

ガイドライン

インヒビターをもつ血友病患者の診断と治療：イタリアのガイドライン

Guidelines

Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors

A. Gringeri and P. M. Mannucci, for the Italian Association of Haemophilia Centres

Department of Internal Medicine and Dermatology, Angelo Bianchi Bonomi Haemophilia and Thrombosis Centre, IRCCS Maggiore Policlinico, Mangiagalli and Regina Elena Hospital Foundation and University of Milan, Milan, Italy

要 約：Italian Association of Haemophilia Centres は、インヒビターをもつ血友病患者の診断と治療のための新たなガイドラインを審査し、2004年11月に最終的に承認した。このガイドラインに含まれている勧告は、University of Sheffield（英国）の School of Health and Related Research により2003年に実施されたシステマティックレビューで得られた様々なレベルの臨床エビデンス、さらに2003～2004年に発表された臨床研究のデータに基づいている。このガイドラインには、121項目の声明、59項目の統合および54項目の勧告が含まれ、主に次の6つの

領域で構成されている — 先天性および後天性血液凝固異常症患者における①インヒビターの定義、②疫学、③インヒビター発現の危険因子、④診断、⑤インヒビターの除去、⑥出血の管理。本稿で我々は、血友病Aおよび血友病B患者におけるインヒビターの診断およびモニタリング、インヒビターの除去そして出血の管理に関する勧告を提示するとともに、未解決の問題を明示する。

Key words：出血、バイパス製剤、ガイドライン、血友病、免疫寛容導入、インヒビター

序 論

インヒビターは血友病治療の柱となる補充療法の効果を無効と化し⁽¹⁾、その治療には膨大な人的・経済的資源を要するため⁽²⁾、この阻害抗体の発現した患者の治療は血友病専門医にとって最も克服困難な問題である。この患者群の治療については、UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO)

のガイドラインを除いて、エビデンスに基づくガイドラインがほとんどなく、このこともこの問題をさらに克服困難なものにしている^(3~5)。2004年11月、Italian Association of Haemophilia Centres (AICE) は、インヒビターをもつ血友病患者の診断と治療のためのイタリアにおける新たなガイドラインを承認した。今回我々は、特にインヒビターの診断と除去、インヒビターをもつ血友病患者の止血治療および出血予防に焦点を当て、これらのガイドラインを包括する。

方 法

2004年にAICEは、1994年と1999年に作成さ

Correspondence: Alessandro Gringeri, MSc, MD, IRCCS Maggiore Policlinic Hospital Foundation, A. Bianchi Bonomi Haemophilia and Thrombosis Centre, Via Pace, 9 Milan I-20122, Italy. Tel.: +39 02 5503 5290; fax: +39 02 54 57 074; e-mail: alessandro.gringeri@unimi.it

れたインヒビターをもつ血友病患者の治療に関するガイドラインの更新を決定した。この新たなガイドラインは、様々な臨床状況下において適切な判断を下すための指針を医師および患者に提供することを理念として確立された。University of Sheffield (英国) の School of Health and Related Research が実施したシステマティックレビュー^(4, 7-9)で得られた臨床エビデンスをそのエビデンスの強さに基づいてレベル分けし⁽⁶⁾ (Table 1), さらに, MEDLINE と EMBASE により 2003 ~ 2004 年に発表された関連する臨床研究を検索し, それらのデータで補完した。

ガイドラインの草案は電子メールを通じて AICE の全会員に送付され, コメントや修正・統合案が求められた。事前に完全な合意が得られなかった事項については, テレコミュニケーションシステムを使用して議論され, 最終合意に達するまで電子メールを使用してこのプロセスが繰り返された。2004 年 11 月 18 日にパレルモで開催された AICE 総会でこのガイドラインは正式に承認された。

最終的に承認されたガイドラインには 121 項目の声明, 59 項目の統合および 54 項目の勧告が含まれており, 主に次の 6 つの領域で構成されている — ① インヒビターの定義, ② 疫学, ③ インヒビター発現の危険因子, ④ 診断, ⑤ インヒビターの除去, ⑥ 出血の管理。

Table 1. Categories of evidence and strength of recommendation (modified from Shekelle *et al.*) [6].

Classification schemes
<i>Category of evidence</i>
Ia: evidence for meta-analysis of randomized controlled trials
Ib: evidence from at least one randomized controlled trial
IIa: evidence from at least one controlled study without randomization
IIb: evidence from at least one other type of quasi-experimental study
III: evidence from non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case-control studies
IV: evidence from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities or both
<i>Strength of recommendation</i>
A: directly based on category I evidence
B: directly based on category II and III evidence or extrapolated recommendation from category I and II evidence
C: directly based on category IV evidence or extrapolated recommendation from category III evidence

診 断

インヒビターの発現頻度は決して低くはないため, 「すべての患者がインヒビター発現リスクを有すると考慮するべきである」⁽⁷⁾ (レベル III のエビデンスに基づくグレード B の勧告)。

インヒビター発現の診断は, 特異度と信頼度をより高めるため, 国際血栓止血学会 (ISTH) の Factor VIII (FVIII) and Factor IX (FIX) Scientific Subcommittee⁽¹²⁾ により承認されたベセスダ法⁽¹⁰⁾ の Nijmegen 変法⁽¹¹⁾ により測定し確認するべきである (レベル IIa のエビデンスに基づくグレード B の勧告)。また, この小委員会の勧告に従って, 「既往反応における過去のインヒビター力価の最大値が 5 Bethesda units (BU)/mL 以下である症例をいわゆるローレスポンドーとし, 5 BU/mL を超える症例をハイレスポンドーとする」⁽¹³⁾ (レベル IV のエビデンスに基づくグレード C の勧告)。一過性インヒビターは, 「通常は低力価で, 同一補充療法の継続により発現後 6 か月以内に自然消失し, 欠乏凝固因子を再投与しても既往反応を示さないインヒビター」と定義される⁽¹⁴⁾。可能であれば, 各患者について初回投与の際に薬物動態分析を実施し, その後も定期的実施するべきである (レベル IV のエビデンスに基づくグレード C の勧告) — インヒビター力価が極めて低かったとしても, 薬物動態パラメーターは極めて鋭敏であるため, この分析は臨床評価において大きな助けとなる⁽¹⁵⁻¹⁷⁾。定期補充療法下における回収率やトラフ値の測定はインヒビターを早期に検出するうえで有益である。

血友病 B の場合, 重症症例では各患者について, インヒビターの発現や重症アレルギー・アナフィラキシー反応としばしば関連している第 IX 因子 (FIX) 遺伝子の大欠失について検査を行うことが推奨される⁽¹⁸⁻²⁰⁾。これらの患者には, FIX 含有製剤を少なくとも 20 実投与日間医師の監視下で輸注するべきである (レベル IV のエビデンスに基づくグレード C の勧告)。

過去に治療歴のない患者 (PUPs) におけるインヒビター発現リスクは投与開始後の初期段階が最大であるため, 実投与日 (exposure days ; EDs) で最初の

150 EDs は厳格なモニタリングが必要である^(21, 22)。インヒビターの存在は感度の高い検査法で確認すべきであり（例えば、回収率や半減期の測定、活性化部分トロンボプラスチン時間に基づく検査、ベセスダ法、または後者2つの組み合わせ）、最初の20～25 EDs は3～5 EDs ごとに、その後の20～30 EDs は10 EDs ごとに、以降は最初の150 EDs まで3か月ごとに、その後は6～12か月ごとに検査を実施する⁽²³⁾（レベルⅢのエビデンスに基づくグレードBの勧告）。

その患者に過去に投与されたことのない凝固因子製剤（特に、新たに開発された凝固因子製剤）を投与する場合には、最初の20～30 EDs は3～5 EDs ごとにインヒビター検査を実施すべきである⁽²²⁾（レベルⅢのエビデンスに基づくグレードBの勧告）。

特に大手術を施行する際には、インヒビター力価あるいは少なくとも輸注された凝固因子製剤の回収率を測定することが推奨され、理想的には薬物動態試験を実施することが望まれる⁽³⁾（レベルⅣのエビデンスに基づくグレードCの勧告）。

インヒビターをもつ患者では、緊急時に速やかに適正な治療を行うために、少なくとも年4回インヒビター力価を測定すべきである⁽¹⁾（レベルⅣのエビデンスに基づくグレードCの勧告）。また、免疫寛容導入（ITI）療法を行っている期間は、1か月ごとにインヒビター力価を測定すべきであるとともに、この測定は最後の輸注終了後少なくとも24時間が経過してから行うべきである。インヒビターの消失を確認する際は、最後の輸注終了後少なくとも3日間の休薬期間において検査すべきである^(3, 24)（レベルⅣのエビデンスに基づくグレードCの勧告）。

インヒビターの除去

インヒビターを除去することにより最も費用対効果の優れた治療法、すなわち、凝固因子製剤を使用した補充療法の施行が可能となるため、インヒビターの除去は血友病治療の主要目標といえる。ハイレスポonderについては、いずれの症例についても可能な限り早期にITI療法を施行すべきである^(1, 5, 24～28)（レベルⅡbのエビデンスに基づくグレードBの勧告）。ローレスポonderにおいても、補充療法が施行でき

ない、あるいは無効である場合には、できる限り速やかに一過性インヒビターを除外したうえでITI療法を施行することが推奨される（すなわち同一の補充療法を6か月以上継続してもインヒビターが持続する場合）（レベルⅡbのエビデンスに基づくグレードBの勧告）。インヒビターをもつ血友病B患児で、FIX製剤投与後にアナフィラキシー反応を呈したことがある症例はITI療法を施行すべきではない^(19～21)（レベルⅣのエビデンスに基づくグレードCの勧告）。実際、このような症例に対するFIX製剤の繰り返し投与はネフローゼ症候群を引き起こし得る⁽²⁹⁾。

Brackmann & Gormsen⁽³⁰⁾による初期の研究で証明されたように、ITI療法により患者の約3/4でインヒビターを除去することが可能である。この治療は低用量でも有効であることが示されているが^(31～33)、通常これは高用量（最大300 U/kg/日）の1か月から24か月以上にわたる繰り返し投与で達成される⁽²⁴⁾。

未だ議論の残されているITI関連の問題として投与レジメン、使用する凝固因子製剤のタイプ、治療開始時期、そして追加的免疫調節療法の役割が挙げられる^(34～40)。いくつかの国内・国際レジストリーからは、ITI療法における次のような予後良好の予測因子が見いだされている^(26, 34, 41～44) — ① ITI療法開始時のインヒビター力価が10 BU/mL未満である、② 過去のインヒビター力価の最大値が200～500 BU/mL未満である、③ 早期のITI療法[(i)インヒビターの発現から2年以内である、(ii)ITI療法開始時の年齢が6歳未満である、または(i)および(ii)の両者]、④ 投与量が>100 IU/kg/日である。高用量投与(>100 IU/kg/日)の有効性はより大規模なコホートでも支持されると考えられるが⁽³⁴⁾、比較研究での検討が現在も進行中である。治療開始時における至適用量を決定するためのデータが必要であり、これらのデータを収集するための比較試験が早急に必要である。現在、高用量(200 IU/kgの1日1回投与)と低用量(50 IU/kgの週3回投与)とを比較するInternational ITI Study (<http://www.itistudy.com>)が進行している⁽⁴⁵⁾。AICEは、適格患児をすべてこの研究に登録することを推奨する(レ

ベル IV のエビデンスに基づくグレード C の勧告)。この研究はどの凝固因子製剤を使用すべきかを検討しているものではないが、副次的目標として凝固因子製剤のタイプに関する分析も計画に盛り込まれている。一般的には、インヒビターの発生を誘発した凝固因子製剤と同一の凝固因子製剤を使用して治療を開始する。通常、PUPs は遺伝子組換え型 FVIII (または FIX) 製剤で治療されるため、これらの患者の ITI 療法では遺伝子組換え型凝固因子製剤を使用し、血漿由来凝固因子製剤は治療が不成功であった場合の救済療法として使用する。多量の von Willebrand 因子を含む血漿由来凝固因子製剤は、ITI 療法に抵抗性の患者において利点をもつことが示唆されている^(46, 47)。これらの利点の真のインパクトや ITI 療法不成功を判断するタイミング、他の凝固因子製剤に切り替えるタイミング、などを明確にするためのさらなる検討が必要である。

一部の研究者らは、インヒビターの体外免疫吸着療法の後に免疫抑制剤⁽³⁷⁾や高用量免疫グロブリン静注 (Malmö プロトコール)^(48~51)の併用を提案している。一方、小児に対する免疫抑制剤の使用については危険性が指摘されている。また、乳幼児では静脈アクセスの確保が困難であることに加え、交換量が少ないため、これらの症例に対する体外免疫吸着療法には問題がある。したがって、Malmö プロトコールは、ITI 療法に抵抗性の患者や、ITI 療法が不成功に終わる危険性が極めて高い患者に限り推奨される (レベル IV のエビデンスに基づくグレード C の勧告)。免疫抑制剤の単独投与、またはこれと高用量免疫グロブリン静注との併用療法は有効ではない^(52~56) (レベル III のエビデンスに基づくグレード B の勧告)。

抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブは、自己免疫性疾患の治療で良好な成績を収めているが、後天性血友病患者を主に対象とした最近の研究でインヒビターの除去に使用されている⁽⁵⁷⁾。先天性血友病患者においても、いくつかの研究でリツキシマブ投与によりインヒビター力価の低下が認められ⁽⁵⁷⁾、二次治療 (特に従来の ITI 療法との併用) としての有用性が示唆されている。しかし、抗 CD20 モノクローナル抗体については、これまでの

研究が未だ研究目的の域を出ていないため、勧告を出すには時期尚早である。

ITI 療法はインヒビターが完全に消失し、薬物動態パラメーターが正常化するまで継続するべきであるが、部分的な応答も認められない場合、すなわち治療開始から 6 か月以内にインヒビター力価の 20% の低下も認められない場合には治療を中止すべきである⁽³⁾ (レベル IV のエビデンスに基づくグレード C の勧告)。

止血治療と定期補充療法

インヒビターをもつ血友病患者の止血治療における治療選択では、インヒビターの特性 (濃度および既往反応) ならびに出血の発症部位および重症度が主な基準となる^(1, 3, 5, 21, 24, 25, 57~68) (レベル III のエビデンスに基づくグレード B の勧告) (Fig. 1)。

ローレスポonderでは凝固因子製剤の高用量投与によりインヒビターの存在を克服でき、止血可能な凝固因子活性レベルを得ることができる^(1, 63, 67, 69, 70) (レベル III のエビデンスに基づくグレード B の勧告)。推奨されるボラス投与の用量は、インヒビターを中和するために必要とされる量と、血漿中 FVIII 活性レベルを必要とされるレベルまで上昇させるために十分な量の総和に相当し、前者はインヒビター力価に循環血漿量を乗じて求められる。その後の投与量は後者であり、6~12 時間ごとに投与するか、経静脈持続輸注を行う^(71~73)。一過性にインヒビターが低力価となるハイレスポonder症例についても同様のアプローチを考慮することができるが、このような患者では既往反応を呈する危険性があるため、生命または四肢を脅かす出血や大手術の場合に限定すべきである^(60, 69, 74) (レベル III のエビデンスに基づくグレード B の勧告)。

インヒビター力価の高いハイレスポonder⁽⁷⁵⁾や、生命あるいは四肢を脅かす出血を呈しておらず一時的に低力価を呈するハイレスポonderでは、既往反応を避けるために⁽²¹⁾ (レベル IV のエビデンスに基づくグレード C の勧告)、活性型プロトロンビン複合体製剤 (APCCs) (レベル Ib のエビデンスに基づくグレード A の勧告) や遺伝子組換え活性型 FVII

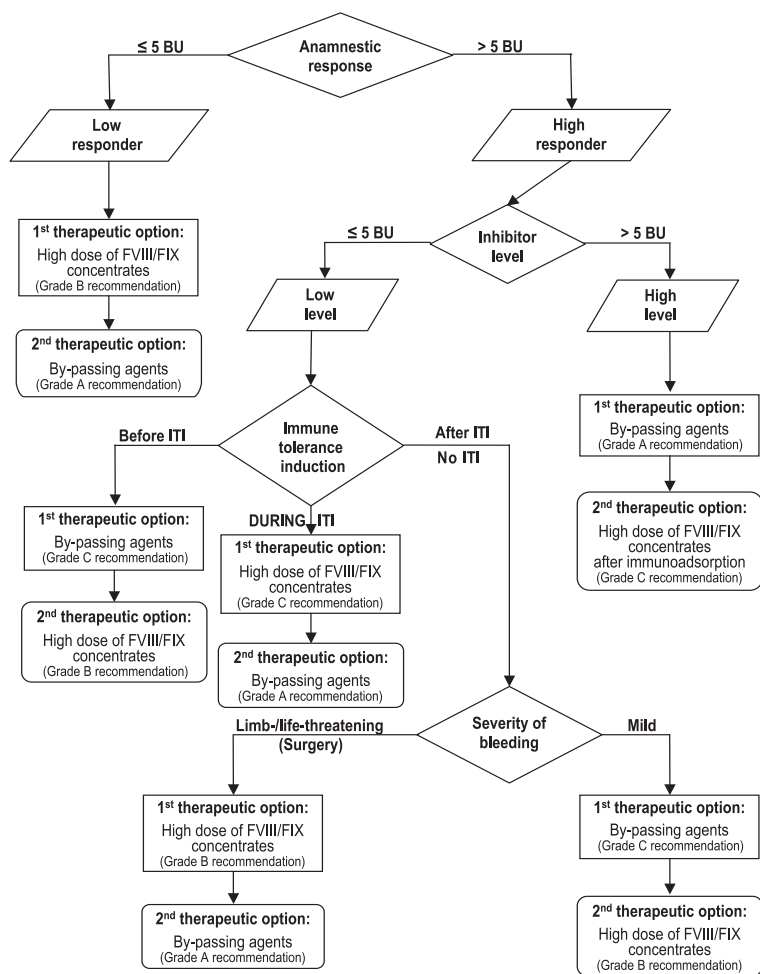


Fig. 1. Algorithm of bleeding management and strength of recommendation in haemophilia patients with inhibitors according to the anamnestic response of inhibitors, their actual level, the immune tolerance status and the severity of bleeding.

(rFVIIa) 製剤 (レベル III のエビデンスに基づくグレード B の勧告) などのバイパス製剤を使用することが推奨される。ITI 療法待機中の患者の場合も同じである^(76, 77) (レベル IV のエビデンスに基づくグレード C の勧告)。インヒビター力価の高いハイレスポonderにおける大手術などの特別な状況下、あるいはバイパス製剤を使用した治療が不成功であった場合には、体外免疫吸着療法によって FVIII 製剤または FIX 製剤による補充療法が可能なレベルまでインヒビター力価を低下させることができる^(78~84)。

APCCs と rFVIIa 製剤の有効性および安全性を比較したデータは未だ得られていない⁽⁸⁵⁾。ITI 療法待機中の患者では、稀ではあるが少量の FVIII 製剤でも既往反応を誘発する可能性があるため、APCCs の使用は避けるべきであり、これはアナフィラキシー反応の既往歴のある FIX インヒビター症例について

もいえることである (レベル IV のエビデンスに基づくグレード C の勧告)。

有害事象を考慮して、APCCs の用量は 8 ~ 24 時間ごとの 50 ~ 100 IU/kg 投与とすることが推奨され、200 IU/kg/日を決して超えてはならない (レベル III のエビデンスに基づくグレード B の勧告)。rFVIIa 製剤の至適用量については未解決である⁽²¹⁾ — 90 ~ 120 µg/kg が一般的であるが、より低用量および高用量 (最大で標準用量の 3 倍) でも使用され、有効であることが報告されている。rFVIIa 製剤の使用に関連する問題として、半減期が短いため、特に手術の場合に頻回の輸注が必要とされることや、コストが極めて高くなることが挙げられる。ポーラス投与の後に、16.5 ~ 50.0 µg/kg/h で持続輸注^(88~96) することにより、有効性を維持しながらコストを 30% 抑制できることが証明されているが^(81, 85, 86)、持続

輸注に関する明確なガイドラインは未だなく、またこの用法では承認もされていない。

あるバイパス製剤を使用した治療が有効ではなく、他のバイパス製剤に切り替える場合の安全性に関しては、十分なエビデンスが未だ得られていない。一方、このような状況での血栓症が報告されている^(97, 98)。しかし、APCCsとrFVIIa製剤を6時間ごとに交互に使用することにより、有害事象あるいは検査室における播種性血管内凝固の徴候もなく相加効果が得られることが示唆されている^(99, 100)。全体的に、rFVIIa製剤の輸注後にAPCCsを使用する場合は3～6時間のインターバルが可能と考えられるが、APCCs輸注後にrFVIIa製剤を使用する場合はさらに長いインターバル(6～12時間)が可能と考えられる。インターバルの時間中および切り替え前後には全身性の凝固活性について注意深いモニタリングが必要である(レベルIVのエビデンスに基づくグレードCの勧告)。

バイパス製剤は、高頻度に再発性出血を呈する患者の二次定期補充療法にも使用されているが、リスク-効果分析および費用-効果分析、さらに至適用量と投与スケジュールに関する結論が未だ得られていない^(101～104)。

抗線溶薬は、バイパス製剤としばしば併用されるが、実際にこれまでに相加効果が証明されているのはrFVIIa製剤のみである⁽⁸⁸⁾。抗線溶薬は一般的に安全であるが、APCCsとの併用は血栓症を引き起こすリスクが高いために例外であるとともに⁽²³⁾、血尿症例においても尿路における凝血塊形成は、しばしば疼痛や尿路閉塞を引き起こすため、この場合も例外である^(105～107)(レベルIVのエビデンスに基づくグレードCの勧告)。抗線溶薬を含むうがい薬はAPCCsと併用した場合も含めて、口腔出血に対して有効かつ安全であることが証明されており、うがい薬としての抗線溶薬の使用は口腔出血に対して特に推奨される^(108, 109)(レベルIIIのエビデンスに基づくグレードBの勧告)。

結 論

インヒビターをもつ血友病患者の治療については

多くの問題が未解決であることに加え、勧告の多くは低レベルのエビデンスに基づいている。総合的にAICEのガイドラインは、この患者群における治療の主要目標がITI療法によるインヒビターの除去であること、そしてハイレスポンダーについては全例にこれを試みるべきであることを指摘している。ローレスポンダーについては、FVIII(またはFIX)製剤の高用量投与による補充療法が推奨される。インヒビター症例に現在使用されているバイパス製剤は、いずれも有効であるが、現時点では次のような限界がある — ①止血効果を完全に予測することができない、②止血効果と血栓症リスクをモニターするための定量法がない(血栓症はAPCCsに抗線溶薬を併用した場合に、より発症頻度が高い)。しかし、口腔出血に対する抗線溶薬の併用は、APCCsとの併用も含めてうがい薬として推奨され、安全で費用対効果も良好である。

次のような多くのジレンマが未解決である — ①ITI療法ではどの治療薬をどれだけの用量で使用すべきか? ②各臨床状況下において、どのバイパス製剤を選択すべきか? ③rFVIIa製剤の用量は? ④持続輸注は有効性という点でボラス投与と同等か? ⑤インヒビター症例においてバイパス製剤による定期補充療法は可能か? また、有効であるか? これらの疑問に関する答えは、臨床試験を通じて得られるであろう(比較試験であるかもしれないし、無作為化試験であるかもしれない)。また、これらの試験ではコストと健康関連の生活の質(QOL)も考慮されなければならない。様々な治療法に伴う有害事象の頻度については、インヒビターをもつ血友病患者の治療に関する適正な国内・国際レジストリーを確立することにより、より正確な情報が得られるであろう。

References

- 1 Kulkarni R, Aledort LM, Berntorp E *et al.* Therapeutic choices for patients with hemophilia and high-titer inhibitors. *Am J Hematol* 2001; 67: 240–6.
- 2 Gringeri A, Mantovani LG, Scalone L, Mannucci PM. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood* 2003; 102: 2358–63.

- 3 Hay CR, Baglin TP, Collins PW, Hill FG, Keeling DM. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO). *Br J Haematol* 2000; **111**: 78–90.
- 4 Wight J, Paisley S, Knight C. Immune tolerance induction in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia* 2003; **9**: 436–63.
- 5 Paisley S, Wight J, Currie E, Knight C. The management of inhibitors in haemophilia A: introduction and systematic review of current practice. *Haemophilia* 2003; **9**: 405–17.
- 6 Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *Br Med J* 1999; **318**: 593–6.
- 7 Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003; **9**: 418–35.
- 8 Lloyd Jones M, Wight J, Paisley S, Knight C. Control of bleeding in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia* 2003; **9**: 464–520.
- 9 Knight C, Paisley S, Wight J, Jones ML. Economic modelling of different treatment strategies for haemophilia A with high-responding inhibitors. *Haemophilia* 2003; **9**: 521–40.
- 10 Kasper CK, Aledort LM, Aronson D *et al.* A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh* 1975; **34**: 869–72.
- 11 Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunshoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII: C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost* 1995; **73**: 247–51.
- 12 Giles AR, Verbruggen B, Rivard GE, Teitel J, Walker I. A detailed comparison of the performance of the standard versus the Nijmegen modification of the Bethesda assay in detecting factor VIII: C inhibitors in the haemophilia A population of Canada. Association of Hemophilia Centre Directors of Canada. Factor VIII/IX Subcommittee of Scientific and Standardization Committee of International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1998; **79**: 872–5.
- 13 White G, Rosendaal F, Aledort L *et al.* Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001; **85**: 560.
- 14 Rothschild C, Gil J, Scharrer I, Bray G. Transient inhibitors in the recombinant PuP study. *Thromb Haemost* 2000; **84**: 145–6.
- 15 Messori A, Longo G, Morfini M *et al.* Multivariate analysis of factors governing the pharmacokinetics of exogenous factor VIII in haemophiliacs. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; **35**: 663–8.
- 16 Longo G, Messori A, Morfini M *et al.* Evaluation of factor VIII pharmacokinetics in hemophilia A subjects undergoing surgery and description of a nomogram for dosing calculations. *Am J Haematol* 1989; **30**: 140–9.
- 17 Morfini M, Lee M, Messori A. The design and analysis of half-life and recovery studies for factor VIII and factor IX. *Thromb Haemost* 1991; **66**: 384–6.
- 18 Warriar I, Ewenstein BM, Koerper MA *et al.* Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; **19**: 23–7.
- 19 Warriar I. Factor IX antibody and immune tolerance. *Vox Sang* 1999; **77**(Suppl. 1): 70–1.
- 20 Warriar I, Lusher JM. Development of anaphylactic shock in haemophilia B patients with inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; **9**(Suppl. 1): 125–8.
- 21 DiMichele D. Inhibitors: resolving diagnostic and therapeutic dilemmas. *Haemophilia* 2002; **8**: 280–7.
- 22 Gringeri A, Tagliaferri A, Tagariello G, Morfini M, Santagostino E, Mannucci PM, the ReFacto-AICE Study Group. Efficacy and inhibitor development in previously treated patients with haemophilia A switched to a B domain-deleted recombinant factor VIII. *Br Med J* 2004; **126**: 398–404.
- 23 Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Martinez-Saquer I *et al.* Epidemiology of inhibitor development in haemophilia A patients treated with virus-inactivated plasma-derived clotting factor concentrates. *Vox Sang* 1999; **77**(Suppl. 1): 3–8.
- 24 Brackmann HH, Lenk H, Scharrer I, Auerswald G, Kreuz W. German recommendations for immune tolerance therapy in type A haemophiliacs with antibodies. *Haemophilia* 1999; **5**: 203–6.
- 25 Immune tolerance in hemophilia and the treatment of hemophiliacs with an inhibitor. *Proceedings of the Third Workshop on "Immune Tolerance in Hemophilia and the Treatment of Hemophiliacs with an Inhibitor"* Palermo, Italy; October 7–9, 1999. *Haematologica* 2000; **85**(Suppl.): 1–116.
- 26 Haya S, Lopez MF, Aznar JA, Batlle J. Immune tolerance treatment in haemophilia patients with inhibitors: the Spanish Registry. *Haemophilia* 2001; **7**: 154–9.
- 27 Santagostino E, Gringeri A, Mannucci PM. State of care for hemophilia in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2002; **4**: 149–57.
- 28 Kreuz W, Ettingshausen CE, Auerswald G *et al.* Epidemiology of inhibitors and current treatment strategies. *Haematologica* 2003; **88**: EREP04.
- 29 Lenk H, Bierback U, Schille R. Inhibitor to FIX in hemophilia B patients and nephrotic syndrome in the course of immune tolerance treatment. *Hemophilia* 1996; **2**(Suppl. 1): 104a.
- 30 Brackman HH, Gormsen J. Massive factor VIII infusion in haemophiliac with factor VIII inhibitor, high responder. *Lancet* 1977; **2**: 933.
- 31 Mauser-Bunshoten EP, Nieuwenhuis HK, Rosendaal G, van den Berg HM. Low-dose immune

- tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors. *Blood* 1995; 86: 983–8.
- 32 Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, van den Berg HM. Low-dose immune tolerance therapy: the van Creveld model. *Vox Sang* 1996; 70(Suppl. 1): 66–7.
 - 33 Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Bruin M, Van Dijken PJ. Disappearance of factor VIII antibodies upon frequent administration of factor VIII. *Folia Haematol* 1990; 117: 533–7.
 - 34 DiMichele D. Immune tolerance therapy dose as an outcome predictor. *Haemophilia* 2003; 9: 382–6.
 - 35 Van Leeuwen EF, Mauser-Bunschoten EP, Van Dijken PJ *et al.* Disappearance of factor VIII:C antibodies in patients with haemophilia A upon frequent administration of factor VIII in intermediate or low dose. *Br J Haematol* 1986; 64: 291–7.
 - 36 Ewing NP. Induction of immune tolerance with factor VIII concentrate in patients with hemophilia A and inhibitors. *Prog Clin Biol Res* 1990; 324: 59–68.
 - 37 Aznar JA, Jorquera JI, Peiro A, Garcia I. The importance of corticoids added to continued treatment with factor VIII concentrates in the suppression of inhibitors in haemophilia A. *Thromb Haemost* 1984; 51: 217–21.
 - 38 Mariani G, Solinas S, Pasqualetti D *et al.* Induction of immunotolerance in hemophilia for high titre inhibitor eradication: a long-term follow-up. *Thromb Haemost* 1989; 62: 835–9.
 - 39 Brackmann HH, Oldenburg J, Schwaab R. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors – twenty years of ‘Bonn protocol’. *Vox Sang* 1996; 70(Suppl. 1): 30–5.
 - 40 Oldenburg J, Schwaab R, Brackmann HH. Induction of immune tolerance in haemophilia A inhibitor patients by the ‘Bonn Protocol’: predictive parameter for therapy duration and outcome. *Vox Sang* 1999; 77(Suppl. 1): 49–54.
 - 41 Mariani G, Kroner B. International immune tolerance registry, 1997 update. *Vox Sang* 1999; 77(Suppl. 1): 25–7.
 - 42 DiMichele DM, Kroner BL. Analysis of the North American Immune Tolerance Registry (NAITR) 1993–1997: current practice implications. ISTH Factor VIII/IX Subcommittee Members. *Vox Sang* 1999; 77(Suppl. 1): 31–2.
 - 43 Lenk H. The German registry of immune tolerance treatment in hemophilia – 1999 update. *Haematologica* 2000; 85(Suppl. 10): 45–7.
 - 44 Damiano ML, Hutter JJ. Immune tolerance for haemophilia patients with inhibitors: analysis of the western United States experience. The Tri-Regional Nursing Group. *Haemophilia* 2000; 6: 526–32.
 - 45 Hay CR. Hemophilia treatment. Immune tolerance induction: prospective clinical trials. *Haematologica* 2000; 85(Suppl. 10): 52–5.
 - 46 Berntorp E. Immune tolerance induction: recombinant vs. human-derived product. *Haemophilia* 2001; 7: 109–13.
 - 47 Auerswald G, Spranger T, Brackmann HH. The role of plasma-derived factor VIII/von Willebrand factor concentrates in the treatment of hemophilia A patients. *Haematologica* 2003; 88: EREP05.
 - 48 Nilsson IM, Berntorp E, Zettervall O. Induction of immune tolerance in patients with hemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG, cyclophosphamide, and factor VIII. *N Engl J Med* 1988; 318: 947–50.
 - 49 Berntorp E, Astermark J, Carlborg E. Malmo protocol update. *Haematologica* 2000; 85(Suppl. 10): 48–51.
 - 50 Carlborg E, Astermark J, Lethagen S, Ljung R, Berntorp E. The Malmo model for immune tolerance induction: impact of previous treatment on outcome. *Haemophilia* 2000; 6: 639–42.
 - 51 Kucharski W, Scharf R, Nowak T. Immune tolerance induction in haemophiliacs with inhibitor to FVIII: high- or low-dose programme. *Haemophilia* 1996; 2: 224–8.
 - 52 Hedner U, Tengborn L. Management of haemophilia A with antibodies – the effect of combined treatment with factor VIII, hydrocortisone and cyclophosphamide. *Thromb Haemost* 1985; 54: 776–9.
 - 53 Hultin MB, Shapiro SS, Bowman HS *et al.* Immunosuppressive therapy of factor VIII inhibitors. *Blood* 1976; 48: 95–108.
 - 54 Hruby MA, Schulman I. Failure of combined factor VIII and cyclophosphamide to suppress antibody to factor VIII in hemophilia. *Blood* 1973; 42: 919–23.
 - 55 Sultan Y, Kazatchkine MD, Algiman M, Dietrich G, Nydegger U. The use of intravenous immunoglobulins in the treatment of factor VIII inhibitors. *Semin Hematol* 1994; 31(Suppl. 4): 65–6.
 - 56 Mauz-Korholz C, Korholz D, Gobel U. Rapid elimination of a high-titered F VIII inhibitor by high dose recombinant F VIII combined with high dose immunoglobulin infusion. *Thromb Haemost* 1997; 78: 959.
 - 57 Stasi R, Brunetti M, Stipa E, Amadori S. Selective B-cell depletion with rituximab for the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* 2004; 103: 4424–8.
 - 58 Mathias M, Khair K, Hann I, Liesner R. Rituximab in the treatment of alloimmune factor VIII and IX antibodies in two children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 2004; 125: 366–8.
 - 59 Bloom AL. Management of factor VIII inhibitors: evolution and current status. *Haemostasis* 1992; 22: 268–75.
 - 60 Aledort L. Inhibitors in hemophilia patients: current status and management. *Am J Hematol* 1994; 47: 208–17.
 - 61 White GC, Roberts HR. The treatment of factor VIII inhibitors – a general overview. *Vox Sang* 1996; 70(Suppl. 1): 19–23.
 - 62 Brettler DB. Inhibitors in congenital haemophilia. *Baillieres Clin Haematol* 1996; 9: 319–29.

- 63 Gringeri A. Treatment protocol of haemophilia and other congenital bleeding disorders in Italy. Italian Association of Hemophilia Centers (AICE). *Haemophilia* 1998; 4: 423–4.
- 64 Ingerslev J. Hemophilia. Strategies for the treatment of inhibitor patients. *Haematologica* 2000; 85(Suppl. 10): 15–20.
- 65 Lusher JM. Inhibitor antibodies to factor VIII and factor IX: management. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 179–88.
- 66 Rubinger M, Rivard GE, Teitel J, Walker I. Suggestions for the management of factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 2000; 6(Suppl. 1): 52–9.
- 67 Santagostino E, Mannucci PM. Guidelines on replacement therapy for haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. *Haemophilia* 2000; 6: 1–10.
- 68 Shapiro A. Inhibitor treatment: state of the art. *Dis Mon* 2003; 49: 22–38.
- 69 Gatti L, Mannucci PM. Use of porcine FVIII in the management of seventeen hemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost* 1984; 51: 379–84.
- 70 Rizza CR. The management of haemophiliacs who have antibodies to factor VIII. *Scand J Haematol* 1984; 40(Suppl. 33): 187–93.
- 71 McMillan CW, Webster WP, Roberts HR, Blythe WB. Continuous infusion of factor VIII in classic hemophilia. *Br J Haematol* 1970; 18: 659–67.
- 72 Bona RD, Weinstein RA, Weisman SJ, Bartolomeo A, Rickles FR. The use of continuous infusion of factor concentrates in the treatment of hemophilia. *Am J Hematol* 1989; 32: 8–13.
- 73 Schulman S. Continuous infusion. *Haemophilia* 2003; 9: 368–75.
- 74 Kasper CK. Human factor VIII for bleeding in patients with inhibitors. *Vox Sang* 1999; 77(Suppl. 1): 47–8.
- 75 Ekert H, Price DA, Lane JL, Dean FL. A randomized study of factor VIII or prothrombin complex concentrate infusions in children with haemophilia and antibodies to factor VIII. *Aust N Z J Med* 1979; 9: 241–4.
- 76 Manno CS. Treatment options for bleeding episodes in patients undergoing immune tolerance therapy. *Haemophilia* 1999; 5(Suppl. 3): 33–41.
- 77 Wilde JT. Evidence for the use of activated prothrombin complex concentrates (aPCCs) in the treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32(Suppl. 1): 9–12.
- 78 Watt RM, Bunitsky K, Faulkner EB *et al.* Treatment of congenital and acquired hemophilia patients by extracorporeal removal of antibodies to coagulation factors: a review of US clinical studies 1987–1990. Hemophilia Study Group. *Transfus Sci* 1992; 13: 233–53.
- 79 Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, Gunnarsson M, Kjellberg BM, Nilsson IM. Immunoabsorption for removal of inhibitors: update on treatments in Malmo-Lund between 1980 and 1995. *Haemophilia* 1998; 4: 16–20.
- 80 Knobl P, Derfler K. Extracorporeal immunoabsorption for the treatment of haemophilic patients with inhibitors to factor VIII or IX. *Vox Sang* 1999; 77(Suppl. 1): 57–64.
- 81 Jansen M, Schmaldienst S, Banyai S *et al.* Treatment of coagulation inhibitors with extracorporeal immunoabsorption (Ig-Therasorb). *Br J Haematol* 2001; 112: 91–7.
- 82 Boisson-Vidal C, Haouam M, Lakhiari H, Huguet H, Dahri L, Sultan Y *et al.* Polystyrene derivatives as candidates for extracorporeal adsorption of factor VIII antibodies in the management of haemophilic patients. *Vox Sang* 2002; 83: 214–21.
- 83 Rivard GE, St Louis J, Lacroix S, Champagne M, Rock G. Immunoabsorption for coagulation factor inhibitors: a retrospective critical appraisal of 10 consecutive cases from a single institution. *Haemophilia* 2003; 9: 711–6.
- 84 Huguet HC, Lasne D, Rothschild C, Siali R, Jozefonvicz J. Extracorporeal adsorption of anti-factor VIII allo-antibodies on randomly functionalized polystyrene resins. *Thromb Haemost* 2004; 91: 259–66.
- 85 Hind D, Lloyd-Jones M, Makris M, Paisley S. Recombinant factor VIIa concentrate versus plasma derived concentrates for the treatment of acute bleeding episodes in people with haemophilia A and inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD004449.
- 86 Lechner K, Nowotny C, Krinninger B, Zegner M, Deutsch E. Effect of treatment with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) on factor VIII-antibody level. *Thromb Haemost* 1979; 40: 478–85.
- 87 Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* 2002; 8: 83–90.
- 88 Schulman S. Safety, efficacy and lessons from continuous infusion with rFVIIa. *Haemophilia* 1998; 4: 564–7.
- 89 Mauser-Bunschoten EP, de Goede-Bolder A, Wiegenga JJ, Levi M, Peerlinck K. Continuous infusion of recombinant factor VIIa in patients with haemophilia and inhibitors. Experience in the Netherlands and Belgium. *Neth J Med* 1998; 53: 249–55.
- 90 Lorenzo JL, Montoro JM, Aznar JA. Postoperative use of rFVIIa by continuous infusion in a haemophilic boy. *Haemophilia* 1999; 5: 135–8.
- 91 Tagariello G, De Biasi E, Gajo GB *et al.* Recombinant FVIIa (NovoSeven) continuous infusion and total hip replacement in patients with haemophilia and high titre of inhibitors to FVIII: experience of two cases. *Haemophilia* 2000; 6: 581–3.
- 92 Jimenez-Yuste V, Villar A, Morado M *et al.* Continuous infusion of recombinant activated factor VII

- during caesarean section delivery in a patient with congenital factor VII deficiency. *Haemophilia* 2000; 6: 588–90.
- 93 Santagostino E, Morfini M, Rocino A, Baudo F, Scaraggi FA, Gringeri A. Relationship between factor VII activity and clinical efficacy of recombinant factor VIIa given by continuous infusion to patients with factor VIII inhibitors. *Thromb Haemost* 2001; 86: 954–8.
 - 94 Smith MP, Ludlam CA, Collins PW *et al.* Elective surgery on factor VIII inhibitor patients using continuous infusion of recombinant activated factor VII. *Thromb Haemost* 2001; 86: 949–53.
 - 95 Ludlam CA, Smith MP, Morfini M, Gringeri A, Santagostino E, Savidge GF. A prospective study of recombinant activated factor VII administered by continuous infusion to inhibitor patients undergoing elective major orthopaedic surgery: a pharmacokinetic and efficacy evaluation. *Br J Haematol* 2003; 120: 808–13.
 - 96 Tagariello G, Bisson R, Radossi P *et al.* Concurrent total hip and knee replacements in a patient with haemophilia with inhibitors using recombinant factor VIIa by continuous infusion. *Haemophilia* 2003; 9: 738–40.
 - 97 Rosenfeld SB, Watkinson KK, Thompson BH, Macfarlane DE, Lentz SR. Pulmonary embolism after sequential use of recombinant factor VIIa and activated prothrombin complex concentrate in a factor VIII inhibitor patient. *Thromb Haemost* 2002; 87: 925–6.
 - 98 Bui JD, Despotis GD, Trulock EP, Patterson GA, Goodnough LT. Fatal thrombosis after administration of activated prothrombin complex concentrates in a patient supported by extracorporeal membrane oxygenation who had received activated recombinant factor VII. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 852–4.
 - 99 Key NS, Christie B, Henderson N, Nelsestuen GL. Possible synergy between recombinant factor VIIa and prothrombin complex concentrate in hemophilia therapy. *Thromb Haemost* 2002; 88: 60–5.
 - 100 Schneiderman J, Nugent DJ, Young G. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2004; 10: 347–51.
 - 101 Hilgartner MW, Makiperna A, Dimichele DM. Long-term FEIBA prophylaxis does not prevent progression of existing joint disease. *Haemophilia* 2003; 9: 261–8.
 - 102 Saxon BR, Shanks D, Jory CB, Williams V. Effective prophylaxis with daily recombinant factor VIIa (rFVIIa-Novoseven) in a child with high titre inhibitors and a target joint. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1126–7.
 - 103 Brackmann HH, Effenberger E, Hess L, Schwaab R, Oldenburg J. NovoSeven in immune tolerance therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11(Suppl. 1): S39–44.
 - 104 Leissinger CA. Use of prothrombin complex concentrates and activated prothrombin complex concentrates as prophylactic therapy in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 1999; 3: 25–32.
 - 105 Geltzeiler J, Schwartz D. Obstruction of solitary kidney due to epsilon-aminocaproic-acid-induced fibrin clot formation. *Urology* 1984; 24: 64–6.
 - 106 Pitts TO, Spero JA, Bontempo FA, Greenberg A. Acute renal failure due to high-grade obstruction following therapy with epsilon-aminocaproic acid. *Am J Kidney Dis* 1986; 8: 441–4.
 - 107 Schultz M, van der Lelie H. Microscopic haematuria as a relative contraindication for tranexamic acid. *Br J Haematol* 1995; 89: 663–4.
 - 108 Zanon E, Martinelli F, Bacci C, Zerbinati P, Girolami A. Proposal of a standard approach to dental extraction in haemophilia patients. A case-control study with good results. *Haemophilia* 2000; 6: 533–6.
 - 109 Harrington B. Primary dental care of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2000; 6(Suppl. 1): 7–12.