

什麼是 血友病抗體？

第五版

Manuel Carcao
Hospital for Sick Children
Toronto, Canada

Jenny Goudemand
Centre hospitalier régional universitaire de Lille
Lille, France



WFH

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOFILIE
FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA

封面裡 空白

目錄

什麼是抗體？	2
對於 FVIII 和 FIX 的免疫反應	3
偵測抗體	3
實驗室診斷	4
發生率和盛行率	5
出現抗體的可能風險因子	6
環境風險因子	7
補充凝血因子類型的影響	8
處置的基本原則	9
出現低效價抗體 (LTI) 時該怎麼做	9
出現高效價抗體 (HTI) 時該怎麼做	10
繞徑藥物	11
患者出現抗體時的非凝血因子療法 (emicizumab 和重新平衡藥物)	12
根除抗體	14
降低抗體	14
免疫耐受誘導 (ITI) 療法	14
FIX 抗體	17
抗體處置的未來展望	18
詞彙表	19
簡稱及縮寫	23
表 1：出現抗體的無法控制與可控制風險因子	6
表 2：兩種現行繞徑藥物的優點與缺點	11

執行編輯



中心專線：(02)8797-1038

緊急連絡電話：0932-207-231

血友病中心網址：<http://www.tsgh.ndmctsg.edu.tw/unit/10020/13535>

協助出版



社團法人中華民國血友病協會

血友病的抗體：入門簡介

什麼是抗體？

註：粗體詞彙會在本文最後面的詞彙表中定義。

免疫系統保護我們抵抗外來物質入侵的其中一項方式，就是製造抗體。血友病患者體內不會產生**凝血因子**（大部分的重度血友病案例），或者產生變異性功能不良因子（大部分的輕度 / 中度 A 型血友病 [第八因子 (FVIII) 缺乏] 和 B 型血友病 [第九因子 (FIX) 缺乏] 案例）。這類患者接受**凝血因子濃縮製劑**治療，以補充體內缺少或變異的凝血因子 (FVIII 或 FIX) 時，免疫系統可能會將其視為外來蛋白質，並且出現對抗這些抗體的中和**異體抗體**，稱為「**抗體**」。這會導致凝血因子濃縮製劑補充療法，無法有效治療或預防出血。A 型血友病患者比起 B 型血友病患者，更容易發生出現抗體的問題。

抗體會對血友病患者 (Patient with Hemophilia, PWH) 的處置帶來重大挑戰，FVIII 抗體會結合至功能性抗原決定位，這些**抗原決定位**通常出現在凝血因子蛋白的 A2、C1、C2 區域。這種結合會干擾輸注至體內的 FVIII 功能。A 型血友病患者體內的 FVIII 抗體，主要為**免疫球蛋白 G (IgG)** 抗體的 IgG1 和 IgG4 亞群。IgG4 抗體主要發生在帶有高效價抗體 (High-titre inhibitors, HTI) 的患者，而 IgG1 抗體在帶有低效價抗體 (low-titre inhibitors, LTI) 的患者較為常見。關於 HTI 和 LTI 抗體的討論，請參閱後文的「實驗室診斷」章節。

血友病患者對於凝血因子的免疫反應，並非都是出現抗體，一些患者可能會出現非中和抗體。這些也是 IgG 抗體，但由於不會作用於對凝血因子活性很重要的部位，因此不會抑制或中和凝血因子的凝血功能。其他部分患者（主要是重度 B 型血友病患者）則可能會出現**急性過敏**，可能是由 IgE 抗體造成的急性過敏性免疫反應。

沒有罹患血友病的人，也可能以**自體抗體**形式出現對抗 FVIII 的抗體；這通常稱為後天性血友病。這類患者（並非出生就罹患血友病）年紀通常很大，可能因為免疫系統問題，而出現抗體攻擊且摧毀自身產生的 FVIII。關於後天性血友病的詳細資訊，讀者可參閱世界血友病聯盟 (WFH) 的血友病治療系列 38 《後天性血友病》[1]。

對於 FVIII 和 FIX 的免疫反應

為什麼一些血友病患者會出現抗體而其他人不會，目前仍是未解之謎。雖然我們知道一些患者由於多項遺傳和環境風險因子的組合，導致出現抗體的風險較高（在後文的「出現抗體的可能風險因子」一節討論），但我們最終仍然不清楚，為什麼出現抗體之風險因子特性非常相似的兩位患者，一位會出現抗體，但另一位卻不會。免疫科醫師持續研究抗體發生情況，嘗試深入瞭解其過程，以便在未來也許能夠預防抗體出現。

偵測抗體

抗體通常可用兩種方式之一進行偵測。可能在例行抗體篩檢期間發現，或可能在患者對凝血因子濃縮製劑治療沒有反應時，表示補充凝血因子無法繼續阻止或預防出血，而懷疑出現抗體。

由於最好能在患者對治療無效反應之前，就偵測出抗體，請務必篩檢患者是否出現抗體，尤其在患者最可能出現抗體的情況下。出現抗體的最高發生率，會落在開始使用凝血因子的最初 20 個**用藥日 (exposure days, ED)** 期間。這可能在兒童接受視需要治療時發生（亦即，突發性），或在發生於開始預防治療後。這類兒童應時常接受篩檢；許多臨床醫師建議每 5 個 ED 進行一次抗體檢測，直到患者達到 20 個 ED，接著每 10 個 ED 一次，直到 50 個 ED，之後每年至少兩次直到 150 個 ED 為止 [2]。對於年齡幼小就開始預防治療的兒童，大部分抗體會 1 至 2 歲時發生（如果有發生）。如果無法進行預防治療，且兒童目前在接受視需要治療，可能需要顯著較長的時間才會達到 50 個 ED。密切監測每次輸注的臨床反應非常重要，且應盡可能在出現對凝血因子沒有反應的任何表徵時，檢測抗體。

超過 150 個 ED 的成人，僅需要較低的抗體篩檢頻率。特定情況下的所有成人應考慮接受抗體篩檢，例如密集接觸凝血因子後、進行重大手術之前，或出血治療的臨床反應不佳時。出現抗體的第二個較小高峰，是在老年時期發生；第一個且最主要的高峰當然是發生於非常年幼的兒童。密集接觸後（例如手術），也必須篩檢輕度 / 中度 A 型血友病患者。

實驗室診斷

抗體可透過 1975 年發表的功能性 **Bethesda 分析法** 偵測和量化，這個方法採用 **滴定** 以測量抗體。在這項分析中，正常混合血漿做為 FVIII 或 FIX 的來源，並加至等量的患者血漿中。這份檢測用的血漿檢體與一份緩衝後合併正常血漿對照檢體，會在 37°C 下靜置反應 2 小時 (FVIII 分析) 或 10 分鐘 (FIX 分析) (FIX 抗體的動力學與 FVIII 抗體不同，FIX 抗原 / 抗體反應可更快達到最高濃度)。屆時會進行凝血因子凝血活性檢測，以測量殘留的 FVIII/FIX 濃度。如果患者血漿內沒有抗體，檢測檢體的合併正常血漿中，FVIII 或 FIX 不會受到影響，且檢測結果將反映其活性。如果患者血漿內有抗體，則會中和 (實質上摧毀) 正常合併血漿內的凝血因子。靜置反應前務必將 **緩衝液** 加入對照檢體的正常混合血漿中，以修正靜置反應期的凝血因子活性衰退，並改善 FVIII/FIX 穩定性和分析的特異性。

一個 **Bethesda 單位 (BU)** 的定義為，在 2 小時 (FVIII) 或 10 分鐘 (FIX) 靜置反應期結束時進行測量，中和檢測血漿檢體內 50% FVIII/FIX 的抗體含量。在 1995 年引進的 Bethesda 檢測之「Nijmegen」修改版中，對照組包含正常混合血漿，與 **咪唑 (imidazole)** 緩衝至 pH 7.4 的 **免疫去除 FVIII/FIX 缺乏血漿** 一起靜置反應。

抑制作用的強度對應至 BU 數值；數字越大，表示抗體越多。依據國際血栓與止血學會 (ISTH) 的建議，表示出現抗體的閾值定義為，在 2 次個別分析中 (通常在 4 週內)，使用 Nijmegen 修改版 Bethesda 分析之效價 ≥ 0.6 BU [3]。

Bethesda 分析可區別低效價抗體與高效價抗體；前者通常定義為抗體效價 <5 BU，而後者定義為抗體效價 ≥ 5 BU。依據定義，Bethesda 分析法無法偵測非中和抗體 (亦即，不會抑制 FVIII 或 FIX 凝血功能的抗體)。不過使用酵素結合免疫吸附分析 (ELISA) 或螢光結合免疫分析，可偵測到 FVIII 或 FIX 的中和與非中和抗體。ELISA 分析偵測且量化所有存在的抗體，不論其是否具有抑制能力，不過此分析的臨床意義仍然沒有定論。

抗體可同時降低 **凝血因子回復率** (反映患者對凝血因子輸注的反應) 及 **凝血因子半衰期** (反映凝血因子多快降解)。通常如果偵測到抗體 (特別是 LTI)，會為患者進行某些類型的藥物動力學評估，以判定抗體中

和凝血因子的影響。

高效價和低效價抗體的行為不同，因此會以不同方式處置 (參閱下列章節：「出現低效價抗體時該怎麼做」和「出現高效價抗體時該怎麼做」)。例如，出現高效價抗體的患者，如果沒有接觸凝血因子，抗體效價可能會降低，不過通常會對 FVIII 產生強烈的免疫記憶反應，往後再度接觸 FVIII 時，抗體會升高；而出現低效價抗體的患者，在相同情況下效價不會升高。

發生率和盛行率

重度 A 型血友病患者最常出現抗體 (終生整體風險為 25-40%)，而中度 / 輕度 A 型血友病患者發生率較低 (終生整體風險為 5-15%)。應注意的是，雖然造成中度 / 輕度 A 型血友病的大部分突變，出現抗體的風險很低 ($<5\%$)，但有些人出現抗體的風險高很多 (高達 15%) [4]。對於 B 型血友病患者，出現抗體的風險約為 1-5%，且幾乎只發生在重度 B 型血友病患者，這類患者的血友病是 **無效突變** 所致 – 定義為不會產生凝血因子的突變。在大部分情況下，B 型血友病的這些無效突變是大片段缺失和無意義突變。

對於重度血友病患者 (A 型或 B 型)，在最初 20 次接觸凝血因子補充治療期間，出現抗體的風險最高，之後風險會大幅降低，特別是 20 個 ED 至 50 個 ED 之間。在 50 個 ED 後，風險雖然已經相當低，但會進一步降低至非常低的穩定狀態；到 150 個 ED 時，發生率為每年每 1,000 位患者 2-5 例 [5]。因此達到至少 150 個 ED，是將患者稱為 **先前曾接受治療患者 (PTP)** 的傳統定義。

在重度 A 型血友病先前未曾接受治療患者 (PUP) 的最大規模研究，出現抗體之決定因子研究 (RODIN study) 中 ($n > 600$ 位患者)，抗體在中位數 15 個 ED 後發生 [6]。

對於中度 / 輕度 A 型血友病患者，如果出現抗體，一般在較年長患者且經常在密集 FVIII 接觸後發生，例如進行手術 [7]。中度 / 輕度血友病患者出現的抗體，行為通常與重度血友病患者的抗體不同，而更接近後天性血友病的情況。

出現抗體的 **發生率** 通常以出現「所有抗體」或出現 HTI 來表示。所有抗體包括 HTI 和 LTI；通常認定後者為短暫出現，不過有很高比例可

能在之後轉換為 HTI [8]。如果時常檢測抗體，則會偵測到較多短暫出現的 LTI。因此，過去數十年內更常進行抗體檢測，出現所有抗體的發生率已升高，但 HTI 的發生率仍然大致維持不變。也可能有其他原因造成過去 20 年內觀察到的抗體偵測率增加。

一個族群在指定時間點出現抗體的人數 (稱為**盛行率**) 可反映一些要素：出現抗體的發生率、短暫出現的 LTI 自發性消失、透過**免疫耐受誘導 (ITI)** 治療主動根除抗體 (會在後文討論)，以及帶有抗體患者死亡。在容易取得繞經藥物的國家，出現抗體患者的死亡率不高，且會是對抗體盛行率影響最低的要素。因此，抗體的盛行率遠低於發生率：以重度 A 型血友病為例，抗體的盛行率約為 5-10%，表示在任何指定時間點，5-10% 的重度 A 型血友病患者會帶有抗體。

後天性血友病較少見，估計每年每百萬人有 1.4 人發生，FIX 自體抗體甚至更為罕見。

出現抗體的可能風險因子

一些因素會影響抗體形成的風險，這些可歸類為無法控制的遺傳因子，以及可控制的環境因子 (表 1)。

表 1：出現抗體的無法控制與可控制風險因子

風險因子	摘要	實證等級	
無法控制的遺傳風險因子			
F8 突變類型 (無效和非無效，以及突變位置) [9]	無效	多區域缺失	≈ 75%
		輕鏈無意義突變	30-40%
		內含子 22 反轉	20-25%
		單一區域缺失	15-25%
		小幅非連續插入 / 缺失	15-20%
		重鏈無意義突變	10-20%
	非無效	FVIII 錯義突變	<10%
		小幅連續插入 / 缺失	<5%
		剪接突變	<5%
	註：無意義突變造成提前出現停止密碼子。錯義突變雖可製造全長蛋白質並進入血液中，但裡面包含錯誤胺基酸。少數特定的錯義突變與高頻率出現抗體有關。		

家族病史 [10]	如果家人帶有抗體，風險提高為 3.2 倍 (95% CI 2.1-4.9)	非常明確
族裔 [11]	非高加索人的風險為 1.9-4.7 倍 (非洲黑人後裔 > 拉丁美洲裔 > 高加索人)	明確，但並未徹底瞭解
TNF-α [12] IL-10 [13] CTLA-4 多型性 [14]	IL-10：對偶基因 134 增加風險 TNF-α：-308 A/A 增加風險 CTLA-4：T 對偶基因降低風險	一些證據，但並未徹底瞭解
F8 單倍型 [15]	H3 和 H4 單倍型的抗體風險較高，因為目前的 FVIII 治療產品主要包含 H1 和 H2 單倍型	報告結論不一致
MHC 基因第 I/II 型或 HLA 多型性 [15]	HLADR15 和 HLA-DQ6 出現抗體的風險高出 2 倍	報告結論不一致
可控制的環境風險因子		
創傷 / 手術 [16]	重大手術和創傷導致短暫治療高峰，會增加出現抗體的風險	明確，但並未徹底瞭解
發炎 / 感染 [17]	可能增加抗體出現	明確，但並未徹底瞭解
密集接觸，特別是幼兒期 [16]	增加出現抗體的風險	明確，但並未徹底瞭解
凝血因子濃縮製劑類型 [18]	一些證據顯示，傳統重組凝血因子的抗體風險高於源自血漿的製劑 (參見後文)	報告結論不一致
早期開始預防治療 [19]	可能帶來一些保護作用	沒有明確證據
註：某段時間曾認定首次接觸和疫苗接種的年齡，是可能的環境風險因子，但現在不認為這些是增加出現抗體風險的因子 [20]。		

在上述遺傳風險因子中，最能夠預測出現抗體的幾個項目包括基因突變、抗體的家族病史、族裔。相反的，F8 **單倍體**、MHC 基因類別 / HLA 多型性和免疫調節基因多型性等，預測價值不高。

環境風險因子

已建議可能會影響發生抗體風險的環境因子，包括治療相關 (亦即，產品類型、劑量用法) 和免疫系統活化風險因子 (所謂的「危險」訊號 – 意指損傷的組織釋出發炎性物質) [17]。密集接觸也稱為短暫治療「高峰」，定義為連續 3 天、每天至少輸注一次凝血因子，並證實與

抗體形成風險增加有關。將這些納入考量，臨床醫師推測可透過一些措施降低患者出現抗體的風險，例如延後非必要手術以防止密集接觸、避免 FVIII 或 FIX 尚未達到 50 個 ED 之幼兒過度治療相對輕微的出血事件，以及避免幼兒使用大劑量凝血因子，如上所述具有出現抗體的最高風險。提早開始預防治療也可能降低抗體的風險，不過這一點仍然有爭議。

補充凝血因子類型的影響

雖然所有凝血因子濃縮製劑無疑都帶有出現抗體的風險，但自從 1990 年代引進基因重組凝血因子濃縮製劑以來，哪種濃縮製劑類型 (**源自血漿或重組**) 在出現抗體中扮演重要角色，依然爭論不休。直到最近，仍沒有隨機分配臨床試驗比較重度 A 型血友病 PUP，接受重組 FVIII 濃縮製劑 (rFVIII) 或源自血漿濃縮製劑的抗體發生率。不過在接觸血漿製品的學步期幼兒抗體調查 (SIPPET) 研究中，試驗主持人進行一項回溯性隨機分配試驗，顯示接受 4 種重組 FVIII 濃縮製劑之一的 PUP 組別，抗體發生率顯著高於接受 4 種源自血漿含 FVIII/von Willebrand 凝血因子 (VWF) 濃縮製劑之一的組別 (所有抗體 44.5% 與 26.7%，HTI 28.4% 與 18.5%) [18]。數種較新的重組產品，和任何高純度的源自血漿產品，都仍未以這種方式進行研究；因此無法對其相對風險做出任何結論。不過歐洲藥品管理局 (EMA) 受到 SIPPET 研究啟發，透過其人體用藥委員會 (CHMP) 針對現有資料進行審查，並在 2017 年 9 月發佈聲明，結論為沒有明確且持續證據，顯示兩類 FVIII (源自血漿和重組) 之間出現抗體的發生率不同 [21]。

另一項持續中的爭議是關於，所有重組 FVIII 濃縮製劑是否都具有相同的出現抗體風險，或是依據**糖化**和**硫酸化**等因子的差異，某些類型比起其他更可能造成抗體。引進 **B 區段剔除**的 rFVIII 時，有人擔心這種濃縮製劑發生抗體的風險，會高於完整長度的凝血因子濃縮製劑。美國食品藥物管理局 (FDA) 和歐洲藥品管理局的審查人員判定，並沒有決定性的證據可佐證這些疑慮。在 PTP 於不同重組凝血因子濃縮製劑之間轉換的研究中，未發現出現抗體情況增加的證據 [22]。包括大型前瞻性群體 RODIN 研究在內的近期研究，發現第二代完整長度 BHK rFVIII 濃縮製劑，相對於第三代完整長度 CHO rFVIII 濃縮製劑，出現抗體的發生率較高 (危險比 1.6-1.75) [6]。在其他幾項大型歐洲研究中，也觀察到相同結果 [23, 24, 25]。但一些流行病學家和臨床醫師對這類研究的方法提出疑慮，因此目前仍無法從這類研究得到明確結論，

以宣稱特定 rFVIII 比較會或比較不會出現抗體。

許多新的 FVIII 和 FIX 濃縮製劑最近取得核准，或進入臨床應用開發的不同階段，而前述部分產品的設計，目的為降低抗體風險。在 PTP 轉換至新型重組凝血因子濃縮製劑 [包括源自人類細胞株和**延長半衰期 (EHL)**] 的研究中，至今報告的抗體極少，這是 PTP 的普遍情況。PUP 的研究目前仍在進行中。有一些理論理由可認為，這些新型凝血因子濃縮製劑的**免疫抗原性**可能低於已確立的濃縮製劑：EHL 產品特有的 PEG 或 Fc 部分，可能部分遮蔽重組 FVIII/ FIX，而避免與免疫系統接觸，使得抗體的出現量較低；而源自人類細胞株的 FVIII/FIX 可能更近似天然的人類 FVIII，使得抗體的出現量較低。當然這些都仍只是推測階段，眾人都熱切期盼新型凝血因子濃縮製劑用於 PUP 的免疫抗原性研究結果；建議讀者可參閱最新文獻。

最後應強調，所有凝血因子濃縮製劑都有出現抗體的風險，但接受這項風險並治療出血，仍優於完全避免治療。

處置的基本原則

初次偵測到抗體時，需要快速準備好處置方案，為患者提供最佳照護，最好是在具有抗體患者處置經驗的血友病治療中心進行。

需要完成的第一件事為判定抗體效價，並分類抗體 (LTI 或 HTI)，是由於後續處置皆仰賴此結果。如同前文所述，LTI 有可能進展為 HTI，如果發生這種情況，通常會視為 HTI 進行處置。

出現低效價抗體 (LTI) 時該怎麼做

務必瞭解許多 LTI 可能為短暫性，即使持續接觸凝血因子，也會在初次記錄後的 6 個月內，不須特定處置就自發性消失。對於這類患者，可能不需要嘗試根除抗體 (會在後文討論)；因此大部分臨床醫師會建議患者，出現 LTI 時不要立即改變治療。不過，因為患者的抗體可能會轉換為 HTI，需要以 Bethesda 分析每 2-4 週密切監測這類患者。此外，如果這類抗體長時間持續出現，或是患者開始復發出血，免疫耐受誘導 (ITI) 就可能派上用場。ITI 定義為訓練免疫系統的一個過程，讓免疫系統更能接受缺少凝血因子治療，而不會產生更多抗體。詳細資訊請參閱後文的「免疫耐受誘導 (ITI) 療法」章節。

和 HTI 患者不同的是，仍然可以持續使用凝血因子補充療法 (但劑量較高，通常高出 3 倍) 治療 LTI 患者的出血。LTI 患者以凝血因子補充療法處置出血時，務必密切監測凝血因子濃度，以免發生**免疫記憶反應** (定義為接觸凝血因子後，抗體效價快速升高)。有 HTI 病史但目前低效價的患者，可在緊急情況下使用類似方式治療，直到發生免疫記憶反應，導致無法繼續以凝血因子補充治療為止，通常為 3-5 天。

此外，某些國家用於處置後天性 A 型血友病的**豬基因重組 FVIII**，也許可用於出現 LTI 的 A 型血友病患者。豬基因重組 rFVIII 是一種重組 B 區域剔除形式的 FVIII，通常用於具有抗體的患者時，不會像人類 FVIII 那麼快去活化或摧毀。豬基因重組 rFVIII 可更輕易避開抗體，因此可用來治療出現抗體患者的出血，特別在抗體效價不是太高的情況下。建議使用初始劑量 200 IU/kg 的豬基因重組 rFVIII，後續劑量依據血漿 FVIII 濃度或臨床反應而定。一些患者在治療數天後或數次治療後，會對豬基因重組 rFVIII 出現抗體，而無法繼續產生反應。

在罕見情況下，輕度 A 型血友病患者出現第 2 型動力學的 LTI 時 (亦即，抗體不會完全將內源性 FVIII 去活化)，則**去氮加壓素 (DDAVP)** 可能足以釋出足夠的 FVIII，以中和血液中的抗體，並將血漿 FVIII 濃度提高到足以防止輕度出血，或可進行輕度手術的程度。

出現高效價抗體 (HTI) 時該怎麼做

高效價抗體較容易持續存在，會讓患者完全對凝血因子濃縮製劑產生抗性。進而需要大幅改變處置方式，讓患者使用**繞徑藥物**、重組 FVIIa (rFVIIa) 或活化的凝血酶原複合物濃縮製劑 (aPCC)，以便治療並防止出血 (會在後文的「繞徑藥物」章節中詳細討論)。

一般來說，A 型血友病患者發生 HTI 時，首先必須避免繼續接觸 FVIII，直到開始施行 ITI 為止。避免持續接觸 FVIII，可減少刺激患者的免疫系統，且產生較少抗體，這會造成抗體效價降低。在治療的這個階段 (開始施行 ITI 之前)，手術期間最好使用 rFVIIa 治療出血和預防出血，因為 aPCC (第八凝血因子抗體繞徑活性，FEIBA®) 包含少量的 FVIII，有可能會引發免疫記憶反應；接受 FEIBA® 的 FVIII 抗體患者，約 30% 曾通報發生此反應 [26]。

出現 HTI 時，特別在幼兒身上，如果還沒有置入人工血管，經常會造

成置入中央靜脈導管 (通常為 Port-A 導管)，因為需要可靠的靜脈通路治療出血及協助進行 ITI。確認抗體後，如果周邊靜脈通路不適合用於 ITI 和此類患者的間發出血處置，則應盡快置入靜脈導管，接著應開始施行 ITI。

關於如何治療 HTI 患者的決定，會依據抗體濃度、出血嚴重度和患者先前的治療反應而定。

出現抗體患者的輕微出血，仍可用**局部止血措施** (例如流鼻血時施壓) 和**抗纖維溶解治療** (例如 Transamin) 有效控制。此類措施失敗或者不適用於出血類型時，則通常需要繞徑藥物。

繞徑藥物

繞徑藥物有 2 種類型：源自血漿的活化凝血酶原複合物濃縮製劑 (aPCC；唯一上市的一種是 FEIBA®) 和重組 FVIIa (rFVIIa)。aPCC 源自血漿但進行過減弱病毒處置，且包含凝血酶原複合物酶原 FII、FVII、FIX 和 FX，以及其少量活化形式 (IIa、IXa、Xa，且特別是 VIIa)，可刺激血塊形成並阻止出血，進而繞過對於 FVIII 或 FIX 的需求。這兩種藥物都有報告顯示，可有效治療 90% 的肌肉骨骼出血，並可用於重大和輕度手術預防治療。

這兩種藥物的特性比較結果，列於表 2。

表 2：兩種現行繞徑藥物的優點與缺點

	治療出血的典型療法	優點	缺點
FEIBA®	50-100 IU/kg，每 6-12 小時一次 (最多每天 200 IU/kg)	<ul style="list-style-type: none"> 持續較久 (相較於 rFVIIa) 可以每 6-12 小時給藥 	<ul style="list-style-type: none"> 源自血漿 大容量 需要施打 30-45 分鐘 不得搭配 Transamin 給藥 包含一些 FVIII 如果以高劑量用於接受 emicizumab 患者 >1 天，血栓的發生率較高 [27] (參閱包括 emicizumab 的非凝血因子療法章節)
rFVIIa	2-3 劑的 90 µg/kg，每 2-3 小時一次或單劑 270 µg/kg	<ul style="list-style-type: none"> 重組 小容量 可用 2-5 分鐘給藥 可搭配 Transamin 給藥 與 emicizumab 併用時似乎較安全 	<ul style="list-style-type: none"> 藥物持續時間較短 需要更常給藥

對照試驗證實，單劑 aPCC (50-100 IU/kg) 治療關節出血的臨床療效，實質上與 2 劑 rFVIIa (90-120 µg/kg) 相當 [14]。不過值得注意的是，一些患者對其中一種藥物的反應優於另一種藥物，突顯出需要個別化治療。還有，患者對任一藥物的反應可能會隨時間和出血類型而有變化。應盡可能讓患者在家中準備好這類繞徑藥物，以便在出血的最初表徵出現時儘早在家輸注 (最好在最初 2 小時內)。一些使用這些繞徑藥物經驗豐富的患者，甚至可能在家中同時準備兩種藥物，將一種用於特定類型出血或預防治療 (參閱後文)，而另一種可能用於其他類型出血或突破性出血時視需要治療。未能對一種繞徑藥物產生反應，應盡快考慮轉換至另一種，這可能需要住院。在罕見情況下，出血可能對兩種藥物治療都反應不佳，在此情況下可能適合循序使用兩種藥物；不過必須密切監測**血栓或消耗性凝血病變** (也稱為瀰漫性血管內凝血)。合併療法僅應在具有處置抗體患者之廣泛經驗的中心使用。

比較兩種可用的繞徑藥物時，顯然兩者相對彼此都有優點和缺點 (參見表 2)。不過兩種繞徑藥物用於沒有抗體患者時，治療及預防出血的療效都遠低於傳統凝血因子濃縮製劑。此外，繞徑藥物由於半衰期短且需要頻繁輸注 (特別是 rFVIIa)，或需要較長的輸注時間 (FEIBA®)，使用時便利性較低。aPCC 和 rFVIIa 也都曾通報發生過血栓，尤其是深層靜脈血栓和**心肌梗塞** [28]。最後，與凝血因子分析可用於指引治療的標準凝血因子補充療法不同，並無標準化實驗室檢測可量化繞徑藥物的體內活性。因此除了間接測量整體止血能力 (例如**血栓彈力圖 [TEG]** 或**凝血酶生成試驗 [TGA]**) 以外，必須依據臨床症狀評估繞徑藥物的治療反應 (亦即，持續疼痛、腫脹、活動範圍受限)。

使用繞徑藥物預防治療，通常會保留給出血傾向高或已有重大關節損傷的患者。不過有越來越多證據支持發生患者使用預防治療，以防止出血並維持功能，或預防與出血進入肌肉和關節相關的肌肉骨骼狀態惡化。rFVIIa (例如 90 或 270 µg/kg 每日一次) 或 aPCC (例如 75-100 IU/kg 每週 3-4 次) 都可單獨使用或與標準 ITI 療法併用。對於進行 ITI 的患者，一旦可測得凝血因子回復，由於搭配高劑量凝血因子給藥時的血栓風險，應停用預防性繞徑藥物。使用繞徑藥物預防治療之患者的突破性出血，可先用較高劑量的相同繞徑藥物或另一種藥物處置。

患者出現抗體時的非凝血因子療法 (emicizumab 和重新平衡藥物)

在 2017 年，非凝血因子療法 (emicizumab) 用於出現抗體之 A 型血友病患者的第一項臨床試驗結果，在新英格蘭醫學期刊上發表 [27]。Emicizumab 是一種雙特異性單株抗體，最初由日本研究人員研發 [29]，此分子可模擬 FVIII 的活性。如同 FVIII，emicizumab 會拉近 FIXa 與 FX，讓 FX 活化，接著讓凝血級聯反應持續進行，最終造成血塊產生。雖然 emicizumab 模擬 FVIII 的生物作用，但並非 FVIII，不會受到抗 FVIII 抗體的影響。出現抗體的 A 型血友病患者，每週一次皮下注射 emicizumab 的一項第三期試驗，顯示相較於出血時接受繞徑藥物治療的患者，出血發生率顯著降低 (87%)。依據這些結果，emicizumab 在 2017 年終獲得 FDA 核准，用於出現抗體之 A 型血友病患者，而其他地區在 2018 年開始授予上市許可證。

整體而言，emicizumab 用於出現抗體之 A 型血友病患者的結果，非常令人振奮。不論如何，考慮將新型非凝血因子療法用於血友病時應特別謹慎；接受 emicizumab 治療的數位患者發生血栓併發症，包括**血栓性微血管病變 (TMA)**，且患者中有幾例死亡報告 – 雖然編寫此專論時，至今並無任何死亡歸因於 emicizumab (Summer, 2018)。Emicizumab 現在帶來血友病患者過去未曾面對的一些問題：部分患者是否應持續繞徑藥物預防性治療，而不要使用 emicizumab 預防治療？是否仍應嘗試 ITI 以根除抗體？是否仍應嘗試再次 ITI 治療？使用 emicizumab 的患者，應如何治療出血？這些問題的解決方式仍在演變中，建議讀者參閱最新文獻和健保機關的指引。

其他非凝血因子療法，目前也在進行不同階段的研發。這些分子可在凝血級聯反應中取代 FVIII，但與 FVIII 完全不同。

透過減少人體系統內天然產生的抗凝血劑 (亦即，組織因子路徑抑制物 [TFPI]、抗凝血酶)，重新平衡出血和凝血的一些藥物，目前也在進行不同階段的研發。其中 fitusiran (減少抗凝血酶 [天然強效抗凝血劑] 產量，以改進凝血平衡的一種分子) 的發展最快 [30]。雖然可有效降低出血發生率，但重度顱內血塊導致的死亡，讓製造商停止使用此藥物。雖然 fitusiran 的臨床試驗已重新啟動，但此藥品的未來尚不明確。

由於這些類型的藥物與 FVIII 或 FIX 補充療法完全不同，此類藥物帶來其他希望，因為有可能同時用於發生 FVIII 抗體的 A 型血友病患者，以及發生 FIX 抗體的 B 型血友病患者。對於出現抗體的血友病患者，這

些非凝血因子補充療法大部分可透過皮下給藥，通常更有希望改善生活品質。不過如同前面提過，這些藥物具有風險（包括已知和未知），且因此不能保證最終可在臨床上使用。

由於這些新型藥物的研發迅速演進，建議讀者參閱最新文獻和主管機關指引，以瞭解其最新狀況。

根除抗體

雖然有數種治療選擇，可用於出現抗體的血友病患者，以治療及預防出血，但沒有任何一種能夠保證，結果與無抗體患者的特定 FVIII 或 FIX 治療一樣好。隨著 emicizumab 推出以及持續研發類似治療，未來情況可能會改變。因此直到目前為止，出現抗體患者通常較容易出血，包括有生命危險的出血，且日常生活的失能程度高於沒有出現抗體的血友病患者 [31]。在最近美國疾病管制中心 (CDC) 進行的通用資料收集 (UDC) 調查研究中，證實持續出現抗體的患者，年輕死亡的發生率較高且生活品質較差 [32]。因此至今對於出現 HTI 的大部分患者，根除抗體仍然是最好的選擇。

降低抗體濃度

血漿分離術是一種透過抽血從體內取出血漿、分離為血漿和細胞、去除血漿（裡面包含抗體），然後將細胞輸送回到血流中的方法；對於具有相關專業知識的治療中心，可能是針對繞徑藥物無反應的患者或繞徑藥物不可用時，降低抗體效價的短期選擇。即使在這類中心，也通常僅建議用於有生命危險的出血。血漿分離術可去除大量抗體，因此有可能允許短期使用傳統凝血因子補充療法。不過這只是暫時性措施，因為給予凝血因子還是會刺激身體在幾天內製造出大量新抗體。如果時間允許（亦即在迫切但非緊急手術之前），可連續 2 或 3 天進行血漿分離術。

免疫耐受誘導 (ITI) 療法

如果長期未使用凝血因子濃縮製劑治療，高效價的抗體濃度可能會降低或甚至無法偵測。但這類患者再度接觸特定凝血因子濃縮製劑時，會在 3-5 天內產生免疫記憶反應，導致無法繼續使用傳統凝血因子。對於這類患者，ITI 是唯一可能根除持續性 FVIII 或 FIX 抗體，並恢復正常凝血因子藥物動力學的治療策略。ITI 包含規律（每日一次或每週

數次）輸注變化劑量的 FVIII 或 FIX，持續施用幾個月至幾年時間，讓免疫系統耐受 FVIII 或 FIX（亦即，訓練免疫系統接受缺少的凝血因子治療，而不產生抗體）。

目前尚未確立 ITI 的最佳操作程序（劑量和頻率組合）；至今大部分經驗來自於 FVIII 抗體。每次輸注低達 25 IU/kg 和高達 300 IU/kg 的劑量，採用每週 3 次至每日 2 次的不同頻率施用。研究證實，對於具有良好預後特性的患者（主要為過去記錄的高峰抗體效價 <200 BU，且 ITI 前的效價 <10 BU），使用極高劑量療法（例如每天 ≥ 200 IU/kg）或低劑量療法（例如每週 3 次 25-50 IU/kg），可達到類似的抗體根除成功率 [33]。高劑量療法的優點是出血事件較少，且耐受化時間較短，不過費用較高。證據顯示對於具有不良預後因子的患者，高劑量療法較有利。

低劑量 ITI 療法可避免不便利的凝血因子每日劑量（以及可能避免對於 Port-A 導管的需求）且費用較低，因此可在資源顯著受限，而無法隨意取得大量凝血因子濃縮製劑的情況下，提供實際有效的 ITI 方法。低劑量 ITI 對於開始發生反復發出血的 LTI 患者也可能有價值。

對於出現抗體的 A 型血友病患者，理想的 ITI 產品類型（一般或延長半衰期 rFVIII，或高純度或源自血漿的 FVIII/VWF）一直是爭議很大的課題。一些臨床醫師認為包含 VWF 的源自血漿 FVIII 製品之 ITI 結果較好，並將此歸功於 VWF 遮蔽部分的 FVIII 而不讓免疫系統辨識。不過關於這一點，並沒有明確的證據。大部分治療中心目前使用的方法為，以出現抗體的同種產品開始 ITI，不過這並沒有任何資料依據。如果初始使用傳統 rFVIII 的 ITI 反應不佳，則可考慮依據藥品可用性，將 ITI 治療轉換到含 VWF 的源自血漿 FVIII，或最近上市的 EHL rFVIII。一些臨床醫師也可能選擇立即用源自血漿的 FVIII/VWF 濃縮製劑或 EHL rFVIII 濃縮製劑開始 ITI。

透過 ITI 登錄資料庫和前瞻性研究收集的資訊 [34]，有助於更瞭解 ITI 成功或失敗的預後標記。這些包括過去記錄的高峰抗體效價，和耐受化期間的低高峰效價。開始 ITI 時的年齡、ITI 中斷、以及抗體出現和開始 ITI 之間的時間長度，也都對於預測成功與否十分重要。

關於何時開始 ITI，也一直有爭議。1990 年代的登錄資料庫資料顯示，

患者如果在 <10 BU 的抗體效價下開始，較容易達到 ITI 成功 [35]；許多臨床醫師將此結果解讀為，顯示應先等候直到抗體效價降到 <10 BU 再開始進行 ITI。不過應注意的是，登錄資料庫中在抗體效價 <10 BU 下開始進行 ITI 的患者，包含 2 群患者；一群患者的抗體效價從未升高到 >10 BU (預後非常良好的一群)，以及抗體效價曾升高到 >10 BU，但臨床醫師等候直到抗體效價降低，再開始進行 ITI 的患者 (預後較差的一群)。結合這 2 種類型的抗體患者，有可能得出錯誤的結論 – 等候直到抗體效價降到 <10 BU 再開始進行 ITI。

越來越多中心現在會盡快開始進行 ITI，而不要等候抗體效價降低，數份報告顯示此方法的結果非常良好 [36]。

成功的 ITI 定義為，沒有殘留的抗體 (陰性的 Bethesda 效價，通常定義為 Bethesda 效價 <0.6 BU)，且回復到正常的凝血因子藥物動力學 (亦即凝血因子施用至患者時，正常分佈和代謝)。定義 ITI 失敗的難度較大。一般而言，會用一段特定時間 (2-3 年) 後未能達到 ITI 成功，做為失敗的定義，不過一些研究也使用特定時間內，抗體效價無法降到特定數量這項定義。

ITI 雖然很費時且昂貴，但對 60-80% 進行此療法的患者有效，且因此被視為重度血友病患者出現高效價抗體時的標準照護。對於輕度 / 中度血友病患者，ITI 的成功似乎較不明顯。由於費用高昂且需要取用大量凝血因子濃縮製劑，在資源大幅受限的國家，不一定能夠進行 ITI。成功的 ITI 有幾項優點：可用凝血因子產品進行常規治療，包括常規預防治療，提高生活品質，且雖然短期費用很高，可降低未來照護的費用。大部分的 ITI 經驗源自針對兒童進行的研究。這一點通常可接受，因為 HTI 長期持續的成人，ITI 失敗風險高很多，不過有一些成人 ITI 成功的案例報告。成人的費用當然也遠高於兒童，因為成人體重較重而需要較高的劑量。

Emicizumab 推出後，可透過每週一次皮下注射或甚至更低頻率，用於出現 FVIII 抗體的 A 型血友病患者，讓個別患者根除抗體的需求不再那麼迫切。不過出現抗體的患者使用 emicizumab 治療期間，如果發生出血或進行手術，仍然可能需要使用繞徑藥物作為需求性治療。用於治療出血或處置手術的繞徑藥物，相較於未出現抗體且使用 FVIII 濃縮製劑的患者 (不論是否使用 emicizumab)，通常較不便利且 (在使

用 emicizumab 的情況下) 安全性較低。不過，如果出現抗體的患者能夠成功耐受化，即使持續使用 emicizumab 進行長期預防治療，仍可能直接使用 FVIII 補充療法治療出血或用於手術。對於未出現抗體而使用 emicizumab 的患者，至今發現使用 FVIII 治療出血或進行手術十分安全有效。

因此整體而言，目前在患者出現抗體時進行 ITI 的建議，仍獲得強烈支持。不過對於初始 ITI 失敗的患者，隨著 emicizumab 推出，嘗試再次 ITI 治療的支持程度可能會減弱。

還有，emicizumab 這類非凝血因子治療是否會影響 ITI 療法，仍需要研究調查。費用較低且負擔較小的低劑量 ITI 療法，已證實相較於高劑量 ITI 療法，需要更長時間才能達到耐受，且伴隨更多出血。透過 fitusiran 和 emicizumab 這些非凝血因子療法，患者 / 臨床醫師也許可以選擇併用低劑量 ITI 療法和非凝血因子療法；後者的目的是減少出血，而低劑量 ITI 的目的是單純用於根除抗體。這些新型治療對 ITI 帶來的後果，仍然有待判定。

FIX 抗體

B 型血友病患者出現抗體的情況較少見，因此大部分臨床醫師處置這類患者的經驗較少。FIX 抗體主要為 IgG4 同型抗體，不過一些是 IgG2 同型抗體。大部分 FIX 抗體出現在 F9 基因大段或完全缺失的患者身上，其發生通常伴隨對於施用 FIX 的重度過敏反應，包括急性過敏。由於對於 FIX 的急性過敏反應可能很早發生，建議在有能力處置急性過敏的診所或醫院環境中，進行最初 10 次 FIX 用藥 (帶有非無效突變的患者) 至 20 次 FIX 用藥 (帶有無效突變的患者)。

可能增加對於 FIX 之急性過敏反應風險的因子，包括西語裔、其他過敏的個人或家族病史、和 F9 基因完全無效突變 (包括缺失和無意義) 造成的重度 B 型血友病 (FIX <1%)。目前尚不清楚，為什麼 FIX 缺乏會比 FVIII 缺乏更容易出現急性過敏反應。可能是 FIX 的**血管外分佈**更容易引發這類反應。此外，FIX 的治療劑量包含之蛋白含量高於 FVIII 的治療劑量；這也可能促使 FIX 濃縮製劑的急性過敏風險增加。

雖然 ITI 是出現 HTI 的 A 型血友病患者之較佳處置方式，但出現 HTI 的 B 型血友病患者決定嘗試 ITI 時，必須考量相對較高的重度併發

症風險 (包括停止 ITI 後不一定可恢復的腎病症候群和急性過敏) 和較低的整體成功率 (估計為 30%)。已證實併用含 rituximab、dexamethasone 或 mycophenolate mofetil (MMF) 的高度免疫抑制療法和 ITI，根除 FIX HTI 的結果優於單獨使用 ITI。由於非常罕見，對於 B 型血友病之成功 ITI 的預測因子所知不多。

雖然模擬 FVIII 的 emicizumab 無法用於出現抗體的 B 型血友病患者，但 fitusiran 和抗 TFPI 等其他非凝血因子治療可以。需要針對這群罕見的患者進行更多研究。

抗體處置的未來展望

目前在持續投入研究如何以最佳方式預防抗體，且對於出現抗體的患者，如何以最佳方式根除這些抗體。我們預期接下來幾個月至幾年內，這些都會大幅演進。

藥廠目前在努力研發新型藥物，以治療和預防出現抗體患者的出血。數間公司目前在努力透過聚乙二醇化技術或融合 rFVIIa 到白蛋白，延長 rFVIIa 的半衰期。半衰期延長的 rFVIIa 有可能顯著降低治療和預防出血的負擔。

如前文所述，一些 FVIII 替代物已經上市 (例如 emicizumab) 或目前在進行不同階段的研發。由於這些新型藥物的研發迅速演進，建議讀者參閱最新文獻以瞭解其最新狀況。

詞彙表

白蛋白 (albumin)：人類血漿中的一種蛋白質，用來做為第八凝血因子和第九凝血因子製劑的穩定劑，包括重組凝血因子濃縮製劑。一些新型濃縮製劑現在使用蔗糖取代白蛋白做為穩定劑。

異體抗體 (allo-antibody)：免疫系統對於接觸人體自身以外抗原產生反應而製造的抗體，例如輸注凝血因子濃縮製劑補充治療導致的抗體。血友病患者對於第八和第九凝血因子產生的異體抗體，稱為抗體。

抗體 (antibody)：身體免疫系統製造的蛋白質，用於對抗其認為外來物的物質。

自體抗體 (auto-antibody)：免疫系統針對個體本身抗原產生的抗體，和針對非源自個體本身抗原的異體抗體不同。例如後天性 A 型血友病是在患者對自己的第八凝血因子產生抗體時發生。

免疫記憶反應 (anamnesis)：接觸凝血因子後，抗體效價快速升高。

急性過敏 (anaphylaxis)：一種重度過敏反應，通常會導致無法呼吸。

抗纖維溶解藥物治療 (antifibrinolytic therapy)：可協助阻止血塊正常分解的藥物，可協助加速從出血復原，也稱為纖維溶解抑制劑。

B 區域剔除的 rFVIII (B-domain deleted rFVIII)：一種移除其 B 區域的重組第八凝血因子濃縮製劑，這個缺失可增加產品的製造產量，但不會影響重組凝血因子的體外或體內功能。

Bethesda 分析法 (Bethesda assay)：一項實驗室檢測，用於偵測患者血漿中是否出現 FVIII 或 FIX 抗體。

Bethesda 單位 (Bethesda Unit, BU)：血中抗體濃度的測量值，定義為在指定的靜置反應期間，中和 1 個單位凝血因子的 50% 之抗體含量。

緩衝液 (buffer)：實驗室檢測中使用的一種化學劑，與其他化合物混合時，用來維持溶液的酸鹼度 (pH)。用來偵測和量化抗體的原版 Bethesda 分析，在對照檢體中使用緩衝的混合正常血漿，以修正靜置反應期間的凝血因子變質，並改善 FVIII/FIX 穩定性及分析特異性；Bethesda 分析的 Nijmegen 修改版透過添加 0.1M 咪唑，將檢測和對照稀釋液緩衝到 pH 7.4，和使用免疫去除的 FVIII/FIX 缺乏對照血漿，進一步標準化檢測並增進分析可靠性。

繞徑藥物 (bypassing agent)：一種特殊的凝血因子，用於對平常凝血因子產生抗體 (抗體) 的患者，以克服凝血系統中的阻斷或停止。

凝血因子 (clotting factor)：血漿中共同運作形成血塊，以協助止血的任何因子。缺乏或沒有第八凝血因子 (FVIII) 的凝血活性，會導致 A 型血友病，而缺乏或沒有第九凝血因子 (FIX) 的凝血活性，會導致 B 型血友病。

消耗性凝血病變 (consumptive coagulopathy)：全身形成血塊，堵住小血管的病症，也稱為瀰漫性血管內凝血。

去氨加壓素 (desmopressin (DDAVP))：一種合成化合物，可提高血中的第八凝血因子濃度，但並非血液製品。可用於治療輕度和某些情況下的中度 A 型血友病，和某些類型的 von Willebrand 疾病。此化合物採用靜脈注射、皮下

注射或鼻腔內噴霧施用。

dexamethasone：一種強效合成皮質醇類似物，具有類似的生物性作用，用來做為抗發炎藥物。

ELISA：酵素結合免疫吸附分析，以免疫方法偵測和定量抗體。

emicizumab：一種重組人化雙特異性單株抗體，銜接活化的 FIX 和 FX，以模擬 A 型血友病患者缺少的 FVIII 功能。

抗原決定位 (epitope)：在複雜抗原性分子上，最簡單形式的抗原決定位置，可與抗體或 T 細胞受體結合，抗體辨識蛋白質的最小部分。

用藥日 (exposure day, ED)：用藥日是血友病患者輸注凝血因子濃縮製劑以治療或預防出血的日子，ED 天數只包含輸注凝血因子的日子。

半衰期延長 (extended half-life, EHL) 的凝血因子：新一代的重組凝血因子濃縮製劑，意圖依據聚乙二醇化、融合技術及胺基酸序列修飾等策略延長半衰期。

血管外分佈 (extravascular distribution)：藥物或蛋白質由循環系統帶往全身的過程中，從血流進入身體組織和器官，從血管內空間 (例如血管) 進入血管外空間 (例如身體組織) 的過程。

凝血因子濃縮製劑 (factor concentrate)：一種血友病治療，透過注射進入靜脈取代缺失的 FVIII 或 FIX。凝血因子濃縮製劑可從人類血漿，或透過重組技術製造。會經過純化及處理，以摧毀任何可能的病毒或疾病，然後冷凍乾燥成粉末並存放在無菌藥瓶內。輸注前，會將無菌水加入凝血蛋白進行配製。

凝血因子回復率 (factor recovery)：輸注的凝血因子濃縮製劑，實際由身體用於阻止出血的含量。

fitusiran：一種試驗性分子，用於治療不論是否出現抗體的 A 型或 B 型血友病患者，作用於抗凝血酶以改善凝血平衡，並促進產生足夠的凝血酶，以恢復止血並預防出血。

糖化 (glycosylation)：透過增加糖分子到一個物質 (通常是蛋白質) 的一種生化修飾。

半衰期 (half-life)：輸注的凝血因子失去一半效力的時間。傳統 FVIII 的半衰期為 8 至 12 小時；傳統 FIX 的半衰期為 18 至 24 小時。EHL FVIII 的半衰期比傳統 FVIII 長約 1.5 倍，而 EHL FIX 比傳統 FIX 長約 3-5 倍。

單倍型 (haplotype)：位於單一染色體上的一組遺傳決定因子。

過去記錄的高峰抗體效價 (historical peak inhibitor titre)：病患開始免疫耐受誘導療法之前，曾記錄到的最高抗體效價。

咪唑 (imidazole)：實驗室檢測中使用的一種化學劑，與其他化合物混合時，用來維持溶液的酸鹼度 (pH)。在抗體檢測中，咪唑用來做為緩衝劑以修正靜置反應期的凝血因子變質，並改善 FVIII/FIX 穩定性和分析可靠性及特異性；Bethesda 分析的 Nijmegen 修改版要求檢測和對照稀釋液，都需要加入 0.1M 的咪唑以緩衝到 pH 7.4。

免疫去除 (immune depletion)：從混合液中去除目標分子的一種方法。

免疫耐受誘導 (immune tolerance induction, ITI)：每週輸注 3-7 次高劑量缺失的凝血因子濃縮製劑，持續非常長的時間 – 幾個月或幾年。治療目標是為了讓身體防禦系統習慣外來的凝血因子，並停止製造對抗這些因子的抗體，讓正常的劑量能夠有效阻止出血。

免疫原性 (immunogenicity)：抗原等特定物質引發免疫反應的能力。

免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig)：負責免疫功能的血液成分 (防護身體免於感染，或在身體免疫機轉調節中扮演重要角色)，這個成分可在分離過程中分離出來。

免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG)：體內 5 類結構相關抗體中，含量最多的一種。有 4 個亞群的 IgG (IgG1、IgG2、IgG3、IgG4) 抗體分子。IgG 由四個勝肽鏈組成：兩個重鏈 γ 和兩個輕鏈，每個 IgG 有兩個抗原結合部位。

免疫抑制 (immunosuppression)：防止或干擾免疫反應出現。

發生率 (incidence)：在一段期間內，一個族群中發生的新疾病案例數。

抗體 (inhibitors)：免疫系統針對輸注的第八凝血因子或第九凝血因子產生的抗體，會攻擊和摧毀凝血因子濃縮製劑中的 FVIII 或 FIX 蛋白，讓治療無效。

體內 (in vivo)：在活體內發生的過程，這與在活體外發生的體外 (ex vivo) 程序相反。

局部止血措施 (local hemostatic measures)：在局部施用以控制出血的措施，例如用於牙科手術或術後出血。

心肌梗塞 (myocardial infarction)：心臟病發作。

黴酚酸酯 (mycophenolate mofetil, MMF)：一種免疫抑制藥物，與其他藥物併用以抑制身體的免疫系統，例如協助身體接受器官移植；對於血友病，MMF 會用於免疫耐受誘導療法，協助根除對抗凝血因子濃縮製劑的抗體。

腎病症候群 (nephrotic syndrome)：腎臟損傷導致蛋白質流失進入尿液，造成瀰漫性腫脹 (水腫) 的病症。

無效突變 (null mutation)：基因中導致不會產生蛋白質 (例如，凝血因子) 的突變。

藥物動力學 (pharmacokinetics)：藥物在體內一段時間內的作用，包括吸收、分佈、組織內定位、生物轉換、排除。

源自血漿的凝血因子濃縮製劑 (plasma-derived factor concentrate)：從人類血漿分離出來的凝血因子濃縮製劑。源自血漿的濃縮製劑包括第一凝血因子 (纖維蛋白原)、第八凝血因子、第九凝血因子、von Willebrand 因子、第十一凝血因子和第十三凝血因子，或者第二、第七、第九和第十凝血因子的混合物 (這些稱為凝血酶原複合物濃縮劑)。

血漿分離術 (plasmapheresis)：透過抽血、分離為血漿和細胞、去除血漿 (裡面包含抗體) 並將細胞輸注回到血流內，以從身體去除血漿的一種方法。

混合正常血漿 (pooled normal plasma, PNP)：來自一些正常健康捐血者的血漿混合在一起，以取得足夠濃度的凝血因子和其他血液成分用於分離。製造源自血漿的藥物時，混合的血漿會先進行嚴格的病毒檢測和病毒去活化，再分離成其組成部分，例如凝血因子、白蛋白和免疫球蛋白。

豬 FVIII (porcine FVIII)：從豬隻血液製造的 FVIII 濃縮製劑，主要用於治療出現第八凝血因子抗體的患者。豬 rFVIII 是一種重組 B 區域剔除形式的 FVIII，通常用於具有抗體的患者時，不會像人類 FVIII 那麼快去活化或摧毀。在某些國家用於治療後天性 A 型血友病，也許可用於出現 LTI 的 A 型血友病患者。

盛行率 (prevalence)：在一個特定時間點，一個指定族群中的疾病病例數。

先前曾接受治療患者 (previously treated patients, PTP)：接受過至少 150 次凝血因子治療的血友病患者；有時候定義為接受過至少 50 次凝血因子治療的患者。

先前未曾接受治療患者 (previously untreated patients, PUP)：尚未接受過 50 次凝血因子治療，且因此較容易出現抗體的血友病患者。

預後因子 (prognostic factors)：定義疾病自然病史的特性，包括可判斷特定治療介入是否會導致較佳結果的預測因子。

重組凝血因子濃縮製劑 (recombinant factor concentrate)：一種凝血因子濃縮製劑，在實驗室內以重組（基因）技術製造，而非源自人類血液。重組蛋白質是特定種類的人類血漿蛋白質複製品。

rituximab：一種作用於（B 淋巴球上）B 細胞抗原 CD20 的嵌合單株抗體，可快速誘發去除體內的正常 B 淋巴球。Rituximab 主要研發用於治療 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤，研究證實對一些自體抗體媒介疾病有效。

硫酸化 (sulfation)：透過增加含硫分子到一個物質（通常是蛋白質）的一種生化修飾。

凝血酶生成試驗 (thrombin generation assay, TGA)：偵測患者產生之凝血酶濃度的一項檢測，決定凝血酶生成速率，有助於指示患者具有凝血或出血風險。

血栓彈力圖 (thromboelastography, TEG)：透過測量凝血過程中血栓（血塊）的彈性變化，檢測凝血效率的一種方法，主要在手術和麻醉中使用。

血栓 (thrombosis)：血管（動脈或靜脈）內形成血塊。

血栓性微血管病變 (thrombotic microangiopathy, TMA)：由於內皮損傷，導致微血管和小動脈內出現血栓（形成血塊）的一種病變。

滴定 (titration)：決定溶液內組成成分含量的一種實驗室方法，做法為測量完成反應所需的已知濃度試劑量。對於血友病，Bethesda 分析使用滴定決定患者檢體中的抗體含量，稱為抗體效價。

耐受化 (tolerization)：患者的 FVIII 或 FIX 抗體消失，且後續使用 FVIII 或 FIX 治療不會再度出現時，則表示患者已「耐受化」。

簡稱及縮寫

aPCC	活化凝血酶複合濃縮製劑 (activated prothrombin complex concentrates)
BU	Bethesda 單位 (Bethesda Unit)
BHK	幼倉鼠腎細胞株 (baby hamster kidney cell line)
CDC	美國疾病管制中心 (Centers for Disease Control (United States))
CHMP	歐洲藥品管理局人體用藥委員會 (Committee for Medicinal Products for Human Use (European Medicines Agency))
CHO	中國倉鼠卵巢細胞株 (Chinese hamster ovary cell line)
DDAVP	去氨加壓素 (desmopressin)
ED	用藥日 (exposure day)
ELISA	酵素結合免疫吸附分析 (enzyme-linked immunosorbent assay)
EMA	歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency)
EHL	半衰期延長 (extended half-life)
Fc	片段可結晶化 (fragment crystallizable)
FDA	美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration (United States))
FEIBA®	第八凝血因子抗體繞徑活性 (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity)
FII, FIIa	第二凝血因子、活化的第二凝血因子 (factor II, activated factor II)
FVII, FVIIa	第七凝血因子、活化的第七凝血因子 (factor VII, activated FVII)
FVIII	第八凝血因子 (factor VIII)
FIX, FIXa	第九凝血因子、活化的第九凝血因子 (factor IX, activated factor IX)
FX, FXa	第十凝血因子、活化的第十凝血因子 (factor X, activated factor X)
HTI	高效價抗體 (high-titre inhibitor)
IgE	免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E)
IgG	免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4))
ITI	免疫耐受誘導 (療法) (Immune tolerance induction (therapy))

IU	國際單位 (international unit)
ISTH	國際血栓與止血學會 (International Society on Thrombosis and Haemostasis)
LTI	低效價抗體 (low-titre inhibitor)
MMF	黴酚酸酯 (mycophenolate mofetil)
PEG	聚乙二醇 (polyethylene glycol)
PNP	混合正常血漿 (pooled normal plasma)
PTP	先前曾接受治療患者 (previously treated patient)
PUP	先前未曾接受治療患者 (previously untreated patient)
PWH	血友病患者 (people with hemophilia)
rFVIIa	重組活化第七凝血因子 (recombinant activated factor VII)
rFVIII	重組第八凝血因子 (recombinant factor VIII)
RODIN	出現抗體之決定因子研究 (Research of Determinants of Inhibitor Development)
SIPPET	接觸血漿製品的學步期幼兒抗體調查 (Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers)
TEG	血栓彈力圖 (thromboelastography)
TFPI	組織因子路徑抑制物 (tissue factor pathway inhibitor)
TGA	凝血酶生成試驗 (thrombin generation assay)
TMA	血栓性微血管病變 (thrombotic microangiopathy)
UDC	美國疾病管制中心通用資料收集 (Universal Data Collection (U.S. Centers for Disease Control))
VWD	溫韋伯氏症 (von Willebrand disease)
VWF	溫韋伯氏因子 (von Willebrand factor)
WFH	世界血友病聯盟 (World Federation of Hemophilia)

References

- Giangrande P. Acquired hemophilia. WFH Treatment of Hemophilia Series, No. 38. World Federation of Hemophilia, 2012. Available at: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1186.pdf> (accessed August 21, 2018).
- O'Mahony B. Guide to National Tenders for the Purchase of Clotting Factor Concentrate 2nd edition. World Federation of Hemophilia, 2015. Available at: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1294.pdf> (accessed August 21, 2018).
- Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: Communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2014; 12(11):1935-9.
- Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, Astermark J, Brons PP, Castaman G et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood* 2013; 122(11):1954-62.
- Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thrombosis and Haemostasis*, 2015; 113(5):968-75.
- Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *New England Journal of Medicine*, 2013; 368(3):231-9.
- Eckhardt CL, Mauser-Bunschoten EP, Peters M, Leebeek FW, van der Meer FJ, Fijnvandraat K. Inhibitor incidence after intensive FVIII replacement for surgery in mild and moderate haemophilia A: A prospective national study in the Netherlands. *British Journal of Haematology*, 2012; 157(6):747-52.
- Mancuso ME, Fischer K, Santagostino E, Oldenburg J, Platokouki H, Konigs C et al. Risk factors for the progression from low to high titres in 260 children with severe haemophilia A and newly developed inhibitors. *Thrombosis and Haemostasis*, 2017; 117(12):2274-82.
- Oldenburg J, El-Maarri O, Schwaab R. Inhibitor development in correlation to factor VIII genotypes. *Haemophilia* 2002; 8 Suppl 2:23-9.
- Astermark J, Oldenburg J, Escobar M, White GC, 2nd, Berntorp E. The Malmo International Brother Study (MIBS). Genetic defects and inhibitor development in siblings with severe hemophilia A. *Haematologica*, 2005; 90(7):924-31.
- Miller CH, Benson J, Ellingsen D, Driggers J, Payne A, Kelly FM, Soucie JM, Hooper WC. F8 and F9 mutations in US haemophilia patients: Correlation with history of inhibitor and race/ethnicity. *Haemophilia*, 2012; 18(3):375-82.
- Astermark J, Oldenburg J, Carlson J, Pavlova A, Kavakli K, Berntorp E, Lefvert AK. Polymorphisms in the TNFA gene and the risk of inhibitor development in patients with hemophilia A. *Blood* 2006; 108(12):3739-45.
- Astermark J, Oldenburg J, Pavlova A, Berntorp E, Lefvert AK. Polymorphisms in the IL10 but not in the IL1beta and IL4 genes are associated with inhibitor development in patients with hemophilia A. *Blood*, 2006; 107(8):3167-72.
- Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, Berntorp E. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: The FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood*, 2007; 109(2):546-51.
- Schwarz J, Astermark J, Menius ED, Carrington M, Donfield SM, Gomperts ED et al. F8 haplotype and inhibitor risk: Results from the Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS) Combined Cohort. *Haemophilia*, 2013; 19(1):113-8.
- Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg HM. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: The CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109(11):4648-54.
- Lovgren KM, Sondergaard H, Skov S, Winberg B. Non-genetic risk factors in haemophilia A inhibitor management – the danger theory and the use of animal models. *Haemophilia* 2016; 22(5):657-66.
- Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *New England Journal of Medicine*, 2016; 374(21):2054-64.
- Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: The RODIN study. *Blood*, 2013; 121(20):4046-55.
- Platokouki H, Fischer K, Gouw SC, Rafowicz A, Carcao M, Kenet G, Liesner R, Kurnik K, Rivard GE, van den Berg HM. Vaccinations are not associated with inhibitor development in boys with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2018; 24(2):283-90.
- European Medicines Agency. PRAC confirms its previous conclusion on risk of inhibitor development with of factor VIII medicines. EMA/567277/2017 Edition. European Medicines Agency (EMA), pp. 1-2.

- 22 Matino D, Lillicrap D, Astermark J, Dolan G, Kessler C, Lambert T et al. Switching clotting factor concentrates: Considerations in estimating the risk of immunogenicity. *Haemophilia* 2014; 20(2):200-6.
- 23 Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, d'Oiron R, Goulet V, Guillet B et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood*, 2014; 124(23):3398-408.
- 24 Calvez T, Chambost H, d'Oiron R, Dalibard V, Demiguel V, Doncarli A et al. Analyses of the FranceCoag cohort support differences in immunogenicity among one plasma-derived and two recombinant factor VIII brands in boys with severe hemophilia A. *Haematologica*, 2018; 103(1):179-89.
- 25 Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, Hay CR. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011. *Blood* 2014; 124(23):3389-97.
- 26 Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, Bertrand M, Rothschild C, Lauroua P. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. French FEIBA Study Group. Factor Eight Bypassing Activity. *Thrombosis and Haemostasis* 1997; 77(6):1113-9.
- 27 Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *New England Journal of Medicine* 2017; 377(9):809-18.
- 28 Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2004; 2(10):1700-8.
- 29 Shima M. New hemophilia treatment employing a bispecific antibody to factors IXa and X. *Rinsho Ketsueki Japanese Journal of Clinical Hematology*, 2015; 56(6):623-31.
- 30 Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, Mant T, Creagh MD, Lissitchkov T et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *New England Journal of Medicine* 2017; 377(9):819-28.
- 31 Morfini M. Articular status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2008; 14 Suppl 6:20-2.
- 32 Walsh CE, Soucie JM, Miller CH. Impact of inhibitors on hemophilia A mortality in the United States. *American Journal of Hematology*, 2015; 90(5):400-5.
- 33 Hay CR, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: A randomized dose comparison. *Blood* 2012; 119(6):1335-44.
- 34 DiMichele DM. Immune tolerance in haemophilia: The long journey to the fork in the road. *British Journal of Haematology* 2012; 159(2):123-34.
- 35 Kroner BL. Comparison of the International Immune Tolerance Registry and the North American Immune Tolerance Registry. *Vox Sanguinis*, 1999; 77 Suppl 1:33-7.
- 36 Nakar C, Manco-Johnson MJ, Lail A, Donfield S, Maahs J, Chong Y, Blades T, Shapiro A. Prompt immune tolerance induction at inhibitor diagnosis regardless of titre may increase overall success in haemophilia A complicated by inhibitors: Experience of two U.S. centres. *Haemophilia* 2015; 21(3):365-73.

封面裡 空白

該出版物最初由世界血友病聯合會（WFH）以英文出版，並已獲得許可翻譯。

WFH 對原始英文版本的翻譯或內容的任何錯誤或更改不承擔任何責任。

© 世界血友病聯合會，2018

該出版物由三軍總醫院血友病防治及研究中心翻譯和社團法人中華民國血友病協會印刷。2021/4/1

世界血友病聯盟

1425 René Lévesque Boulevard West,
Suite 1010 Montréal, Québec H3G 1T7

CANADA

電話: (514) 875-7944

傳真: (514) 875-8916

電子郵箱: wfh@wfh.org

網址: www.wfh.org



WFH

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE
FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA