

Fig. 2. Cumulative survival of patients with or without HIV-infection.

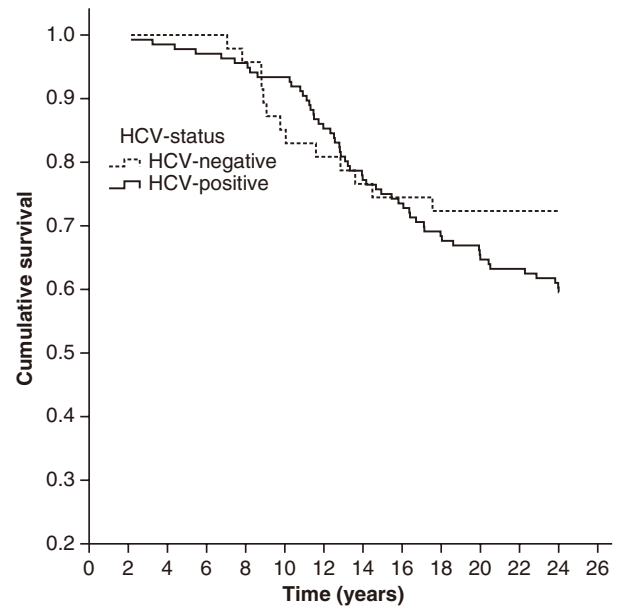


Fig. 3. Cumulative survival of patients with or without HCV-infection.

Abstract: U. Martinowitz, et al.

## Abstract (Inhibitors)

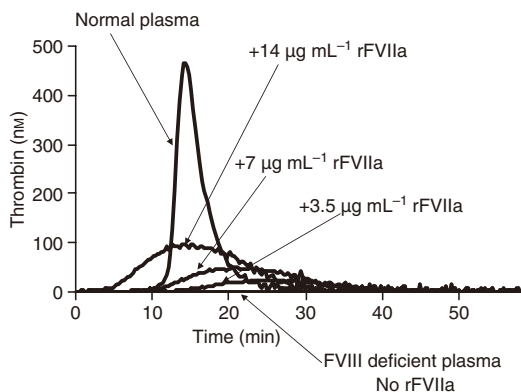
### インヒビター保有血友病患者に対する低用量 rFVIIa と低用量 FEIBA の併用投与

#### Concomitant infusion of low doses of rFVIIa and FEIBA in haemophilia patients with inhibitors

U. Martinowitz, T. Livnat, A. Zivelin, and G. Kenet

インヒビター保有重症血友病 A 患者は、FEIBA あるいは（および）遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤（rFVIIa）に対して治療抵抗性になることがあり、このような患者に対する両製剤の逐次的投与が試みられている。本パイロット研究では、インヒビター保有血友病患者の出血時における rFVIIa と FEIBA の併用投与の安全性と有効性を検討した。

さらに、個々の状況に応じた治療のガイドとして役立つべく、両製剤の様々な混合液を血漿に添加してトロンビン産生能（TG）を測定した。すなわち、8 例の血友病 A 患者から得られた血漿を用い、これに *ex vivo* で、rFVIIa、FEIBA あるいは両製剤の濃度を上げて添加した後、Ca を添加して TG を測定した。rFVIIa と FEIBA の低濃度混合液はすべての



**Fig. 1.** Thrombin generation response induced *in vitro* in patients' 1 PPP in the absence and in the presence of increasing concentrations of recombinant factor VIIa, in comparison to TG induced in normal plasma. Thrombin generation was induced by recalcification in normal PPP in the presence of phospholipids (4 µM), or in Patients' 1 plasma in the presence of phospholipids and increasing concentrations of recombinant factor VIIa. Numbers next to the plots denote final concentrations (µg mL<sup>-1</sup>) of recombinant factor VIIa.

**Table 1.** The synergistic effect of increasing concentrations of rFVIIa and FEIBA on ETP values (nM min<sup>-1</sup>) in PRP of a haemophilia A patient with a high-titre FVIII inhibitor (Patient 1).

rFVIIa (µg mL <sup>-1</sup> )	FEIBA (U mL <sup>-1</sup> )				
	0	0.2	0.4	0.8	1.6
0	0	162	431	651	1738
0.875	0	310	491	817	
1.75	47	611	955	1166	
3.5	292	543	1080	1321	
7	317				

患者で相加的あるいは相乗的作用を示したので、FEIBA 100 U/kg 単独あるいは rFVIIa 160 µg/kg 単独添加時の TG と同等あるいはそれ以下の TG を示した低用量の組み合わせを選択して、出血時に投与した。高力価 (8 ~ 1,300 BU) のインヒビターを保有する 5 例 (うち 1 例は 400 µg/kg × 4/日まで rFVIIa を増量しても治療抵抗性であったことがある) では、400 回の出血エピソードにおいて rFVIIa 30 ~ 70 µg/kg のボラス投与後、直ちに FEIBA 20 ~ 30 U/kg がボラス投与され、極めて良好な止血効果が得られた。この間、有害事象はなく、播種性血管内凝固 (DIC) も観察されなかった。以上の成績から、低用量 rFVIIa と低用量 FEIBA の併用投与は、rFVIIa に抵抗性の患者にとって (恐らくは他のインヒビター保有血友病患者にも) 安全で、有効かつ経済的な治療法である。

**Table 2.** The synergistic effect of increasing concentrations of rFVIIa and FEIBA on ETP values (nM min<sup>-1</sup>) in PPP of a haemophilia A patient with a high-titre FVIII inhibitor (Patient 2).

rFVIIa (µg mL <sup>-1</sup> )	FEIBA (U mL <sup>-1</sup> )				
	0	0.2	0.4	0.8	1.6
0	0	0	0	218	502
0.875	0	0	370	453	
1.75	0	312	395	461	
3.5	327	449	484	669	
7	463				