treatment of mucosal bleeding and dental extraction in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2016;22:e465–e468.
- [158] Valentino LA, Holme PA. Should anti-inhibitor coagulant complex and tranexamic acid be used concomitantly? *Haemophilia* 2015;21:709–714.
- [159] 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;21:162–170.
- [160] Berntorp E. Options for treating acute bleeds in addition to bypassing agents: extracorporeal immunoadsorption. FVIII/FIX, desmopressin and antifibrinolytics. *Haemophilia* 2006;12(supl. 6):62–66.
- [161] Kasper CK. Diagnosis and management of inhibitors to factors VIII and IX. World Federation of Haemophilia 2004. Publikacja dostępna na stronie internetowej www.wfh.org.
- [162] Windyga J. Profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII. *Hematologia* 2011;2:311–317.
- [163] Kulkarni R. Comprehensive care of the patient with haemophilia and inhibitors undergoing surgery: practical aspects. *Haemophilia* 2013;19:2–10.
- [164] Escobar M, Maahs J, Hellman E, et al. Multidisciplinary management of patients with haemophilia with inhibitors undergoing surgery in the United States: perspectives and best practices derived from experienced treatment centres. *Haemophilia* 2012;18:971–981.
- [165] Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia* 2009;15:227–239.
- [166] Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood* 2009;114:5256–5263.
- [167] Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1703068> [Epub ahead of print].