SIRIRAJ MEDICAL LIBRARY
04 510708

บทความฟื้นวิชา

โรค Acquired Factor VIII Inhibitor

ยิ่งยง ชินธรรมมิตร์ พ.บ.**
ธีระ ฤชุตระกูล พ.บ.*
สุคนธ์ วิสุทธิพันธ์ พ.บ.*

บทนำ

โรค Acquired Factor VIII Inhibitor คือ ภาวะที่ร่างกายสร้างสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ขึ้นมาเองโดยมิได้มีเหตุกระตุ้นจากการให้แฟคเตอร์ VIII เข้าไปดังเช่นที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยฮีโมฟีเลียเอ บางครั้งเรียกโรคนี้ว่า Acquired hemophilia หรือ โรคที่มี Acquired Factor VIII:C Autoantibody แม้ว่าสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII จะเป็น acquired inhibitor ที่พบบ่อยเป็นอันดับสองรองจาก lupus anticoagulant ก็ตาม แต่อุบัติการณ์ของโรคนี้น้อยมากกล่าวคือ 0.2-1 ต่อล้านคนต่อปี[1,2] ในขณะที่อุบัติการณ์การเกิดสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลียเอ เท่ากับ ร้อยละ 15-25[3,4,5,6] Lozner และคณะ[7] ได้รายงานผู้ป่วยโรคนี้เป็นครั้งแรกในปี คศ. 1940 โดยรายงานภาวะเลือดออกผิดปกติในชายอายุ 61 ปี ที่ไม่เคยมีปัญหาเลือดออกผิดปกติมาก่อน สำหรับในประเทศไทย อังชัยสุขศิริ และคณะ[8] ได้รายงานผู้ป่วยโรคนี้จำนวน 3 รายในเวลา 11 ปี และฤชุตระกูล และคณะ[9] ได้รายงานผู้ป่วยโรคนี้จำนวน 3 รายในเวลา 4 ปี

พยาธิสรีรวิทยา

การศึกษาสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII เริ่มตั้งแต่ปี คศ. 1959 เรื่อยมาจนกระทั่งในปี คศ. 1967 Shapiro[10] พบว่าสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ทั้งที่พบในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย (alloantibody) และที่เกิดขึ้นเอง (autoantibody) ต่างก็เป็น Ig G class 4 แต่มีรายงานประปรายในระยะต่อมาว่าอาจจะเป็นชนิด Ig A หรือ Ig M ก็ได้ ซึ่งมักจะพบร่วมกับโรค Lymphoproliferative disorders โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่ม Plasma cell dyscrasia[11,12] แม้ว่าจะเป็น Ig G class 4 เหมือนกัน แต่ลักษณะอาการทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ กลับพบว่ามีความแตกต่างกัน ทำให้มีการศึกษาการทำงานของสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII อย่างมากและ ในปี คศ. 1972 Biggs และคณะ[13,14] พบว่าลักษณะการทำงานของสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII มี 2 ประเภท คือ

ประเภทที่หนึ่ง (Type I inhibitor) สารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ประเภทนี้จะทำลายแฟคเตอร์ VIII เป็นสัดส่วนโดยตรงกับความเข้มข้นของสารต่อต้าน

*อาจารย์สาขาวิชาโลหิตวิทยา, **แพทย์ประจำบ้านต่อยอด, สาขาวิชาโลหิตวิทยา, ภาควิชาอายุรศาสตร์, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล, มหาวิทยาลัยมหิดล, กรุงเทพมหานคร 10700

แฟคเตอร์ VIII ที่เรียกว่า Simple reaction kinetics ส่วนใหญ่ของสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย (alloantibody) จะทำลายแฟคเตอร์ VIII ในลักษณะนี้

ประเภทที่สอง (Type II inhibitor) การทำลายแฟคเตอร์ VIII ของสารต่อต้านประเภทนี้ ไม่เป็นสัดส่วนโดยตรงกับความเข้มข้นของสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII กล่าวคือ จะยังคงวัดระดับแฟคเตอร์ VIII ในเลือดได้แม้ว่าจะมีระดับของสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII สูงมากก็ตาม เรียกลักษณะการทำงานแบบนี้ว่า Complex reaction kinetics ส่วนใหญ่ของสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ที่เกิดขึ้นเอง (autoantibody) จะมีการทำงานในลักษณะนี้ ส่วนน้อยที่จะมีลักษณะการทำงานเป็น Type I inhibitor

การที่ Type II inhibitor ทำลายแฟคเตอร์ VIII ไม่เป็นสัดส่วนกับความเข้มข้นนั้น มีการศึกษาพบความแตกต่างระหว่าง Type I และ Type II inhibitor ดังนี้ คือ[15]

1. Type II inhibitor จับกับส่วนที่ช่วยในการแข็งตัวของเลือดของโมเลกุลของแฟคเตอร์ VIII (F VIII : C) น้อยกว่าที่ Type I inhibitor จับ ดังนั้นแม้ว่าความเข้มข้นของ Type II inhibitor จะมากก็ยังคงตรวจพบระดับแฟคเตอร์ VIII ได้

2. von Willebrand factor ที่มีอยู่ในเลือดสามารถป้องกันการทำลายแฟคเตอร์ VIII จาก Type II inhibitor ได้มากกว่า Type I inhibitor ทำให้มีแฟคเตอร์ VIII เหลือมากกว่า

3. แฟคเตอร์ VIII ที่ถูกจับโดย Type II inhibitor แล้ว ก็ยังสามารถทำให้เลือดแข็งตัวได้ ในขณะที่แฟคเตอร์ VIII ที่ถูกจับโดย Type I inhibitor ทำงานไม่ได้อีก

จากความรู้เรื่องลักษณะการทำงานนี้เอง ทำให้เกิดความเข้าใจในลักษณะโรค ข้อจำกัดในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ รวมทั้งวิธีการรักษา ปัจจุบันมีความรู้เกี่ยวกับโครงสร้างของแฟคเตอร์ VIII มากขึ้น[16] จึงมีการศึกษาเพื่อดูตำแหน่งบนโมเลกุลของแฟคเตอร์ VIII ที่สารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ไปยับยั้ง (ที่เรียกว่า Epitopes) ในปี คศ. 1985 Fulcher และคณะ[17] ศึกษาว่าสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ซึ่งส่วนใหญ่เป็นสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย (22 ราย และสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ที่เกิดขึ้นเองอีก 3 ราย) จับที่โมเลกุลของแฟคเตอร์ VIII บนตำแหน่ง A_2 Domain (บริเวณ 44 กิโลดาลตัน ของ factor VIII, heavy chain) ซึ่งเป็นตำแหน่งสำคัญในขบวนการที่ทำให้เลือดแข็งตัว และ/หรือที่ตำแหน่ง C_2 Domain (บริเวณ 72 กิโลดาลตัน ของ factor VIII, light chain) ซึ่งเป็นตำแหน่งบนโมเลกุลของ แฟคเตอร์ VIII ที่รับการกระตุ้นจาก Phospholipid และได้รับการยืนยันในการศึกษาต่อมา[18,19] ความรู้เรื่องตำแหน่งที่แน่นอนนี้เองทำให้เกิดแนวคิดสำคัญในการพัฒนาสร้างสารที่มีการจัดเรียงตัวของเปปไทด์เหมือนกับ A_2 และ C_2 Domain มาใช้ดูดซับสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII เพื่อใช้ในการรักษา

ลักษณะทางคลินิก

พบโรคนี้ในผู้ที่ไม่เคยมีปัญหาเลือดออกผิดปกติมาก่อน พบได้ทั้งชายและหญิงเท่ากัน โดยมากจะเป็นผู้สูงอายุ โดยเฉพาะอย่างยิ่งอายุมากกว่า 50 ปี ยกเว้นในกลุ่มที่พบในหญิงหลังคลอด จะมีอายุน้อยกว่ากลุ่มอื่นๆ **ตารางที่ 1** แสดงโรค หรือภาวะที่พบร่วมกับโรคนี้จากรายงานต่างๆ และจากการศึกษาที่รวบรวมผู้ป่วยได้มากที่สุดโดย Green[20] พบว่าร้อยละ 46.1 ของผู้ป่วยเป็นผู้ที่มีสุขภาพแข็งแรงดีมาก่อน ร้อยละ 7.9 พบร่วมกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ร้อยละ 7.3 พบในหญิงหลังคลอดโดยพบได้ตั้งแต่หลังคลอดจนกระทั่งถึง 3 เดือนแรกหลังคลอด และส่วนใหญ่มักพบตามหลังครรภ์แรก มีเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่พบในครรภ์หลังๆ[21] และไม่พบการเกิดซ้ำในครรภ์ต่อไป[22] ที่เหลือจากนี้อาจจะพบร่วมกับโรค SLE การแพ้ยา เช่น เพนนิซิลิน และซัลโฟนาไมด์ และโรคมะเร็งชนิดต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Lymphoproliferative disorders ทำให้คิดว่าโรคนี้น่าจะเกิดจากความผิดปกติของ lymphoid clone

ที่สามารถผลิตสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ได้ สำหรับมะเร็งอื่นๆ ที่มีรายงานได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งตับอ่อน เป็นต้น พบว่า สารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ในกลุ่มนี้เกิดขึ้นหลังจากมีการรักษามาแล้วระยะเวลาหนึ่ง ซึ่งมีทั้งการใช้รังสีรักษา และหรือเคมีบำบัด ทำให้บอกได้ยากว่า การเกิดสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ขึ้นนี้สัมพันธ์กับโรคหรือการรักษา

ลักษณะเลือดออกผิดปกติ อาจจะค่อยเป็นค่อยไป หรือมีเลือดออกรุนแรงเฉียบพลันก็ได้ โดยพบเลือดออกใต้ผิวหนังบ่อยที่สุด รองลงมาคือ เลือดออกในกล้ามเนื้อ เลือดออกตามเยื่อบุต่างๆ เช่น เลือดออกตามไรฟัน ปัสสาวะหรืออุจจาระเป็นเลือด ผู้ป่วยบางรายมีเลือดออกรุนแรงในช่องท้องได้ มีไม่น้อยที่ตรวจพบเนื่องจากเลือดออกไม่หยุดหลังผ่าตัดหรือถอนฟัน สำหรับเลือดออกในข้อพบได้น้อยมากเมื่อเทียบกับผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย[1,23]

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. การตรวจกรอง (Screening Coagulogram)

ตรวจพบ aPTT ยาวผิดปกติ โดยที่ PT และ TT อยู่ในเกณฑ์ปกติ การผสมพลาสมาของผู้ป่วยกับพลาสมาของคนปกติ (จำนวนหลายๆ คนรวมกัน) ในอัตราส่วน 1:1 แล้วนำส่วนผสมนี้กลับมาตรวจซ้ำ หรือที่เรียกกันว่า Mixing study นั้น สมควรทำเป็นประจำเมื่อพบค่าใดค่าหนึ่ง (ไม่ว่าจะเป็น aPTT PT หรือ TT) ยาวผิดปรกติ จะช่วยวินิจฉัยโรคดังกล่าวได้มากขึ้น ถ้าความผิดปกติของ aPTT นี้เกิดจากสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII จริง พลาสมาจากคนปกติที่ผสมลงไปจะไม่สามารถทำให้ค่า aPTT กลับมาเป็นปกติได้ และจะเห็นได้ชัดเจนยิ่งขึ้นถ้าตั้งส่วนผสมนี้ไว้ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส นาน 2 ชั่วโมง ก่อนนำมาตรวจซ้ำ เพราะลักษณะการทำงานของสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ขึ้นกับเวลาและอุณหภูมิ[24] แต่เนื่องจากแฟคเตอร์ VIII จะสูญเสียหน้าที่ไปอย่างรวดเร็ว (เป็น labile factor) ดังนั้นการตั้งทิ้งไว้นานอาจเกิดผลบวกลวงได้ว่ามีสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII จึงแนะนำให้ตั้งพลาสมาของคนปกติทิ้งไว้ควบคู่ไปด้วยเสมอ และสงสัยว่าจะมีสารต้านแฟคเตอร์ VIII อยู่จริงถ้าค่า aPTT ที่ได้จากส่วนผสมยาวกว่าค่าของคนปกติเกิน 8-10 วินาที

ตารางที่ 1 โรค หรือภาวะที่พบร่วมกับ Acquired hemophilia

	Green[20] 215 ราย จำนวน (%)	Morrison[47] 65 ราย จำนวน (%)	Lottenberg[1] 16 ราย จำนวน (%)	อังชัยสุขศิริ[8] 3 ราย จำนวน (%)	ฤชุตระกูล[9] 3 ราย จำนวน (%)
ไม่พบ (Idiopathic)	82 (46.1)	32 (49.2)	12 (75)	-	2 (66.5)
โรคออโตอิมมูน	32 (18.4)	11 (16.9)	-	1 (33.3)	-
ระยะหลังคลอด	13 (7.3)	7 (10.8)	1 (6.3)	-	-
โรคมะเร็ง	12 (6.7)	8 (12.3)	3 (18.7)	-	-
ยา	10 (5.6)	2 (3.1)	-	-	-
โรคผิวหนัง	8 (4.5)	1 (1.5)	-	1 (33.3)	-
อื่นๆ เช่นเบาหวาน	21 (11.8)	4 (6.2)	-	1 (33.3)	1 (33.5)

2. การตรวจยืนยัน (Confirmatory Test)

คือ การตรวจหาระดับแฟคเตอร์ VIII ว่าต่ำจริง และถ้าเป็นไปได้ ควรตรวจระดับแฟคเตอร์ IX และ XI ร่วมด้วย ซึ่งจะต้องปกติ (แต่ต้องระวังผลบวกลวงได้ ทำให้เข้าใจผิดคิดว่ามีสารต่อต้านทั้งแฟคเตอร์ VIII IX และ XI เนื่องจากสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII จะไปทำลายแฟคเตอร์ VIII ใน Factor IX และ Factor XI – deficient plasma ที่ใช้ตรวจหาแฟคเตอร์ IX และ XI ทำให้ค่าแฟคเตอร์ IX และ XI ต่ำกว่าความเป็นจริงได้ ควรแก้ไขโดยเจือจางพลาสมาของผู้ป่วยเป็น 1:10, 1:20, 1:50, และ 1:100 แล้วนำพลาสมาแต่ละความเข้มข้นมาตรวจซ้ำใหม่ ถ้าเป็นสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII จริงเมื่อพลาสมาถูกเจือจางลง ระดับแฟคเตอร์ VIII ก็จะยังคงต่ำอยู่ ในขณะที่แฟคเตอร์ IX และ XI จะกลับสูงขึ้น เนื่องจากสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ได้ถูกเจือจางลงไป[2,25]

3. การวัดระดับความแรงของสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII

สามารถรายงานความแรงได้หลายวิธี เช่น Bethesda Assay[26] New Oxford Method[27] หรือ Nijmegen Modification of the Bethesda Assay[28] โดยวิธีเหล่านี้ล้วนมีหลักการเดียวกันคือวัดปริมาณแฟคเตอร์ VIII ที่เหลืออยู่หลังจากผสมพลาสมาของผู้ป่วยลงในพลาสมาที่รู้ค่าแฟคเตอร์ VIII ที่แน่นอน โดยแต่ละวิธีจะต่างกันตรงที่

1. แหล่งที่มาของแฟคเตอร์ VIII ที่ใช้ผสมกับพลาสมาของผู้ป่วย
2. สัดส่วนระหว่างพลาสมาที่ใช้เป็นแหล่งของแฟคเตอร์ VIII และพลาสมาของผู้ป่วย
3. ระยะเวลาที่ทิ้งไว้ให้ผสมกัน
4. การกำหนดปริมาณของแฟคเตอร์ VIII ที่ถูกทำลายไป

วิธีที่ใช้กันแพร่หลายในปัจจุบันคือ Bethesda Assay โดยกำหนดความแรงของสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ว่า 1 Bethesda unit เท่ากับความสามารถในการทำลายแฟคเตอร์ VIII ไปครึ่งหนึ่งของที่มีอยู่เดิม

เนื่องจากความแรงของสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ที่เกิดขึ้นเอง (autoantibody) ซึ่งส่วนใหญ่เป็น Type II inhibitor นี้ไม่สัมพันธ์กับปริมาณแฟคเตอร์ VIII ที่เหลืออยู่ ดังนั้นการหาความแรงของสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ให้ได้ค่าที่แม่นยำ ควรจะตรวจจากพลาสมาของผู้ป่วยทั้งที่ยังไม่ได้เจือจาง และเจือจาง 1:2 1:4 และ 1:8 ซึ่งจะได้ค่าความแรงของสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ไม่เท่ากัน ให้พิจารณาเลือกรายงานค่าความแรงจากตัวอย่างตรวจที่ทำให้มีแฟคเตอร์ VIII เหลืออยู่ประมาณร้อยละ 50 ของตั้งต้น[25] ซึ่งจะเป็นตัวอย่างตรวจที่ให้ค่าความแรงของสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ได้ใกล้เคียงความเป็นจริงที่สุด

การวินิจฉัยโรคและแยกโรค

การวินิจฉัยโรคนี้ไม่ยากถ้าแพทย์มีความคุ้นเคย โดยอาศัยประวัติที่เริ่มมีอาการครั้งแรกเมื่ออายุมาก ร่วมกับลักษณะเลือดออกที่เกิดจากความบกพร่องของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด และเมื่อสงสัยโรคนี้การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญคือจะต้องทำ Mixing study เพื่อตรวจกรองว่าเกิดจากภาวะที่มีสารต่อต้านเกิดขึ้น

สำหรับ aPTT ที่ยาวผิดปกติและแก้ไขไม่ได้ด้วยพลาสมาของคนปกติ จะต้องแยกผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มใหญ่ กล่าวคือ ถ้าผู้ป่วยมีปัญหาเลือดออกผิดปรกติ มักจะมีสาเหตุจากภาวะที่มีสารต่อต้าน intrinsic pathway factors เช่น สารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII IX หรือ XI ซึ่ง 2 กรณีหลังนี้พบได้น้อยมาก แต่ถ้าผู้ป่วยไม่มีปัญหาเลือดออกผิดปรกติ จะต้องแยกออกจากภาวะที่มี lupus anticoagulant ซึ่งพบได้บ่อยกว่ามาก หรือการเกิดสารต่อต้านแฟคเตอร์ XII HMWK หรือ Prekallekrein ซึ่งพบได้น้อยมาก

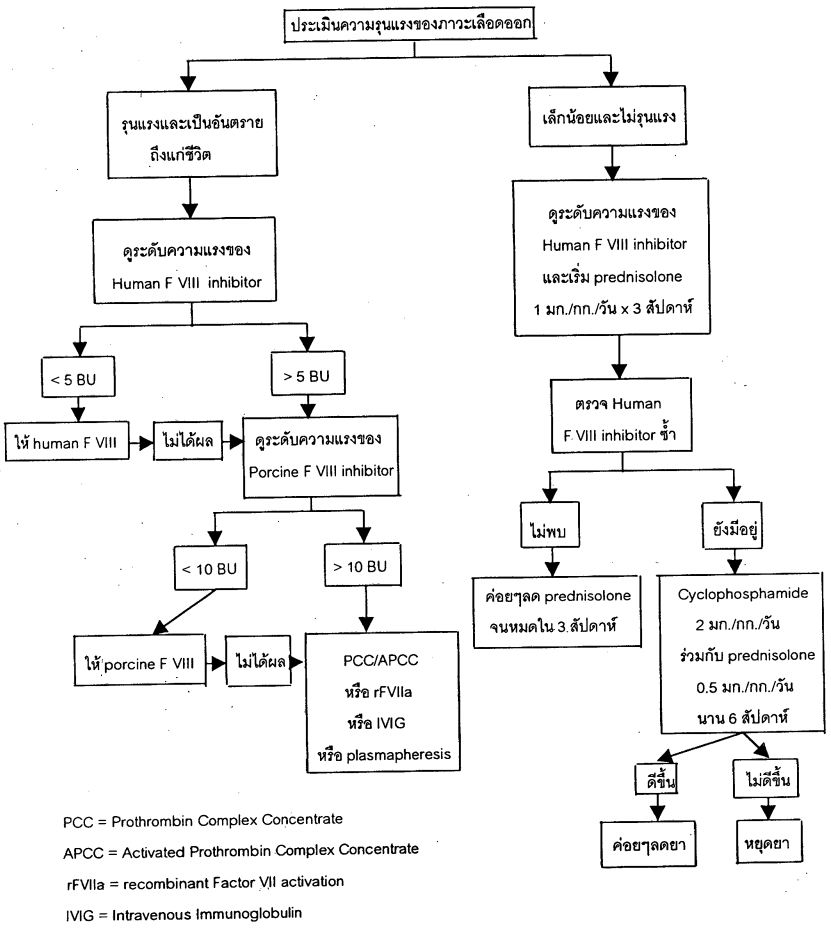
การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหา lupus anticoagulant โดยวิธี aPTT และ Kaolin Clotting Time[29] จะไม่สามารถแยกจากภาวะที่มีสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ได้ จำเป็นต้องใช้วิธีที่จำเพาะสำหรับ

lupus anticoagulant มากกว่า เช่น diluted Russel Viper Venom Time (dRVVT)[30] และ Platelet Neutralizing Procedure (PNP)[31]

การรักษา

เนื่องจากโรคนี้มักเป็นในผู้สูงอายุ โดยไม่เคยมีปัญหาเลือดออกผิดปกติมาก่อน ซึ่งแตกต่างจากผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย ที่เรียนรู้วิธีการหลีกเลี่ยงภยันตรายต่างๆ ได้เป็นอย่างดี ดังนั้นการรักษาอันดับแรกคือ การให้คำอธิบายวิธีการดูแลรักษาและระวังไม่ให้มีเลือดออก หลีกเลี่ยงการกระทบกระแทกที่รุนแรง หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่รบกวนการทำงานของเกร็ดเลือด สำหรับการรักษาจำเพาะเพื่อให้ระดับแฟคเตอร์ VIII สูงขึ้นมีหลายวิธี และบ่อยครั้งที่ต้องใช้หลายๆ วิธีร่วมกัน เนื่องจากโรคนี้พบน้อย ทำให้ไม่สามารถเปรียบเทียบผลการรักษาโดยวิธีต่างๆ กันได้ หรือกำหนดให้เป็นมาตรฐานการรักษาที่แน่นอนได้ ประกอบกับความสิ้นเปลืองจากการรักษา ทำให้แต่ละสถาบันกำหนดแนวทางการรักษาของตนขึ้นเองเพื่อให้ได้ผลดีที่สุดตามที่พึงจะกระทำได้ แต่ส่วนใหญ่จะมียากดภูมิคุ้มกันเป็นการรักษาหลัก ร่วมกับการให้แฟคเตอร์ VIII ทดแทนในรูปต่างๆ และหรือร่วมกับการทำ plasmapheresis and exchange ดังแสดงในแผนภูมิ[22,32,33]

แผนภูมิแสดงแนวทางการรักษา



PCC = Prothrombin Complex Concentrate
APCC = Activated Prothrombin Complex Concentrate
rFVIIa = recombinant Factor VII activation
IVIG = Intravenous Immunoglobulin

1. **ยากดภูมิคุ้มกัน** (Immunosuppressives agents)

พบว่ายากดภูมิคุ้มกันสามารถยับยั้งการสร้างสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ที่เกิดขึ้นเองได้มากกว่ายับยั้งการสร้างสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ที่พบในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย[34,35,36] ทำให้ยากดภูมิคุ้มกันเป็นยาหลักในการรักษาโรคนี้ ทั้งนี้เกิดจากความเชื่อ[37,38] ที่ว่าการสร้างสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ขึ้นเองนั้น ร่างกายยังสามารถสร้างแฟคเตอร์ VIII ได้ และต้องสร้างมากขึ้นกว่าเดิม เนื่องจากมีการทำลายแฟคเตอร์ VIII อยู่ตลอดเวลา แฟคเตอร์ VIII ที่ถูกสร้างมากขึ้นนี้เป็นตัวกระตุ้นให้ lymphoid cells ที่มีหน้าที่สร้างสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII มีการเจริญเติบโตมากขึ้น และสร้างสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ให้มากขึ้นไปอีก ในขณะที่ผู้ป่วยฮีโมฟีเลียไม่สามารถสร้างแฟคเตอร์ VIII ได้ จึงไม่มีการกระตุ้น lymphoid cells ดังนั้นการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในกรณีหลังจึงไม่ค่อยได้ผล จากความเชื่อนี้เองทำให้มีการศึกษาโดยให้แฟคเตอร์ VIII ก่อนการให้ยากดภูมิคุ้มกัน พบว่าทำให้มีการตอบสนองต่อยากดภูมิคุ้มกันได้ดียิ่งขึ้น[39]

ยากดภูมิคุ้มกันตัวแรกที่ถูกนำมาใช้คือ steroid โดยมีรายงานประปรายถึงผลดีของ steroid ตั้งแต่ คศ.1950 เป็นต้นมา แต่มีจำนวนผู้ป่วยไม่มากนักจวบจนกระทั่งในปี คศ.1981 Spero[37] รวบรวมผู้ป่วยมากขึ้น และรายงานผลการรักษาด้วย prednisolone พบว่าได้ผลดีถึงร้อยละ 69 และต่อมาได้มีผู้ใช้ยากดภูมิคุ้มกันอื่นร่วมด้วย เช่น cyclophosphamide[38] หรือ แม้กระทั่งการใช้ prednisolone cyclophosphamide ร่วมกับ vincristine ในช่วงเวลาสั้นๆ[39] พบว่าได้ผลดี แต่ก็พบภาวะแทรกซ้อนจากเม็ดเลือดขาวต่ำ มากขึ้น และผู้ป่วยบางรายเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนนี้ Lottenberg[1] ในปี คศ. 1987 ได้ติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด โดยไม่ได้ให้ยากดภูมิคุ้มกัน พบว่าสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII หายไปได้เอง ถึงร้อยละ 30 แม้ว่าร้อยละ 57 ของผู้ป่วยจะยังคงมีสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII แต่ผู้ป่วยจะไม่มีปัญหาเลือดออกผิดปกติที่รุนแรง และร้อยละ 13 เสียชีวิตจากภาวะเลือดออกผิดปกติ จากผลการศึกษานี้ทำให้เกิดความสงสัยว่ายากดภูมิต้านทานจำเป็นมากหรือไม่ ทำให้ Green[32] ทำการศึกษาร่วมกันระหว่างสถาบันต่างๆ เพื่อให้ได้ผู้ป่วยจำนวนมาก โดยให้การรักษาเหมือนกันคือ จะเริ่มรักษาด้วย prednisolone 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน นาน 3 สัปดาห์ ถ้าสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII หายไป จะค่อยๆ ลดยาลงจนหมดภายในเวลา 3 สัปดาห์ พบว่าหนึ่งในสามของผู้ป่วยจะได้ผลจาก prednisolone แต่เพียงอย่างเดียว อีกสองในสามที่ยังคงมีสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII อยู่ จะได้รับ cyclophosphamide ในขนาด 2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ร่วม นาน 6 สัปดาห์ พบว่าสามารถทำให้สารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII หายไปได้อีกประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย สำหรับรายที่ไม่ได้ผลก็ควรหยุดการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน เพราะพบว่าแม้จะให้ยานานต่อไปกว่านี้นอกจากจะไม่ได้ผลแล้ว ยังจะทำให้เกิดข้อแทรกซ้อนมากขึ้นด้วย แม้ว่ากลุ่มที่ตอบสนองดีจะเป็นกลุ่มที่มีระดับความแรงของสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ต่ำ (โดยเฉลี่ยประมาณ 3 Bethesda units) แต่ก็มีผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษาไม่น้อยที่มีระดับความแรงของสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII สูงถึง 240 Bethesda units เนื่องจากการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันได้ผลดีมาก Green[40] จึงเสนอว่าถ้าระดับความแรงของสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ไม่มากกว่า 100 Bethesda units สามารถให้แต่ยากดภูมิคุ้มกันเท่านั้น โดยไม่จำเป็นต้องเพิ่มระดับแฟคเตอร์ VIII ก่อนก็ได้ แต่ถ้ามากกว่า 100 Bethesda units ควรเพิ่มระดับแฟคเตอร์ VIII ก่อน ซึ่งมีหลายวิธีดังจะได้กล่าวต่อไป ร่วมกับการให้ยากดภูมิคุ้มกันที่มากขึ้น เช่น

cyclophosphamide 500 มิลลิกรัม เข้าทางหลอดเลือดดำในวันแรกและ 200 มิลลิกรัม เข้าทางหลอดเลือดดำในวันที่สองถึงห้า

Vincristine 2 มิลลิกรัมเข้าทางหลอดเลือดดำในวันแรก

Prednisolone 100 มิลลิกรัม ต่อวัน นานห้าวัน

2. **การเพิ่มระดับแฟคเตอร์** VIII

พิจารณาให้แฟคเตอร์ VIII ทดแทนเพื่อเพิ่มระดับแฟคเตอร์ VIII ให้ได้ประมาณร้อยละ 30-50 โดยพิจารณาให้ในรายที่มีเลือดออกรุนแรงและเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต หรือกรณีที่ระดับสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII สูงมาก (ไม่มีตัวเลขที่แน่นอน บางสถาบันกำหนดที่ 5, 10 หรือ 100 Bethesda units) โดยอาจจะเลือกใช้ human หรือ porcine factor VIII ก็ได้

2.1 Human factor VIII

- ในกรณีที่รู้ระดับความแรงของสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII

ให้ 20 ยูนิตของแฟคเตอร์ VIII ต่อ กิโลกรัม ต่อ 1 Bethesda unit (เพื่อทำลายสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII) ร่วมกับ 40 ยูนิตของแฟคเตอร์ VIII ต่อกิโลกรัม (เพื่อเพิ่มระดับแฟคเตอร์ VIII เป็น ร้อยละ 80) แล้วตรวจดูระดับแฟคเตอร์ VIII ภายหลังให้ 5-10 นาที ถ้ายังไม่ถึงระดับที่ต้องการ ควรให้ซ้ำอีก 1 ครั้ง [41]

- ในกรณีที่ไม่รู้ระดับความแรงของสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII

อาจจะให้ 70-140 ยูนิตของแฟคเตอร์ VIII ต่อกิโลกรัม แล้วให้ แฟคเตอร์ VIII หยดเข้าทางหลอดเลือดดำตลอดเวลา (continous intravenous drip) ในอัตรา 4-14 ยูนิตของแฟคเตอร์ VIII ต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง[42] หรืออาจจะให้มากกว่าในรายที่ไม่มีสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII 2-3 เท่า[43]

2.2 Porcine factor VIII

Porcine factor VIII ถูกค้นพบครั้งแรกเมื่อ ปี ค.ศ.1950[44] และเริ่มนำมาใช้ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลียที่มีสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII เมื่อปี ค.ศ.1960[45] แต่พบข้อแทรกซ้อนมาก เช่นเกร็ดเลือดต่ำ เนื่องจาก von Willebrand factor ที่ปะปนมาทำให้เกร็ดเลือดจับกลุ่มและเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้บ่อย จนกระทั่ง ค.ศ.1980 สามารถทำให้ผลิตภัณฑ์บริสุทธิ์มากขึ้น โดยปราศจาก von Willebrand factor (Hyate-C) ทำให้ข้อแทรกซ้อนดังกล่าวหมดไป ขณะนี้มีรายงานการใช้ porcine factor VIII รักษาโรคนี้มากขึ้น[46,47] แม้ว่าจะประเมินผลการรักษาที่แน่นอนได้ไม่ดีนัก เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่มักจะมีการใช้ยากดภูมิคุ้มกันและมีการให้แฟคเตอร์ VIII ทดแทนในรูปแบบต่างๆ ร่วมด้วยเสมอ แต่ส่วนใหญ่พบว่าได้ผลดีเป็นที่น่าพอใจถึงร้อยละ 78-100 มีผู้ป่วยเพียง 1 รายเท่านั้นที่เกิดปฏิกิริยา Anaphylaxis นอกจากนั้นก็เป็นข้อแทรกซ้อนเล็ก ๆ น้อยๆ ที่แก้ไขได้โดยการให้ยาต้านฮีสตามีนร่วมกับ Hydrocortisone

สำหรับวิธีการคำนวณปริมาณ[41] แบ่งเป็น 2 กรณี กล่าวคือ

- ถ้าไม่สามารถวัดระดับความแรงของสารต่อต้าน porcine factor VIII ได้ แต่หาได้เฉพาะสารต่อต้าน human factor VIII ให้คิดดังสูตรนี้

Inhibitor to human factor VIII	Units of porcine factor VIII/kg
<5 Bethesda units	20-50
5–50 Bethesda units	50-100
>50 Bethesda units	100

- ถ้าตรวจหาสารต่อต้าน porcine factor VIII ได้

1. ถ้าระดับความแรงน้อยกว่า 10 Bethesda units ให้คิดปริมาณ porcine factor VIII ดังนี้

ให้ Neutralizing Dose เท่ากับ ปริมาตรของพลาสมาทั้งตัว คูณกับจำนวน Bethesda unit ของสารต่อต้าน porcine factor VIII บวกกับ Incremental Dose โดยคิดว่า 1 ยูนิต ของ porcine factor VIII ต่อกิโลกรัม จะเพิ่มระดับแฟคเตอร์ VIII ได้เท่ากับร้อยละ 1.5

หรืออาจคิด 20 ยูนิตของ porcine factor VIII ต่อกิโลกรัมต่อ 1 Bethesda unit เพื่อทำลายสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ร่วมกับ 40 ยูนิตของ porcine factor VIII ต่อกิโลกรัม แล้ววัดระดับแฟคเตอร์ VIII ซ้ำ ถ้ายังต่ำกว่าร้อยละ 30 ควรให้ซ้ำอีกครั้ง

2. ถ้าระดับความแรงมากกว่า 10 Bethesda units ควรลดระดับสารต่อต้านก่อน เช่นการทำ Plasmapheresis exchange ร่วมกับการให้ Intravenous immunoglobulin (IVIG) หรือให้ Bypassing agents เช่น Prothrombin complex concentrate หรือ Recombinant Factor VIIa

3. Extracorporeal plasmapheresis and exchange

ควรพิจารณาทำในรายที่ระดับความแรงของสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII สูงมากกว่า 10 Bethesda units โดยทำ 3-4 ลิตร (40 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม) จะลดระดับสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ได้ถึงร้อยละ 50-90[48,49] และจะดูดซับสารต่อต้านได้มากขึ้นเมื่อใช้ Staphylococcal protein A column ร่วมด้วย เนื่องจากโปรตีนนี้จะจับกับ Fc-portion ของ Ig G ของมนุษย์ได้ดี ข้อด้อยของการรักษาวิธีนี้คือ สภาพทั่วไปของผู้ป่วยต้องดี ความดันโลหิตไม่ต่ำ ผู้ป่วยต้องมีสภาพหลอดเลือดที่ดีและใหญ่พอ และเป็นการรักษาที่มีค่าใช้จ่ายสูง

4. Intravenous Immunoglobulin G (IVIG)

มีเหตุผลสำคัญ 2 ประการในการใช้ คือ หลังทำ plasmapheresis ระดับ Ig G ในร่างกายจะลดต่ำลงมาก จนอาจจะทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการติดเชื้อได้ง่าย และ IVIG ยังทำหน้าที่เป็น anti-idiotypic antibodeis ช่วยยับยั้งการทำงานของสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ได้อีกทางหนึ่ง

5. Bypassing Agents

พิจารณาใช้ถ้าระดับความแรงของสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII สูงมาก

5.1 Prothrombin complex concentrate (PCC)

Breen และ Tullis ในปี คศ. 1969 พบว่า Prothrombin complex concentrate สามารถทำให้ค่า aPTT สั้นลงได้ และต่อมาพบว่านำมาใช้ได้ผลดี โดยให้ 50-75 ยูนิตต่อกิโลกรัมต่อครั้ง โดยให้ซ้ำได้ทุก 8–12 ชั่วโมง และไม่ควรให้เกิน 3-4 ครั้ง เพราะพบข้อแทรกซ้อน เช่น ภาวะหลอดเลือดดำอักเสบและอุดตันได้บ่อยมาก ต่อมามีการพัฒนาสร้าง Activated prothrombin concentrate (APCC) ซึ่งใช้เฉพาะในรายที่มีสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII เท่านั้น[50,51] เพราะเกิด Disseminated intravascular coagulation ได้บ่อย

5.2 Recombinant Factor VIIa (rFVIIa)[52,53]

โดยเริ่มในขนาด 70-90 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง และให้ซ้ำได้ทุก 2-3 ชั่วโมง (ระยะครึ่งชีพ เท่ากับ 2.9 ชั่วโมง) พบว่าสามารถห้ามเลือดได้ดี แม้ว่าจะยังมีปัญหาในการติดตามผลการรักษาด้วยวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การพยากรณ์โรค

หลังจากที่รู้จักโรคนี้ดีขึ้น และมีการนำยากดภูมิคุ้มกันมาใช้ พบว่าอัตราตายลดลงมาก อัตราตายพบตั้งแต่ร้อยละ 0-45[1,2,20,32,38] ทั้งนี้ขึ้นกับความคุ้นเคยของแพทย์ และความสามารถทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัยโรคนี้ สำหรับอายุและเพศไม่มีผลต่อการพยากรณ์โรค แม้จะมีแนวโน้มว่าเพศชายอาจจะตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าเพศหญิงก็ตาม นอกจากนี้โรคดั้งเดิมที่พบร่วมก็มีผลต่อการพยากรณ์โรค เช่น รายที่

เกิดจากยา โรคจะสงบได้เองเมื่อหยุดยา หรือรายที่พบในระยะหลังคลอด สามารถหายได้เอง โดยผลลัพธ์ที่ได้ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน แม้ว่าการให้ยากดภูมิคุ้มกันจะทำให้โรคสงบได้เร็วขึ้นก็ตาม[21] มีบางรายงานการศึกษา[20,32] ที่ไม่พบว่าโรคที่เป็นอยู่เดิมจะมีผลต่อการพยากรณ์โรค นอกจากนี้ระดับความแรงของสารต่อต้านแฟคเตอร์ VIII ที่สูงมากจะทำให้การตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณ คุณ กิรณา สุทธิรักษ์ ที่กรุณาพิมพ์และตรวจทานต้นฉบับให้เป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Lottenberg R, Kentro TB, Kitchens CS. Acquired hemophilia. A natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy. Arch Intern Med 1987; **147**: 1077-81.
2. Kessler CM. An introduction to factor VIII inhibitors: The detection and quantitation. Am J Med 1991; **91 (Suppl 5A)**: 1S-5S.
3. Addiego J, Kasper C, Abildgaard C, et al. Frequency of inhibitor development in hemophiliacs treated with low-purity factor VIII. Lancet 1993; **342**: 462-4.
4. Luscher JM, Arkin S, Abildgarrd CF, Schwartz RS, The 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**: 453-9.
5. Bray GL, Gomperts ED, Courter S, et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): Safety, efficacy and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. Blood 1994; **83**: 2428-35.
6. De Biasi R, Rocino A, Papa ML, et al. Incidence of factor VIII inhibitor development in hemophilia A patients treated with less pure plasma derived concentrates. Thromb Haemost 1994; **71**: 544-7.
7. Lozner EL, Jolliffe LS, Taylor FHL. Hemorrhagic diathesis with prolonged coagulation time associated with a circulating anticoagulant. Am J Med Sci 1940; **199**: 318-27.
8. Angchaisuksiri P, Atichartakarn V, Pathepchotiwong K, et al. Experience with factor VIII: C inhibitors and acquired von Willebrand's disease in an adult at Ramathibodi Hospital. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine & Public Health 1993; **24(Suppl 1)**: 152-8.
9. Ruchutrakool T, Samakwong S, Nakkinkul Y, Tumliang S, Visudhiphan S. Acquired hemophilia : report of three cases. Thai J Hematol Transf Med 1998; **8**: 333-41.
10. Shapiro SS. The Immunologic character of Acquired Inhibitors of Anti hemophilic Globulin (Factor VIII) and the Kinetics of Their Interaction with Factor VIII. J Clin Invest 1967; **46**: 147-56.
11. Gluck HI, Hong R. A circulating anticoagulant in Ig A multiple myeloma: Its modification of penicillin. J Clin Invest 1965; **44**: 1866-81.
12. Castaldi PA, Penny R. A macroglobulin with inhibitory activity against coagulation factor VIII. Blood 1970; **35**: 370-6.
13. Biggs R, Austen DEG, Dens on KWE, Rizza CR, Borret R. The mode of action of antibodies which destroy factor VIII. I. Antibodies which have second-order concentration graphs. Br J Haematol 1972; **23**: 125-35.
14. Biggs R, Austen DEG, Denson KWE, Borret R, Rizza CR. The Mode of action of antibodies which destroy factor VIII. II. Antibodies which give complex concentration graphs. Br J Haematol 1972; **23**: 137-55.
15. Gawryl MS, Hoyer LW. Inactivation of factor VIII coagulant activity by two different types of human antibodies. Blood 1982; **60**: 1103-9.
16. White II GC, Shoemaker CB. Factor VIII gene and hemophilia A. Blood 1989; **73**: 1-12.
17. Fulcher CA, Mahoney SG, Roberts JR, et al. Localiza-

tion of human factor VIII inhibitor epitopes to two polypeptide fragments. Proc Natl Acad Sci USA1958; **82**: 7728-32.

18. Scandella D, Mattingly M, de Graaf S, et al. Localization of epitopes for human factor VIII inhibitor antibodies by immunoblotting and antibody neutralization. Blood 1989; **74**: 1618-28.
19. Scandella D, Mattingly M, Prescott R. A recombinant factor VIII A_2 domain polypeptide quantitatively neutralizes human inhibitor antibodies that bind to A_2. Blood 1993; **82**: 1767-75.
20. Green D, Lechuer K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. Thromb Haemost 1981; **45**: 200-3.
21. Hauser I, Schneider B, Lechner K. Post-partum factor VIII inhibitors A review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. Thromb Haemost 1995; **73**: 1-5.
22. Coller BS, Hultin MB, Hoyer LW, et al. Normal pregnancy in a patient with a prior postpartum factor VIII inhibitor with observations on pathogenesis and prognosis. Blood 1981; **58**: 619-24.
23. Cohen AJ, Kessler CM. Acquired inhibitors. Bailliere's Clinical Haematology 1996; **9**: 331-54.
24. Lossing TS, Kasper CK, Feinstein DI. Detection of factor VIII inhibitors with the partial thromboplastin time. Blood 1997; **49**: 793-7.
25. Kasper CK. Laboratory diagnosis of F.VIII inhibitors. In: Kessler C, Garvey MB, Green D, Kasper C, Lusher J, eds. Acquired hemophilia 2nd ed. Princeton, NJ: Excerpta Medica, Inc., 1995: 9-25.
26. Kasper CK. A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. Thromb Diath Haemorrh 1975; **34**: 869-72.
27. Biggs R, Bidwell E. A method for the study of antihaemophilic globulin inhibitors with reference to six cases. Br J Haematol 1959; **5**: 379-95.
28. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Baezeman J, Berg MVD, Bunschoten EM. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII: C inhibitors: Improved specificity and reliability. Thromb Haemost 1995; **73**: 247-51.
29. Exner T, Richard A, Kronenberg H. A sensitive test demonstrating lupus anticoagulant and its behavioral patterns. Br J Haematol 1970; **40**: 143-51.
30. Thiagarajan P, Pengo V, Shapio S. The use of diluted Russell Viper Venom time for the diagnosis of lupus anticoagulants. Blood 1986; **68**: 869.
31. Triplett DA, Brandt JT, Kaczor D, Schaeffer J. Laboratory diagnosis of lupus inhibitors: A comparison of tissue thromboplastin inhibition procedure with a new platelet neutralization procedure. Am J Clin Pathol 1983; **79**: 678-82.
32. Green D, Rademakn AW, Briet E. A prospective, randomized trial of prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. Thromb Haemost 1993; **7**: 753-7.
33. Morrison AE, Ludlam CA. Annotation : Acquired haemophilia and its management. Br J Haematol 1995; **89**: 231-6.
34. Ruggeri IM, Mannucci PM, Allain PJ, Frommel D. Preliminary trial of cyclophosphamide in the management of hemophiliacs with factor VIII inhibitors. Ann NY Acad Sci 1975; **240**: 412-8.
35. Hruby MA, Schulman I. Failure of combined factor VIII and cyclophosphamide to suppress antibody to factor VIII in hemophilia. Blood 1973; **42**: 919-23.
36. Green D. Suppression of antibody to factor VIII by a Combination of factor VIII and cyclophosphamide. Blood 1971; **37**: 381-7.
37. Spero JA, Lewis JH, Hasiba U. Corticosteroid therapy for acquired F.VIII:C inhibitors. Br J Haematol 1981; **48**: 635-42.
38. Herbst KD, Rappaport SI, Kenoyer DG, Stanton W, Feinstein DI. Syndrome of an acquired inhibitor of factor VIII responsive to cyclophosphamide and prednisolone. Ann Intern Med 1981; **95**: 575-8.
39. Lian EC-Y, Larcada AF, Chiu AYZ. Combination immunosuppressive therapy after factor VIII infusion for acquired factor VIII inhibitor. Ann Intern Med 1989; **110**: 774-8.
40. Green D. Acquired factor VIII inhibitors and immunosuppression of autoantibodies. In: Kessler C, Garvey

MB, Green D, Kasper C, Lusher J, eds. Acquired Hemophilia 2nd ed. Princeton, NJ:Excerpta Medica, Inc., 1995: 25-40.

41. Kasper CK. Raising factor VIII levels in patients with acquired factor VIII inhibitor. In: Kessler C, Garvey MB, Green D, Kasper C, Lusher J, eds. Acquired Hemophilia 2nd ed. Princeton, NJ: Excerpta Medica, Inc., 1995: 41-69.
42. Blatt PM, White II GC, McMillan CW, Roberts HR. Treatment of anti-factor VIII antibodies. Thrombos Haemost 1977; **38**: 514-23.
43. Rizza CR, Matthews JM. Effect of frequent factor VIII replacement on the level of factor VIII antibodies in haemophilics. Br J Haematol 1982; **52**: 13-24.
44. Mac Farlane RG, Mallam PC, Witts LJ, et al. Surgery in hemophilia: The Use of animal antihemophilic globulin and human plasma in thirteen cases. Lancet 1957; **2**: 251-9.
45. Rizza CR, Biggs R. The treatment of patients who have factor VIII antibodies. Br J Haematol 1973; **24**: 65-82.
46. Morrison AE, Ludlam CA. The use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia: The United Kingdom experience. Am J Med 1991; 91 **(Suppl 5A)**: 23S-26S.
47. Morrison AE, Ludlam CA, Kessler C. Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia. Blood 1993; **81**: 1513-20.
48. Francesconi M, Korniger C, Thaler E, et al. Plasmapheresis: its value in the managenent of patients with antibodies to factor VIII. Haemostasis 1982; **11**: 79-86.
49. Slocombe GW, Newland AC, Colvin MP, Coloin BT. The role of intensive plasma exchange in the prevention and management of haemorrhage in patients with inhibitors to factor VIII. Br J Haematol 1981; **47**: 577-85.
50. Kurczynski EM, Penner JA. Activated prothrombin concentrate for patients with factor VIII inhibitors. N Engl J Med 1974; **291**: 164-7.
51. Penner JA, Kelly PE. Management of patients with factor VIII or IX inhibitor. Semin Thrombos Haemost 1975; **1**: 386-99.
52. Hender U, Schulman S, Albert KA, et al. Successful use of recombinant factor VIIa in a patient with severe haemophilia A during synovectomy. Lancet 1988; **2**: 1193.
53. High K, Glynn MF. An acquired inhibitor 2 cases; patients treated on a compassionate use basis case histories. In: Hender U, Roberts HR eds. 2nd Symposium on new aspests of hemophilia treatment. Copenhagen, Denmark: Medicom, Inc., 1991: 134-7.