

## Original Article – Full Translation

# 欧州血友病患者を対象とした凝固因子補充療法の QOL 改善効果の比較： 予防投与療法 vs. on-demand 療法

## Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients

S. Royal, W. Schramm, E. Berntorp, P. Giangrande, A. Gringeri, C. Ludlam, B. Kroner and T. Szucs

Research Triangle Institute, Washington, USA; Department of Haemostasis and Transfusion Medicine, University Hospital, Munich, Germany; All.-KH-Malmö, University Hospital, Sweden; Oxford Haemophilia Centre, Churchill Hospital, Oxford, UK; Haemophilia & Thrombosis Center, Milan, Italy; Department of Haematology, Royal Infirmary Edinburgh, UK; and University Hospital, Zürich, Switzerland

**要旨：** European Study on the Clinical Outcomes and Resource Utilization Associated with Haemophilia Care は、欧州の血友病患者を対象に、on-demand 療法および予防投与療法における凝固因子製剤補充療法の健康面での効果を比較するためにデザインされた研究である。この研究の主要目的は経済的側面の分析であるが、この2つのアプローチ（on-demand 療法、予防投与療法）で患者の QOL に差が生じないか否かを評価することも重要な要素である。QOL の評価は、患者の主観に基づいたデータであり、これを従来からある健康状態の臨床指標に加えることにより、患者の健康状態をさらに正確に評価でき、現在では QOL の評価は患者の健康状態を見極める主要ツールと考えられている。本研究には、欧州の血友病センター 16 施設から血友病患者 1,033 例が登録された。全例を対象に、SF-36（多次元的 QOL 調査票）を実施した。SF-36 は、8 次元の健康関連 QOL、すなわち身体機能、身体機能

の制限、痛み、全般的健康状態、活力、社会的機能、情緒機能の制限、精神的健康状態、を測定する調査である。結果として、本研究に登録された全例で、3 次元の身体的評価項目と全般的健康状態においてスコアが一般集団と比べて有意に低かった。8 項目すべてに関する多変量解析を行った結果、HIV 陰性例ではこれら 2 つのアプローチの間に有意差が認められた。各次元について個別に行った単変量解析では、予防投与療法を受けていた患者では痛みの発生頻度が有意に低く、全般的健康状態もより良好で、身体機能、精神的健康状態、社会的機能の各スコアが有意に高かった。これらの結果から、予防投与療法を受けた患者で健康関連 QOL の改善がより良好であることが示唆されるが、今後、より長期にわたる定期的 QOL のデータを集めるための前向き試験を実施する必要がある。  
**Key words：** 血友病、on-demand 療法、予防投与療法、QOL、SF-36

## 緒言

関節内出血をはじめ、血友病患者に生じる合併症はしばしば障害や慢性疼痛、または患者の全体的な

QOL の低下につながる<sup>(1,2)</sup>。定期的補充療法の普及により著明な治療結果の改善がみられているが、慢性関節疾患や再発性出血などの長期的合併症がまだに存続している。補充療法の様式について検討し

Correspondence: Prof. Dr Wolfgang Schramm, University Hospital of Munich, Department of Haemostaseology and Transfusion Medicine, Ziemssenstrasse 1, 80336 Munich, Germany.  
Tel.: + 49 89 5160 2286; fax: + 49 89 5160 2148; e-mail: wolfgang.schramm@medinn.med.uni-muenchen.de

た多くの研究で、予防投与療法の採用が臨床経過の改善につながることを実証されている。具体的には、予防投与療法は出血エピソードと関節機能障害の発生を減少させることが示されている<sup>(3~9)</sup>。

予防投与療法にはこれらの利点があるため、多くの血友病医が慢性関節症や、重篤な出血エピソードに伴う他の合併症を予防するために予防投与療法に注目している。しかしながら、血友病患者に凝固因子製剤補充療法を行うか否かの決定には、(高)コストを含めた様々な問題が影響する。これまでの臨床研究のほとんどは凝固因子製剤の有効性や安全性、そして質に焦点を当てたものであり、異なる治療方式を用いて QOL や各種機能への効果を比較検討したデータはほとんどない。QOL に関するこの種のデータは、予防投与療法の長期的有益性を証明するものと考えられる。

血友病患者を対象とした QOL の調査は様々な目的で頻繁に実施されているが、十分に確立された評価法を用いて QOL を評価している研究は極めて少ない<sup>(10~14)</sup>。補充療法に焦点を当てた研究が一部で見られるが、これらの研究は補充療法の様式の違いによる QOL 改善効果の差に注目したものではなく、主に凝固因子濃縮製剤がこれまでより利用しやすくなったことによる QOL の改善に注目したものである<sup>(13)</sup>。最近の研究では、on-demand 補充療法における様々な制限が血友病患者の QOL に悪影響を及ぼすことが示唆されているが、標準化された尺度を用いた QOL の評価により両治療様式を比較した研究は未だない<sup>(10, 15, 16)</sup>。

つい最近実施された血友病患者の QOL に関するいくつかの研究では、標準化された QOL 調査法を評価するとともに、これらの評価法を用いて血友病患者の QOL がどの程度損なわれているかをより正確に評価することに焦点を当てている<sup>(17, 18)</sup>。興味深いことに、これらのうちの一編では、様々な重症度の血友病患者を対象に健康関連 QOL を分析し、予防投与療法は重症血友病患者の QOL を有意に改善することが示唆されている<sup>(17)</sup>。今回我々は、多施設から治療様式の異なる患者を登録し、補充療法のプロトコルの違いによる QOL 改善度の差について検討を加えた。

## 方 法

### 概要および対象集団

European Study on the Clinical Outcomes and Resource Utilization Associated with Haemophilia Care の主要目的は、欧州の血友病患者における凝固因子補充療法の予後を on-demand 療法と予防投与療法とで比較することである。この調査では両治療様式に派生する費用および効果を包括的に評価するため、複数の地域からデータを収集した。この多施設研究で得られた臨床的知見および保健資源活用データは別の論文で報告されている<sup>(19)</sup>。我々は両治療様式でのコストと予後の違いを調査する目的で本研究をデザインしたが、なかでも最も重要な要素は両補充療法が QOL にもたらす効果に差がみられるかどうかを評価したことである。

欧州の血友病治療センター (HTCs) 18 施設で治療を受けている患者を対象とし、各センターにそれぞれ 50 例以上の血友病患者の登録を依頼した。エントリー条件は、重症～中等症の血友病であること、免疫寛容導入の実施下でないこと、12 歳以上であること、そして本研究の登録期間である 1996 年 1 月～1998 年 1 月の間に HTCs で治療を受けていたこと、である。

これら 18 施設に登録され、かつ前述の条件を満たした患者はすべて本試験に登録できることとした。本研究への登録に先立つ 6 か月間の治療内容について各患者の担当医から情報を提供してもらい、これらの担当医の意見に基づいて各患者を予防投与療法群と on-demand 療法群に分類した。これらの担当医は、週に 2～3 回以上凝固因子濃縮製剤の補充療法を受けている場合を予防投与療法と定義した。ただし、各 HTC における予防投与療法のレジメンは若干異なっていた。

### 測 定

2 種類の質問票を用いて社会経済的側面のデータを収集した。最初の質問票は各患者の担当医へのもので、これらの担当医に各患者の身体検査結果と医療記録・データのアブストラクトの提供を依頼するものである。2つ目の質問票 [Medical Outcomes Trust

Short Form 36 (SF-36)]<sup>(20)</sup> は各患者へのもので、患者本人に記入を依頼するか、治療チームのスタッフに患者に質問して記入してもらえるよう依頼した。前者の質問票では、各患者の医療記録から患者の社会人口学的属性や血友病のタイプと重症度、HIVおよび肝炎ウイルス感染の有無、使用している凝固因子製剤のタイプと用量、補充療法の様式、他の医薬品の使用状況（種類および用量）に関する情報を集めた。

SF-36健康調査票は36項目から成る質問票で、患者の健康状態に関する次の8種類のパラメーターを測定するものである——身体機能、社会的機能、身体的問題に起因する機能制限、情緒的問題に起因する機能制限、精神的健康状態、痛み、活力、ならびに全般的健康状態<sup>(19)</sup>。各項目はスコア化され、それらを合計して0～100の尺度に変換し、スコアが高いほど健康状態が良好であることが示される<sup>(21)</sup>。健康関連QOLの測定法として様々な方法が提案されているが、SF-36は医療介入がQOLにもたらすインパクトを適切に評価できる実用的ツールとみなされている<sup>(22)</sup>。

各HTCには、各国の言語に翻訳されたSF-36を使用してもらった。すべての患者に各施設への定期来院時にSF-36への記入を依頼した。記入の終わった両質問票を米国のデータ処理機関(Research Triangle Institute)に送り、編集、情報入力、スコア化を依頼した。

## 結 果

### 対象集団

1,033例を登録した。QOLの解析に当たって、女性5例とvon Willebrand病患者1例を除外した。これは、これらの患者ではQOLが明らかに他の患者とは異なると予想されたことと、実施されていた補充療法の様式も他の患者と大きく異なっていたためである。また、14例ではSF-36への回答が不完全であったため、これらの患者も分析から除外した。まず最初に、残りの患者1,013例のSF-36スコアを標準的一般人口(ドイツ人)集団のスコアと比較した。この一般的ドイツ人集団のスコアはドイツで認証さ

れ発表されたことと、本研究での対象患者においてドイツ人が占める割合が高かったことを考慮して、比較対照とした<sup>(23)</sup>。また、他の参加国で公表されているSF-36の標準スコアも、このドイツの標準スコアとほとんど差がない。

本研究の目的は、凝固因子濃縮製剤を用いた on-demand療法と予防投与療法を受けている血友病患者間のSF-36スコアを比較することにあるため、各患者の担当医にそれぞれの患者を予防投与療法群と on-demand療法群に分類してもらった。14例ではこの分類が不可能で、これらの患者は比較分析から除外した。SF-36の分析では、QOLのパラメーターのスコアを決定するために、質問票から十分なデータを得る必要がある。他の数例においては、いくつかのパラメーターのスコアが欠落しているか、対照スコアが欠落しており、これらの患者も検討から除外した。最終的に、903例がこの多変量解析の対象となった。

### 共分散多変量解析

SF-36を用いたQOLデータを解釈するに当たっては、多くの結果変数があることから、データの解析法としては多変量解析が適切である。本研究における結果変数は質問票で測定されるQOLの8つのパラメーターである。多変量解析結果の有意差検定では、まず最初にF統計値が検定される。F統計値で有意差が認められれば、帰無仮説は棄却することができ、2集団の結果は等しくないと想定される。その後、各パラメーターのF統計値を調べて、どのパラメーターにおいて試験対象集団間に違いがあるかを検討する。MANCOVA検定では、多変量(先述のQOL 8パラメーター)解析の結果を予測するために他の独立共分散変量(コントロール変数)とともに対象となる予測変数(補充療法のタイプ)をモデルに組み込んだ。今回のSF-36解析で使用された統計モデルは次の式で表せる。

$$\text{多変量解析結果} = \mathbf{X} + \mathbf{B}_1(\text{補充療法のタイプ}) + [\text{共分散変量}] + e$$

本研究における主要変数は補充療法のタイプであるが、交絡を防ぐため、我々はこれに加えていくつかの独立変数を考慮した。いくつかの独立変数とは、

**Table 1.** SF-36 analysis results for full study cohort.

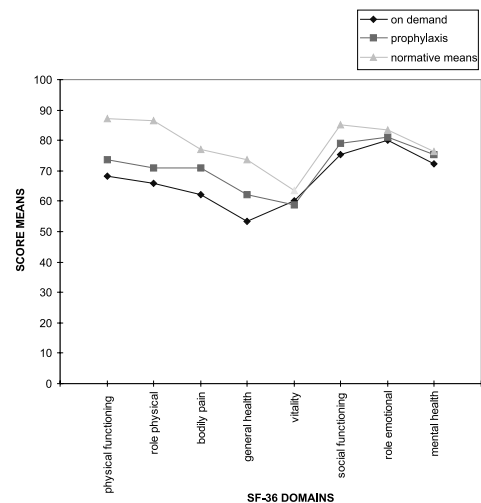
| SF-36 dimension                | On demand<br>(n = 590) |      | Prophylaxis<br>(n = 313) |      | P value |
|--------------------------------|------------------------|------|--------------------------|------|---------|
|                                | Mean score             | SE   | Mean score               | SE   |         |
| Physical functioning*          | 68.40                  | 1.54 | 73.50                    | 1.95 | <0.02   |
| Physical role                  | 65.99                  | 2.52 | 70.83                    | 3.20 | ns      |
| Bodily pain*                   | 62.28                  | 1.68 | 71.01                    | 2.13 | <0.001  |
| General health index*          | 53.46                  | 1.50 | 62.12                    | 1.90 | <0.001  |
| Vitality                       | 60.19                  | 1.23 | 58.64                    | 1.56 | ns      |
| Social functioning             | 75.39                  | 1.61 | 79.18                    | 2.04 | ns      |
| Emotion                        | 80.14                  | 2.18 | 81.05                    | 2.77 | ns      |
| Mental health                  | 72.43                  | 1.21 | 75.47                    | 1.55 | ns      |
| Multivariate<br>(MANCOVA) test |                        |      |                          |      | <0.001  |

\* Significant differences found.

すなわち年齢、職業、血友病のタイプと重症度、HIV 感染の有無、凝固因子製剤の使用量である。これらの変数をそれぞれ個別に検定したところ、結果に有意な影響を与えることが示された。QOL 解析の対象となった患者の平均年齢は 35.8 歳（標準偏差 13.6）であった。年齢が不明であった場合は、平均年齢を代用した。職業はブルーカラー、ホワイトカラー、無職、障害者で分類した。凝固因子製剤の使用量については、各患者の担当医から報告された使用量に基づいて 4 段階に均等分類した。

補正済みの全体的多変量モデルを検定し、8 つのパラメーターすべてについて同時検定を行った結果、両治療群間に有意差が認められた ( $p < 0.001$ )。引き続き、どのパラメーターに有意差があったかをみるために、各パラメーターについて ANOVA 検定を行った。各パラメーターについてのこれらの単変量解析では、予防投与療法を受けている患者では痛みの発生頻度が有意に低く ( $p < 0.001$ )、全般的健康状態および身体機能が有意に良好であった（それぞれ  $p < 0.001$ ,  $p < 0.02$ ）。8 つのパラメーターそれぞれについての MANCOVA および ANOVA 検定の全体的結果を Table 1 に示した。Fig. 1 は、両治療群の SF-36 の結果を標準一般集団の結果とともにグラフ化したものである。

対象患者を HIV 感染の有無で分類して全体的多変量解析を行ってみたが、HIV 陰性群においても両治療群間に有意差がみられた ( $p < 0.001$ )。単変量解析では、8 パラメーターのうちの 5 パラメーターに有意差が認められた。HIV 陰性群の予防投与療法を受



**Fig. 1.** SF-36 sample means (controlled) and normative means.

けている患者では、有意に痛みの発生率が低く ( $p < 0.001$ )、全般的健康状態、身体機能、精神的健康状態、社会的機能が有意に良好であった（それぞれ  $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ）。HIV 陰性群のみを対象にした SF-36 解析の結果（全体的 MANCOVA 検定および各パラメーターに関する ANOVA 検定）を Table 2 に示す。Fig. 2 は、両治療群の結果と標準一般集団の結果とをグラフ化したものである。

HIV 陽性群においても、全体的な多変量検定では両治療群間に有意差が認められた ( $p < 0.05$ )。しかしながらこの患者群では、on-demand 療法を受けていた患者でスコアがより高かった。各パラメーターを個別に評価した ANOVA 検定では、on-demand 療

| SF-36 dimension                | On demand<br>(n = 388) |      | Prophylaxis<br>(n = 219) |      | P value |
|--------------------------------|------------------------|------|--------------------------|------|---------|
|                                | Mean score             | SE   | Mean score               | SE   |         |
| Physical functioning*          | 65.71                  | 1.76 | 72.72                    | 2.19 | <0.01   |
| Physical role                  | 64.14                  | 2.92 | 69.27                    | 3.63 | ns      |
| Bodily pain*                   | 58.51                  | 1.93 | 72.57                    | 2.40 | <0.001  |
| General health index*          | 57.41                  | 1.72 | 67.54                    | 2.13 | <0.001  |
| Vitality                       | 61.28                  | 1.34 | 62.64                    | 1.67 | ns      |
| Social functioning*            | 74.85                  | 1.84 | 80.89                    | 2.68 | <0.05   |
| Emotion                        | 83.40                  | 2.40 | 83.84                    | 2.98 | ns      |
| Mental health*                 | 74.63                  | 1.32 | 79.67                    | 1.64 | <0.01   |
| Multivariate<br>(MANCOVA) test |                        |      |                          |      | <0.001  |

Table 2. SF-36 analysis results for HIV-negative subjects.

\* Significant differences found.

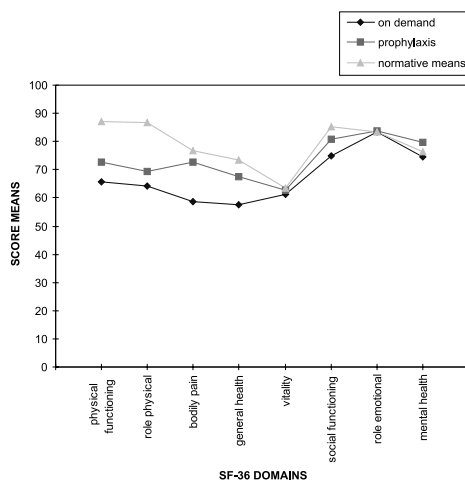


Fig. 2. SF-36 sample means (controlled) and normative means, HIV serology-negative.

法を受けたHIV陽性患者では活力スコアが有意に高いことが示された ( $p < 0.05$ )。HIV陽性群のみを対象にしたSF-36解析の結果(全体的MANCOVA

検定および各パラメーターに関するANOVA検定)をTable 3に示す。Fig. 3は、両治療群の結果と標準一般集団の結果とをグラフ化したものである。

### 考察

今回我々は、補充療法におけるon-demand療法と予防投与療法とを比較したが、これらの結果はon-demand療法を受けている患者に比べて予防投与療法を受けている患者のほうが様々な健康関連のパラメーターにおいてQOLが良好であることを示している。血友病の重症度やHIV感染の有無などといったQOLの評価に影響を与える交絡因子を考慮した今回の分析では、予防投与療法を受けている血友病患者ではon-demand療法を受けている患者に比べて痛みの発生率が低く、身体機能および全般的健康状態がより良好であることが示された。血友病患者では、身体機能の低下や障害、疼痛を引き起こし得る

Table 3 SF-36 analysis results for HIV-positive subjects.

| SF-36 dimension             | On demand (n = 202) |      | Prophylaxis (n = 94) |      | P value |
|-----------------------------|---------------------|------|----------------------|------|---------|
|                             | Mean score          | SE   | Mean score           | SE   |         |
| Physical functioning        | 70.77               | 3.08 | 72.83                | 3.85 | ns      |
| Physical role               | 66.32               | 5.05 | 69.71                | 6.32 | ns      |
| Bodily pain                 | 66.48               | 3.41 | 64.69                | 4.26 | ns      |
| General health index        | 47.42               | 3.12 | 53.06                | 3.90 | ns      |
| Vitality*                   | 59.38               | 2.76 | 51.75                | 3.45 | < 0.05  |
| Social functioning          | 76.84               | 3.33 | 76.46                | 4.16 | ns      |
| Emotion                     | 76.45               | 4.83 | 76.85                | 6.03 | ns      |
| Mental health               | 68.88               | 2.76 | 68.07                | 3.45 | ns      |
| Multivariate (MANCOVA) test |                     |      |                      |      | < 0.05  |

\* Significant differences found.

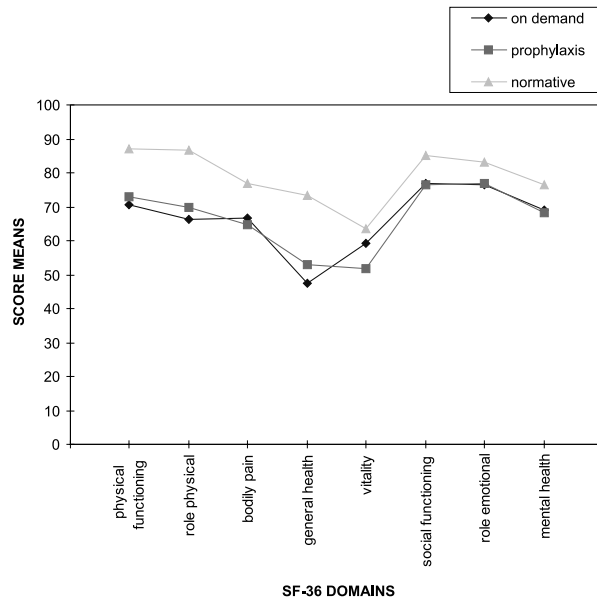


Fig. 3. SF-36 sample means (controlled) and normative means, HIV serology-positive.

重篤合併症の原因となる関節内出血の発生頻度が高いため、痛みや身体機能などの身体的パラメータをより良好に維持することは特に重要である。今回我々が得たデータは、予防投与療法を受けている患者では重篤な出血エピソードの発生頻度がより低く、よってこれらの患者では血友病関連の障害や疼痛の発生頻度もより低いことを示唆している。

HIV関連疾患は血友病よりもさらに障害を引き起こす可能性が高いので、本研究ではHIV非感染血友病患者のQOLをより正確に測定するために、HIV感染の有無により対象患者を分類した。HIV陰性群のみを対象とした検討では、予防投与療法の優位性がより強く示唆された。また、SF-36を用いた健康関連QOLの比較検討では、予防投与療法群は8つのパラメータのうち5つのパラメータにおいてより良好な成績を示した。HIV陽性・陰性群の両者を併せた検討結果と同様に、予防投与療法を受けていた患者では多くの身体的パラメータのスコアがon-demand療法群に比べて有意に高かった。この結果からも、予防投与療法は障害をもたらすリスクを伴う重篤な関節内出血を予防するという観点から有用であることが示唆される。他の注目すべき点は、HIV陰性群の検討において、予防投与療法を受けて

いた患者では精神的健康状態および社会的機能が有意に良好であったことである。また、身体機能の改善に加え、予防投与療法を受けた患者では疾患管理がより優れていることから、患者自身が健康でより良い社会生活が送れると感じていると考えられる。

HIV陽性例のみの検討では、陰性例も含めた検討とは著明に異なる結果が得られた。HIV陽性例では活力のみにおいて予防投与療法群とon-demand療法群に有意差がみられたことに加え、on-demand療法群においてこのスコアが高かった ( $p < 0.05$ )。他のパラメータには有意差は認められず、またいくつかのパラメータにおいては両治療群のスコアがほぼ同等であった。HIV陰性群を対象とした検討では両治療群に明らかな違いがみられた一方で、陽性群を対象とした検討ではこれらがみられなかったが、これらの結果は、極めて重篤な2つの慢性疾患をもつ患者では一般的なQOL調査法を用いることが困難であることを示しているのかもしれない。あるいは、SF-36はHIV感染患者においては凝固因子製剤の投与方法によるQOLの差を測定するには十分な感度をもたないのかもしれない。また、これらの患者の健康関連QOLは主としてHIV感染により影響され、血友病治療はこれらの患者の全体的QOLに大きなインパクトをもたらさないと考えられる。

これらのデータは、予防投与療法のほうが健康関連QOLの観点から好ましいことを示唆しているが、この知見の一般化には十分な注意が必要である。最も重要な点は、SF-36は横断的試験において治療プロトコルを比較する目的で作成されたものではないことである。本研究は前向き試験ではなかったため、ベースラインでのスコアを求めておらず、また両治療群のスコアを経時的に比較したわけではない。さらに、無作為に患者を2つの治療プロトコルに割り付けたわけではなく、単に過去12か月間に対象患者がいずれのタイプの補充療法を受けていたかを担当医に尋ねただけである。「方法」の節で述べたように、補充療法の方法は施設により異なっており、この方法に関する意思決定は、医師そして患者の好みなどの複雑な要因に左右されやすい。今回の研究では、施設間のこれらの相違に関するデータを集めておらず、施設間のプロトコルの違いに関する分

析を行わなかった。

しかしながら、今回得られた結果は、健康関連 QOL と血友病治療に関するさらに詳細な研究が必要であることを示唆している。理想的には、実験的または準実験的にデザインされた縦断的研究が好ましいと思われる。患者を異なるタイプの補充療法に無作為割付けすることは困難であると思われるが、各施設から患者を無作為に抽出して経時的にモニターすることは可能である。これを行うことにより、ベースライン時とその後のデータを得ることができ、各治療プロトコルの健康関連 QOL への効果をより正確に特徴づけられると考えられる。

## 謝 辞

本研究は、ドイツの Aventis Behring 社からの研究助成金により実施された。

## References

- 1 Saris DB, van Rinsum AC, Dhert WJ, Roosendaal G, Mali WP. Periarticular aneurysm formation in haemophilia. *Lancet* 1997; 349 (9054): 766–8.
- 2 Rodriguez-Merchan EC. Effects of hemophilia on articulations of children and adults. *Clin Orthopaed Rel Res* 1996; 328: 7–13.
- 3 Aledort LM, Bohn RL. Prophylaxis and continuous infusion for hemophilia: can we afford it? *Blood Coagul Fibrinol* 1996; 1 (Suppl.): S35–7.
- 4 Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, Schmidt H, Kornhuber B. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start? The German experience. *Haemophilia* 1998; 4 (4): 413–17.
- 5 Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Häemophilia prophylaxis in young patients - a long-term follow-up. *J Intern Med* 1997; 241: 395–400.
- 6 Petrini P, Lindvall N, Egberg N, Blomback M. Prophylaxis with factor concentrates in preventing hemophilic arthropathy. *Am J Pediatr Hematol/Oncol* 1991; 13: 280–7.
- 7 Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992; 232 (1): 25–32.
- 8 Schramm W. Experience with prophylactic treatment in Germany. *Royal Soc Med Round Table Series* 1991; 25: 12–17.
- 9 Smith PS, Teutsch SM, Shaffer PA, Rolka H, Evatt B. Episodic versus prophylactic infusions for hemophilia A: a cost-effectiveness analysis. *J Pediatrics* 1996; 129 (3): 424–31.
- 10 Aznar JA, Magall M, Querol F, Gorina E, Tusell JM. The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain. *Haemophilia* 2000; 6 (3): 170–6.
- 11 Bohn RL, Avorn J, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Haschenmeyer R, Aledort LM. Prophylactic use of Factor VIII: an economic evaluation. *Thromb Haemost* 1997; 79: 932–7.
- 12 Djulbegovic B, Goldsmith G, Vaughn D *et al.* Comparison of the quality of life between HIV-positive haemophilia patients and HIV-negative haemophilia patients. *Haemophilia* 1996; 2: 166–72.
- 13 Rosendaal FR, Smit C, Varekamp I *et al.* Modern haemophilia treatment: medical improvements and quality of life. *J Intern Med* 1990; 6: 633–40.
- 14 Schick M, Stucki G, Rodriguez M *et al.* Haemophilic arthropathy: assessment of quality of life after total knee arthroplasty. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 468–72.
- 15 Liesner RJ, Khair K, Hann IM. The impact of prophylactic treatment on children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 1996; 92 (4): 973–8.
- 16 Nilsson IM. Is haemophilia prophylaxis achievable in the context of self-sufficiency? *Blood Coagul Fibrinol* 1994; 5 (8, Suppl. 4): S71–5.
- 17 Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Jenkinson C, Kinds P, Lee CA. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia. *Haemophilia* 1999; 5: 378–85.
- 18 Trippoli S, Vaiani M, Linari S, Giovanni L, Morfini M, Messori A. Multivariate analysis of factors influencing quality of life and utility in patients with hemophilia. *Haematologica* 2001; 86: 722–8.
- 19 Schramm W, Royal S, Kroner B *et al.* Clinical Outcomes and resource utilization associated with haemophilia care in europe. *Haemophilia* 2002; 8: 33–43.
- 20 Ware JE Jr, Sherbourne JD. The MOS 36-Item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473–83.
- 21 Ware JE Jr, Kosinski M, Keller SD. *SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: a User's Manual* Boston, MA: The Health Institute, 1994.
- 22 Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol* 1993; 12: 1417–32.
- 23 Bullinger M. [Assessment of Health Related Quality of Life with the SF-36 Health Survey] Universität Hamburg: Abteilung für Medizinische Psychologie, 1996.