

我如何治疗血友病合并抑制物

杨仁池

中国医学科学院、北京协和医学院血液病医院(血液学研究所), 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 天津 300020

基金项目:“十三五”国家重点研发计划精准医学研究重点专项(2016YFC0901503)

通信作者:杨仁池, Email:rcyang65@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.10.001

How I treat hemophilia with inhibitors

Yang Renchi

Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Yang Renchi, Email:rcyang65@163.com

近年来,随着国产血浆源性凝血因子 VIII/IX (FVIII/FIX)产品和国外基因重组 FVIII/FIX产品的广泛使用,血友病合并抑制物患者有增多的趋势。为进一步提高我们对 FVIII/FIX 抑制物的认识,我们于 2018 年制订了 FVIII/FIX 抑制物诊断与治疗中国指南^[1]。限于篇幅,关于如何进行诱导免疫耐受(ITI),该指南没有完全展开,国内同道在 ITI 的剂量和时机选择等方面也有诸多疑惑。另外,当时由于 FIXa/FX 双特异性单克隆抗体(艾美赛珠单抗)尚未在国内上市,完全没有涉及。在本文中,笔者结合国外相关研究进展对治疗血友病合并抑制物的经验进行介绍,供同道参考。

血友病合并抑制物的处理包括两方面:控制出血和清除抑制物。

一、控制出血

这里所说的出血包括急性出血、ITI 治疗中或者失败后的出血以及艾美赛珠单抗治疗过程中的突破性出血。

1. 大剂量 FVIII/FIX:仅限低滴度抑制物(≤ 5 BU/ml)患者。此类患者如果不是高反应型抑制物(再次输注 FVIII/FIX 后,抑制物滴度 > 5 BU/ml),加大剂量的 FVIII/FIX 替代治疗仍然有效^[1-3]。如果因为免疫记忆以至抗体滴度升高,导致高反应型抑制物产生,则应该改为旁路制剂进行止血。

2. 旁路制剂:对于高滴度抑制物(> 5 BU/ml)的

患者或 ITI 治疗失败及 ITI 治疗中发生出血的患者,需立即采用“旁途径”的方式止血。可供选择的“旁途径”药物包括基因重组活化凝血因子 VII (rFVIIa)及活化凝血酶原复合物(aPCC)。建议采用 rFVIIa 90 μ g/kg 每 2~4 h 1 次静脉注射或 270 μ g/kg 单次给药^[1-5]。国外学者临床上也采用 aPCC 50~70 IU/kg 每 12~24 h 1 次,止血效果大致相同。对单一旁途径无效者,可采用 aPCC 与 rFVIIa 序贯疗法,即在 12 h 内 1 次 aPCC 与 1~2 次 rFVIIa 交替给药,每 3~6 h 1 次,给药剂量在单一旁途径给药基础上根据患者情况调整。两种药物联用时应严密监测,以防止发生血栓^[1]。

关于使用旁路制剂进行预防治疗,西班牙的指南建议如下:rFVIIa 90~120 μ g/kg 每周 3 次或 aPCC 85 IU/kg($\pm 15\%$)每周 3 次^[4]。必须指出的是这两种制剂都没有获得预防治疗的指征。

在没有上述药物时,建议使用四因子凝血酶原复合物(4F-PCC)50~100 IU \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹。

3. 艾美赛珠单抗:艾美赛珠单抗是一种双特异性的单克隆抗体,通过模拟 FVIIIa 的辅因子功能,可同时桥接 FIXa 和 FX,使 FX 在没有 FVIII 的情况下得以继续激活,重新恢复天然的凝血通路^[6]。目前该药物在国内已获得批准用于血友病 A 合并 FVIII 抑制物患者的常规预防治疗。

相比旁路制剂按需或预防治疗,艾美赛珠单抗

预防治疗在控制出血、恢复靶关节、提高血友病患者生活质量上都有显著改善。在用药上,前4周需要给予负荷剂量3 mg/kg每周1次,以快速达到目标血药浓度,第5周起给予维持剂量1.5 mg/kg每周1次^[3,6]。

安全性方面,需要注意在艾美赛珠单抗用药前24 h停止旁路制剂的使用。在预防治疗期间如发生突破性出血,应首选使用rFⅧa进行治疗,初始剂量应 $\leq 90 \mu\text{g}/\text{kg}$,重复给药时,治疗间隔应大于2 h。同时应尽量避免aPCC的使用,因研究中证实大剂量的aPCC在艾美赛珠单抗存在的情况下会导致过量的凝血酶产生,从而导致发生血栓或血栓性微血管病事件的风险增加^[3,6-7]。考虑到aPCC与PCC之间潜在类似的作用机制,也需要避免PCC类药物在艾美赛珠单抗预防期间的使用。对于低滴度抑制物的患者,也可采用FⅧ进行突破性出血的管理。

二、清除抑制物

清除抑制物有赖于血友病患者对外源性凝血因子产品形成免疫耐受。ITI的尝试始于1974年德国波恩,现已成为目前主要的清除血友病伴抑制物的治疗方案^[8]。由于进行ITI意味着患者必须接受频繁地静脉穿刺和大量使用凝血因子,无论是治疗费用还是患者的依从性都会影响到ITI的成功与否。随着艾美赛珠单抗的上市,关于ITI的临床实践必将发生根本性变化^[9]。在此,先就目前国际上的常规ITI进行阐述。

1. ITI治疗方案:目前血友病A合并抑制物常用的ITI方案主要有以下三种:Bonn方案(大剂量方案)、Van Creveld方案(低剂量方案)和Malmö方案(主要用于难治的患者)^[5,8]。2009年我们对于Malmö方案进行了改良(延长醋酸泼尼松和环磷酰胺的使用时间,没有使用静脉丙种球蛋白和免疫吸附),对一例成年血友病A合并抑制物的患者进行ITI获得成功^[10]。必须说明的是这三种方案都是在基因重组产品上市前提出的,当初都是用血浆源性凝血因子产品进行ITI。为了比较大剂量($200 \text{ IU}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)和低剂量($50 \text{ IU}/\text{kg}$ 每周3次)方案的优劣,国际ITI研究组进行了随机对照研究:该研究中90%(102/115)的患者使用rFⅧ产品进行ITI,有25.8%的患者未能获得免疫耐受。虽然由于在ITI成功前低剂量组出血更频繁而提前终止了该试验,但两组的ITI成功率没有显著差别,当然低剂量组获得成功所需时间更长^[11]。

一旦开始ITI,不宜随便中止,以免影响后续

ITI的疗效。开始ITI后,应每周检测1次抑制物滴度,如果抑制物滴度升高或者半年内抑制物滴度下降幅度小于20%,应逐步增加ITI剂量直至 $200 \text{ IU}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$;如果剂量已经达到 $200 \text{ IU}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,建议改为二线方案^[1,5,8]。

关于ITI的二线方案,目前国际上无共识。可考虑使用不同凝血因子产品或者使用人源CD20单抗以选择性清除B细胞从而达到免疫抑制作用,但是人源CD20单抗近期疗效和远期并发症还需要更多的临床治疗数据^[1,5,8]。

需要指出的是,由于血友病B伴抑制物发生率,目前尚无统一治疗方案,多采用类似血友病A合并抑制物的治疗方案,且无特定因子产品的推荐。血友病B伴抑制物患者ITI总体有效率为13%~31%,并且可能会出现肾病综合征(19%)、过敏反应(60%~63%)等不良事件,导致成功率进一步降低,甚至无法继续进行ITI治疗^[2,5,8]。治疗效果不佳者可选择联合应用免疫抑制剂(如利妥昔单抗)。我们对1例儿童血友病B合并抑制物患儿使用PCC 50 IU/kg每3天1次,半年未能成功,将PCC剂量增加至60 IU/kg每3天1次,3个月仍然未能成功,加用利妥昔单抗100 mg每周1次共4次,2个月获得成功^[12]。

2. ITI的疗效标准:目前国际上比较公认的ITI疗效标准如下^[1,5,8]:①完全耐受:抑制物持续阴性($< 0.6 \text{ BU}/\text{ml}$),且FⅧ回收率 $> 66\%$,FⅧ半衰期 $> 6 \text{ h}$ 。②部分耐受:抑制物滴度 $< 5 \text{ BU}/\text{ml}$,虽然FⅧ回收率 $\leq 66\%$ 和/或半衰期 $\leq 6 \text{ h}$,但是使用FⅧ治疗可阻止出血。③无效:不能达到完全或者部分耐受。一般来说,在3~6个月内抑制物滴度下降不足20%,或者经过3~5年的ITI后抑制物滴度仍 $> 5 \text{ BU}/\text{ml}$ 提示ITI无效。

3. ITI疗效的预测^[2,5,8]:目前认为有如下指标的患者ITI疗效可能较好:①开始ITI之前抑制物滴度 $< 10 \text{ BU}/\text{ml}$;②抑制物滴度历史峰值 $< 200 \text{ BU}/\text{ml}$;③ITI期间抑制物滴度峰值 $< 100 \text{ BU}/\text{ml}$;④从诊断到开始ITI的时间 < 5 年;⑤ITI开始后没有间断。

有如下指标的患者ITI疗效可能较差:①开始ITI之前抑制物滴度 $\geq 10 \text{ BU}/\text{ml}$;②抑制物滴度历史峰值 $\geq 200 \text{ BU}/\text{ml}$;③ITI期间抑制物滴度峰值 $> 100 \text{ BU}/\text{ml}$;④从诊断到开始ITI的时间 ≥ 5 年;⑤ITI开始后间断 > 2 周。

4. ITI的开始时间与制剂选择:国际上关于ITI的开始时间与制剂选择并没有共识,既往建议等待

患者的抑制物滴度降至 10 BU/ml 以下后再开始 ITI。近年来则建议如果条件允许,一旦确诊,无论抑制物滴度高低都要立即开始 ITI^[1,8]。至于制剂的选择,德国学者认为含有 VWF 的血浆源性 FVIII 比 rFVIII 的 ITI 成功率高,但文献荟萃分析的结果显示血浆源性 FVIII 和 rFVIII 的 ITI 成功率并无差别^[2]。

5. 非因子替代治疗时代如何进行 ITI:既往纠结于大剂量方案需要消耗大量凝血因子产品,低剂量获得 ITI 成功所需时间过长。随着艾美赛珠单抗的上市,国外学者建议可联合低剂量 ITI 和艾美赛珠单抗,这样既可大大减少凝血因子的用量,又避免了频繁发生出血的情况。对于低龄儿童血友病患者更是由于艾美赛珠单抗皮下注射可大大减少静脉穿刺的负担。可预期血友病 A 合并抑制物患者的 ITI 治疗策略将发生根本性变化。随着其他非因子替代治疗产品的问世,血友病 B 合并抑制物患者的 ITI 治疗策略亦将发生根本性变化。

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组,中国血友病协作组. 凝血因子 VIII/IX 抑制物诊断与治疗中国指南(2018 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(10): 793-799. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.10.001.
- [2] Ljung RCR. How I manage patients with inherited haemophilia A and B and factor inhibitors[J]. Br J Haematol, 2018, 180(4): 501-510. DOI: 10.1111/bjh.15053.
- [3] Young G. How I treat children with haemophilia and inhibitors [J]. Br J Haematol, 2019, 186(3): 400-408. DOI: 10.1111/bjh.15942.
- [4] López-Fernández MF, Altisent Roca C, Álvarez-Román MT, et al. Spanish Consensus Guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors [J]. Thromb Haemost, 2016, 115(5): 872-895. DOI: 10.1160/TH15-07-0568.
- [5] Ljung R, Auerswald G, Benson G, et al. Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients [J]. Eur J Haematol, 2019, 102(2): 111-122. DOI: 10.1111/ejh.13193.
- [6] Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Efficacy of Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors [J]. N Engl J Med, 2017, 377(9): 809-818. DOI: 10.1056/NEJMoa1703068.
- [7] Collins PW, Liesner R, Makris M, et al. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee [J]. Haemophilia, 2018, 24(3): 344-347. DOI: 10.1111/hae.13495.
- [8] Brackmann HH, White II GC, Berntorp E, et al. Immune tolerance induction: What have we learned over time? [J]. Haemophilia, 2018, Suppl 3: 3-14. DOI: 10.1111/hae.13445.
- [9] Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab [J]. Haemophilia, 2019, 25(4): 676-684. DOI: 10.1111/hae.13762.
- [10] 张磊, 薛峰, 刘晓帆, 等. 血友病 A 伴抑制物一例及其免疫耐受诱导治疗探讨 [J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(9): 577-580. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.09.001.
- [11] Hay CR, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison [J]. Blood, 2012, 119(6): 1335-1344. DOI: 10.1182/blood-2011-08-369132.
- [12] 薛峰, 刘葳, 陈云飞, 等. 凝血酶原复合物联合小剂量利妥昔单抗治疗血友病 B 伴抑制物 [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(9): 749-753. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.09.004.

(收稿日期:2019-08-21)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

关于提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通知

根据中华医学会杂志社的相关规定,当以人体为研究对象时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位、地区或国家)所制订的伦理学标准并提供该委员会的批准文件复印件,同时在正文中说明受试对象或其监护人是否知情同意。

本刊编辑部