

Získaná hemofilie přepadení bez výstrahy

Liberec 8. listopadu 2018

Štěpánka Soukupová
Novo Nordisk s.r.o.



Conflict of interest

- Zaměstnankyně společnosti Novo Nordisk s.r.o.

Získaná hemofilie - shrnutí

Získaná hemofilie = hemoragická diatéza

- **vzácná, ale může být smrtící**
- **klíčem k léčbě je včasná a správná diagnóza**

- **Náhle vzniklé krvácení... v kombinaci s izolovaným prodloužením aPTT > 40 s**

- Vyhněte se invazivním zásahům (i.m. injekce, odběr arteriální krve...) a podávání léčiv, které mohou přispět k hemoragické diatéze (k. acetylsalicylové, OAT, NSAID...)

- **Kontaktujte hematologa!**

Lída, 72 let, měla bolestivý otok dolní končetiny a rozsáhlé hematomy, negativní krvácivou anamnézu.



AHA je autoimunitní onemocnění

- získané autoimunitní onemocnění charakterizované vznikem **protilátek (inhibitoru) proti koagulačnímu faktoru** – nejčastěji proti FVIII → **hemoragická diatéza**
- **Incidence cca 1,5/milion /rok** (*Collins et al. 2007*) – v ČR cca **15/rok** – stoupá (zlepšuje se záchyt, stoupá zátěž antigeny...?)
- **Klíčem k léčbě je včasná a správná diagnóza**

AHA je diagnostická a terapeutická výzva

AH je raritní onemocnění → nedostatek povědomí a zkušeností

- diagnóza nemusí být určena **správně**
- diagnóza nemusí být určena **včas**

- pacient může být zatěžován **nevhodnými vyšetřovacími a terapeutickými zásahy (invazivní)**

- léčba nemusí být zahájena **včas**
- léčba nemusí být zahájena **adekvátními léčebnými prostředky**

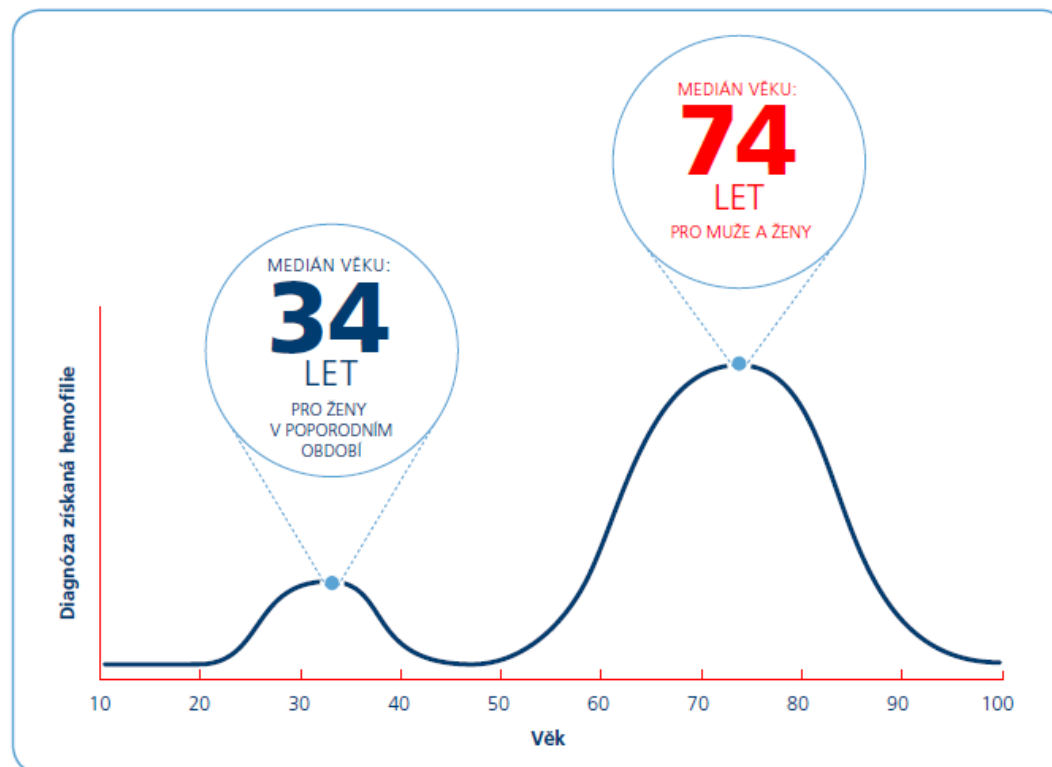
Etiologie AHA **není zcela objasněna**

- **50 % idiopatická**
- **12 % s autoimunitním onemocněním** (systémový lupus erythematosus, revmatoidní artritida, ulcerózní kolitida, myastenia gravis)
- **12 % s malignitou** (lymfoproliferativní malignity, solidní tumory)
- **s th. některými léky** (peniciliny, chloramfenikol, sulfonamidy, interferon, metyldopa, fenytoinu, fludarabin, paracetamol...)
- **s graviditou** - 2-5 měsíců po porodu

(Knöbl 2012, Baudo 2012)

AHA postihuje muže i ženy, hlavně ve starším věku

- ženy i muži
- po 60. roce věku (medián 74 let; u osob > 85 let incidence 14,7/mil/R) (Collins et al, 2007; Knobl et al, 2012).



Dle Knoebl P et al., 2012.⁷

AHA útočí bez varování

Klinické projevy

● Náhle vzniklé krvácení bez předchozí krvácivé anamnézy

- **77 %** Spontánní krvácení
- Nevysvětlitelné prolongované krvácení po traumatu, invazivním zákroku, v poporodním období, při porodu
- **> 70 % - těžké a život ohrožující krvácení**
- **6 - 33% - nekrvácí nebo minimální příznaky - jen patologické labor. hodnoty**

(Knöbl 2012, Baudo 2012)

AHA útočí **bez varování**

Lokalizace krvácení	<i>(Knöbl 2012, Baudo 2012)</i>
kůže (hematomy, petechie)	53,2 %
svaly, retroperitoneum	50,2 %
sliznice (epistaxe, hematemesis, GIT krv., hematurie...)	31,6 %
hemathrosis	4,9 %
ICH	1,1 %

Lokalizace krvácivých projevů u pacientů se získanou hemofilií³

80%
hematomy



Krvácení při AHA



Krvácení při AHA



Krvácení při AHA



Zvláštní upozornění pro vybrané odbornosti

- **Jste porodník? – Pozor!** Získaná hemofilie může být příčinou **prolongovaného poporodního krvácení!**
- **Pracujete v chirurgickém oboru? – Pozor!** Získaná hemofilie může být příčinou závažného **perioperačního krvácení!** Věnujte zvláštní pozornost kontrole **aPTT v předoperačním vyšetření!**
- **Jste onkolog? – Pozor!** Vznik získané hemofilie často **doprovází neoplastické procesy!**
- **Jste internista? – Pozor!** Získaná hemofilie se nejčastěji vyskytuje u pacientů **po 70. roce věku**, často v souvislosti s dalšími onemocněními – neoplastické procesy, autoimunitní onemocnění!
- **Jste intenzivista-anesteziolog? – Pozor!** U závažného krvácení nezapomeňte zkontrolovat aPTT a PT. **Prodloužení aPTT signalizuje možnost získané hemofilie!** Věnujte také zvláštní pozornost kontrole aPTT v hematologickém předoperačním vyšetření!

AHA má **typický** laboratorní nález

Parameter	Normální hodnoty ^{1,2}	Získaná hemofilie ⁵
aPTT	25–40 s	⇧
PT	11–13 s	Normální
FVIII	50 %–200 % nebo 0,1 µg/ml	⇩

V případě izolovaného prodloužení **aPTT > 40** kontaktujte hematologa^{3,4}

PT=protrombinový čas

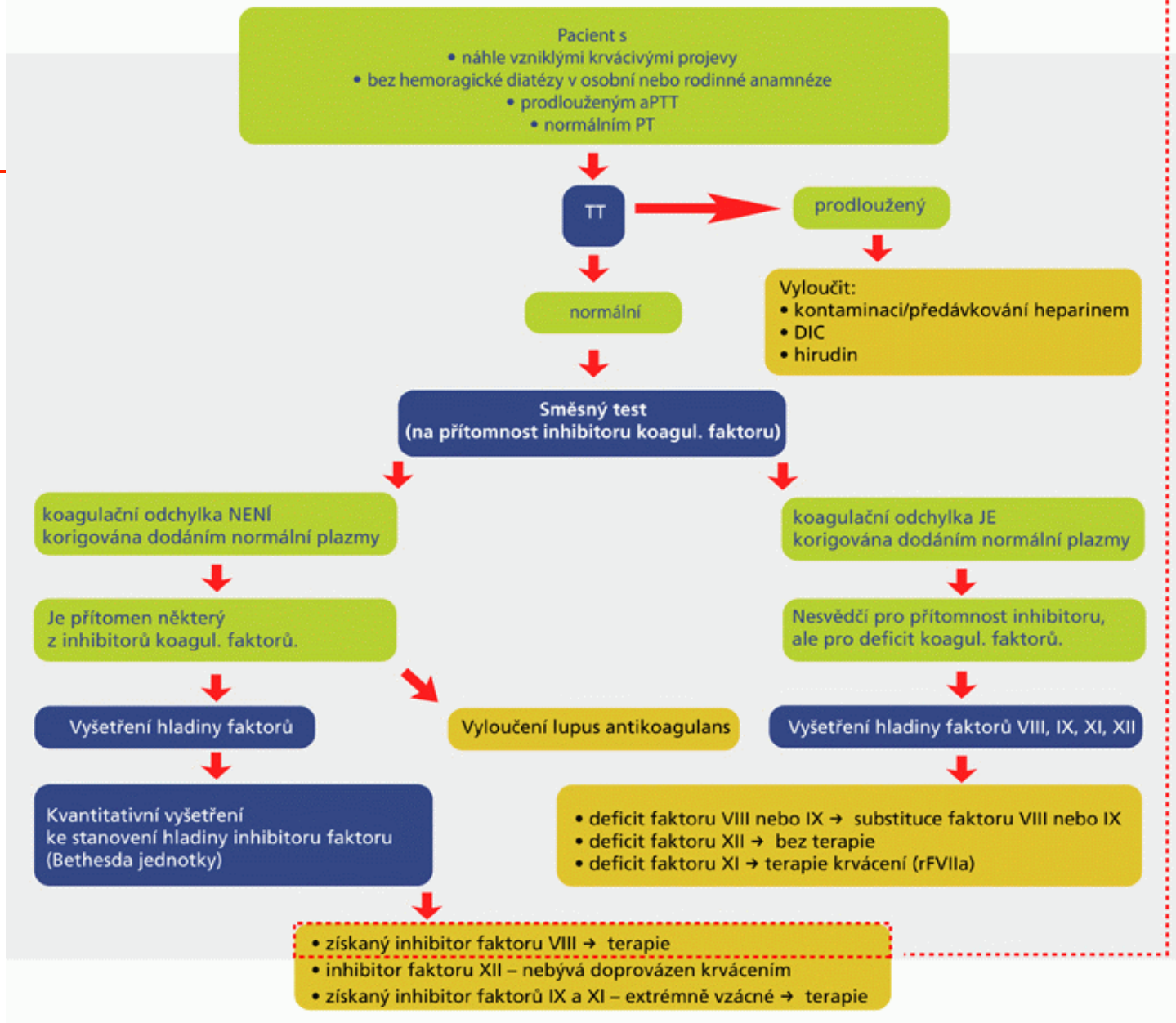
AHA má **typický laboratorní nález**

- **prodloužení aPTT > 40 s** (aktivovaný parciální tromboplastinový čas) – typicky na hodnoty 80 – 100 s, resp. na poměr R 2-3
- **PT** (protrombinový čas dle Quicka) - normální
- **TT** (trombinový čas) - normální
- **směsný test** - k průkazu inhibitoru a odlišení od deficitu faktoru/ů - za přítomnosti inhibitoru koagulačního faktoru koagulační odchylku nelze korigovat dodáním normální plazmy
- **aktivita faktoru VIII** - FVIII:C pod 5 %, nejčastěji pod 1 % (pozor: přítomno též u lupus antikoagulans)
- **kvantifikace inhibitoru faktoru VIII** (BU – Bethesda jednotky)

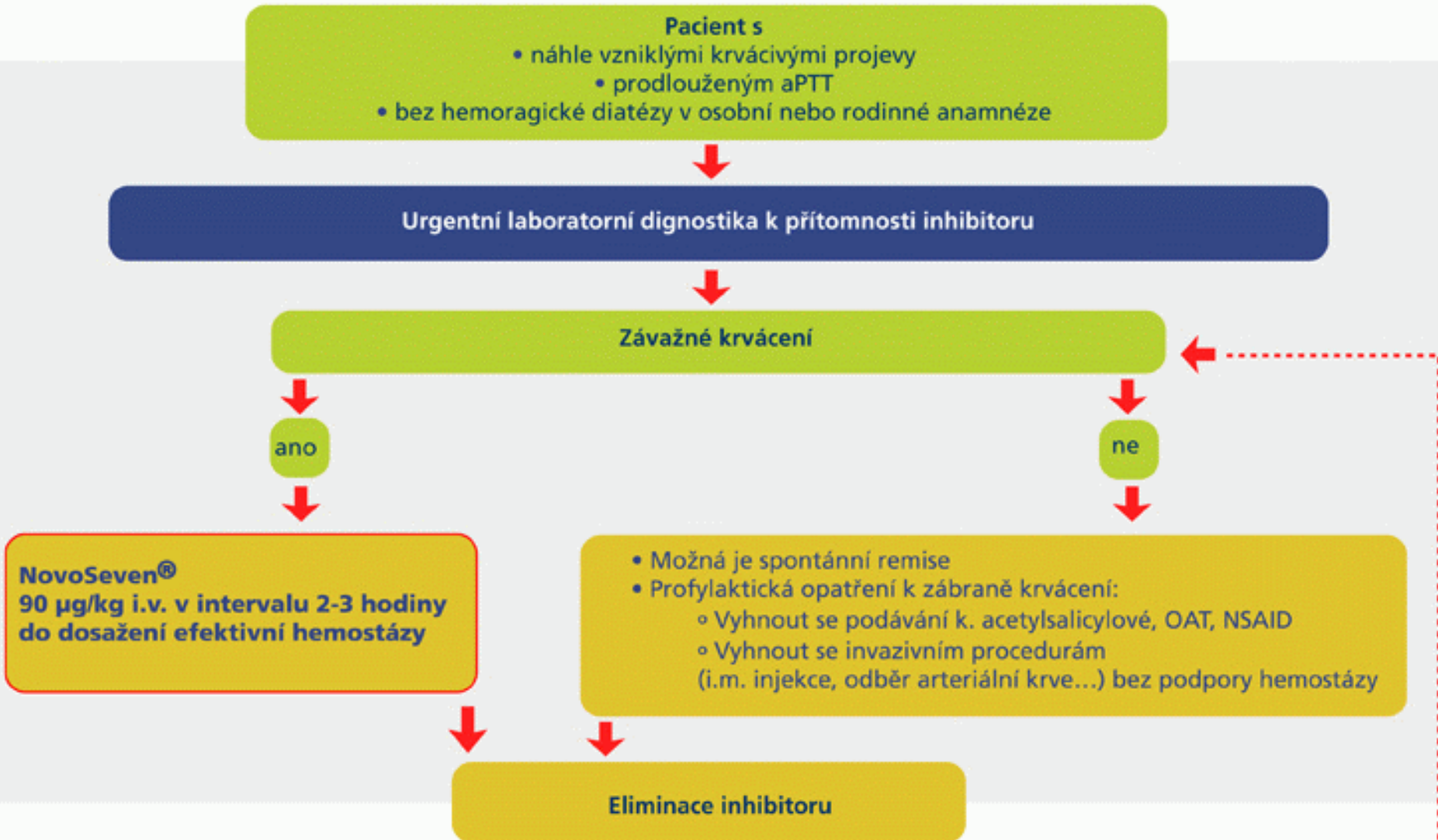
Diferenciální diagnóza AHA

- kontaminace/předávkování heparinem
- lupus antikoagulans
- DIC
- vrozené krvácivé stavy:
 - hemofilie A
 - hemofilie B
 - von Willebrandova choroba
 - deficit FXI a FXII

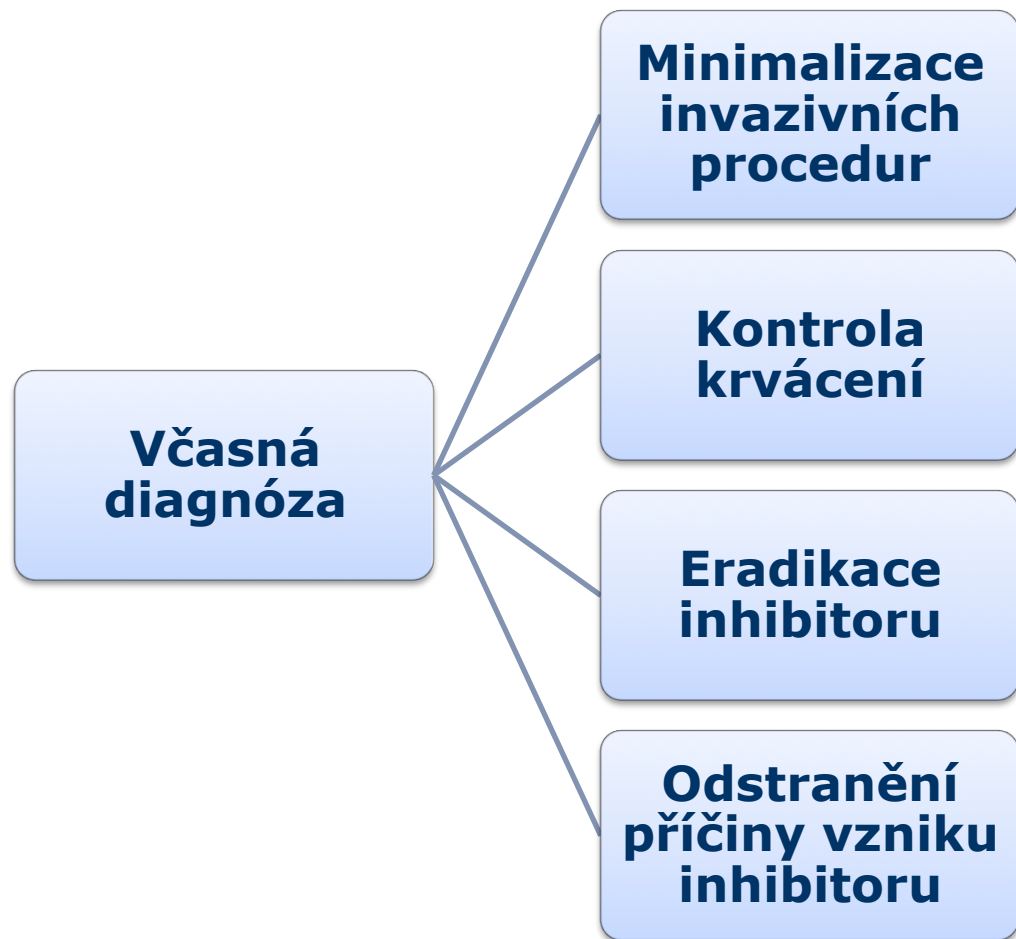
Laboratorní algoritmus



Diagnóza a terapeutický algoritmus



Zásady managementu AHA



Léčba AHA patří do specializovaných center pro poruchy hemostázy

*„Lékařům, kteří ošetřují pacienta s podezřením či již potvrzenou diagnózou získaná hemofilie A, s krvácivými příznaky nebo bez nich, **doporučujeme, aby neprodleně kontaktovali hemofilické centrum, které má zkušenosti s péčí o pacienty s inhibítorem.**“*

Collins P et al. 2013

(mezinárodní guidelines pro léčbu diagnózu a léčbu AH)

Vyhněte se invazivním procedurám pokud nejsou nezbytné

- **Vyhněte se invazivním procedurám pokud nejsou nezbytné, na minimum omezte i venepunkce.**
 - i.m. aplikace léků je kontraindikovaná.
 - Pokud je invazivní zákrok nutný, provádějte ho pod kontrolou bypass hemostatického přípravku.

„bypass“ FVIII

„Bypass“ přípravky:
rFVIIa (NovoSeven®)
pd-aPCC (FEIBA®)

Substituce FVIII

FVIII (humánní: pd-FVIII,
rFVIII; porcinní: **pFVIII**;
rekombinantní s porcinní
sekvencí **r-pFVIII**)

**Autoprotilátka
inhibuje FVIII**

→ **porucha hemostázy**

Stimulace produkce
vlastního FVIII

Desmopressin (DDAVP)

Odstranění
autoprotilátky

Imunoadsorpce

Potlačení
autoimunity

**Imunosupresivní terapie
(IST)**
(prednison → cyklofosfamid →
rituximab...)

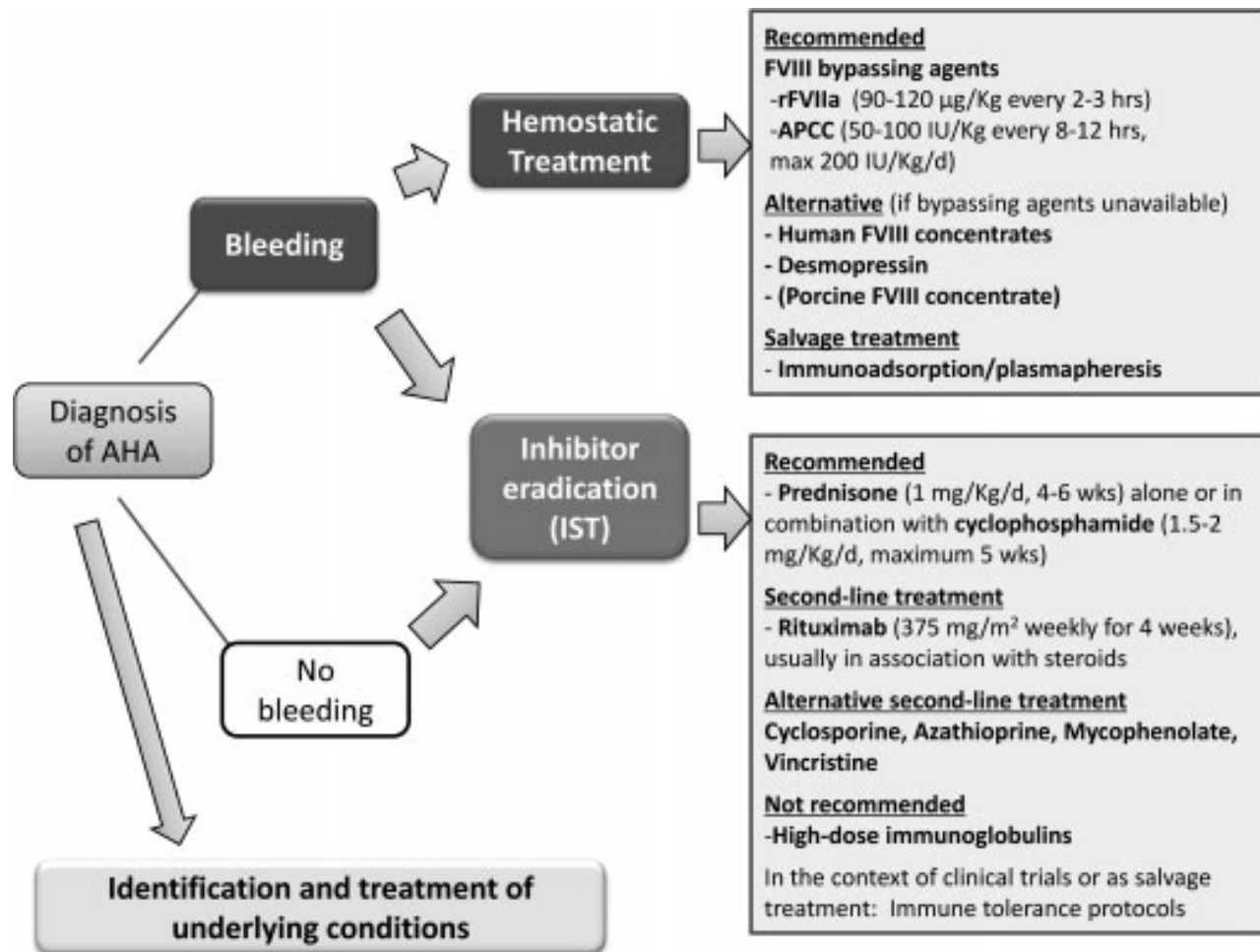
Odstranění příčiny
vzniku
autoprotilátky

Pátrání po základní příčině
(onkologické onemocnění,
autoimunita, léky...)



Strategie léčby získané hemofilie

mezinárodní guideline Huth-Kuhne 2009 (Huth-Kuhne 2009 , Copolla 2012)



novo nordisk®

NovoSeven®
Recombinant Factor VIIa

Strategie léčby krvácení

srovnání doporučení britských guidelines (UKHCDO 2013) a mezinárodních guidelines (Huth-Kuhne 2009) v review (Kessler and Knoebl 2015)

Table 2 Recommendations for acute bleeding management in acquired haemophilia

Guidelines	Recommended first-line therapy	Recommended alternative treatment
Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) (7)	Bypassing agent* <ul style="list-style-type: none">• rFVIIa• pd-aPCC	<ul style="list-style-type: none">• Alternative bypassing agent, if one bypassing agent fails• FVIII replacement combined with immunoadsorption or plasmapheresis for severe bleeding or if first-line therapy is unsuccessful• Tranexamic acid as adjunctive therapy
International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired haemophilia A (8)	Bypassing agent* <ul style="list-style-type: none">• rFVIIa• pd-aPCC	<ul style="list-style-type: none">• Alternative bypassing agent, if one bypassing agent fails• FVIII only if low-inhibitor titre, bleeding minor and bypassing agent not available• Activity levels of FVIII variable and unpredictable, no assurance of immediate or sustained haemostatic effect

Strategie léčby krvácení

(Franchini expert opinion 2015)

inh. \leq 5 BU/ml žádné nebo minimální krvácení	IST monitorovat stav
inh. \leq 5 BU/ml nezávažné krvácení	IST FVIII (k vysycení inhibitoru a zvýšení hladiny FVIII)
inh. \geq 5 BU/ml závažné krvácení	IST (ev. imunoadsorpce) "bypass" přípravky

Včasná a účinná **zástava krvácení**

- **70,3 %** závažná krvácení (*Knöbl 2012, Baudo 2012*)
- Pacienti jsou starší s komorbiditami, v imunosupresivní th., s omezenou rezervou

Požadavky na hemostatickou terapii:

- **Včas zahájená**
 - **70,3 %** závažná krvácení (*Knöbl 2012, Baudo 2012*)
- **Účinná**
- **Přiměřeně dlouhá**
 - **33,5 %** pts. má další epizodu krvácení po zahájení léčby (*Knöbl 2012, Baudo 2012*)
- **Šetrná a bezpečná**
 - **Pacienti jsou starší s komorbiditami, v imunosupresivní th., s omezenou rezervou**
- **Flexibilní**
- **Dostupná**

Strategie léčby krvácení

review (Kessler and Knoeb1 2015) srovnání britské guidelines (UKHCDO 2013) a mezinárodní guidelines (Huth-Kuhne 2009)

Table 2 Recommendation

Guidelines

Diagnosis and management of haemophilia with coagulation inhibitors: a United Kingdom Haemophilia Society and British Society of Haemophilia Organisation (UKHCDO)

International recommendations for the diagnosis and treatment of haemophilia with acquired haemophilia

lék první volby = „bypass“ přípravky
vysoce účinné jako first-line th. **93 %**
(Knöbl et al. 2012, Baudo et al. 2012)

- **rFVIIa (NovoSeven®)**
- **aPCC (FEIBA®)**

- pd-aPCC

agent not available

- Activity levels of FVIII variable and unpredictable, no assurance of immediate or sustained haemostatic effect

Bohatství publikovaných zkušeností

Vysoká účinnost 93 % (*Knöbl 2012, Baudo 2012*)
srovnatelná s pd-aPCC, ale rFVIIa bylo léčeno více pts a závažnější krvácení

Rychlý nástup účinku (rFVIIa 36 hod vs. aPCC 96 hod)
(*Baudo 2012*)

Umožňuje flexibilně reagovat na vývoj krvácení
interval 2-3 hod.
možnost kombinace s antifibrinolytiky

Šetrný k imunologickému stavu pt. - pouze rFVIIa

Rekombinantní technologie výroby - Bez rizika infekce krví přenosnými patogeny

Nízký výskyt alergických reakcí

TEs nejsou vyloučeny – nižší než aPCC
rFVIIa - **2,9 %** vs. FEIBA - **4,8 %** (*Knöbl 2012, Baudo 2012*)

Rychlá aplikace 2-5 minut a malý injektovaný objem

Účinnost nezávislá na hladině inhibitoru

Bez rizika anamnestické odpovědi - aplikace není spojená s imunitní stimulací další tvorby inhibitoru

Méně publikovaných zkušeností

Vysoká účinnost 93 % (*Knöbl 2012, Baudo 2012*)

Pomalejší nástup účinku (rFVIIa 36 hod vs. aPCC 96 hod)
(*Baudo 2012*)

Méně flexibilní k vývoji krvácení
interval podávání 8-12 hod
nekombinovat s rFVIIa, antifibrinolytiky
maximální denní dávka

Krevní derivát – méně šetrný k imunologickému stavu pt. - pd-aPCC = komplex koagulačních faktorů

Krevní derivát - Riziko infekce krví přenosnými patogeny

Riziko alergie

TEs nejsou vyloučeny – vyšší než rFVIIa
rFVIIa - **2,9 %** vs. FEIBA - **4,8 %** (*Knöbl 2012, Baudo 2012*)

Velký objem – pomalá příprava a aplikace

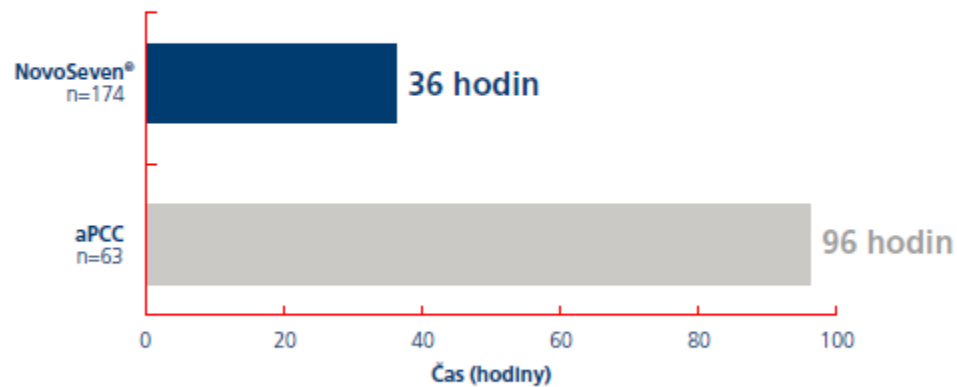
Účinnost nezávislá na hladině inhibitoru

Riziko anamnestické odpovědi (obsahuje FVIII) - aPCC až 20 % (*Aledort 2008; SPC FEIBA*)

Nestabilní složení

NovoSeven® kombinuje vysokou účinnost s rychlým nástupem účinku.^{8,13}

Trvání zahajovací léčby první krvácivé epizody – data z registru EACH2^{8*}



aPTT = aktivovaný parciální tromboplastinový čas

*Všechny hodnoty jsou mediány.

*"In conclusion, combined data from emergency and compassionate use programmes, patient registries and a post-marketing study show that **rFVIIa** has been the most rigorously reported haemostatic agent used to control bleeding in patients with AH, and that it **provides a high and consistent rate of haemostatic efficacy**. The data provide supporting **evidence for the efficacy and safety of rFVIIa as the first-line treatment for patients with AH** in a wide range of both surgical and non-surgical bleeding situations.,,"*

(Tiede et al. 2015)

Včasné a za každých okolností nutné zahájení **imunosupresivní léčbu (IST)**

- Různé protokoly - **prednison** → **cyklofosfamid** → **rituximab, cyklosporin A**
- **IST včas a za každých okolností** - riziko krvácení trvá po celou dobu přítomnosti inhibitoru – IST zahájit co nejdříve a i v případě nepřítomnosti známek krvácení
- Medián doby od zahájení imunosupresivní léčby do dosažení remise je **5 týdnů**
- **80 % pts. nemá relaps**
 - 70 % zrelabovaných dosáhne remise po léčbě druhou linií léků. Část pacientů však vyžaduje dlouhodobou udržovací terapii.
- **Komplikace IST - nejčastější příčinou úmrtí pts. s AH - 3–12 % všech úmrtí**

(Green et al. 1993; Ontilio et al. 2006)

AHA je onemocnění s **relativně vysokou mortalitou**

- **8% - 42 %**

- **3–12 %** komplikace léčby imunosupresivní léčby
- **3–8 %** krvácení

(Hay et al, 1997; Delgado et al, 2003; Collins et al, 2007; Knobl et al, 2012).

Získaná hemofilie - shrnutí

Získaná hemofilie = hemoragická diatéza

- **vzácná, ale může být smrtící**
- **klíčem k léčbě je včasná a správná diagnóza**

- **Náhle vzniklé krvácení... v kombinaci s izolovaným prodloužením aPTT > 40 s**

- Vyhněte se invazivním zásahům (i.m. injekce, odběr arteriální krve...) a podávání léčiv, které mohou přispět k hemoragické diatéze (k. acetylsalicylové, OAT, NSAID...)

- **Kontaktujte hematologa!**

Lída, 72 let, měla bolestivý otok dolní končetiny a rozsáhlé hematomy, negativní krvácivou anamnézu.





rFVIIa 10 mg
Tranexamic acid 3gr
Fibrinogen 4 (2)gr
Bicarbonate
Saline for reconstitution(150ml)
Chitosan bandage
50ml,10mlX2 syringes, needles,
venflons etc .Instruction

Děkujeme za pozornost!



Reference

registry

- **Baudo et al.** Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 2012;120(1):39-46.
- **Knoebel et al. 2012.** Knoebel P., Marco P., Baudo F., Collins P., Huth-Kühne A., Nemes L., Pelligrini F., Tengborg L. & Levesque H. (2012) Demographics and clinical data in acquired hemophilia A: results of the European Acquired Hemophilia (EACH2) registry. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 10, 622-631.
- **Borg et al. 2013.** Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V, Goudemand J, Lévesque H. Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hemophilie Acquisée) registry. *Haemophilia* 2013;19:564-70.
- **Collins et al. 2007.** Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007;109:1870-7.
- **Al-Mondhiry et al. 2012.** Al-Mondhiry HAB, Ma A, Kessler CM, Fisher M, Gut RZ, Cooper DL. US experience with recombinant factor VIIa (rFVIIa) for surgery in acquired hemophilia (AH): analysis from the Hemostasis and Thrombosis Research Society (HTRS) registry. *Blood* 2012;120:3372.
- **Ma et al. 2011.** Ma A, Kessler CM, Gut RZ, Cooper DL. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) is safe and effective when used to treat acute bleeding episodes and to prevent bleeding during surgery in patients with acquired hemophilia: updated assessment from the Hemostasis and Thrombosis Research Society (HTRS) registry AH database. *Blood* 2011.
- **Ma et al. 2015.** MA AD et al. US experience with recombinant factor VIIa for surgery and other invasive procedures in acquired haemophilia: analysis from the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry. *Haemophilia* 2015.
- **Baudo et al. 2004.** Baudo et al. Treatment of acquired factor VIII inhibitor with recombinant activated factor VIIa: data from the Italian registry of acquired hemophilia. *Letter to editor. haematologica* 2004; 88:759-761.
- **Birschmann et al. 2013.** Birschmann I, Klamroth R, Eichler H, Schenk J, Kirchmaier CM, Halimeh S. Results of the WIRK prospective, non-interventional observational study of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in patients with congenital haemophilia with inhibitors and other bleeding disorders. *Haemophilia* 2013;19:679-85.

- **Tiede et al. 2015.** Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Trappe RU, Holstein K, Huth-Kühne A, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood* 2015;125:1091-7.
- **Seita et al. 2013.** Seita I, Amano K, Higasa S, Sawada A, Kuwahara M, Shima M. Treatment of acute bleeding episodes in acquired haemophilia with recombinant activated factor VII (rFVIIa): analysis from 10-year Japanese post-marketing surveillance. *J Thromb Haemost* 2013;11(Suppl. 2):119.
- **Arkin et al. 2000.** Arkin S, Blei F, Fettes J, Foulke R, Gilchrist GS, Heisel MA, et al. Human coagulation factor FVIIa (recombinant) in the management of limb-threatening bleeds unresponsive to alternative therapies: results from the NovoSeven emergency-use programme in patients with severe haemophilia or with acquired inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11:255-9.
- **Hay et al. 1997.** Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemost* 1997;78:1463-7.

review

- **Kessler and Knoebel 2015.** Kessler and Knoebel. Acquired haemophilia: an overview for clinical practice. *European Journal of Haematology* 95 2015. Suppl. 81 (36-44).
- **Tiede et al. 2015.** Tiede et al. The use of recombinant activated factor VII in patients with acquired haemophilia. *Blood Reviews* 29 S1 (2015) S19-S25.
- **Franchini and Morfini 2013.** Franchini, Morfini. Acquired haemophilia A: A 2013 update. *Thromb Haemost* 2013; 110: 1114-1120.
- **Coppola et al. 2012.** Coppola et al. Acquired Inhibitors of Coagulation Factors: Part I—Acquired Hemophilia A. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:433-446.
- **Collins et al. 2011.** Collins et al. Management of acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl. 1): 226-235.08_Franchini
- **Franchini et al. 2008.** Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2008;112:250-5.
- **Sumner et al. 2007.** Sumner MJ, Geldziler BD, Pedersen M, Seremetis S. Treatment of acquired hemophilia with recombinant activated FVII: a critical appraisal. *Haemophilia* 2007 Sep;13(5):451-61.

Reference

doporučené postupy

- **Huth-Kühne et al. 2009.** Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009;94:566-75.
- **UKHCDO guideline 2013.** Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *British Journal of Haematology*, 2013, 162, 758–773.
- **Franchini et al. 2015 AICE recommendations.** Franchini M et al. Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. *Blood Transfusion* 2015; 13(3):498-513.
- **Collins et al. 2010.** Collins et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Research Notes* 2010, 3:161.
- **Guyat et al. 2006.** Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: Report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest* 2006; 129:174-81.

Ostatní

- **Dehmel 2008.** – **TEG a rFVIIa**
- **Sallah et al. 2004.** Sallah S. et al. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia* 2004;10:169–173.
- **Aledort 2004**
- **Ingerslev & Sorensen 2011.** Ingerslev, J. & Sorensen, B. (2011) Parallel use of by-passing agents in haemophilia with inhibitors: a critical review. *British Journal of Haematology*, 155, 256–262.
- **Teitel et al. 2007.** Teitel, J et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* (2007), 13, 256–263.)
- **Holmstrom et al. 2012.** Holmstrom, M., Tran, H.T. & Holme, P.A. (2012) Combined treatment with APCC (FEIBA(□)) and tranexamic acid in patients with haemophilia A with inhibitors and in patients with acquired haemophilia A – a two-centre experience *Haemophilia*, 18, 544–549.
- **SPC NovoSeven**
- **SPC FEIBA**
- **Zeitler et al. 2010.** Zeitler, H., Ulrich-Merzenich, G., Goldmann, G., Vidovic, N., Brackmann, H.H. & Oldenburg, J. (2010) The relevance of the bleeding severity in the treatment of acquired haemophilia – an update of a single-centre experience with 67 patients. *Haemophilia*, 16, 95–101.
- **Franchini imunoadsorpce 2009.** Franchini M, Sassi M, Dell’Anna P, et al. Extracorporeal immunoadsorption for the treatment of coagulation inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(1):76-80.
- **Kruse-Jarres et al. 2015.** Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, et al. Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. *Haemophilia* 2015; **21**: 162-70.
- **Lillicrap et al. 2015.** Lillicrap D et al. Porcine recombinant factor VIII (Obizur; OBI-1; BAX801): product characteristics and preclinical profile. *Haemophilia* 2015; DOI: 10.1111/hae.12784.
- **Green et al. 1993.** Green D, Rademaker AW, Briet E. A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. *Thromb Haemost.* 1993;70(5): 753-757.
- **Ontilio et al. 2006.** Ontilio AA, Skorupa A, Lal A, et al. Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors. *Thromb Haemost.* 2006;86: 84-87.