

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

抑制物

抑制物是针对外源性凝血因子 VIII (FVIII)或因子 IX (FIX) 的 IgG 同种异体抗体，可能中和输注 CFC 的功能



抑制物是血友病治疗中最严重的并发症之一



抑制物在 A 型血友病中比 B 型血友病中更常见



抑制物与更高的疾病负担相关：出血和并发症更严重，住院治疗更频繁和死亡率更高

抑制物的筛选和监测

抑制物通过 Bethesda 分析或改良 Nijmegen Bethesda 分析检测和测定。当 FVIII 的 Bethesda 滴度 >0.6 BU, FIX ≥ 0.3 BU 时，抑制物为阳性。检测对于尽早发现抑制物和确保采取适当的治疗非常重要。

抑制物的筛选和监测

- ✓ 在最初因子暴露后，每 6-12 个月一次，然后是每年一次
- ✓ 未能对充分的 CFC 替代治疗反应
- ✓ 强化 CFC 治疗后，如每日治疗，持续超过 5 天，及最后一次注射后 4 周内
- ✓ 大手术前和手术后对 CFC 治疗的反应不佳
- ✓ CFC 替代治疗临床反应差

根据观察到的滴度，有两种抑制物水平：

低反应抑制物

< 5.0 BU，典型瞬态

高反应抑制物

≥ 5.0 BU，典型瞬态

第八章 凝血因子抑制物

A 型血友病和 B 型血友病患者都可能出现抑制物但两者在管理和对治疗的反应方面存在差异。

急性出血的管理

治疗应基于血友病类型（A 或 B）、抑制物滴度（高或低）、对该产品的临床反应、目前的治疗、既往输注反应、出血的部位和性质，以及该国产品可得性。

管理有抑制物 PWH 的出血				
	A 型血友病		B 型血友病	
	低反应	高反应	低反应	高反应
制剂	FVIII	rFVIIa* 或 aPCC 或 FVIII	FIX	rFVIIa 或 aPCC
监测	FVIII 活动 (FVIII:C) 分析	凝血弹性描记法或凝血酶生成分析	FIX 活性 (FIX:C) 分析	凝血弹性描记法或凝血酶生成分析

aPCC, 活化凝血酶原复合物; FVIII, 因子 VIII; FVIII:C, FVIII 活动; rFVIIa, 重组活化因子 VIIa

*对于接受 emicizumab 预防的 A 型血友病和抑制物患者, 由于血栓形成微血管病的风险, rFVIIa 优于 aPCC

消除抑制物

A 型血友病

免疫耐受诱导 (ITI) 疗法根除抑制物在 70%-80% 的重度 A 型血友病患者中取得了成功, 经过 2-3 年的试验, ITI 被认为是失败的, 它没有根除抑制物。

B 型血友病

由于抑制物在 B 型血友病患者中的患病率较低, ITI 的证据有限, 因此不建议使用 ITI 治疗 B 型血友病。



- 所有有抑制物的血友病患者都应该接受 ITI 试验
- 检测到抑制物后, 无论滴度如何, 都应立即开始 ITI
- 最佳治疗方案尚不明确, 但是, 首选方案是 rFVIII 100 IU/kg/d

详细建议见治疗指南的第八章。