

世界血友病联盟 (WFH) 网络研讨会：出血性疾病和新型冠状病毒肺炎 (COVID-19)

2020 年 4 月 9 日

网络研讨会和精选问题摘要

本网络研讨会上提供的信息截至 2020 年 4 月 9 日是准确的。由于 COVID-19 相关现实情况不断变化，所提供的信息可能会随时间不断变化。

出血性疾病患者面对的现实情况及风险

- Glenn Pierce, 医学博士, 哲学博士, WFH 医学委员会副主席 (美国拉荷亚)
- Flora Peyvandi, 医学博士, 哲学博士 (意大利米兰)
- Magdy El Ekiaby, 医学博士, WFH 董事会 (埃及开罗)
- Cedric Hermans, 医学博士, 哲学博士, WFH 董事会 (比利时布鲁塞尔)
- Radoslaw F. Kaczmarek, WFH 凝血产品安全、供应及准入委员会 (美国印第安纳波利斯)

COVID-19

- 由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 引起。已知首次疫情于 2019 年 12 月爆发于中国武汉。该病毒与原来的 SARS 冠状病毒 (现在称为 “SARS CoV-1”) 和中东呼吸综合征 (MERS) 冠状病毒密切相关, 这两种病毒在本世纪初均以流行病的形式出现。
- COVID19 主要在人与人之间传播, 且被认为主要通过飞沫和密切接触传播, 与流感的传播类似。COVID-19 也会通过无症状感染者 (包括潜伏期) 传播。
- 接触后 2-14 天出现症状。至少 20% 或以上为无症状但具有传染性; 约 80% 无需治疗即可康复; 约 20% 需要住院治疗, 其中约 5% 最后接受呼吸机/ICU 治疗, 约 2% 死亡。
- COVID-19 的症状包括高烧、疲劳、干咳和呼吸困难; 但人与人之间的症状差异非常大, 且没有任何明确的特异性表现。病情严重时, 会发展为肺炎, D-二聚体水平升高, 而且可能会出现急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 和弥漫性血管内凝血 (DIC)。

临床表现

- 大多数感染不严重；尽管许多患者患有严重疾病，但有些人会出现极少的症状。肺炎似乎是最常见的严重感染表现，主要特征为发热、咳嗽、呼吸困难以及胸部影像显示双侧浸润。据报道，总病死率为 **2.3%**。在非危重病例中，无死亡病例报告。
- 随着病情发展，容易出现一系列并发症，尤其是危重患者；因此需要高强度治疗和插管。病理检查结果显示了急性呼吸窘迫综合征的典型特征且累及多个器官。
- 令人吃惊的是，慢性肺病患者并不是最有可能感染此疾病的人。**COVID-19** 重症和死亡病例尤其与心血管疾病、糖尿病和高血压，以及慢性肺病、癌症、慢性肾脏疾病有关。我们需要了解易受这种病毒影响的常见病症。

实验室

- 患者间的检测数据十分类似，但病情严重程度可能不同。白细胞计数可能会有所不同：报告结果包括白细胞减少、白细胞增多和淋巴细胞减少，但淋巴细胞减少最常见。还报告有肝酶（转氨酶）水平升高。
- 入院时，许多肺炎患者的血清降钙素原 (PCT) 水平正常。然而，在需要 ICU 护理的患者中，纤维蛋白原、D 二聚体和转氨酶水平升高的可能性更大，这需要医生和治疗中心的特别注意。表明炎症加重和凝血激活的实验室指标（如 D 二聚体升高、血小板计数下降和 PT 延长）具有不良预后价值。根据我们的经验，**COVID-19** 患者的血液高凝状态与 DIC 不同，这需要进一步研究。

诊断：SARS-CoV-2 检测

- 在美国，CDC 建议从上呼吸道（鼻咽拭子和口咽拭子）和下呼吸道（气管吸痰或支气管肺泡灌洗）采集标本。由于用于拭子检测的资源供应有限，这在一开始对我们来说是个难题。
- SARS-CoV-2 RNA 的检测可以采用逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 的方法，还有一些其他类型的检测，如酶联免疫吸附测定法 (ELISA)，该方法可表明是否存在 COVID-19 IgG 和/或 IgM 抗体。阳性检测结果可确认 COVID-19 诊断。
- 如果首次检测呈阴性，但仍怀疑感染 COVID-19，WHO 建议从多个呼吸道部位重新取样并进行检测。据报道，在某些 SARS-CoV-2 最终检测呈阳性的患者中，尽管 CT 表现提示病毒性肺炎，但口咽拭子 RT-PCR 检测呈阴性。
- COVID-19 RT-PCR 检测性能尚不明确；在缺乏明确的 COVID-19 诊断检测“黄金标准”的情况下，暂时无法解决该问题。根据来自病例分析报告的数据，特异性似乎较高，但灵敏度可能为大约 **60-70%**。尤其是在从鼻咽部取样以及在发病早期

取样时，单个阴性 RT-PCR 结果不能排除 COVID-19，记住这一点十分重要。如果检测结果呈阴性，应考虑继续隔离并重新取样。

COVID-19 大流行：针对血友病患者的实用建议

- 如果您目前正在接受许可产品的治疗，应继续保持该治疗方案。不需要担心治疗用品短缺、生产问题或供应链中断，尤其是对于目前接受标准或延长半衰期重组因子 VIII (FVIII) 或因子 IX (FIX) 浓缩剂、FEIBA®、因子 VIIa 或 Emicizumab 治疗的患者。
- 与血友病治疗中心 (HTC) 保持密切联系对于患者来说十分重要；在家自行治疗的患者应留意其药物库存并在可能的情况下额外备一些剂量，以防发生供应延迟或中断。目标是尽可能最大限度减少去医院或血友病治疗中心的次数。

对于使用血浆衍生制品治疗的血友病患者

- 如果您接受的是血浆衍生 FVIII、FIX 或血管性血友病因子 (VWF) 治疗，要记住的最重要的事之一是 SARS-CoV-2 和所有其他冠状病毒一样，它是一种像 HIV、HCV 和 HBV 一样的脂包膜病毒，而血浆衍生制品生产过程中所采用的病毒灭活和清除程序足以瞬间毁灭病毒（如果存在）。
- 目前，制造商的血浆衍生制品供应未中断。但是必须要认识到，在此期间血浆采集量已大幅下降，这一状况可能会持续，因此从现在开始到九个月可能会出现供应不足。制造商会尽一切可能避免这种情况，但是我们所有人都必须认识到，对您当地社区的血液和血浆持续捐赠需求很高，以便确保我们到年底仍可供应。
- 如果血液衍生制品（如冷沉淀剂、血小板）未经过病毒灭活，则治疗决策需要基于临床风险/效益分析，平衡不治疗出血事件的安全性和发生感染的任何残余风险。
- 目前，没有已知来自任何血液衍生制品的传播。但是，上周在美国疾病预防控制中心 (CDC) 的杂志 - *Emerging Infectious Diseases*（《新发传染病》）上发表的一篇研究快报描述了，在来自武汉的四位血液捐赠者的血液样本中检测到 SARS-CoV-2 RNA，这些捐赠者在捐赠血液时为无症状。研究人员无法追踪对任何受血者的活动性感染，但它确实表明，存在病毒血症期且这将需要更多的研究。

对于临床试验中的血友病患者

- 如果患者正在进行临床试验，或者如果您的血友病治疗中心正在开展临床试验，则对于患者和血友病治疗中心来说，讨论新型冠状病毒肺炎流行的影响、确保研究药物的供应和治疗不中断，以及尽可能保持密切联系以进行随访和监测更为重要。强烈建议进行远程随访。

- 对于参与基因治疗试验的患者（输注后 <12 个月），确保计划的针对安全性和疗效的肝功能检测能够继续也十分重要。如果您正在接受临床试验药物，请务必不要中断或更换治疗，除非研究小组指示您这样做。
- 对于原计划参加新疗法初步试验的患者，应考虑并与研究团队讨论推迟试验事宜。许多研究中心已经停止启动任何新的临床试验，以免转移控制新型冠状病毒肺炎流行所需的资源。研究发起人与对患者开展临床试验的临床中心保持密切的持续沟通，以及追踪任何可能伴随 COVID-19 感染出现的不良事件同样重要。

降低血友病患者的 SARS-CoV-2 暴露的具体措施

- 必须指出有并存疾病的患者出现重症的风险最大，这一点十分重要。其中包括心血管疾病、高血压、肥胖、糖尿病、HIV 和老年群体以及接受类固醇和免疫抑制剂的患者。
- 其实，我们的目标是避免接触任何人；或者，如果接触，确保在接触时您得到保护。这包括避免接触较低风险个人和儿童，他们大部分无明显症状，但仍可能具有传染性。这是避免感染的一个最重要的预防措施。就地隔离和保持社交距离是至关重要的措施。具有传染性但无症状的患者比例不确定，但可能是 20% 或者更高。在密闭空间，戴口罩至关重要。尽量减少去医院也十分重要。
- 对乙酰氨基酚/扑热息痛可退烧，但不能抑制 COVID-19 引起的炎症反应，建议用于出血性疾病患者。
- 其他预防 COVID-19 传播的保护措施包括勤洗手、不接触脸、避免咳嗽产生气溶胶，以及保持 2 米（6 英尺）的社交距离。

如果因感染 COVID-19 住院

- 最重要的是，如果患者在血友病治疗中心以外的医院住院，则要与血友病治疗中心保持良好的联系。
- 治疗中心需要确保提供足够的替代疗法。由于存在对止血实验室 Emicizumab 检测进行错误解释的风险，如果患者正在接受 Emicizumab，请务必告知 COVID-19 医院团队。
- 由于存在形成血栓或其他凝血系统失衡的风险，如果患者正在参与实验性治疗（尤其是抗 TFPI 或 Fitusiran 之类的平衡剂）；同样如果患者最近接受过基因治疗，治疗中心也需要告知医院。让血友病治疗中心与研究发起人一起参与患者管理十分重要。

- 由于要预防由 SARS-CoV-2 造成的潜在严重损伤引起的出血，严重 COVID-19 感染的住院患者可能需要提高预防和凝血因子水平，意识到这一点十分重要。

感染 SARS-CoV-2（病毒）和 COVID-19（疾病）的风险

- 免疫力强的出血性疾病患者的易感染性未增加。SARS-CoV-2 主要通过空气中来自感染者的飞沫和污染物（物体）传播。
- 如果感染，免疫力低下的患者患重症的风险更高；在患者管理方面应考虑这一点。

感染 COVID-19 并患有出血性疾病时存在的风险

- 风险因素包括高血压、糖尿病、心血管疾病和免疫抑制。随着 COVID-19 的入侵，凝血通路作为宿主炎症反应的一部分被激活，以抑制感染。许多住院 COVID-19 患者体内的 D-二聚体水平升高。进一步发展可能会导致弥漫性血管内凝血，这与高死亡率相关。
- 因此，尤其是对于患出血性疾病的患者，需要密切监测出血和血栓形成情况。对于某些 D-二聚体水平升高并严重感染的患者，建议使用抗凝血剂（例如低分子量肝素，简称 LMWH）。抗凝血剂的使用应伴随因子替代疗法。

COVID-19 凝血障碍

- 来自武汉的唐宁等人在 *Journal of Thrombosis and Haemostasis*（《血栓与止血学杂志》）上发表的两篇文章中首次提到，与 COVID-19 幸存者相比，非幸存者具有明显更高的 D-二聚体和纤维蛋白降解产物 (FDP) 水平，以及更长的凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间；并表明 LMWH 似乎与良好的预后有关。我们将继续了解更多的更有力地描述相关情况和潜在治疗的文章。

非因子替代疗法

- 在感染 COVID-19 的情况下，接受非因子替代疗法（包括 Efficzumab 或 Fitusiran、抗 TFPI 等其他研究药物）是否存在血栓并发症的风险尚属未知。继续监测患者的血栓形成情况将十分重要。我们曾遇到过凝血系统激活但患者出现全身感染且多个器官系统损伤的情况，因此血友病治疗中心与患者所在的医院以及这些药物的制造商保持联系，以更好地了解如何管理患者将成为关键。

在严重 COVID-19 感染中，出血性疾病不是合并症

- 我们在 *Haemophilia*（《血友病》）杂志中发表了一篇社论，强调所有严重程度的出血性疾病患者均应有资格根据其病情接受 COVID-19 感染所需的所有可用治疗（例如，呼吸机支持、体外膜肺氧合 [ECMO]、血液滤过）。血友病或其他出血性

疾病患者不应排除 COVID-19 所需的任何侵入性治疗。在进行定量配给时，这是需要注意的。

WFH 人道主义援助计划

- **WFH 人道主义援助计划**由我们的医学和人道主义援助董事 **Assad Haffar** 负责开展。我们遇到了重大问题，并在本周伊始立即采取了一些措施，以试图解决这些问题。我们的捐赠品所运往的许多国家/地区的大量机场都已关闭，不仅是对乘客而且对货物也关闭，因此我们的大量供给线路中断，这对于我们打算进行捐赠的国家/地区来说是具有挑战性的。我们请求这些国家/地区密切关注其现有库存；遗憾的是，根据其供给情况，要针对成人和儿童停止任何免疫耐受性诱导 (ITI) 疗法、非紧急手术和预防性治疗，直到有进一步通知，以保留库存，供治疗出血事件紧急使用。我们会尽力将捐赠品运往我们能够进入的国家/地区，以在这段时间继续建立或保持其库存。我们将持续更新我们网站上的信息。

对于我们在一线的医疗保健人员，我们非常感谢你们并请你们继续尽可能地小心。

精选问答

血友病患者 (PWH) 更容易感染 COVID-19 (高危人群) 吗?

不是的。

COVID-19 对血友病患者的影响不同于其他人吗? 感染丙型肝炎的血友病患者会怎么样?

我们拥有一个具有超过 300 个重症病例的大型中心，且到目前为止，我们尚未发现任何患者呈 COVID-19 阳性，因此，在此阶段，我不担心此疾病与血友病患者或丙型肝炎患者有任何关联。

如果血友病患者的 COVID-19 检测呈阳性，内部出血的可能性有多大：肺部或肾脏? 气管（由于严重干咳）?

我尚未看到任何与血友病或其他出血性疾病的关联。目前，EUHASS 正尽力从位于欧洲的所有血友病中心收集数据，因此我们将掌握更多有关数据。在出血方面，似乎感染 COVID-19 后凝血倾向更高，据此我并不担心出血。我们需要了解的是当他们感染 COVID-19 时接受更高预防水平的强化治疗对他们的影响。因此我不担心出血。有关出血的唯一数据是关于咳血 [咳出血]，低于 2% 的普通人群报告了出现此情况。

如果 COVID-19 检测呈阳性，血友病患者能去血友病治疗中心治疗出血吗，还是应该去急诊室?

出血患者应该如何处理其出血情况，是去其治疗中心还是急诊室这一问题其实是一个区域性问题的。这就是为什么与您的血友病治疗中心联系并了解您的特定位置的治疗方案十分重要的原因。

如果接受 Emicizumab (Hemlibra) 或类似制品的血友病患者的 COVID-19 检测呈阳性，应该注意些什么?

我们对 Emicizumab (Hemlibra) 和类似制品还有很多疑问。我们说过，您应该使用所有获审批产品保持目前的治疗方案。是否有任何治疗组专家想要作进一步评论?

不要在我们的群体中制造任何恐慌十分重要；这是一个十分重要的问题。截至目前，我们没有任何理由考虑停止治疗。无论是我们使用任何类型的产品进行常规预防治疗，还是开展任何临床试验，我们都必须继续。当然，正如我所说，对于所接受的治疗产品可能导致产生更高的凝血酶生成风险那些患者，如果感染 COVID-19 并且生病去医院，则医院和医生应负责弄清楚如何平衡高凝状态和良好的止血，以确保不会出血或形成血栓。但对于检测呈阳性但无症状的患者，我认为完全不用担心。

如果您出现 COVID-19 体征和症状，且所去的地方不是血友病治疗中心，则向医生说明您的治疗情况并让他们与您的血友病治疗中心联系。COVID-19 领域专家与您的血友病治疗中心之间应进行沟通，这点十分重要。

在目前这种情况下，在医院接受治疗的血友病患者是否应该请求家庭治疗（如果可以）？

当然可以。有许多地方限制家庭治疗，但 WFH 一直以来与许多其他团体一起倡议家庭治疗是处理血友病出血的最佳方式，因为如果必须要去医院，您会需要几个小时且会有更多的血液积聚在关节和肌肉中，因而产生更大的伤害。因此，如果有一线希望，我希望家庭治疗可以在全球社区得到更普遍地推行和接受。

如果 COVID-19 检测呈阳性，血友病患者可以接受哪些药物（如对乙酰氨基酚、布洛芬）？

如果检测呈阳性，建议在血友病治疗中使用乙酰氨基酚/扑热息痛。关于布洛芬的谣言满天飞。我认为这些都尚未被证实为真实的，但血友病患者不应该首先接受布洛芬。

该病毒能够通过新鲜的冷冻血浆/冷沉淀剂传播吗？目前的生产工艺能够杀灭该病毒吗？
尚没有证据表明传播，但有证据表明，在武汉的无症状血液捐赠者中发现 SARS-Cov-2 的 RNA，此事件在不断发展，我们将持续关注。但是，如果您接受的是冷沉淀剂或新鲜冷冻血浆，这涉及评估其风险/效益，其中包括您所在的社区有多少 SARS-Cov-2 感染者。

您是否预见到治疗产品短缺？

请记住，生产血浆制品的周期为六至九个月，因此我们需要与生产血浆制品的公司保持联系，以了解今年秋天和冬天的情况以及他们预计是否会出现短缺。

国家/地区是否会命令制造商停止出口其产品？

是的，可能会发生这种情况。

COVID-19 会如何影响其他出血性疾病（VWD、罕见因子缺陷等）？

我想说的是，没有关联。我还没看到任何相关的特定数据，但我认为不会有任何不同。

血友病患者如何保护自己不受冠状病毒感染？血友病患者应居家检疫多久？

我们在这里提到的检疫措施针对的是有症状感染者，在发烧和其他症状完全停止后 3 天，开始对其采集第一次拭子标本，如果检测结果呈阴性，则可以进行居家检疫，如果检测结果呈阳性，则会重复拭子标本检测。检疫期应为 14 天，但遗憾的是，有时病毒血症和拭子检测结果会持续 3-4 周保持阳性。

因此，当您出门去公共场所时，就更应该采取诸如戴手套之类的预防措施。无症状感染者可以传播疾病，处于早期无症状阶段的感染者可以传播疾病，处于后期无症状阶段的感染者仍可在一段时间内传播病毒，具体情况各种各样。因此，该病毒的表现与 SARS 和 MERS 不同，它们都有自己十分独特的生物学特性。

我非常担心目前的情况，怎么做才能减少担心？

不要 24 小时一直看电视，听广播。只需每天保持一小时，并选择严谨的频道，您可以在这里寻找资料。阅读其他东西，不要关注与 COVID-19 有关的任何消息。

有一个关于血友病儿童患者面临的风险的问题。整体上，无症状或轻症儿童的比例更高，年龄每增加一个十年期，疾病严重程度也随之增加。这在武汉得到证实。因此，儿童会传播此病毒，但极少有儿童出现重症。遗憾的是，有些儿童会出现重症，且我们在更大的社区（不一定是血友病社区）中发现了儿童死亡病例。但血友病儿童患者的感染风险应该更高是没有道理的。

有人提问，如果他们的高血压已经得到控制，那么他们是否更加容易感染 COVID-19。这非常重要。有两件事，尤其是，我们在心内科病房中的确见过患高血压、高血压未得到控制以及医生很难控制且他们必须强化治疗才能控制住高血压的患者。关于 ACE 受体及其在该疾病中的作用还有颇多争议。这种关联有多大，以及在具有更高风险的高血压患者中观察到的关联有多大。关于这一点也存在许多争议。我想要说的是，请尽量通过药物控制好您的高血压。但是，对于 COVID-19 阳性患者，此控制应更加严格，如果有任何问题，请与您的医生联系。

相关链接：

<https://news.wfh.org/covid-19-coronavirus-disease-2019-pandemic-caused-by-sars-cov-2-practical-recommendations-for-hemophilia-patients/>

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-face-cover.html>

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/ppe-strategy/decontamination-reuse-respirators.html>

<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>