

## 第八章：凝血因子抑制物

Margaret V. Ragni, Erik Berntorp, Manuel Carcao, Carmen Escuriola Ettingshausen, Augustas Nedzinskas, Margaret C. Ozelo, Enrique D. Preza Hernández, Andrew Selvaggi, H. Marijke van den Berg, Glenn F. Pierce, Alok Srivastava

### 建议

#### 8.2 | 抑制物筛选

##### 建议 8.2.1

对于初诊为 A 型血友病患者，WFH 建议至少每 6-12 个月定期筛选抑制物，然后每年筛选一次。

- 备注：一般来说，对于复发性出血或在标准因子置换后的靶关节应考虑进行更频繁的筛选。
- 备注：这一建议更重视重度血友病患者的早期抑制物诊断，以及病情较轻的成年患者的晚期诊断，例如在大量接触凝血因子浓缩物后（如手术后）。
- 经常抽血的要求被认为与不受控制或危及生命的出血的潜在发病率有关。CB

##### 建议 8.2.2

对于连续 5 天以上接受凝血因子浓缩物的 A 型血友病患者，WFH 建议在最后一次输注后 4 周内进行抑制物筛选。CB

##### 建议 8.2.3

对于对足够的凝血因子替代治疗反应不良或无反应的 A 型血友病患者，或凝血因子恢复或半衰期低于预期的患者，WFH 建议进行抑制物筛选。CB

##### 建议 8.2.4

对于接受手术的 A 型血友病患者，WFH 建议术前筛选抑制物，以确定是否存在抑制物，如果存在，可能需要非含 FVIII 的治疗。CB

##### 建议 8.2.5

对于初诊为 B 型血友病患者，WFH 建议至少每 6-12 个月定期筛选抑制物，然后每年筛选一次。

- 备注：一般来说，对于复发性出血或在充分因子替代治疗后的靶关节，也应该考虑更频繁的抑制物筛选。
- 备注：由于在 B 型血友病中抑制物的发生率比在 A 型血友病中低得多，因此经验和证据有限。
- 备注：该建议更重视早期抑制物诊断，以避免不受控制的出血和出血并发症。经常抽血的要求被认为与不受控制或危及生命的出血的潜在发病率有关。CB

##### 建议 8.2.6

对于连续 5 天以上使用凝血因子浓缩物治疗的 B 型血友病患者，WFH 建议在最后一次输注后 4 周内进行抑制物筛选。CB

##### 建议 8.2.7

对于对足够的凝血因子替代治疗无反应的 B 型血友病患者，或凝血因子恢复或半衰期低于预期的患者，WFH 建议进行抑制物筛选。CB

##### 建议 8.2.8

对于对 FIX 治疗产生过敏反应（包括过敏反应或肾病综合征）的 B 型血友病患者，WFH 建议进行抑制物筛选，以确定是否存在抑制物。CB

##### 建议 8.2.9

对于接受大手术的严重 B 型血友病患者，WFH 建议术前进行抑制物筛选。CB

## 第八章：凝血因子抑制物

### 8.3 | A 型血友病和 FVIII 抑制物

#### 建议 8.3.1

对于出现急性出血的有 FVIII 抑制物的 A 型血友病患者，WFH 建议根据抑制物的反应高低进行治疗。<sup>CB</sup>

#### 建议 8.3.2

对于有急性出血的有抑制物的 A 型血友病患者，WFH 建议对低反应的抑制物使用 FVIII 浓缩物，对高反应的抑制物使用旁路制剂（重组因子 VIIa [rFVIIa] 或活化凝血酶原复合物浓缩物 [aPCC]）。

•备注：对于接受非因子预防治疗的患者（例如，emicizumab），WFH 倾向于选择 rFVIIa 而非 aPCC，因为 aPCC 与 emicizumab 联合使用时存在血栓性微血管病的风险。

•备注：对于接受 emicizumab 且接受 FVIII 浓缩物的患者，WFH 建议牛试剂显色 FVIII 分析（试剂盒试剂中的牛 FX）来测定血浆 FVIII:C 活性和抑制物滴度水平。

•备注：由于急性非 ST 段抬高型心肌梗死（非 STEMI）和肺栓塞的风险，有血栓形成风险因素（如既往静脉血栓栓塞、肥胖、吸烟、慢性感染、炎症）而接受 emicizumab 的患者在使用 rFVIIa 时需要注意。<sup>CB</sup>

#### 建议 8.3.3

对于有低反应抑制物并出现急性出血的 A 型血友病患者，WFH 建议使用含 FVIII 的产品，或者如果止血反应差，WFH 建议使用 rFVIIa 或 aPCC。对于接受 emicizumab 预防治疗而发生急性出血的患者，WFH 倾向于选择 rFVIIa 而非 aPCC，以避免血栓性微血管病的风险。

•备注：由于非 STEMI 和肺栓塞的风险，有血栓形成风险因素（如既往静脉血栓栓塞、肥胖、吸烟、慢性感染、炎症）而接受 emicizumab 的患者在使用 rFVIIa 时需要注意。

•备注：WFH 建议基于牛试剂的显色 FVIII 分析（试剂盒试剂中的牛 FX）来测定血浆 FVIII:C 活性和抑制物滴度水平。<sup>CB</sup>

#### 建议 8.3.4

对于有高反应 FVIII 抑制物、接受 emicizumab 治疗并出现急性出血的 A 型血友病患者，WFH 倾向于选择 rFVIIa 而非 aPCC，以避免血栓性微血管病的风险。

•备注：由于有动脉血栓栓塞的风险，例如急性非 STEMI 和肺栓塞，有血栓形成风险因素（如既往静脉血栓栓塞、肥胖、吸烟、慢性感染、炎症）而接受 emicizumab 的患者在使用 rFVIIa 时需要注意。

•备注：WFH 建议基于牛试剂的显色 FVIII 分析（试剂盒试剂中的牛 FX）来测定血浆 FVIII:C 活性和抑制物滴度水平。<sup>CB</sup>

#### 建议 8.3.5

对于接受 emicizumab 并且有抑制物的 A 型血友病患者，WFH 建议使用牛显色分析（试剂盒试剂中的牛 FX）来监测抑制物水平。<sup>CB</sup>

#### 建议 8.3.6

对于接受 emicizumab 并且有抑制物的 A 型血友病患者，WFH 建议密切监测血栓形成、不良反应和血栓性微血管病。

•备注：由于非 STEMI 和肺栓塞的风险，有血栓形成风险因素（如既往静脉血栓栓塞、肥胖、吸烟、慢性感染、炎症）而接受 emicizumab 的患者在使用 rFVIIa 时需要注意。<sup>CB</sup>

#### 建议 8.3.7

emicizumab 用于预防，而不是治疗急性出血且有抑制物的 A 型血友病患者，WFH 建议使用凝血因子替代疗法治疗急性出血。<sup>CB</sup>

#### 建议 8.3.8

对于急性出血的 A 型血友病患者和接受 emicizumab 抑制物的患者，WFH 建议低反应抑制物的患者使用包括 FVIII 在内的凝血因子替代疗法；对于使用高反应 FVIII 抑制物的患者，由于存在血栓性微血管病的风险，WFH 更倾向于使用 rFVIIa 而不是 aPCC。

## 第八章：凝血因子抑制物

•备注：由于非 STEMI 和肺栓塞的风险，有血栓形成风险因素（如既往静脉血栓栓塞、肥胖、吸烟、慢性感染、炎症）而接受 emicizumab 的患者在使用 rFVIIa 时需要注意。CB

### 建议 8.3.9

对于有抑制物、接受 emicizumab 治疗并出现急性出血的 A 型血友病患者，由于存在血栓性微血管病的风险，WFH 倾向于选择 rFVIIa 而非 aPCC。

•备注：WFH 建议遵循 emicizumab 的黑框警告，并在新证据出现时保持警惕。

•备注：由于非 STEMI 和肺栓塞的风险，有血栓形成风险因素（如既往静脉血栓栓塞、肥胖、吸烟、慢性感染、炎症）而接受 emicizumab 的患者在使用 rFVIIa 时需要注意。血栓风险可能持续最多 6 个月，期间可能维持 emicizumab 的血药水平。CB

### 建议 8.3.10

对于接受手术或侵入性手术并且有低反应性 FVIII 抑制物的 A 型血友病患者，由于 FVIII 的半衰期较短，WFH 建议使用比平时更高、更频繁的 FVIII 产品剂量。

•备注：WFH 也认可将调整剂量的 FVIII 持续输注作为一种方案。CB

### 建议 8.3.11

对于进行手术或侵入性手术和有高反应 FVIII 抑制物的 A 型血友病患者，WFH 建议根据临床医生的判断，使用旁路制剂治疗（rFVIIa 或 aPCC）。如果单药旁路失败，另一种治疗方法是连续旁路制剂治疗，即交替使用 rFVIIa 与 aPCC。WFH 还建议对血栓形成进行密切的临床监测。CB

### 建议 8.3.12

对于接受 emicizumab 并且进行了大手术或侵入性手术的有抑制物的 A 型血友病患者，WFH 建议低反应抑制物的患者使用含 FVIII 的产品。由于存在血栓性微血管病的风险，WFH 倾向于使用 rFVIIa 而不是 aPCC。由于数据不足，WFH 没有就具体剂量、频率或持续时间提出建议。

•备注：由于非 STEMI 和肺栓塞的风险，有血栓形成风险因素（如既往静脉血栓栓塞、肥胖、吸烟、慢性感染、炎症）而接受 emicizumab 的患者在使用 rFVIIa 时需要注意。CB

### 建议 8.3.13

对于进行小手术或侵入性手术和接受 emicizumab 的有抑制物的 A 型血友病患者，WFH 建议使用低剂量或不使用凝血因子替代治疗。

•备注：由于非 STEMI 和肺栓塞的风险，有血栓形成风险因素（如既往静脉血栓栓塞、肥胖、吸烟、慢性感染、炎症）而接受 emicizumab 的患者在使用 rFVIIa 时需要注意。CB

### 建议 8.3.14

对于接受 emicizumab 并且进行了大手术或侵入性手术的有抑制物的 A 型血友病患者，WFH 建议对血栓形成、消耗性凝血病或血栓性微血管病进行密切临床监测。CB

### 建议 8.3.15

对于使用旁路制剂治疗的有抑制物 A 型血友病患者，WFH 建议进行临床监测，并考虑进行实验室监测、凝血酶生成和其他凝血检测，但需要更多的数据才能建议使用后者。CB

### 建议 8.3.16

对于出现持续低反应抑制物的 A 型血友病患者，WFH 建议考虑免疫耐受诱导 (ITI)。CB

## 第八章：凝血因子抑制物

### 建议 8.3.17

对于免疫耐受诱导 (ITI) 失败或从未接受过 ITI 的有持续抑制物的 A 型血友病患者，WFH 建议采用 emicizumab 预防治疗，而不是旁路制剂预防治疗 (rFVIIa 或 aPCC)，因为 emicizumab 每周皮下注射，预防出血更有效，给药更简单。CB

### 建议 8.3.18

对于转用另一种类型或品牌的因子产品的 A 型血友病患者，WFH 没有选择特定类型治疗的偏好，因为目前的证据表明，转用产品不会增加抑制物发展的风险。

•备注：WFH 鼓励基于潜在优势的产品选择，如给药更简单、安全性、疗效和个人偏好。

•备注：WFH 支持根据产品的抑制物信息收集前瞻性数据，特别是在转用产品之前和之后。CB

### 建议 8.3.19

对于有抑制物的重度 A 型血友病患者，WFH 建议使用 emicizumab 而非旁路制剂预防治疗来减少出血发作，因为 emicizumab 似乎优于旁路预防治疗。CB

## 8.4 | B 型血友病和 FIX 抑制物

### 建议 8.4.1

对于对 FIX 治疗产生过敏反应的 B 型血友病患者，WFH 建议筛选 FIX 抑制物，因为过敏反应可能是抑制物发展的第一个体征。CB

### 建议 8.4.2

对于有抑制物家族史或抑制物发展风险因素的 B 型血友病患者，WFH 建议在能够处理严重过敏反应的诊所或医院环境中监测初次输注。CB

### 建议 8.4.3

对于对 FIX 治疗产生过敏反应的 B 型血友病患者，WFH 建议筛查肾病综合征，因为这在对 FIX 有过敏反应的 FIX 抑制物患者中更常见。CB

### 建议 8.4.4

对于对 FIX 治疗有过敏反应/过敏症的有抑制物的 B 型血友病患者，WFH 建议 rFVIIa 治疗急性出血，但反对使用 aPCC，因为它含有 FIX，可能导致或加重过敏反应。

•备注：对于对 FIX 治疗有过敏反应的有抑制物的 B 型血友病患者，WFH 指出，没有足够的证据建议通过静脉或皮下重复小剂量 FIX 进行脱敏治疗，并承认在某些情况下，这种方法可能会引起或加重过敏反应。如果使用 FIX 脱敏治疗，应在专家的密切监督下谨慎进行。CB

### 建议 8.4.5

对于对 FIX 治疗产生过敏反应的有抑制物 B 型血友病患者，WFH 建议使用 rFVIIa 而不是 aPCC 进行旁路治疗，因为 aPCC 含有 FIX，可能导致或加重过敏反应。CB

### 建议 8.4.6

对于出现急性出血的有抑制物的 B 型血友病患者，WFH 建议根据抑制物的反应高低和是否有过敏反应史进行治疗。CB

### 建议 8.4.7

对于有低反应 FIX 抑制物的 B 型血友病患者，WFH 建议，只要对 FIX 没有过敏反应，就可以使用含有 FIX 的产品来治疗急性出血。CB

### 建议 8.4.8

对于高反应 FIX 抑制物的血友病 B 患者，WFH 更倾向于使用 rFVIIa 而不是 aPCC 来治疗急性出血，因为 aPCC 含有 FIX，可能导致或加重过敏反应。CB

## 第八章：凝血因子抑制物

### 建议 8.4.9

对于使用旁路制剂治疗的有抑制物 B 型血友病患者，WFH 建议进行临床监测，并考虑进行实验室监测、凝血酶生成和其他凝血检测，但需要更多的数据才能建议使用后者。**CB**

### 建议 8.4.10

对于有抑制物的 B 型血友病患者，WFH 无法建议使用免疫耐受诱导治疗，因为在 B 型血友病中使用 ITI 的经验有限。

•备注：对于试图采用 ITI 的有抑制物的 B 型血友病患者患者，应遵循与 A 型血友病患者类似的高剂量因子替代方案，并强烈考虑使用免疫抑制疗法。值得注意的是，大剂量 ITI 可能会增加肾病综合征的风险。**CB**

### 建议 8.4.11

对于接受手术的低反应 FIX 抑制物 B 型血友病患者，WFH 对 FIX 产品类型没有偏好，但由于 FIX 的半衰期较短，建议更频繁给药。**CB**

### 建议 8.4.12

对于接受手术的有 FIX 抑制物的 B 型血友病患者，WFH 建议使用 rFVIIa 而不是 aPCC，因为 aPCC 含有 FIX，可能导致或加重过敏反应。**CB**

### 建议 8.4.13

对于对 FIX 有过敏反应，接受手术的有抑制物 B 型血友病患者，WFH 更倾向于选择 rFVIIa 而不是 aPCC，因为 aPCC 中含有 FIX，可能导致或加重过敏反应。**CB**

### 建议 8.4.14

对于接受手术或侵入性手术的有抑制物的 B 型血友病患者，WFH 建议密切监测血栓或消耗性凝血病。**CB**

### 建议 8.4.15

对于转用其他类型或品牌的因子产品的 B 型血友病患者，WFH 对特定类型治疗的选择没有偏好，因为目前的证据表明，转用产品不会增加抑制物发展的风险，但缺乏严格的对照试验。**CB**

CB：基于共识；aPCC，致活的前凝血酶元复合浓缩物；STEMI，ST 段抬高心肌梗死；ITI，免疫耐受诱导。

第 5 页，共 5 页