

# Az inhibitoros haemophilia A és a szerzett, gátlótest-haemophilia kezelése

Pfliegler György  
Králl Géza

Rák Kálmán  
Sas Géza

## MANAGEMENT OF INHIBITORY HAEMOPHILIA A AND ACQUIRED HAEMOPHILIA

The authors survey the occurrence and the laboratory and clinical differences of factor VIII antibodies in haemophiliacs (allo) and in non-haemophiliacs (auto) as well as their titer and measurement.

The recent therapeutic modalities used in prevention, management of acute bleeds and suppression of antibody development or induction of immune tolerance are detailed.

Correspondence:

György Pfliegler, MD  
University Medical School

2nd Department of Medicine

H-4012, Debrecen, Nagyerdei krt. 98, Hungary

inhibitory haemophilia,  
acquired haemophilia,  
immunosuppression,  
immune tolerance,  
factor VIII „bypassing”, porcine  
factor VIII

A VIII. faktor (antihaemophiliás globulin) ellenes antitest haemophiliásokban (alloantitest) és nem haemophiliásokban (autoantitest) való előfordulásának, a reakciókinetikai és klinikai különbségeknek, valamint az antitest-titer meghatározásának áttekintése után a szerzők részletesen ismertetik a korszerű kezelés lehetőségeit.

Útmutatót igyekeznek adni a vérzés megelőzése, a heveny vérzés ellátása és a VIII. faktor-ellenes antitest termelésének gátlását, az immuntolerancia kialakítását illetően mind inhibitoros haemophilia A-ban, mind szerzett (gátlótest-) haemophiliában.

Levelezési cím:

dr. Pfliegler György

Debreceni Orvostudományi Egyetem

II. sz. Belklinika

4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

VIII. faktor inhibitor,  
gátlótest-haemophilia,  
immunszuppresszió,  
immuntolerancia,  
F VIII „bypassing”,  
porcin F VIII

**A** VIII. faktor (F VIII) koncentrátum bevezetése óta az A típusú haemophiliások vérzéses epizódjainak kezelése egységes és hatékony, de mégsem mindig zavartalan. Közel fél évszázada ismert, hogy a vérkészítmények antihaemophiliás globulinja (AHG) a beteg számára idegen fehérje, azzal szemben olykor antitestet termel (*inhibitoros haemophilia*). Munro (1) saját haemophiliájának szövödményeként számolt be elsőként keringő antikoagulánsról. Alapműnek számít Margolius, Jackson és Ratnoff dolgozata 1961-ből; megállapításaik máig is érvényesek (2).

Az összes haemophiliás mintegy 10, a súlyosak 20%-ában jelenik meg F VIII-ellenes antitest (3-5). A hazai haemophiliásokban bizonyára ritkábban, feltehetően azért, mert a legutóbbi idő-kig kivételes volt a F VIII-koncentrátum alkalmazása. Hat százalékos volt a gyakoriság olyan haemophiliások között, akik csak liofilizált krioprecipitátumot kaptak (6). A faktorpótlással kapcsolatos alloimmunizáció többnyire a fiatal haemophiliásokban lép fel, 30 éves kor felett már aránylag ritka. A vérzékenység klinikai jellege, a vérzések formája és gyakorisága nem változik, de lényegesen megnehezíti a betegek kezelését, hatékony F VIII-szint elérését és fenntartását. A IX. faktor-hiányos haemophilia (Christmas-betegség) még ritkábban szövődik antikoaguláns megjelenésével bizonyára azért, mert többnyire kevésbé súlyos a betegség (7).

Nem haemophiliás, F VIII-készítménnyel előzőleg nem kezelt egyénekben és betegekben is megjelenhet F VIII-ellenes autoantitest: fiatal nőkben post partum (a szülést követő első évben), többnyire ötven év felett valamely autoimmun betegségben, malignomában, bőrbetegségben, gyógyszerérzékenység (penicillin, hydantoin) következtében, olykor egészségesnek tűnő egyénekben (8-12). Egy öt éves periódusban 50 nagy haemophilia-centrumban 215 beteget észleltek (10). A szerzett vagy Deutsch (13) után gátlótest haemophiliának nevezett állapotban ritka a haemarthros, a haematoma típusú vérzésnek viszont minden változata előfordulhat. A váratlan és kiszámíthatatlan vérzések (köztük idegrendszeriek is) nem ritkán halálos kimenetelűek.

Bár jogosan állítják, hogy nincs két egyforma inhibitoros beteg, a *kezelés irányelvei* meghatározhatók, bizonyos jellegzetességek ismeretében *kezelési terv* készíthető. A megfelelő terápiás stratégiához ismernünk kell az antitest típusát (allo- vagy autoantitest), annak titerét, az aktuális vérzés lokalizációját és súlyosságát, a beteg általános állapotát, s lehetőség szerint az előző kezelésre (főleg a faktorpótlásra) adott választ. A *kezelés*

*célja a vérzés megelőzése, a már fellépett vérzés ellátása és az inhibitor termelésének gátlása, lehetőség szerint a megszüntetése.*

## Alloantitest versus autoantitest

Mindkét típusú antitest neutralizálni képes a F VIII-t, és azok az antigén (AHG-molekula) különböző epitópjaival reagálhatnak (14). Többnyire az IgG<sub>1</sub> vagy IgG<sub>4</sub> altípusba tartoznak. Az antitest és a F VIII közötti reakció idő- és hőmérsékletfüggő *in vitro*, s bizonyos *in vivo* is. E hasonlóságok mellett vannak különbségek: a haemophiliások alloantitestje az I. típusú reakciókinetika szerint lineárisan, gyorsan és komplett módon inaktíválja a F VIII-t. A II. típusú (komplex) reakciókinetika jellemzi az autoantitest-hatást: a kezdeti gyors neutralizációs fázist a lassúbb második fázis követi, amely nem eredményez teljes inaktíválást. A plazmában mérhető F VIII-aktivitás maradhat, amely azonban nem kellően protektív, viszont az antitesttiter alábecsülését eredményezheti.

Az inhibitoros haemophiliás beteg különböző módon válaszolhat a F VIII adására. *Erős válaszoló* (high responder) a beteg, ha az antitesttiter több, mint 10 Bethesda-egységgel (BE) nő: ez a gyakori az eleve közepes vagy nagy titerű (10 BE feletti) haemophiliásoknál. (A BE meghatározását és értelmezését lásd lejjebb!). A titer az expozíció után 4-7 nappal nő, 2-3 hét után tetőzik, majd csökken, ha nem kerül sor újabb F VIII bevitelre. Az anamnesztikus válaszkészség nem haladja meg a 10 BE-et, ilyenkor az alapszint is többnyire 10 BE alatti (kis titerű haemophiliások). Az inhibitoros betegek háromnegyed része erős válasszal reagál. Az autoantitestes, szerzett haemophiliásoknak a F VIII bevitelére általában nincs anamnesztikus reakciója, a F VIII koncentrátum bizonyos antitesttiter felett mégis hatástalan.

Az alloantitest ritkán tűnik el spontán, főleg, ha az antitesttiter 2 BE-nél nagyobb, ezzel szemben az autoantitestes betegek közel 40%-a spontán remisszióba kerül (10). A szülőnők és az egyébként egészségesek autoantitestjének csökkenése, majd megszűnte várható leginkább.

dr. Pflieger György  
dr. Rák Kálmán  
Debreceni  
Orvostudományi Egyetem  
II. Belklinika  
dr. Králl Géza  
dr. Sas Géza  
Haynal Imre  
Egészségtudományi  
Egyetem,  
Hematológiai Tanszék,  
Budapest  
Érkezett: 1993 szeptember 20.  
Elfogadva: 1994 január 5.

## Az antitest titere

A kezelés szempontjából az antitest titerének a nagysága döntő fontosságú, keletkezésének mechanizmusától függetlenül. *Mikor keressük és hogyan vizsgáljuk a beteg plazmájának F VIII-ellenes antitestjét?* Érvényes a régi tétel: faktorhiány esetén a beteg plazmájának kóros alvadását (a gyakorlatban legtöbbször a megnyúlt *aktivált parciális tromboplastinidejét*) tizednyi kontroll plazma normalizálni képes, a beteg inhibitor tartalmazó plazmája viszont a kontroll plazma normális APTI-jét tizednyi mennyiségben is megnyújtja. Tájékozódó teszt, nem specifikus valamelyik alvadásfaktorra, de ismert „A” típusú haemophiliás esetében az inhibitor minden bizonnyal F VIII-ellenes. Helyes gyakorlat a súlyos haemophiliás *első részletes vizsgálatakor* és valamennyi haemophiliás betegnél *sebészi beavatkozás előtt* tájékozódni keringő antikoaguláns felől. *Ratnoff* és munkatársainak ajánlata: a beteg és a kontroll plazma egy-egy arányú keverékét egy órán át 37 °C-on inkubálják, majd F VIII aktivitását összevetik annak a keveréknek az aktivitásával, amelynek két plazmakomponensét ugyanolyan körülmények között, de külön-külön inkubálták (15). Érzékeny vizsgálat, de nem kvantitatív mérése az antikoagulánsnak.

Az inhibitor mennyiségi vizsgálatára legelterjedtebben a Bethesda-módszert alkalmazzák (16). A beteg plazmáját ismert aktivitású VIII. faktorral inkubálják meghatározott hőmérsékleten és ideig, majd méri az inaktívált F VIII mennyiségét. A Bethesda-módszer F VIII forrásként gyűjtött normál plazmát alkalmaz. A *Bethesda-egység (BE)* annak a beteg-plazma hígításának a reciproka, amely a F VIII-nak a felét inaktíválja a normál és a beteg-plazma azonos mennyiségének a keverékében, két óra alatt, 37 °C fokon. (Ismerni kell, mert az irodalomban szerepel, az *Oxford-egységet* is. Az új Oxford-módszer F VIII-koncentrátumot használ, és az inkubációs idő négy óra: az Oxford-egység 1,2-szerese adja a BE-t.) Az autoantitest titerének megállapítása általában nem pontos, a komplex reakciókinetika miatt. A porcin F VIII gátlás vizsgálata a humán F VIII-éhoz hasonlóan végezhető. Szokásos az *inhibitor titert* *kicsinek* (10 BE alatt), *közepesnek* (10 és 20 BE között) és *nagynak* (20 BE egység felett) nevezni. Az inhibitor mennyisége és a szubsztitúciós kezelés sikere általában fordítva arányos.

## Kezelési terv

### A vérzés megelőzése

Még a kis titerű antitest is nehezíti, a nagyobb titerű pedig meg is hiúsítja a vérzéses epizódok komplett ellátását F VIII-koncentrátummal. A betegek válassza a kezelésre kiszámíthatatlan és nem reprodukálható. Az inhibitoros betegek legjobb kezelése a vérzések megelőzése vagy a vérzés kockázatának csökkentése. Ez az út érhetően a haemophiliások esetében járható jobban. A beteg és az orvos már ismeri az életmódra, gyógyszerelésre vonatkozó, a különleges helyzetekre érvényes szabályokat és korlátokat. Az inhibitor megjelenése haemophiliás beteg esetében is váratlan gondot okoz a hagyományos kezelés alkalmazásakor. Még nagyobb feladat az autoantitest okozta szerzett haemophiliás vérzés megelőzése és ellátása. Elektív, netán kozmetikai sebészeti beavatkozás javallata csak gondos mérlegelés, a következmények elhárítására való alapos felkészülés után állítható fel.

### A heveny vérzés ellátása

A vérző inhibitoros betegek kezelésének három módja van:

1. a plazma F VIII-szintjének növelése
2. a gátlótest időszakos eltávolítása vagy blokkolása
3. a F VIII-nak és inhibitorának a megkerülése (bypass) a véralvadás egyéb (alternatív) útjának a biztosításával.

#### A plazma F VIII-szintjének emelése

##### A plazma F VIII-szint

- humán F VIII-koncentrátummal,
- sertés (porcin) koncentrátummal és
- gyógyszerrel (vazopresszin) emelhető.

A kezelés leghatékonyabb módja az, amely a haemostasis szempontjából effektív F VIII-szintet biztosít. Elsődleges cél a mérhető F VIII-aktivitás, majd lehetőleg – ha átmenetileg is – a 20–50 E/dl-es szint elérése (16–18). A faktorszint és a klinikai hatás nem mindig korrelál: az utóbbi lehet a vártnál jobb (az *in vivo* hatékony F VIII-t az inhibitorok – főleg az autoantitestek – elhúzódoan és szakaszosan inaktíválják), de lehet kedvezőtlenebb is (a laboratóriumi mérés – ugyancsak az autoantitest reakciókinetikája miatt – túlbecsüli a F VIII-szintet).

A *humán koncentrátum infúziója* várhatóan akkor eredményes, ha az inhibitor 10, de inkább 5 BE

alatti. A szükséges F VIII mennyiség legfeljebb becsülhető. Egy ismert és elterjedt ajánlat: 20 E F VIII/kg/BE, kiegészítve 40 E/kg F VIII-ral. Ellenőrző mérés közvetlenül az infúzió után, sikeres neutralizálás esetén fenntartó kezelés a nem inhibitoros haemophiliásokéhoz hasonlóan (16). Ha az inhibitor titer 10 BE felett (10 és 30 BE között) van, vagy technikai okokból nem ismert, számolni lehet a humán készítmények elégtelenségével. Ha a beteg ismert „high responder”, eleve kérdés, hogy kapjon-e antihaemophiliás globulint. Aránylag kis vérzéskor lehetőleg ne, nagy vérzés esetén az erős választ adó is kapjon vagy kaphat, de valószínűbb, hogy az magában nem lesz elég.

Nagy vérzés nagy (10, különösen 30 BE feletti) titerrel, s a titertől szinte függetlenül a súlyosan vérző „high responder”-ek eseteiben a sertés F VIII-koncentrátumtól várható több siker. (Sertés és marha F VIII-készítményeket már a humán koncentrátumok előtt is használtak az ötvenes-hatvanas években sok, főleg allergiás mellékhatással.) Mivel a F VIII-ellenes antitestek többé-kevésbé fajspecifikusak, nincs vagy csak részleges a keresztreaktivitás a fajok között (19-20). A ma használt nagy tisztaságú sertés F VIII (Hyate: C, Speywood Laboratories, England) az 1984-es angliai törzskönyvezése óta világszerte elterjedt és alkalmazott az inhibitoros szerzett és veleszületett haemophiliások kezelésében (21-23). A készítmény mentes az ismert patogén vírusoktól, dózisának és hatásának a monitorozására a szokásos laboratóriumi eljárások alkalmasak. Nem mentes a mellékhatásoktól, közülük kiemelhető az anaphylaxia és a thrombocytopenia (24-25). A beteg-plazma antiporcín F VIII-aktivitása az F VIII forrásként porcín F-t tartalmazó tesztben vizsgálható (kapható a „Hyate: C Inhibitor Assay”-hez a Porcine Factor VIII:C Standard, Porton, England). Az antitestek keresztreaktivitása a sertés F VIII-ral szemben a humánénak általában 20-25%-a (16). 30 BE feletti humán, 15 BE feletti sertés inhibitor titer veszélyezteti a szubsztitúció sikerét. Javaslat a sertés F VIII dózisára: ha nem ismert a specifikus antiporcín F VIII antitest titer, 5 BE humán titer alatt 20-25 E/kg, 5 és 50 közötti BE eseteiben 50-100 E/kg és 100 E vagy több (maximálisan 600 E) kg-onként, ha a humán F VIII-ellenes inhibitor titer 50 BE feletti (26). A későbbiekben a dózis a plazma F VIII szintjéhez és a klinikai válaszhoz igazítható.

Igen kis antitest titerű betegek eredményesen kezelhetők a vazopresszin szintetikus analógiával, a dezmozpresszinnel (DDAVP) (27-28). Dózisa: 0,3-0,4 µg/kg infúzióban. A szer autoimmun antitest jelenlétekor is hat, sőt elméletileg hatéko-

nyabb, mint haemophiliásokban, ugyanis az F VIII képzése, tárolása és a „release” ott megtartott. Nem várható hatás súlyos veleszületett haemophiliában, nagy inhibitortiter esetén és súlyos vérzésekben. A szer hatása időleges, mellékhatásai általában enyhék.

A bevitt F VIII védelme is növelheti az effektív szintet. A koncentrátummal együtt adott foszfolipidek vagy egyidejű thrombocyta-infúzió védelmet nyújthat az inhibitor inaktiváló hatásával szemben (29-31). Egyelőre ez csak ígéretes terápiás próbálkozás.

#### A gátlótest időleges eltávolítása vagy blokkolása

Plasmaferézissel általában elérhető a nagy inhibitortiter csökkenése 10 BE alá, s ekkor már hatékony lehet a szubsztitúció. Rendesen csak átmeneti a haszna, s a betegek nem tolerálják egyformán jól. Három liter plazma cseréje az átlag súlyú felnőtt inhibitorát a felére, négy literé 90%-kal csökkentheti (32). Az eljárás nem szelektív, más fehérjéket is eltávolít, az optimális hatáshoz mielőbbi F VIII pótlás ajánlott. Az inhibitor titer, főleg a „high responder”-ekben gyorsan nő. Az aferézis nagy vérzések kezelésére kevésbé alkalmas: főként a nagy volumenű cserének személyi és tárgyi feltételei vannak, a beteg hemodinamikai stabilitása követelmény, jó vénák, s nem utolsósorban idő (több nap) szükséges a kivitelezéshez (33). Alkalmasabb a megelőzésre, tervezett műtét előtt.

Vannak ajánlatok az inhibitorok szelektív eltávolítására adszorpciós eljárással. Európában talán a legelterjedtebb a beteg plazmájának a staphylococcus aureus sejtfalfehérjéjét, a protein A-t tartalmazó oszlopon való átáramoltatása. A fehérje specifikusan köti az IgG-k Fc-fragmentumát. Egynapos kezelés 66-95%-os titercsökkenést eredményezhet (34). Eszközigényes, hasznos IgG-k is kötődnek. Egyéb adszorbenéseket is vizsgálnak (33).

Blokkolható az inhibitor nagy dózisu vénás gamma-globulinnal (HDI VIgG) is. A készítményben lévő antiidiotípiás ellenanyagok főleg az autoantitestek F VIII-ellenes aktivitását gátolják (35). Dózisa: 1,0 g/kg két napon át vagy 0,4 g/kg öt napig, infúzióban. Kedvező hatása már az első vagy második napon észlelhető lehet.

#### A F VIII és inhibitorai megkerülése

Ez a „bypass” módszer a coagulatio alternatív útjainak az elősegítését célozza. A protrombin komplex koncentrátum (PCC) a K-vitamin-függő II., VII., IX. és X. faktort tartalmazza (hívták régebben F IX-koncentrátumnak is, de az utóbbi

ma már „pure” F IX-készítmény). A PCC készítése során a faktorok felelősek a „bypassing” effektusért, s a nemkívánatos thromboticus mellékhatásokért is (36–38). A hetvenes-nyolcvanas években változó sikerrel alkalmazták a PCC-t, az aktivált faktorokat (APCC) valamivel hatékonyabbnak találták. Két aktivált PCC gyári termék ismeretes: az Autoplex (Hyland) és a FEIBA (Immuno). Ez utóbbi nevével is jelzi a hatást: factor eight inhibitor bypassing activity. Adásuk javallt, ha az inhibitoros beteg sem humán, sem porcin F VIII-koncentrátummal nem kezelhető eredményesen, vagy akikben az anamnesztikus választ el akarjuk kerülni (39). Dózisuk önkényes, 50–100 E/kg, a vérzés súlyosságától függően. Az aktivált PCC egysége az „F VIII bypassing unit”, a nem aktiválté az F IX aktivitást tükrözi. A monitorozásra nincs laboratóriumi vizsgálat, hatása a klinikai válaszból ítélhető meg. Súlyos vérzéskor 8–12 óránként ismételhető. A betegek válasza eltérő lehet, ugyanaz a beteg sem reagál feltétlenül egyformán a kezelésekre. Kis dózisu heparin, amelynek együttes adását javasolták thromboticus szövödmények megelőzésére (40), esetleg a kívánt hatást is gátolhatja (33).

Vannak más, „bypass”-t elősegítő szerek és ajánlatok. Az aktivált F VII (FVIIa) és az aktivált F X/fosfolipid komplex talán a legígéretesebbek, de klinikai tanulmánynak jelenleg csak az előbbi a tárgya (41–42). Rendelkezésre áll már a humán rekombináns F VII is (43).

### Az F VIII inhibitorok képzésének gátlása

*Az immunszuppresszió és az immuntolerancia kialakítása az idesorolható lehetőségek és eljárások két csoportja, amelyek alkalmasak lehetnek a betegnek a F VIII-ellenes antitesttől való megszabadítására. Az előbbinek a szerzett (autoantitestes), a másodiknak a veleszületett (alloantitestes) inhibitoros haemophiliában van nagyobb jelentősége.*

#### Immunszuppresszió

A kezelés immunszuppresszív szerekkel – főleg szteroidokkal és cyclophosphamiddal –, bizonyítottan eredményes. A folyamatosan termelt F VIII állandó stimulálója az antitestképző sejteknek, így ezek a citotoxikus hatásokra érzékenyek. A gyógyszeres értékmérését a betegek spontán remissziós hajlama nehezíti.

Először a szteroidok, majd a cyclophosphamid, azathioprin, chlorambucil, vincristin, újabban az alfa-interferon és a cyclosporin kedvező hatásáról jelentek meg közlések. Legtöbb adat a szteroid és a

cyclophosphamid adásával kapcsolatos, s egyre inkább e két szer kombinációját ajánlják. A Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság (ISTH) illetékes albizottsága a következő ajánlást tette 1990-ben: Prednison (1,0 mg/kg három hétig), ha az antitest változatlan, folytatólagos szteroid mellett cyclophosphamid (2,0 mg/kg dózisban), három-hat hétig; továbbra is perzisztáló antitest néhány, naponkénti F VIII infúzióval olykor még befolyásolható. A válasz lehet teljes remisszió, részleges (50%-os titercsökkenés) és minimális vagy negatív (44). Az újabban ajánlott és használt immunmodulátorok között figyelemre méltó és további tapasztalatok gyűjtésére érdemes az alfa-interferon és a cyclosporin A (45–46). Valamennyi, az immunrendszert befolyásoló szernek jól ismert mellékhatásai vannak, alkalmazásukkor ezeket egyénenként mérlegelni kell.

#### Immuntolerancia

*Immuntolerancia kelthető inhibitoros betegekben az F VIII-ral szemben a kérdéses F VIII nagy dózisának rendszeres infúziójával (47). A hetvenes évek közepétől sokan és sokféle változatban, eredményesen alkalmazták a Brackmann-féle protokollt. A kis inhibitortiterű betegek reagálnak a legjobban, s aránylag rövid kúra szükséges. Mások hosszú, akár több éves kezelés után válnak inhibitortmentessé (a bevitt F VIII újra hatásos, in vivo élettartama sem rövidült). Egyesek a koncentrátum adását immunszuppresszív szerrel vagy IgG-készítmény adásával kombinálják (48). Az elért immuntolerancia fenntartásához folyamatos, kis dózisu hetenkénti F VIII infúzió adása szükséges (49). A mai kezelési protokollok aszerint is osztályozhatók, hogy mennyi F VIII-t alkalmaznak: a nagy dózis több mint 100 E/kg/nap, a közepes 50–100 E/kg/nap, a kis dózis kevesebb mint 50 E/kg/nap. A legjobb eredményeket a nagy dózissal lehet elérni. Immuntolerancia kelthető sertés F VIII adásával is (50). Valamennyi eljárás igen költséges, a legtöbb hosszadalmas, szoros orvos-beteg-laboratórium együttműködést igényel. Mégis, esetenként az egyetlen módja annak, hogy az ismételt vagy akár folyamatosan életveszélynek kitett, szinte kezelhetetlen beteg jövőjének kilátásai drámaian javuljanak.*

*A F VIII-ellenes antitest megjelenése a haemophiliás vagy a nem haemophiliás beteg plazmájában új helyzetet teremt, és komplex feladatot jelent a gondozásban és a kezelésben részt vevők számára. A laboratóriumnak képesnek kell lennie az inhibitor jellemzésére, az antitesttiter mérésére.*

Elérhető kell hogy legyen – megfelelő mennyiségben – humán F VIII-koncentrátum és PCC-készítmény, s lehetőleg sertés F VIII is. (A humán és a sertés F VIII és a PCC-készítmények, valamint a humán immunglobulinok valamennyi mai gyógyszerünk között a legdrágábbak közé tartoznak.) Az anamnézis, a klinikai és a laboratóriumi adatok figyelembevételével készülhet kezelési terv.

A személyi és tárgyi (anyagi) követelményeknek csak felkészült osztályokon, haemophilia-centrumokban, team-munkával lehet eleget tenni. Valamennyi beteg gondos regisztrálása és a betegséggel kapcsolatos összes esemény és észlelés alapos elemzése hozzájárulhat e ritka kórkép ma még nyitott kérdéseinek a megválaszolásához is.

## IRODALOM

- Munro FL. Properties of an anticoagulant formed in the blood of a haemophilic. *J Clin Invest* 1946; 25:422-427.
- Margolius A, Jackson DF, Ratnoff OD. Circulating anticoagulants: a study of 40 cases and a review of the literature. *Medicine* 1961; 40:145-202.
- Shapiro SS, Hultin M. Acquired inhibitors to the blood coagulation factors. *Semin Thromb Haemost* 1975; 1:336-385.
- Jones PK, Ratnoff OD. The changing prognosis of classic hemophilia (factor VIII deficiency). *Ann Intern Med* 1991; 114:641-648.
- Sultan Y, French Haemophilia Study Group. Prevalence of inhibitors in a population of 3435 haemophilia patients in France. *Thromb Haemost* 1992; 67:600-602.
- Peotlink K, Rosendaal FR, Vermeylen J. Incidence of inhibitor development in a group of young hemophilia. A patients treated exclusively with lyophilized cryoprecipitate. *Blood* 1993; 81:3332-3335.
- Ratnoff OD. „Circulating anticoagulants: a study of 40 cases and a review of the literature”: an update. *Medicine* 1993; 72:199-205.
- Pető I, Bánhegyi D, Nemesánszky E, Köves A, Sas G. A gátlótest-haemophiliáról. *Orv Hetil* 1977; 118:2145-2149.
- István L, Bariska I, Marton E. A gátlótestes haemophilia. A kezelés FEIBA plazmafrakcióval. *Orv Hetil* 1980; 121:3131-3135.
- Green D, Lechner K. A survey of 215 non-haemophilic patients with inhibitors to factor VIII. *Thromb Haemost* 1981; 45:200-203.
- Sas G. A hemostáziszavarok klinikai vonatkozásai. *Első kiadás. Budapest: Medicina*, 1987: 110-112.
- Bloom AL. Management of factor VIII inhibitors: evolution and current status. *Haemostasis* 1992; 22:268-275.
- Deutsch E. Über eine eigentümliche hämorrhagische Diathese: die Hämorrhagieperhäophilie. *Klin Wochenschr* 1950; 28:326-329.
- Scandella D, SMahoney S, Mattingly M, et al. Epitope mapping of human factor VIII inhibitor antibodies by deletion analysis of factor VIII fragments expressed in *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:6152-6156.
- Poon MC, Saito H, Ratnoff OD, et al. Technique for demonstration of the specificity of circulating anticoagulants against antihemophilic factor (factor VIII) with studies of two cases possibly related diphenylhydantoin therapy. *Blood* 1977; 49:477-482.
- Kasper CK. Treatment of FVIII inhibitors. *Prog Hemost Thromb* 1987; 9:57-86.
- Lusher JM, Shapiro SS, Palascak JA, et al. Efficacy of prothrombin complex concentrates in haemophiliacs with antibodies to factor VIII: A multicenter therapeutic trial. *N Engl J Med* 1980; 303:421-425.
- Rizza CR, Biggs R. The treatment of patients who have factor VIII antibodies. *Br J Haematol* 1973; 24:65-82.
- Kernoff PBA, Thomas ND, Lilley PA, Matthews KB, Goldman E, Tuddenham EGD. Clinical experience with polyelectrolyte fractionated porcine factor VIII concentrate in the treatment of hemophiliacs with antibodies for factor VIII. *Blood* 1984; 63:31-41.
- Brettler DB, Forsberg AD, Levine PH, et al. The use of porcine factor VIII concentrate (Hyate C) in the treatment of patients with inhibitor antibodies to factor VIII: C: A multicenter U. S. trial. *Arch Intern Med* 1989; 149:1381-1385.
- Kessler CM, Ludlam CA. The treatment of acquired factor VIII inhibitors: worldwide experience with porcine factor VIII concentrate. *Semin Haematol* 1993; 30(Suppl. 1):22-27.
- Bona RD, Riberio M, Klatzky AU, et al. Continuous infusion of porcine factor VIII for the treatment of patients with factor VIII inhibitors. *Semin Haematol* 1993; 30(Suppl. 1):32-35.
- Morrison AE, Ludlam CA, Kessler C. Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* 1993; 81:1513-1520.
- Sanibadi AR, Marney Y, Belch JFF, et al. Further evidence that the residual vWF: Ag in porcine FVIII:C induces human platelet aggregation. *Haemostasis* 1990; 20:289-295.
- Gringeri A, Santagostino E, Tratati F, Giangrande PLF, Mannucci PM. Adverse effects of treatment with porcine FVIII. *Thromb Haemost* 1991; 65:245-247.
- Kernoff PBA. Porcine factor VIII: Preparation and use in treatment of inhibitor patients. *Prog Clin Biol Res* 1984; 150:207-224.
- de la Fuente B, Panek S, Hoyer LW. The effect of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in a non-hemophilic patient with an acquired type II factor VIII inhibitor. *Br J Haematol* 1985; 59:127-131.
- Muhm M, Grois N, Kier P, et al. 1-Deamino-8-D-arginine vasopressin in the treatment of non-haemophilic patients with acquired factor VIII inhibitor. *Haemostasis* 1990; 20:15-20.
- Bloom AL, Hutton D. Fresh platelet transfusion in hemophilic patients with factor VIII antibodies. *Lancet* 1975; 325:369.
- Littlewood JD, Bevan SA, Kemball-Cook G, Evans RJ, Barrowcliffe TW. Variable inactivation of human factor VIII form different sources by human factor inhibitors. *Br J Haematol* 1991; 77:535-538.
- Váradi K, Elődi S. Protection of platelet surface bound factor IXa against specific inhibitors. *Thromb Haemost* 1982; 47:32-35.
- Francesconi M, Korninger C, Thaler E, Niessner H, Hocker P, Lechner K. Plasmapheresis: its value in the management of patients with antibodies to factor VIII. *Haemostasis* 1982; 11:79-86.
- Macik G. Treatment of factor VIII inhibitors: products and strategies. *Semin Thromb Haemost* 1993; 19:13-24.
- Nilsson IM, Jonsson S, Sundquist SB, et al. A procedure for removing high titer antibodies by extracorporeal protein-A sepharose adsorption in haemophilia: substitution therapy and surgery in a patient with haemophilia A and antibodies. *Blood* 1981; 58:38-44.
- Sultan Y, Maisonneuve P, Kazatchkine MD, Nydegger UE. Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (antihemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet* 1984; 235:765-768.
- Kasper CK. Clinical use of prothrombin complex concentrates: Report on thromboembolic complications. *Thromb Diath Haemorrh* 1975; 33:640-644.
- Hilgartner MW, Knatterud GE, FEIBA Study Group. The use of factor eight inhibitor bypassing activity (FEIBA Immuno) product for treatment of bleeding episodes in haemophiliacs with inhibitor. *Blood* 1983; 61:36-40.
- Lusher JM. Thrombogenicity associated with factor IX complex concentrates. *Semin Hematol* 1991; 28:3-5.
- Hoyer LW. Factor VIII inhibitors: a continuing problem. *J Lab Clin Med* 1993; 121:385-387.
- Menache D, Roberts HR. Summary report and recommendations of Task Force members and consultants. *Thromb Haemost* 1975; 33:645-647.
- Giles AR, Mann KG, Nesheim ME. A combination of factor Xa and phosphatidylcholine-phosphatidylserine vesicles bypasses factor VIII in vivo. *Br J Haematol* 1988; 69:491-497.
- Hedner U, Bjorn S, Bernvil SS, et al. Clinical experience with human plasmas derived factor VIIa in patients with haemophilia A and high titer inhibitors. *Haemostasis* 1989; 19:335-343.
- Thim L, Bjoern S, Christensen M, et al. Amino acid sequence and posttranslational modifications of human factor VIIa from plasma and transfected baby hamster kidney cells. *Biochemistry* 1988; 27:7785-7793.
- Green D. Immunosuppression of factor VIII inhibitors in nonhemophilic patients. *Semin Hematol* 1993; 30(Suppl. 1):28-31.
- Schwerdtfeger R, Hintz G, Huhn D. Successful treatment of a patient with postpartum factor VIII inhibitor with recombinant human interferon alpha 2a. *Am J Hematol* 1991; 37:190-193.
- Pfiegler G, Boda Z, Hársfalvi J, et al. VIII-as faktor (VIII:C) ellenes gátlótest okozta szerzett haemophilia sikeres kezelése cyclosporinnal. *Orv Hetil* 1991; 76:369-371.
- Brackmann HH, Gormsen J. Massive factor-VIII infusion in haemophilic with factor VIII-inhibitor, high responder. *Lancet* 1977; 324:933.
- Nilsson IM, Berntorp 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.
- Sultan Y, White GC, Aronstam A, et al. Hemophilic patients with an inhibitor to factor VIII treated with high dose factor VIII concentrate. Results of a collaborative study for the evaluation of factor VIII inhibitor titer, recovery and half life of infused factor VIII. *Nouv Rev Fr Hematol* 1986; 28:85-89.
- Hay CRM, Laurian Y, Verroust F, Preston FE, Kernoff PBA. Induction of immune tolerance in patients with haemophilia A and inhibitors treated with porcine VIII C by home therapy. *Blood* 1990; 76:882-886.