

血友病性関節症が健康関連 QOL と社会経済学的パラメーターに及ぼす影響

Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters

K. Fischer, J. G. van der Bom, E. P. Mauser-Bunschoten, G. Roosendaal and H. M. van den Berg

Department of Paediatrics, Van Creveldkliniek, University Medical Center Utrecht, Utrecht; and Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

要 約：重症血友病患者児に対しては、全例に定期補充療法（予防投与療法）を適用することが推奨されているが、至適投与法は未だ議論の最中である。すべての関節内出血を予防すべきなのであろうか。それとも、成人におけるある程度までの血友病性関節症は QOL を損なうことなく許容可能なのであろうか。これらの疑問を明らかにするためには、血友病性関節症が健康関連 QOL (HRQoL) に及ぼす影響を定量評価する必要がある。今回我々は、単一施設の中等症～重症の血友病患者 96 例 (13 歳以上) を対象に、血友病性関節症が HRQoL および社会経済学的パラメーターに及ぼす影響を後方視的に評価した。血友病性関節症の程度は肘、膝および足関節について放射線学的に Pettersson スコア (最大 78 ポイント) で評価した。HRQoL は、健康関連の 8 つのドメインからなる Short Form 36 (SF36) 質問票により評価した。さらに、別の質問票により就労への影響と医療資

源の消費状況を評価した。対象患者の平均年齢は 28.6 歳 (13 ~ 54 歳) で、質問票への回答から直近の Pettersson スコア測定までの平均間隔は 0.4 年 [標準偏差 (SD) = 1.1 年] であった。全例における Pettersson スコアの中央値は 13 (0 ~ 78) であった。Pettersson スコアの高さと加齢は QOL の低下と関連する傾向が認められ、これは特に SF36 の身体的ドメインで顕著であった。年齢で補正した解析では、血友病性関節症が SF36 の「身体機能」ドメインにおける HRQoL に対してわずかながらも有意な影響を及ぼしていたが、他のドメインや就労状況、医療資源の消費には影響を及ぼしていなかった。これらの結果は、QOL に対する血友病性関節症の影響は SF36 によって評価可能であり、特に「身体機能」のドメインにおいて有用性が高いことを示している。

Key words：血友病性関節症，健康関連 QOL，就労，Pettersson スコア，SF36 質問票

緒 言

関節内出血に代表される繰り返す出血は、血友病の特徴的症状である。関節内出血の反復は、最終的に重症関節障害をきたす血友病性関節症を引き起こ

す⁽¹⁾。重症血友病患者においては、関節内出血と血友病性関節症の発症を予防する目的で、過去 10 年以上にわたって凝固因子製剤による定期補充療法が導入されてきた^(2, 3)。また、このアプローチで良好な成績が得られていることから、世界保健機関 (WHO) は定期補充療法を全重症血友病患者児に対する第一治療選択肢として勧告している⁽⁴⁾。しかし、定期補充療法は、出血時投与療法と比較して、凝固因子製剤消費量の増大を招き、この傾向は特に小児期に顕著である^(5, 6)。凝固因子製剤は高価であるため、このコストの問題が多数の国々において定期補充療

Correspondence: K. Fischer, MD, PhD, Department of Paediatrics (HP KE 04.133.1), University Medical Center Utrecht, P.O. Box 85090, 3508 AB Utrecht, The Netherlands.
Tel.: +31 302 504 001; fax: +31 302 505 349;
e-mail: k.fischer@azu.nl

Haemophilia (2005), 11, 43–48
©Blackwell Publishing Ltd.

法を標準的治療法として導入するうえでの妨げになっている^(7, 8)。さらに、定期補充療法における至適投与方法については未だコンセンサスが得られていない。凝固因子製剤のこのコストの高さとその完璧ではない有効性は、我々に定期補充療法の最終目標について注意深く考慮する必要があること、そしてそれらが急務であることを示している。例えば、関節内出血、そしてその結果としての血友病性関節症を完全に予防すべきなのであろうか？ それとも、ある程度までの血友病性関節症は QOL を損なうことなく許容可能なのであろうか？ これらの疑問を明らかにするためには、血友病性関節症が健康関連 QOL (HRQoL) に及ぼす影響を定量化する必要がある。今回我々はこれらを評価するとともに、血友病性関節症と就労および医療資源の消費との関連について検討を加えた。

対象および方法

対象症例

本研究は、Van Creveldkiniek 血友病治療施設 (Dutch National Haemophilia Treatment Centre) で実施された。患者の登録基準は、次の通りである — ① 中等症～重症の血友病である [中等症: FVIII (または FIX) 活性 0.01 ~ 0.05 IU/mL, 重症: FVIII (または FIX) 活性 0.01 IU/mL 未満], ② 13 歳以上, ③ Short Form 36 (SF36) 質問票および社会経済学的質問票へ回答している, ④ ③ の質問票への回答時から過去 2.5 年以内に Pettersson スコアが測定されている。

測定

血友病性関節症は、6 箇所的主要関節 (肘, 膝および足関節) について X 線検査を実施し、Pettersson スコアに従って評価した⁽⁹⁾。スコア 0 は正常を意味し、最大スコアは 13 ポイントである。したがって、スコアの合計は 0 ~ 78 ポイントとなる。関節固定術後や関節置換術後の関節は、13 ポイントとした。重症患者では 5 年ごとに Pettersson スコアが評価され、本検討では最も直近のスコアを使用した。放射線専門医 1 名が全例のスコアリングに当たった。

HRQoL は、SF36 質問票 (オランダ語版) で評価した⁽¹⁰⁾。SF36 質問票は HRQoL を評価するための、広く一般に使用されている包括的質問票である⁽¹¹⁾。この質問票は、自己記入式質問票で、身体的尺度そして精神的尺度の 8 つのドメインで構成されている。患者を Pettersson スコアに基づいて層別化し、各層における各ドメインのスコアを算出するとともに、8 つのドメインを身体的分野と精神的分野の 2 つに大別し、総合的に両分野のスコアを算出した。各ドメインのスコアは 0 (最も不良) ~ 100 (最良) で表した。

社会経済学的パラメーターと医療資源の消費は、血友病における資源の消費に関して以前欧州で行われた研究で作成された専用の質問票により評価した⁽¹²⁾。この自己記入式質問票には、就労状況、身体障害、欠勤または授業欠席、医療相談、薬剤の使用、および 6 か月間の観察期間中における理学療法の実施などの項目が含まれている。本検討ではパートタイム就労 (勤務時間が常勤者の 90% 以下)、身体障害 (オランダの法律では、法令で定められている就労条件項目のうち、25% 以上が「不適格」と判断された場合に「身体障害」となる)、欠勤日数または授業欠席日数、血友病治療施設への受診回数、鎮痛薬の常用 (週 2 日以上) および理学療法の実施 (週 1 回以上) に関するデータを解析した。

統計解析

SPSS のソフトウェアを使用した。

SF36 質問票の結果は、New England Medical Center のガイドラインに従って、ドメインごとにスコアを算出した^(11, 13, 14)。Pettersson スコアと対比させながら HRQoL と社会経済学的パラメーターを提示するため、Pettersson スコアに従って患者をほぼ同等に 3 群に分けた [スコア 0 ~ 4 ポイント 31 例 (低スコア群), 5 ~ 27 ポイント 31 例 (中間スコア群), 28 ~ 78 ポイント 34 例 (高スコア群)]。Pettersson スコアと HRQoL との関連は、年齢で補正した多変量線型回帰モデルで分析した。年齢で補正した理由は、関節内出血に苦しむ患者では、SF36 質問票で測定した HRQoL が加齢とともに減少する一方で⁽¹⁰⁾、Pettersson スコアは増加するからである⁽¹⁵⁾。すべての解析において p 値 0.05 未満をもって統計学的に有

意とした。

結 果

対象症例

SF36 質問票および社会経済分野に関する質問票に回答した中等症～重症の血友病患者 153 例のうち、96 例を対象に検討した。検討から除外された患者は、Pettersson スコアが測定されていない 23 例と、Pettersson スコアの測定時期が質問票への回答時から 2.5 年以上過去のものであった 34 例である。解析対象となった 96 例のうち、84 例 (88%) は重症血友病患者、12 例 (12%) は中等症血友病患者であった。また、84% が血友病 A 患者、16% が血友病 B 患者であった。評価時点での平均年齢は 28.6 歳 [標準偏差 (SD) = 11.5 歳, 範囲 13 ~ 54 歳] で、質問票への回答から直近の Pettersson スコア測定までの平均間隔は 0.4 年 (SD = 1.1 年) であった。8 例は過去に FVIII インヒビターの保有歴を認めたが、評価時にインヒビターを認めた患者はいなかった。関節置換術の施行歴を 9 例 (9%) に認めた。本研究では、これらの患者のヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染の状態に関する情報については特に収集しなかったが、当施設に登録されている患者での HIV 感染陽性率は 16% と報告されている⁽¹⁶⁾。

欧州での研究への参加を機会に 1997 ~ 1998 年にかけて 13 歳以上の全患者を対象として、定期来院時に両質問票への回答を依頼し、回収率は 90% であった。

Pettersson スコアと HRQoL との関連

Pettersson スコアの中央値は 13 (0 ~ 78) で、スコア 0 の患者は 23 例 (24%) であった。Pettersson スコアに基づいて層別化した 3 つの患者群の HRQoL を

Table 1 に示した。当初我々が予想したように、Pettersson スコアは加齢に伴って増加し、低スコア群の平均年齢が 19 歳であったのに対して、中間スコア群の平均年齢は 25 歳、高スコア群の平均年齢は 41 歳であった。また、Pettersson スコアが高い患者群ほど中等症血友病患者の占める割合が低く、低スコア群では 31 例中 7 例、中間スコア群では 31 例中 3 例、高スコア群では 34 例中 2 例であった。「情緒的問題による役割制限」、「心の健康」の両ドメインおよび精神的総合評価を除く他のドメインでは、血友病性関節症のスコアが高いほど HRQoL スコアが低い傾向がみられた。HRQoL の各ドメインと血友病性関節症の重症度との関連は、その大部分が年齢の違いによって説明可能であった。これらの結果を年齢で補正すると、両因子間の関連は、「身体機能」ドメインと身体的総合評価を除いては、ほとんどが消失した。身体的ドメインのスコアは、Pettersson スコアが 1 ポイント増加するごとに 0.44 ポイントずつ減少した [信頼区間 (CI): -0.78 ~ -0.11, $p = 0.011$]。また、統計学的に有意ではなかったが、身体的総合評価のスコアは、Pettersson スコアが 1 ポイント増加するごとに 0.14 ポイントずつ減少する傾向がみられた (CI: -0.30 ~ 0.02, $p = 0.07$)。インヒビター保有歴および関節置換術施行歴に関する単変量解析では、いずれの因子も HRQoL に有意な影響を及ぼしていなかった。したがって、多変量回帰分析ではこれらのパラメーターでの補正は行わなかった。

Pettersson スコアと社会経済学的パラメーターとの関連

Pettersson スコアに基づいて層別化した 3 つの患者群の就労および医療資源の消費に関するデータを Table 2 に示した。全般的に Pettersson スコアが高い

Table 1. Health-related quality of life (Short Form 36) according to Pettersson scores.

Pettersson scores (points)	Age (years)	Physical function	Bodily pain	Physical role limitation	Vitality	General health	Emotional role limitation	Social function	Mental health	Physical summary score	Mental summary score
0-4 ($n = 31$)	19.2 (5.1)	94 (9)	84 (20)	90 (27)	74 (15)	80 (19)	99 (6)	94 (13)	80 (12)	53 (7)	55 (5)
5-27 ($n = 31$)	25.2 (8.0)	81 (22)	78 (22)	79 (37)	70 (18)	73 (21)	83 (36)	84 (20)	76 (16)	49 (9)	52 (11)
28-78 ($n = 34$)	40.6 (7.5)	54 (23)	71 (22)	76 (39)	65 (20)	60 (20)	88 (31)	81 (23)	79 (14)	41 (9)	56 (9)
All ($n = 96$)	28.7 (11.5)	76 (26)	77 (22)	81 (35)	70 (18)	71 (21)	90 (28)	86 (20)	79 (14)	48 (10)	54 (8)

Values are means (SD).

患者では就労率が低く、パートタイマーとして働く傾向が強く、失業率も高いことに加え、オランダの法律で就労不適格とされる「身体障害者」に該当する患者の割合が高かった。しかし、6か月間における授業欠席日数（または欠勤日数）および施設への受診回数は、3群間で差がなかった。これについては、当施設の患者が在宅療法を実施していること、そして定期補充療法が当施設の第一選択治療法であることにより説明可能と思われる。血友病性関節症がほとんどみられない患者では、鎮痛薬や理学療法の使用頻度が最も低いようであったが、これらの常用性に関する明確な傾向は認められなかった。この関連性の欠如は、両者の使用率の低さ、あるいは症例数の不十分さによるものと思われる。

考 察

本研究は、血友病性関節症と HRQoL そして社会経済学的パラメーターとの関連を定量評価した最初の研究である。中等症～重症の血友病患者では、Pettersson スコアによって測定した血友病性関節症の重症度が高いほど SF36 質問票の「身体機能」ドメインのスコアが低かったが、就労状況や医療資源の消費との間には関連はみられなかった。

これらの知見を検証するためには、本研究のデザインについていくつか議論する必要がある。第一に、本研究の対象症例の年齢分布は広いため、小児期に受けた治療は異なるが⁽¹⁸⁾、本研究に先立つ数年間は同様の治療および経過観察が施行されていた。これらの患者は、重症血友病に対する我々の第一治療選択肢である定期補充療法を単一の施設で受け、さらに全患者が在宅療法を継続しており、5年ごとに Pettersson スコアでの評価が行われてきた⁽¹⁸⁾。SF36

質問票そして社会経済学的質問票による調査は、1997～1998年にかけて全患者に実施された。第二に、SF36 質問票と Pettersson スコアは、ともにその有用性が認められた評価ツールであるが、いずれも年齢に依存性である。SF36 質問票により評価される HRQoL^(10, 13)は、加齢とともに低下する一方で、Pettersson スコアはその患者の関節内出血累積発回数に依存し、結果として加齢とともに増加する⁽¹⁵⁾。就労率は加齢とともに減少し、医療資源の消費は加齢とともに増加すると予想されるが、これらの関連については未だ血友病患者では検討されていない。本研究では年齢による影響を除外するため、Pettersson スコアと HRQoL および社会経済学的パラメーターとの関連を評価するすべての解析において、この交絡因子による補正を行った。第三に、Pettersson スコアと SF36 質問票には部分的に欠点がある。まず、Pettersson スコアは、血友病性関節症の極めて初期の徴候を検出することができず^(15, 19)、低スコア患者の病状を過小評価する可能性がある。一方、SF36 質問票は、HRQoL を評価するための包括的ツールであるため、疾患特異的な軽微な HRQoL の変化を検出できない可能性がある。

血友病性関節症が、HRQoL に及ぼす影響に関する年齢で補正した解析では、Pettersson スコアの増加に伴って SF36 質問票の各ドメインのうち、「身体機能」ドメインのみで有意なスコアの低下が認められた。血友病性関節症と SF36 質問票の他のドメインおよび社会経済学的パラメーターとの間に認められた有意な関連性の欠如は、真に関連性がないことを示しているのかもしれないし、本研究での分析が検出力に欠けていることを反映しているのかもしれない。また、症例数および各年齢層内における Pettersson スコアのバラツキが、HRQoL の他のドメイン

Table 2. Labourforce participation and medical consumption over 6 months according to Pettersson scores.

Pettersson scores (points)	Working part-time (%)	Out of work (%)	Disabled (%)	% Time on home treatment	Days lost from school/work (n)	Visits to treatment centre (n)	Chronic use analgesics (%)	Chronic physiotherapy (%)
0-4 (n = 31)	0	3	3	97 (18)	1.4 (4)	1.1 (1.2)	3	3
5-27 (n = 31)	16	3	10	100	8.7 (37)	1.5 (1.8)	10	13
28-78 (n = 34)	20	18	47	98 (9)	6.6 (24)	1.6 (1.4)	9	9
All (n = 96)	15	8	21	98 (12)	5.6 (26)	1.4 (1.5)	7	8

Values are means (SD) or percentages.

に対する影響を検出するには少なすぎた可能性もある。SF36 質問票の「身体機能」ドメインは、日常生活動作に関する 10 問で評価される。このため、関節症の変化に対して、このドメインの感度が比較的高かったと考えられた。SF36 質問票は包括的な HRQoL 評価ツールであり、自己免疫疾患により惹起された関節症を有する患者における治療効果の評価で有用性が実証されている^(20~22)。

現在までに、いくつかの研究において血友病患者に対して SF36 質問票が利用されており^(17, 23~27)、これらすべての研究で一般集団と比較しての HRQoL の低下と加齢の及ぼす負の影響が報告されている。また、治療が患者の HRQoL に及ぼす影響についても報告されている。フランス人血友病患者 116 例を対象とした Molho ら⁽²³⁾ の横断研究では、患者の HRQoL は年齢や治療（外科的介入や在宅療法、定期補充療法）と関連することが見いだされている。903 例を対象に欧州で行われた多施設共同研究では、定期補充療法を受けている患者では「身体機能」、「身体の痛み」、「全般的健康状態」、「社会生活機能」、「心の健康」のドメインにおいてスコアが有意に高かった⁽¹⁷⁾。治療の影響は、年齢や HIV 感染の状態、凝固因子製剤消費量とは無関係であった。関節機能が HRQoL に与える影響については、スペイン人血友病患者 70 例を対象とした横断研究が報告されているのみであり⁽²⁴⁾、この研究では「身体機能」および「活力」のドメインが、世界血友病連合（WFH）の採用する臨床スコアで評価した関節機能と相関することが示されている⁽²⁸⁾。一方、Miners ら⁽²⁵⁾ は重症血友病患者 70 例を対象とした単一施設研究で、HRQoL に対する主要影響因子について検討した。その結果、年齢のみが HRQoL の有意な予測因子であり、整形外科手術の既往や HIV 感染の状態はこの限りではなかった。これらの結果は、「身体機能」ドメインにおける HRQoL が年齢および放射線学的評価による関節損傷の程度に応じて変化するという我々の結果と一致するものである。臨床的に推論していくと、年齢そのものが HRQoL の重要な決定因子であるのか、年齢は他の臨床パラメーターを反映するだけの因子であるのかという疑問が生じる。オランダ人一般集団における「身体機能」ドメインの標

準的スコアは、16～40 歳で平均 92.4 であるが、41～60 歳では 84.5 に低下する⁽¹⁰⁾。これは約 10% の低下であるが、本研究そして Miners らの研究⁽²⁵⁾ ではより大きな低下が認められている。したがって、これらの研究では、関節症の状態が年齢の及ぼす影響に関与していると推測される。

Table 2 に示した結果からは、Pettersson スコアの増加に伴って就労率が低下することが示唆されるが、年齢で補正すると、この影響は統計学的に有意ではなくなった。この結果は、社会経済学的パラメーターと医療資源の消費に関する質問票を使用して実施された欧州多施設共同研究⁽¹²⁾ の結果と一致する。この共同研究では、出血時投与療法を受けている患者群と定期補充療法を受けている患者群との間に失業率、血友病施設への受診回数、欠勤日数あるいは授業欠席日数に全く差が認められず、社会経済学的質問票のパラメーターは、これらの治療法または血友病性関節症の程度によって大きく変動することは示唆されている。

本研究の結果は、血友病性関節症は HRQoL そして就労に負の影響をもたらすと考えられるが、この影響は小さく、ほとんど統計学的に有意ではないことを示している。したがって我々は、放射線学的に評価された血友病性関節症の臨床的転帰に関する疑問に答えることはできない。血友病性関節症がもたらす影響をさらに正確に評価し、正しい治療選択を決定するためのさらなる研究が必要であり、これらの研究では血友病性関節症および HRQoL をより特異的に評価可能な測定ツールを使用して検討するのが理想的である。しかし、我々は今回の結果から、軽微な血友病性関節症は、SF36 質問票で評価された HRQoL の憂慮すべき低下をもたらすものではないと考える。

結論として、中等症～重症の血友病患者 96 例を対象とした本研究の結果から、血友病性関節症は SF36 質問票の「身体機能」ドメインと関連するが、就労や医療資源の消費とは関連しないことが示唆される。血友病性関節症の心理学的、臨床的および社会経済学的影響を評価するためのさらなる研究が必要である。

謝 辞

本研究は、Utrecht (オランダ) の University Medical Center の研究助成金 (WKZ Zonne プロジェクト, Grant No.5) により支援された。さらに、Bayer AG 社からデータ管理のための追加的ご支援をいただいた。

References

- Ahlberg A. Haemophilia in Sweden VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. *Acta Orthop Scand* 1965; 77 (Suppl.): 5-99.
- Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients - a long-term follow-up. *J Intern Med* 1997; 241: 395-400.
- van den Berg HM, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP *et al.* Long term outcome of individualised prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 2001; 107: 561-5.
- Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D *et al.* Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ* 1995; 73: 691-701.
- Smith PS, Teutsch SM, Shaffer PA, Rolka H, Evatt B. Episodic versus prophylactic infusions for hemophilia A: a cost-effectiveness analysis. *J Pediatr* 1996; 129: 424-31.
- Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med* 1994; 236: 391-9.
- Lusher JM. Prophylaxis in children with hemophilia: is it the optimal treatment? *Thromb Haemost* 1997; 78: 726-9.
- Ljung RCR, Aronis-Vournas S, Kurnik-Auberger K *et al.* Treatment of children with haemophilia in Europe: a survey of 20 centres in 16 countries. *Haemophilia* 2000; 6: 619-24.
- Pettersson H, Nilsson IM, Hedner U, Norehn K, Ahlberg A. Radiologic evaluation of prophylaxis in severe haemophilia. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 565-70.
- Aaronson NK, Muller M, Cohen PDA *et al.* Translation, validation, and norming of the Dutch Language version of the SF-36 health survey in community and chronic disease populations. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 1055-68.
- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short form health survey (SF36). Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-83.
- Schramm W, Royal S, Kroner B *et al.* Clinical outcomes and resource utilization associated with haemophilia care in Europe. *Haemophilia* 2002; 8: 33-43.
- Ware JE. *The SF36 Health Survey, Manual Interpretation Guide* 1993. Boston, MA: New England Medical Center, 1993.
- Ware JE. The SF36 health survey. In: Spilker B, ed. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*, 2nd edn. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers, 1996: 337-45.
- Fischer K, Van Hout BA, Van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. The association between joint bleeds and Pettersson scores in severe haemophilia. *Acta Radiol* 2002; 43: 528-32.
- Mauser-Bunschoten EP. Complications of Hemophilia Care. PhD Thesis, Utrecht University, The Netherlands, 1995.
- Royal S, Schramm W, Berntorp E *et al.* Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia* 2002; 8: 44-50.
- Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP *et al.* Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia* 2001; 7: 446-52.
- Nuss R, Kilcoyne RF, Rivard GE, Murphy J. Late clinical, plain X-ray and magnetic resonance imaging findings in hemophilic joints treated with radiosynoviorthesis. *Haemophilia* 2000; 6: 658-63.
- Hawker G, Melfi C, Paul J, Green R, Bombardier C. Comparison of a generic (SF-36) and a disease specific (WOMAC) instrument in the measurement of outcomes after knee replacement surgery. *J Rheumatol* 1995; 22: 1193-6.
- Talamo J, Frater A, Gallvin S, Young A. Use of the Short Form-36 (SF-36) for health status measurement in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 463-9.
- Gorman JD, Sack KE, Davis JCJ. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor a. *N Engl J Med* 2002; 346: 1349-56.
- Molho P, Rolland N, Lebrun T *et al.* Epidemiological survey of the orthopedic status of severe haemophilia A and B patients in France. *Haemophilia* 2000; 6: 23-32.
- Aznar JA, Magallon M, Querol F, Gorina E, Tusell JM. The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain. *Haemophilia* 2000; 6: 170-6.
- Miners AH, Sabin CA, Tolley KH *et al.* Assessing health-related quality of life in patients with severe haemophilia A and B. *Psychol Health Med* 1999; 4: 5-15.
- Trippoli S, Vaiani M, Linari S *et al.* Multivariate analysis of factors influencing quality of life and utility in patients with haemophilia. *Haematologica* 2001; 86: 722-8.
- Solovieva S. Clinical severity of disease, functional disability and health-related quality of life. Three-year follow-up study of 150 Finnish patients with coagulation disorders. *Haemophilia* 2001; 7: 53-63.
- Gilbert MS. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. *Semin Hematol* 1993; 30: 3-6.