

Strokovni prispevek/Professional article

HEMOFILIJA Z INHIBITORJI: UPORABA REKOMBINANTNEGA FAKTORJA VIIa

HEMOPHILIA INHIBITOR PATIENTS: THE USE OF RECOMBINANT FACTOR VIIa

Dušan Andoljšek, Samo Zver

Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2004-03-01, sprejeto 2004-03-11; ZDRAV VESTN 2004; 73: Suppl. I: 123-6

Ključne besede: hemofilija; inhibitorji; hemofilija z inhibitorji; rekombinantni faktor VIIa

Key words: hemophilia; inhibitors; hemophilia and inhibitors; recombinant F VIIa

Izvleček – Izhodišča. Rekombinantni aktivirani faktor VII (rF VIIa) lahko omogoči zaustavljanje krvavitve ali varen kirurški poseg pri hemofiliji z inhibitorji, pa tudi pri bolnikih, ki imajo druge motnje v hemostazi, npr. trombocitopenijo, motnje v delovanju trombocitov, motnje v koagulaciji zaradi zdravil ali napredovale bolezni jeter ali celo normalno hemostazo ob začetku bolezni, npr. pri poškodovancih. Poročamo o zdravljenju z rF VIIa pri različnih krvavitvah in kirurških posegih pri štirih bolnikih s hemofilijo A z inhibitorji.

Abstract – Background. Recombinant factor VIIa can induce hemostasis and controls bleeding in surgery in hemophilia inhibitor patients and in other hemostatic disorders, e.g. thrombocytopenia, platelet function disorders, coagulation disorders due to drugs and liver disease, in trauma and surgical patients. We describe the use of rF VIIa in bleeding episodes and surgery in four hemophilia A inhibitor patients.

Bolniki in načini zdravljenja. Zdravili smo štiri bolnike s hemofilijo A z inhibitorji, šest krvavitev na različnih mestih in tri nevrokirurške operacije. Odmerek rF VIIa je bil 90 µg/kg telesne teže vsaki 2 uri prvih 24–82 ur, zatem pa smo presledke med odmerki zdravila postopno podaljševali do 6 ur. Trajanje zdravljenja je bilo odvisno od mesta in velikosti krvavitve in če je šlo za operacijo. Primerne laboratorijske preiskave za spremljanje učinka rF VIIa ni.

Patients and methods. We used rF VIIa in 6 bleeding episodes and in 3 surgical procedures (intracerebral and subdural hematoma, hematoma of the sculp) in four hemophilia inhibitor patients. 90 µg/kg b.w. rF VIIa was given every 2 hours for 24–82 hours, then the time interval was gradually changed to 6 hours. The treatment duration depends on the site and severity of bleeding and surgery. The traditional assays are not suitable for monitoring the hemostatic effect of rF VIIa.

Rezultati in razpravljanje. Vzrok za uporabo rF VIIa so bili inhibitorji pri hemofiliji, dalj časa trajajoče zdravljenje krvavitve, operacija. Zdravili smo krvavitve v mišice, sklep, prebavila, sečila, steno prsnega koša in uporabili rF VIII pri treh operacijah zaradi intracerebralnega hematoma, subduralnega hematoma in v skalp. Krvavitve so se zaustavile, razen hematurije (neznane vzroka) in krvavitve v steno prsnega koša s hemoragičnim šokom. Operacije so potekale brez zapletov.

Results and discussion. The reason for rF VIIa treatment were inhibitors in hemophilia, necessity for treatment for several days and surgery. In muscle, joint, gastrointestinal bleeding rF VIIa was effective but not in hematuria and thoracic wall bleeding with haemorrhagic shock. The surgery itself went smoothly.

Zaključki. rF VIIa učinkovito zaustavi krvavitve na različnih mestih pri osebah s hemofilijo A (in B) z inhibitorji, čeprav so krvavitve trajale že dalj časa, preden smo začeli zdravljenje z rF VIIa. Prav tako prepreči krvavitve med in po operaciji, tudi veliki. Za odrasle je odmerek zdravila 90 µg/kg telesne mase vsaki 2 uri 24–48 ur. Med zdravljenjem odmerek zdravila ostane isti, spreminjamo pa postopno čas med dvema odmerkom od 2 na 6 ur. Zaenkrat nimamo nobenega laboratorijskega preskusa za oceno učinka rF VIIa na hemostazo. Klinično učinkovitost zdravila ocenimo s pogostimi pregledi bolnika.

Conclusions. rF VIIa controls spontaneous and posttraumatic bleedings, even the longlasting ones in hemophilia A (and B) patients with inhibitors. It prevents bleeding in major surgery. Adult patients should be treated first with standard doses of 90 µg/kg b.w. every 2 hrs for 24–48 hrs. Then time interval is gradually prolonged to 6 hrs. The traditional assays are not suitable for monitoring the hemostatic effect of rF VIIa. Close monitoring is required in all patients to determine efficacy and insure safety of treatment.

Uvod

Običajni način zaustavljanja krvavitve pri bolnikih s hemofilijo A ali B in protitelesi z lastnostjo inhibitorja (inhibitorji) za koagulacijski faktor VIII (F VIII) ali IX (F IX) s koncentratom koagulacijskega faktorja ni učinkovit. Rekombinantni aktivirani F VII (rF VIIa; NovoSeven, Novo Nordisk, Danska) lahko omogoči zaustavljanje krvavitve. Varno lahko opravimo tudi kirurške posege (1).

Poročamo o zdravljenju krvavitve in kirurških posegih pri štirih bolnikih s hemofilijo A in inhibitorji za F VIII.

Bolniki in načini

Bolniki so dobivali rF VIIa v odmerkih po 90 µg/kg telesne teže. Med zdravljenjem je odmerek ostal isti, spreminjali pa smo postopno čas med dvema odmerkoma od dveh na šest ur. Ravnali smo tako kot običajno pri zdravljenju krvavitve pri bolnikih s hemofilijo.

Do leta 2003 smo spremljali domnevno terapevtsko učinkovitost raven rF VIIa z določanjem protrombinskega časa izhodiščno, po prvem odmerku zdravila in če smo spremenili (podaljšali) čas med dvema injekcijama rF VIIa. Protrombinski čas se je skrajšal po rF VIIa za več kot polovico od izhodiščnega, večinoma na 6–7 sekund. S pogostimi pregledi bolnika smo ocenjevali klinično učinkovitost zdravila. Od 2004 ocenjujemo učinkovitost zdravila le klinično.

Raven inhibitorjev za F VIII v plazmi je, kot je ustaljeno, v Bethesda enotah/ml (Be/ml). Aktivnost F VIII v plazmi je v enotah/ml. Povprečna aktivnost F VIII v plazmi zdrave osebe je 1 E/ml.

Bolnik 1

Š. S., rojen 1952, je kot otrok imel zaradi hemofilije A številne krvavitve v gležnja, koleno in komolca ter tudi v desno mišico ileopsoas. 1977, ko je imel 25 let, so mu ugotovili inhibitorje za F VIII. Leta 1978 je dobil hematoma v desni goleni, ki se je okužil. Ni se odločil za operacijo. Vnetje se je v dveh letih zazdravilo samo po sebi z veliko brazgotino in izgubo mišic desne goleni. Do 1989 ni prihajal po pomoč v bolnišnico kljub krvavitvam v koleno, levi kolk, levo ramo. Leta 1989 je nastala zožitev pilorusa zaradi pritiska hematoma na dvanajstnik. Ker je bila raven inhibitorjev majhna (2,3 Be/ml), je dobil velike odmerke koncentrata F VIII, napravljene so bile plazmafereze, dobil je infuzije imunoglobulinov in ciklofosfamid. Krvavitve se je ustavila, vendar pa je ob koncu zdravljenja porasla raven inhibitorjev (32 Be/ml). Leta 1991 je imel meleno, ki je sama po sebi prenehala. Raven inhibitorjev je bila razmeroma majhna (5 Be/ml). 1992 je ileus zaradi krvavitve iz mišice ileopsoas v desno polovico trebušne votline prenehal, ko se je ustavila krvavitve po zdravljenju s koncentratom F VIII iz plazme svinj (Hyate C). Pojavili so se inhibitorji za svinjski F VIII (13 Be/ml), obenem pa se je tudi zvečala raven inhibitorjev za F VIII (humani) (54 Be/ml). Leta 1995 so ga sprejeli s hudo anemijo (koncentracija hemoglobina 60 g/l) in šokom (RR 60/0 mm Hg) potem, ko je teden dni doma krvavel v mišice hrbta. Dalj časa je bilo potrebno zdravljenje s FEIBA.

V začetku leta 1999 so ga sprejeli zaradi krvavitve v levi komolec in ramo po padcu. Med dnevom je zavest postajala motena. Ugotovili smo krvavitve v možganovino temporoparietalno. Stanje bolnika se je hitro slabšalo, operacija je bila nujna. Za začetek operacije smo zagotovili hemostazo z masivno infuzijo koncentrata F VIII, da bi nadaljevali zdravljenje z rF VIIa, ko bi ga v nekaj urah dobili. Pri oceni za hemostazo potrebne količine koncentrata F VIII smo upoštevali, da je bila raven inhibitorjev ta čas 6 Be/ml. Po koncentratu F VIII je bila aktivnost > 1,0 e/ml. Že proti koncu operacije je dobil rF VIIa 90 µg/kg telesne teže. Po operaciji smo zdravljenje nadaljevali tako, da je ostal odmerek zdravila ves čas enak, postopno pa smo podaljševali čas med injekcijami zdravila. Prva dva dni je dobil rF VIIa vsaki 2 uri, nato dva dni vsake 3 ure, kasneje pa na 4 ure. Šesti dan po operaciji nismo dobili zdravila in ga pol dneva ni dobil. Nastal je majhen hematoma subduralno na mestu reza, da je bila potrebna druga operacija. Odmerki zdravila in čas

med njimi so bili povsem enaki, le da smo po tednu dni podaljšali čas med odmerki zdravila na 6 ur. Z zdravljenjem smo prenehali dvanaesti dan po prvi (intracerebralni hematoma) oziroma osmi dan po drugi (hematom subduralno na mestu reza) operaciji. Ob koncu je bil bolnik brez nevrološke prizadetosti, psihično povsem urejen, vendar pa s preležanino kože nad križnico ter zelo suh. Raven inhibitorjev za humani F VIII je bila 23 Be/ml, za svinjski pa 12 Be/ml. Dvajset dni po operaciji subduralnega hematoma je ponovno zakrvavel iz rane v skalpu. Dobil je tri odmerke rF VIIa 90 µg/kg telesne teže v razmakih po 2 uri. Že po prvi se je krvavitve ustavila. Tri dni zatem je bila potrebna tretja operacija v splošni anesteziji, ker je bilo v skalpu v okolici reza obilo krvi in je grozila nekroza tkiva. Zdravili smo teden dni z rF VIIa na enak način kot ob prvih dveh operacijah.

Konec leta 2003 so ga sprejeli zaradi odvajanja svetlo rdeče krvi in bolečin okoli popka po velikem obroku sadja. Imel je blago anemijo (koncentracija hemoglobina 91 g/L), blato, pregledano na prikrito krvavitve, je bilo pozitivno. Ugotovili so erozije želodca. Končnega dela črevesja niso endoskopsko pregledali zaradi rigidnih kolkov in kolen. Pregled so odložili. Dobil je, poleg drugih zdravil, rF VIIa 90 µg/kg telesne teže teden dni, prvi dan vsaki 2 uri, nato vsake 3 ure in od četrtega dne vsakih 6 ur. Blato, pregledano na prisotnost krvi, je bilo že drugi dan negativno.

Bolnik 2

P. M., rojen 1969, je imel zaradi hude hemofilije A že v otroštvu krvavitve v desno koleno in komolec ter desno mišico ileopsoas. Leta 1987 so mu 18-letnemu ugotovili inhibitorje za F VIII (5,2 Be/ml). Leta 1993 je bil postopek za odpravo inhibitorjev neuspešen, vendar je bila po njem raven inhibitorjev majhna (1,1 Be/ml). Ob ponovni krvavitvi v desni komolec smo ugotovili, da se po koncentratu F VIII raven inhibitorja ne zveča znatno in da se hitro zopet zmanjša. Tako je od leta 1993 do 1996 dobil za zaustavljanje in preprečevanje krvavitve, ki so bile pogosto v velike sklepe rok in nog, koncentrat F VIII v večjem odmerku. Leta 1996, ko več kot pol leta ni imel krvavitve in ni dobil zdravila, inhibitorjev prehodno nismo več dokazali. Konec leta 1996 je raven inhibitorjev porasla na 32 Be/ml, vendar pa od 1996 do 2003 ni več prihajal. Konec leta 2003 je dobil krvavitve v desni ileopsoas, trajala je že več dni, predno je prišel. Raven inhibitorjev je bila 3,6 Be/ml. Sprva so mu dali FEIBA. Že drugi dan pa je dobil, ker ni bilo izboljšanja, rF VIIa 90 µg/kg telesne teže, 3 dni vsake 3 ure in nato 3 dni vsakih 6 ur. Drugi dan zdravljenja je bolečina v trebuhu popustila.

Bolnik 3

Š. A., rojen 1928, aktivnost F VIII 0,059 e/ml. Imel je krvavitve iz dlesni zaradi karioznih zob, ki so jih ruvali dvakrat 1994, 1999, dvakrat 2001, trikrat 2002. Januarja 2003 je nastala zmedenost in nastajajoča hemipareza desno po padcu, tako da je sledila trepanacija subduralnega hematoma levo parietotemporalno. Dobival je koncentrat F VIII. Aprila 2003, tri mesece po operaciji, je nastala pareza desne roke zaradi ponovnega nastajanja hematoma znotraj starega. Dobil je takoj koncentrat F VIII, vendar pa se je izkazalo, da so se pojavili inhibitorji za F VIII (11 Be/ml). Zdravljenje smo nadaljevali z rF VIIa 90 µg/kg telesne teže vsake 3 ure 4 dni, nato smo v naslednjih petih dneh čas podaljševali do presledka 6 ur. Zmedenost je prenehala drugi dan, moč v roki se je vrnila četrty dan. Že drugi dan je bila velikost hematoma na posnetku CT enaka in se tudi kasneje ni več zvečevala. Ob odpustu je bila raven inhibitorjev za F VIII dvakrat večja kot izhodiščno (24 Be/ml).

Julija 2003 je nastala krvavitve v levo podlaket in zapestje. Po petih dneh zdravljenja z rF VIIa, 90 µg/kg telesne teže in ko smo hitro podaljševali presledke med odmerki zdravila do 6 ur, se je povsem vrnila gibljivost prstov levece.

Krvavitve v podkožje levega prsnega koša po padcu in v desno ter levo stegno v avgustu in septembru 2003 so zdravili s FEIBA.

Konec septembra 2003 so ga sprejeli zaradi krvavitve v zatilje in ves prsni koš, z nemerljivim krvnim tlakom in v hemoragičnem šoku, s koncentracijo hemoglobina 92 g/L, inhibitorji za F VIII 76 Be/ml. Poleg drugega je takoj dobil rF VIIa 90 µg/kg telesne teže vsake 3 ure. Krvavitve se ni ustavila. Umrl je manj kot 24 ur po sprejemu zaradi hemoragičnega šoka.

Bolnik 4

Š. J., rojen 1935, s hemofilijo A (F VIII 0,06 e/ml), je imel operacijo dimeljske kile leta 1966, izruvali so mu več zob leta 1973, 1988, imel je krvavitve iz dlesni zaradi zobne proteze 1995, amputacijo kazalca desnice zaradi hematoma po poškodbi leta 1990. Novembra 2003 so mu operirali veliko popkovno kilo, takrat je dobival pooperativno infuzijo koncentrata F VIII.

Sredi januarja 2004 je nastala huda hematurija brez znakov vnetja v sečilih, ki je trajala par dni pred začetkom zdravljenja. Imel je blago simptomatično anemijo, normalno koncentracijo kreatinina in sečnine ter elektrolitov v serumu, normalno koncentracijo PSA. Dobil je koncentrat F VIII, obenem pa smo določili inhibitor za F VIII: 72 Be/ml. Dobil je rF VIIa 90 µg/kg telesne teže vsake 3 ure, s postopnim podaljševanjem časa med dvema injekcijama zdravila na 6 ur. Hematurija se je zmanjšala, ne pa prenehala. Vzroka nismo ugotovili niti potem, ko so napravili preiskavo trebuha z UZ, iv. pielografijo, KT, cistoskopijo. Po 12 dneh smo rF VIIa prenehali dajati. V naslednjih dveh tednih je hematurija prenehala.

Rezultati

Pri štirih bolnikih s hemofilijo A in inhibitorji smo uporabili rF VIIa pri šestih krvavitvah: v mišico ileopsoas, v mišice podlahti in zapestni sklep, v mišice vratu in steno prsnega koša s hemoragičnim šokom, v prebavila in sečila in na mesto pred meseci dreniranega subduralnega hematoma. Zdravljenje ni bilo učinkovito pri krvavitvi v mišice vratu in steno prsnega koša s hemoragičnim šokom in v sečila (hematurija z nepojasnjenim vzrokom). Vzrok za uporabo rF VIIa pri krvavitvi so bili inhibitorji za F VIII.

Prav tako smo uporabili rF VIIa pri treh operacijah bolnikov s hemofilijo A in inhibitorji: pri operaciji hematoma v možganhorni temporoparietalno, subduralnega hematoma in hematoma v skalpu. Zdravljenje je bilo v vseh treh primerih učinkovito. Vzrok za uporabo rF VIIa so bili inhibitorji, verjetnost, da bo zdravljenje trajalo dalj časa, podatki o majhni učinkovitosti drugih pripravkov, npr. faktorjev protrombinskega kompleksa, FEIBA, da si tveganja pri nevrokirurški operaciji nismo mogli dovoliti.

Razpravljanje

Protitelesa z lastnostjo inhibitorja za koagulacijski faktor se pojavijo pri 20–30% bolnikov s hudo hemofilijo A, pri B pa le pri 3%. Znani dejavniki tveganja za nastanek inhibitorjev so mutacije gena za F VIII in geni, ki urejajo imunski odgovor. Pomen drugih dejavnikov okolja ni dobro poznan kot tudi ne patogeneza nastanka inhibitorjev (2). Pri dveh naših bolnikih so inhibitorji nastali v adolescenci pri hudi hemofiliji A, pri preostalih dveh pa v starosti in pri lahki obliki hemofilije A. Patogeneza nastanka inhibitorjev je gotovo različna.

Nastanek inhibitorjev pri hemofiliji predstavlja glavni zaplet boleznin in je vzrok, da je običajno zdravljenje krvavitve s koncentratom koagulacijskega faktorja neučinkovito. Obstajajo različne možnosti zdravljenja z nadomeščanjem: z aktiviranimi in neaktiviranimi faktorji protrombinskega kompleksa, FEIBA, F VIII iz plazme svinj. Pri vseh so zapleti: preobčutljivostna reakcija na beljakovine, povečano tveganje za trombozo (3).

Z rekombinantnim aktiviranim faktorjem VII (NovoSeven, Novo Nordisk, Danska) lahko zaustavimo krvavitve pri hemofiliji z inhibitorji, še več, tudi krvavitve pri hudih poškodbah in pri kirurških bolnikih, ki imajo v začetku normalno hemostazo (1).

Že od štiridesetih let prejšnjega stoletja je znano, da F VII tvori komplekse s tkivnim faktorjem (TF), ki je na mestu poškodbe. F VIIa nima encimske aktivnosti sam po sebi, ampak le skupaj s TF, da aktivira F X. Tako je tudi nastala zamisel, da bi z eksoge-

nim F VIIa zagotovili hemostazo pri hemofiliji z inhibitorji. F VIIa bi prišel na mesto poškodbe, ne da bi povzročil spremembe v krvnem obtoku, zagotovil bi hemostazo le na mestu poškodbe, neodvisno od F VIII in F IX (1, 4). Po aktivaciji F X bi nastala dovolj velika količina trombina, da bi na površini aktiviranih trombocitov nastal čvrst in za fibrinolizo odporen fibrinski strdek. Kasnejše laboratorijske in klinične raziskave so to potrdile (4).

Pri kliničnih raziskavah so učinek zdravila dosegli z manjšimi odmerki, kot so predpostavljali na osnovi in vitro preskusov. Po prvih kliničnih izkušnjah so priporočili za hude krvavitve in operacije odmerke 90 do 120 µg/kg telesne teže vsaki 2 uri prvih 24 ur. Tako zagotovimo hemostazo pri 83–95% hudih krvavitve in pri 90–100% operacij (1). Preskušajo tudi »mega« odmerke rF VIIa, zlasti pri krvavitvah v sklepe, da bi dosegli boljše zaustavljanje krvavitve zaradi večjega nastajanja trombina. Vse več je podatkov, da so razlike med bolniki v očistku zdravila, v sposobnosti za nastajanje trombina na površini aktiviranih trombocitov. Vse to vpliva na učinek in učinkovitost zdravila (1). Primerna količina zdravila je verjetno od hemofilika do hemofilika različna, pa tudi med bolniki, ki jih zdravimo zaradi drugih motenj (1).

Uporabili smo običajni odmerek zdravila 90 µg/telesne teže, večinoma vsaki 2 uri prvih 24 do 82 ur. Učinek zdravljenja je bil ugoden, ko smo zdravili krvavitve v mišico ileopsoas, v zapestje in mišice podlahti, v prebavila, ponovno na mesto dreniranega subduralnega hematoma, čeprav so krvavitve trajale že dalj časa, predno je začelo zdravljenje z rF VIIa. Znano je, da je zdravljenje bolj učinkovito, če se začne takoj, in potrebno je manj odmerkov zdravila (5). Zdravljenje krvavitve v sečila, ki je trajala je več dni, je bilo neučinkovito. Prav tako nismo zaustavili krvavitve v zatilje in steno prsnega koša v nepovratnem hemoragičnem šoku. Možnosti za to je več: da je šlo za krvavitve iz velike žile in tkiva in ni bilo mogoče vplivati na iztekanje krvi, da je bil »povprečni« odmerek rF VIIa le premajhen ali pa očistek zdravila prevelik. Pri vseh kirurških posegih je bilo zdravljenje učinkovito: pri operaciji intracerebralnega hematoma, subduralnega hematoma po predčasni kratkotrajni prekinitvi zdravljenja in v skalpu. Za to krvavitve se je pri ponovni operaciji izkazalo, da ima kirurški vzrok.

Ugotovili so, da že majhne koncentracije rF VIIa, brez TF, lahko aktivirajo F X, kot je to pri izvedbi protrombinskega časa. Večje koncentracije rF VIIa nimajo nobenega dodatnega učinka. Največje mogoče skrajšanje protrombinskega časa nastane pri koncentracijah rF VIIa, ki so znatno pod terapevtskimi. Zato ta preskus ni primeren za spremljanje učinka rF VIIa, čeprav se je to zdelo v začetku (6). Zaenkrat nimamo nobenega pravega laboratorijskega preskusa za oceno učinka rF VIIa na hemostazo. Morda bo to čez čas trombelastografija, rotacijska trombelastografija ali različice teh načinov (6).

Zaključki

rF VIIa učinkovito zaustavi krvavitve na različnih mestih, npr. v mišico ileopsoas, v zapestje in mišice podlahti, v prebavila, na mesto preje dreniranega subduralnega hematoma, pri osebah s hemofilijo A (in B) z inhibitorji, čeprav so krvavitve trajale že dalj časa, preden smo začeli zdravljenje z rF VIIa. Prav tako prepreči krvavitve med in po operaciji, tudi veliki, npr. intracerebralnega hematoma, subduralnega hematoma, v skalpu. Odmerek zdravila je 90 µg/kg telesne mase vsaki 2 uri 24–48 ur. Med zdravljenjem odmerek zdravila ostane isti, spreminjamo pa postopno čas med dvema odmerkom od 2 na 6 ur. Klinično učinkovitost zdravila ocenimo s pogostimi pregledi bolnika. Zaenkrat nimamo nobenega laboratorijskega preskusa za oceno učinka rF VIIa na hemostazo.

Literatura

1. Hedner U. Dosing with recombinant factor VIIa based on current evidence. *Semin Hematol* 2004; 41: suppl 1: 35–9.
2. Oldenburg J, Schroeder J, Brackmann HH et al. Enviromental and genetic factors influencing inhibitor development. *Semin Hematol* 2004; 41: suppl 1: 1–14.
3. Tagariello G, DeBiasi E, Gajo GB et al. Recombinant FVIIa (NovoSeven) continuous infusiOn and total hip replacement in patients with haemophilia and high titre of inhibitors to F VIII: experience of two cases. *Haemophilia* 2000; 6: 581–3.
4. Hedner U, Bjoern S, Bernvil SS, Tengborn L, Stigendahl L. Clinical experience with human plasma-derived FVIIa in patients with hemophilia A and high titer inhibitors. *Haemostas* 1989; 19: 335–43.
5. Kenet G, Lubetsky A, Luboshitz J, Martinowitz U. A new approach to treatment of bleeding episodes in young hemophilia patients: a single bolus megadose of recombinant activated factor V II (NovoSeven). *J Thromb Haemostas* 2002; 1: 450–55.
6. Gabriel don A, Carr M, Roberts HR. Monitoring coagulation and the clinical effects of recombinant factor VIIa. *Semin Hematol* 2004; 41: suppl 1: 20–24.