

HEMOFÍLICOS COM INIBIDOR. Experiência do Centro de Acção Médica de Hemofilia do Hospital de S. José

M.^a JOÃO DINIZ, F. DIAS FRANCISCO, M.^a LURDES TAVARES, ISABEL LEAL

Serviço de Imuno-Hemoterapia. Hospital de S. José. Lisboa.

RESUMO

Os anticorpos anti-factor VIII aparecem em 5%-15% dos hemofílicos, como resposta à terapêutica, tornando o tratamento dos episódios hemorrágicos extremamente difícil. Várias modalidades terapêuticas têm sido utilizadas, dependendo a decisão: do tipo de hemorragia, do título de anticorpo e do doente ser forte ou fraco respondedor. É apresentada a experiência do Serviço no tratamento de 13 hemofílicos A graves com inibidor, sendo avaliada a resposta clínica à terapêutica instituída. O concentrado de complexo protrombínico foi utilizado, com efeito favorável, na maioria dos doentes e nas hemorragias mais frequentes (hemartroses e hematomas). Em 2 casos foram administrados concentrados de complexo protrombínico activado e num caso realizou-se permuta plasmática previamente à administração de altas doses de concentrado de factor VIII, esquemas terapêuticos que constituíram alternativas eficazes na obtenção da hemostase.

SUMMARY

Hemophiliacs with inhibitor. Clinical experience of the hemophilia centre

Factor VIII inhibitors arise in 5% to 15% of patients with hemophilia A in response to infusion to factor VIII concentrates and make the treatment of bleeding episodes extremely difficult. Various therapeutic approaches have been tried the decision depending on the type of haemorrhage, the antibody's titre and whether the patient has a low or high response. We report the clinical experience in 13 hemophiliacs with inhibitors to factor VIII. Prothrombin complex concentrates were administered with favorable effects in the most common haemorrhagic episodes, in the majority of patients. In two patients activated prothrombin complex concentrates were administered and in one case plasma exchange was made before high doses of factor VIII. These therapeutic approaches proved to be very effective in the control of hemostasis.

INTRODUÇÃO

Os doentes hemofílicos podem desenvolver um anticorpo que neutraliza a actividade coagulante do F. VIII: C ou do F. IX: C, designando-se esse anticorpo por inibidor, geralmente Ig G4 isolada ou predominante em relação a outras subclasses de Ig G ou mesmo Ig M¹.

Estudos internacionais apontam para que a prevalência de inibidor nos hemofílicos A graves se situa nos 5%-15%, embora exista grande variação segundo as séries consultadas²⁻⁷.

A prevalência do inibidor em relação aos hemofílicos B é extremamente variável, sendo geralmente inferior à da hemofilia A⁸.

Os doentes com inibidor classificam-se em baixos ou altos respondedores conforme o tipo de resposta à terapêutica substitutiva⁹.

Várias modalidades terapêuticas têm sido utilizadas incluindo altas doses de concentrado de factor VIII, concentrado de complexo protrombínico, concentrado de complexo protrombínico activado, concentrado de factor VIII porcino, concentrado de factor VII activado, plasmáfereze terapêutica para remoção dos anticorpos e a indução de tolerância imune.

MATERIAL E MÉTODOS

TÉCNICAS — Colheita de amostras: Foram colhidas amostras de sangue venoso para tubo de plástico com citrato trissódico sendo a razão anticoagulante/sangue de 1:9. O plasma foi separado imediatamente por centrifugação

Recebido para publicação: 20 de Agosto de 1991

(1500 g — 15 m) e os testes efectuados em seguida ou após conservação do plasma a -30°C.

Doseamento do F. VIII: C e F. IX: C: Utilizou-se a técnica de coagulação em *um tempo*, sendo o plasma de referência preparado de um pool de 8-10 dadores de sangue do sexo masculino.

Pesquisa e doseamento de inibidor: O método utilizado foi o de Biggs and Biswell¹⁰, sendo o título de inibidor expresso em unidade Oxford.

DOENTES. O Centro de Acção Médica de Hemofilia segue actualmente 194 hemofílicos, 160 com hemofilia A e 34 com hemofilia B, sendo a pesquisa de inibidor efectuada a todos os doentes recém-chegados ao Centro, antes de cirurgia electiva, na ausência de respostas clínica e/ou laboratorial após terapêutica adequada e com periodicidade semestral nos hemofílicos graves.

Esquema terapêutico: O material terapêutico utilizado nos doentes aqui descritos incluiu, concentrado de F. VIII, concentrado de complexo protrombínico (CCP), concentrado de complexo protrombínico activado (CCPA), concentrado de factor VIII porcino e num doente plasmáfereze através de separador de fluxo semi-contínuo.

A dose de factor VIII administrada foi calculada com base na quantidade de factor VIII necessário para neutralizar o anticorpo (dose neutralizante) adicionada da dose terapêutica adequada ao episódio hemorrágico. A dose neutralizante é determinada multiplicando o volume plasmático pelo título de anticorpo em unidades Oxford e por 0,75 (IU/ml de anticorpo neutraliza 0,75 U/ml de factor VIII)¹¹.

A dose de CCP utilizada foi de 60-70 UI de Factor IX/kg de peso, administrado com intervalos de 12-24 horas e num máximo de 3 administrações.

urinário se reduziu significativamente; foi à 12.^a hora que ocorreu a associação entre o débito urinário <0.5 ml/min e a subida da creatinina plasmática; foi a partir da 4.^a hora que as relações U/P Cr e o U/P Osm atingiram os valores tradicionalmente associados a IRA pré-renal; foi à 4.^a hora que a TCH₂O começou a aumentar e foi ainda à 4.^a hora que a EF Na se reduziu drasticamente tendo havido uma associação entre o valor <1 e a ocorrência de elevação significativa da creatinemia.

Concluímos que no Hospital de Sta. Cruz a Cirurgia Cardíaca com CEC foi uma técnica bem tolerada no grupo de doentes estudados e que, embora, durante o período de observação, não se tenham registado casos de IRA grave, ocorreram situações de IRA ligeira e transitória no período pós-op. imediato e tardio. **Demonstrámos** a existência de um período de grande vulnerabilidade à lesão isquémica renal, entre a 4.^a e a 12.^a hora do pós-op. resultado da contracção do volume intra-vascular, que pode, eventualmente ser minimizada através da monitorização precisa dos indicadores de avaliação hemodinâmica em doentes de alto risco (PEAP, TCH₂O, DCr). **Sugerimos** a modificação do protocolo de profilaxia da IRA utilizado, com a introdução de uma segunda minitração de Manitol entre a 1.^a e 4.^a hora do pós-operatório.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todas as Equipas de Enfermagem da Unidade de Cuidados Intensivos e do Serviço de Cirurgia Cardiorrástica pela excelente colaboração dada à execução operacional deste trabalho, e sem a qual não teria sido possível realizá-lo.

Agradecemos a colaboração da Dra. Judite Almeida do Serviço de Patologia Clínica pela execução dos doscamentos do NAG.

BIBLIOGRAFIA

1. YEBOAH E.D., PETRIE A., PEAD J.L.: Acute renal failure and Open Heart Surgery. *Br Med J* 1972; 415-8.
2. CASALI R., SIMMONS R.L., NAJARIAN J.S., VON HARTZSCH B., BUSELMEIER T.J., KJELLSTRAND C.M.: Acute renal insufficiency complicating major cardiovascular surgery. *Ann Surg* 1975; 3: 370-5.
3. BAHT J.G., GLUCK M.C., F.A.C.P., LOWENSTEIN J., BALDWIN D.S.: Renal failure after open heart surgery. *Ann Intern Med* 1976; 84: 677-82.
4. HILBERMAN M., MYERS B.D., CARRIE B.J., DERBY G., JAMISON R.L., STINSON E.B.: Acute renal failure following cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1979; 6: 880-8.
5. HILBERMAN M., DERBY G.C., SPENCER R.J., STINSON E.B.: Sequential pathophysiological changes characterizing the progression from renal dysfunction to acute renal failure following cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 838-44.
6. GAILIUNAS P., CHAWIA R., LAZARUS J.M., CHON L., SANDERS J., MERRILL J.P.: Acute renal failure following cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 241-3.
7. RIDGEN S.P.A., BARRATT T.M., DILLON M.J., LEVAL M., STARK J.: Acute renal failure complicating cardiopulmonary bypass surgery. *Arch Dis Child* 1982; 57: 425-30.
8. RIDGEN S.P., DILLON M.J., KIND P.R.N., LEVAL M., STARK J., BARRATT T.M.: The beneficial effect of mannitol on postoperative renal function in children undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Clin Nephrol* 1984; 3: 148-51.
9. CAMPDERÁ F.J.G., ALVARO E.M., GALINANES M., GARCIA E., DUARTE J., ARANDA M.R.: Acute renal failure associated with Cardiac Surgery. *Child Nephrol Urol* 1988-89; 9: 138-43.
10. BUSH Jr H.L., HUSE J.B., JOHNSON W.C., O'HARA E.T., NABETH D.C.: Prevention of renal insufficiency after Abdominal Aortic Aneurysm resection by optimal volume loading. *Arch Surg* 1981; 116: 1517-24.
11. PAUL M.D., MAZER C.D., BYRICK R.J., ROSE D.K., GOLDSTEIN M.B.: Influence of mannitol and dopamine on renal function during elective infrarenal aortic clamping in man. *Am J Nephrol* 1986; 6: 427-34.
12. WILLIAM G.C., TAKA A., RICHARD L.G.: Probability of surviving postoperative acute renal failure. Development of a prognostic index. *Ann Surg* 1984; 2: 205-11.
13. RASMUSSEN H.H., PITT E.A., IBELS E.S., MCNEIL E.R.: Prediction of outcome in acute renal failure by discriminating analysis of clinical variables. *Arch Intern Med* 1985; 145: 2015-18.
14. LOHR J.W., MCFARLANE M.J., GRANTHAM J.A.: A Clinical Index to Predict Survival in acute Renal Failure Requiring Dialysis. *Am J Kidney Diseases* 1988; 3: 254-9.
15. LAWRENCE J.P., ROBERT C.E., JUDITH C.B., GREGORY N.R., AARON S.E.: The effect of mannitol and dopamine on the renal response to thoracic aortic cross-clamping. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 608-12.
16. MADIAS N.E., DONOHUE J.F., HARRINGTON J.T.: Postischemic acute renal failure. In Brenner B.M., Lazarus J.M. *Acute renal failure*. Churchill Livingstone NY 1988; 2nd ed: 260-78.
17. MYERS B.D., MILLER D.C., MEHIGAN J.T., OLCOTT C., GOLBETZ H., ROBERTSON C.R., DERBY G., SPENCER R., FRIEDMAN S.: Nature of the renal injury following total renal ischemia in man. *J Clin Invest* 1986; 73: 324-41.
18. MYERS B.D., MORAN S.M.: Hemodynamically mediated acute renal failure. *N Engl J Med* 1986; 2: 97-105.
19. BADR K.F., ICHIKAWA I.: Prerenal failure: A deleterious shift from renal compensation to decompensation. *N Engl J Med* 1988; 10: 623-9.
20. BRENNER B.M., RECTOR F.C., The Kidney, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1986; third edition; 735-99.
21. MORAN S.M., MYERS B.D.: Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int* 1985; 27: 928-37.
22. SCHAFF H.V., MASHBURN J.P., MCCARTHY P.M., TORRES E.J., BURNETT J.C.: Natriuresis during and early after cardiopulmonary bypass; relationship to atrial natriuretic factor, aldosterone, and antidiuretic hormone. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 979-90.
23. KIRKLIN J.W., BARRATT-BOYES B.G.: Hypothermia, Circulatory arrest, and Cardiopulmonary bypass. In *Cardiac Surgery*, John Wiley and sons 1986; Chapter 2.
24. ELLIS B.G., TUCKER S.M., THOMPSON A.E., PRICE R.G.: Presence of serum and tissue forms of N-Acetyl-β-Glucosaminidase in urine from patients with renal disease. *Clinica Chimica Acta* 1975; 64: 195-202.
25. YAKATA M., et al.: Basic studies on assay of NAG activity in urine and its variability in course of renal diseases. *Jap J Clin Path* 1983; Suppl.: 56-90.
26. DZAU V.J.: Renal and circulatory mechanism in congestive heart failure. *Kidney Int* 1987; 31: 1402-15.
27. LEVINSKY N.G., BERNARD D.B.: Mannitol and loop diuretics in acute renal failure. In Brenner B.M., Lazarus J.M. *Acute renal failure*. Churchill Livingstone NY 1988; 2nd ed: 841-56.
28. WEIDEMANN P., SAXENHOFER H., FERRIER C., SHAW S.G.: Atrial Natriuretic Peptide in man. *Am J Nephrol* 1988; 8: 1-14.
29. PRU C., KJELLSTRAND C.: Urinary indices and chemistries in the differential diagnosis of prerenal failure and acute tubular necrosis. *Seminars in Nephrology* 1985; 3: 224-33.
30. KEE P.M., SMIT A.J., ROSMAN J.B., SLUITER W.J., DONKER J.M.: Effect of intravenous infusion of low-dose dopamine on renal function in normal individuals and in patients with renal disease. *Am J Nephrol* 1986; 6: 42-46.

A dose de CCPA (AUTOPLEX e FEIBA) utilizada foi de 40 UI/kg de peso, de 8 em 8 h, num total de 3 administrações.

O Factor VIII porcino foi administrado uma vez na dose de 50 UI/kg de peso.

Um único doente (N) foi submetido a 2 plasmáfereze (com intervalo de 20 h) com a finalidade de baixar o título de inibidor (10 U Oxford) e tornar possível a terapêutica profiláctica com Factor VIII, para uma extracção dentária.

Um total de 4300 ml de plasma foi extraído e substituído por albumina humana a 4% em soro fisiológico. Antes da extracção dentária foram administradas 6750 UI de concentrado de factor VIII e 3750 UI 12 h e 24 h depois.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 82 doentes com hemofilia A grave 13 (15,9%) desenvolveram inibidor, 3 baixos respondedores e 10 altos respondedores. Nenhum hemofílico B tem inibidor (Quadro 1).

O quadro 2 mostra os 13 doentes estudados, apresentando: a idade actual, a idade ao aparecimento do inibidor e a terapêutica utilizada posteriormente.

QUADRO 1

Hemofilia A	Hemofilia A grave	Inibidor
160	82	13
Hemofilia B	Hemofilia B grave	Inibidor
34	22	0

Utilizámos o concentrado de factor VIII em altas doses nos doentes com título de inibidor inferior a 3 unidades Oxford e nos baixos respondedores quando a administração de complexo protrombínico não se revelou eficaz: no doente que fez plasmáfereze e como primeira terapêutica em hemorragias graves em hemofílicos com baixo título de anticorpo.

A administração de concentrado de factor VIII em altas doses parece ser a terapêutica mais eficaz, sempre que haja possibilidade de neutralizar o anticorpo.

Os hemofílicos baixos respondedores podem ser tratados com Factor VIII. Uma dose duas a três vezes superior à utilizada num doente sem inibidor pode ser inicialmente ten-

tada. A determinação do Factor VIII: C após a infusão indicar-nos-á a eficácia da dose utilizada¹².

O concentrado de complexo protrombínico (CCP) foi utilizado num grande número de doentes e com efeito favorável nas hemorragias agudas e hematomas intramusculares, após uma ou duas administrações. Dos doentes (A, C, D, E, G, I, J, M, N) tratados com este concentrado (CCP) 6 referem habitualmente boa resposta terapêutica e em 3 a resposta é variável ou desfavorável. Não observámos complicações tromboembólicas.

Também obtivemos bons resultados num caso de hemorragia digestiva alta (M) e na cicatrização de ferida cirúrgica após drenagem de hematoma intramuscular (E).

O efeito dos CCP tem sido comprovado no tratamento de hematomas e hematomas em cerca de 50% dos casos, mas não está comprovada a sua eficácia na terapêutica profiláctica de cirurgia electiva e hemorragias em cavidade aberta^{13,14}. A identidade dos factores responsáveis pela presumível actividade *bypassing* tem sido longamente discutida. É geralmente aceite que um ou mais factores coagulantes activados e em combinação com fosfolípidos sejam os responsáveis¹⁵.

Os concentrados de complexo protrombínico activados (CCPA) foram utilizadas em situações urgentes e em que não era possível neutralizar o anticorpo.

Nos doentes I e J foi utilizado o AUTOPLEX, respectivamente por hematoma epidural e hematoma extenso do membro superior esquerdo. Apesar da dose utilizada (40 UI/kg) ser inferior às doses habitualmente recomendadas (75-100 UI/kg) a eficácia terapêutica foi boa. Não se observaram complicações tromboembólicas.

Os doentes L e M foram tratados com FEIBA nos centros de hemofilia de Oxford e Madrid respectivamente por pseudo-tumor e abcesso intramuscular e também com êxito.

Os CCPA (AUTOPLEX e FEIBA) foram produzidos especificamente para o tratamento dos hemofílicos com inibidor e são geralmente utilizados em doentes com hemorragias graves em que outras terapêuticas foram ineficazes. A identidade dos agentes activos ainda é discutível mas alguns autores sugerem que o princípio activo pode ser um complexo de factor VIII C: Ag/factor IXa/fosfolípidos que é menos inibido pelo anticorpo anti-factor VIII¹⁵.

QUADRO 2

Caso	Idade (anos)	Idade ao aparecimento do inibidor (anos)	Terapêutica posterior	Resposta ao CCP
B.R.				
A	6	4	Dose ↑ F. VIII + C. Protrombínico	Melhoria clínica
B	14	5	Dose ↑ F. VIII + Corticóides	---
C	42	32	Dose ↑ F. VIII + C. Protrombínico	Melhoria clínica
A.R.				
D	7	2	C. Protrombínico	Melhoria clínica
E	10	7	Dose ↑ F. VIII + C. Protrombínico	Melhoria clínica
F	14	1	Dose ↑ F. VIII	---
G	17	8	Dose ↑ F. VIII + C. Protrombínico	Ausência de resposta
H	20	11	Dose ↑ F. VIII	---
I	19	10	Dose ↑ F. VIII + C. Protrombínico + Autoplex + F. VIII P	Melhoria clínica
J	21	14	Dose ↑ F. VIII + C. Protrombínico + Autoplex	Ausência de resposta
L	24	7	FEIBA	---
M	23	13	Dose ↑ F. VIII + C. Protrombínico + FEIBA	Melhoria clínica
N	21	14	Dose ↑ F. VIII + C. Protrombínico + Plasmáfereze + Dose ↑ F. VIII	Ausência de resposta

B.R. — Baixos respondedores; A.R. — Altos respondedores

O concentrado de factor VIII porcino foi utilizado num único doente (I) e a título experimental, no tratamento de uma hemartrose aguda do ombro. A resposta clínica foi boa e não se observaram reacções adversas nem alterações do n.º de plaquetas, após a terapêutica.

A maioria dos anticorpos anti-factor VIII têm menor afinidade para o factor VIII porcino do que para o factor VIII humano, tornando possível a sua utilização numa dose eficaz inferior. A dose administrada pode ser calculada com base na quantidade de factor necessário para neutralizar o anticorpo, adicionada da dose terapêutica ou de 50 a 100 UI/kg se o título de anticorpo é elevado^{16,17}.

O concentrado de factor VIII porcino pode ser o tratamento de escolha na terapêutica de episódios hemorrágicos graves em fortes respondedores.

As permutas plasmáticas foram efectuadas num doente (N) com a finalidade de baixar o título de inibidor e tornar eficaz a administração de concentrado de factor VIII. Pensamos que este método terapêutico pode ser eficaz na prevenção e tratamento de hemorragias em doentes com um título de inibidor não muito elevado, especialmente quando a hemostase é requerida só por alguns dias.

Vários regimes de indução de tolerância imune têm sido efectuados em diversos centros, desde a administração diária de altas doses de concentrado de factor VIII concomitantemente com CCPA até à administração de drogas imunossupressoras, imunoglobulina (IgG) endovenosa e concentrado de factor VIII^{12,18}.

Recentemente instalou-se o receio de que a administração de doses elevadas de concentrados requeridas para estes protocolos poderia potenciar a supressão imune nos doentes infectados com o vírus da imunodeficiência humana. Outro motivo impeditivo é o aumento do custo dos concentrados nos últimos anos, como resultado das novas tecnologias introduzidas para a inactivação viral.

Foi recentemente demonstrada a eficácia do factor VII activado (de origem plasmática e recombinante) na hemostase de doentes com inibidor^{19,20}.

No futuro poderão tornar-se disponíveis outros métodos de reduzir temporariamente os níveis de inibidor — a infusão de anticorpos anti-idiotipo específicos e produzidos em animais de laboratório¹².

CONCLUSÃO

Embora o aparecimento de inibidores seja uma complicação temível, pois o seu tratamento é difícil, dispendioso e por vezes ineficaz, pensamos que na maioria dos doentes e nas hemorragias mais frequentes (hemartroses e hematomas) a administração de concentrados de complexo protrombínico, na dose de 60-70 UI/kg, se mostrou eficaz.

BIBLIOGRAFIA

1. FULCER C.A., MAHONEY S.G., ZIMMERMAN T.S.: F. VIII inhibitor IgG subclass and F. VIII polypeptide specificity determined by immunoblotting. *Blood* 1987; 69: 1475-1480.

2. BIGGS R.: Jaundice and antibodies directed against factor VIII and IX in patients treated for haemophilia or Christmas disease in the United Kingdom. *Br J Haematol* 1974; 26: 313-329.
3. SHAPIRO S.S., HULTIN M.: Acquired inhibitors to the blood coagulation factors. *Semin Thrombos Hemostas* 1975; 1: 336-385.
4. RIZZA C.R., MATTHEWS J.M.: Effect of frequent factor VIII replacement on the level of factor VIII antibodies in hemophiliacs. *Br J Haematol* 1982; 52: 13-24.
5. STRAUSS H.S.: Acquired circulating anticoagulants in hemophilia A. *N Engl J Med* 1969; 281: 866-873.
6. ROBERTS H.R.: Hemophiliacs with inhibitors: therapeutic options. *N Engl J Med* 1981; 305: 757-758.
7. RASI V., IKKALA E.: Haemophiliacs with factor VIII inhibitors in Finland: prevalence, incidence and outcome. *Br J Haematol* 1990; 76: 369-371.
8. AZNAR J.A.: Anticoagulantes circulantes contra factores de la coagulación, con especial referencia al anti-F. VIIIc. *Sangre* 1985; 30: 313-318.
9. ALLAIN J.P., FROMMEL D.: Antibodies to factor VIII. V. Patterns of immune response to factor VIII in hemophilia A. *Blood* 1976; 47: 973-982.
10. BIGGS R., BIDWELL E.: A method for the study of anti-hemophilic globulin inhibitors with references to six cases. *Br J Haematol* 1959; 5: 379-386.
11. GAZENGEL C.: Réunion du groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose. *Nouv Rev Fr Hematol* 1982; 24: 255-265.
12. KASPER C.K.: Complications of hemophilia A treatment: factor VIII inhibitors. *Progress in Vascular Biology, Hemostasis and Thrombosis. Annals New York Acad Sciences* 1991; 614: 97-105.
13. SJAMSOEDIN L.J., HEIJNEN, MAUSER-BUNSCHTEN E.P., SIXMA J.J., et al.: The effect of activated prothrombin-complex concentrate (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with hemophilia A and antibodies to factor VIII. A double-blind clinical trial. *N Engl J Med* 1981; 305: 717-721.
14. LUSHER J.M., SHAPIRO S.S., PALASCAK J.E., et al.: Efficacy of prothrombin-complex concentrates in hemophiliacs with antibodies to factor VIII: a multicenter therapeutic trial. *N Engl J Med* 1980; 303: 421-425.
15. HILGARTNER M.W., KNATTERUD G.L.: FEIBA Study Group. The use of factor VIII inhibitor by-passing activity (FEIBA Immuno) product for treatment of bleeding episodes in hemophiliacs with inhibitor. *Blood* 1983; 61: 36-40.
16. GATI L., MANNUCI P.M.: Use of porcine factor VIII in the management of seventeen patients with factor VIII antibodies. *Thromb Hemostas* 1984; 51: 379-384.
17. KERNOFF P.: The clinical use of porcine factor VIII. *Recent Advances in Hemophilia Care. Alan R. Liss, Inc.* 1990: 47-56.
18. NILSSON I.M., BERTORP E., ZETTERVALL O.: Induction of immune tolerance in patients with hemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG, cyclophosphamide, and factor VIII. *N Engl J Med* 1988; 318: 947-950.
19. HEDNER U., KISIEL W.: Use of human factor VIIa in the treatment of two hemophilia A patients with high-titer inhibitors. *J Clin Invest* 1983; 71: 1836-1841.
20. HEDNER U., GLAZER S., PINGEL K., et al.: Successful use of recombinant factor VIIa in a patient with severe haemophilia A during synovectomy. *Lancet* 1988; ii: 1193.