



血友病預防治療

李志光教授

香港中文大學兒科學系

威爾斯親王醫院

血友病病因

- 先天性疾病
- 基因轉變：
 - 第八因子-甲型 (Haemophilia A)
 - 第九因子-乙型 (Haemophilia B)
- 不能製造足夠凝血因子，容易出血
 - 重型： $< 1\%$
 - 中型： $1-5\%$
 - 輕型： $5-40\%$

如何預防血友病患者出血

- 減少創傷， 生活方式改變
- 補充藥物提高病者血液內凝血因子水平
- 採用其他藥物改善凝血機制
- 基因治療

提高病者血液內凝血因數水平

- 預防性治療
- 定期給予凝血八或九因子，讓血液內長期有相當水平凝血因子

- 1 要多長時間給補充？
- 2 每次要給多少量？
- 3 什麼時候開始定期預防？
- 4 是否終身要預防？

要多長時間給補充？

- 八因子半衰期8-12小時，給每一單位（每公斤計）提升2%
- 九因子半衰期18-24小時，給每一單位（每公斤計）提升1%
- 輸進凝血八因子後，每8-12小時減少一半
 - 60% (0時)-> 30%(12時)-> 15% (24時)->7%(36時) ->3%(48時) -> ->
- 中型病人 (1-5%) 平常很少自發性出血
- 預防治療目標是常常能保持血液中八或九因子水平 >1%

預防治療方案

較常用兩種方案，有長期追蹤資料：

1. Malmö 方案：

每公斤體重： 25-40 IU/kg 一次

甲型： 每週三次

乙型： 每週兩次

例： 40公斤甲型病人， $25 \times 40\text{kg} = 1000\text{u}$ ，即四瓶 (250u 一瓶)

2. Utrecht 方案：

每公斤體重： 15-30 IU/kg 一次

甲型： 每週三次

乙型： 每週兩次

例： 40公斤甲型病人， $20 \times 40\text{kg} = 800\text{u}$ ，即三瓶 (250u 一瓶)

其他預防方案

- 小孩子每週打針2-3次比較困難，血管難找，不配合
- 初開始預防可試一週一次
- 家長開始學習打針，以便家中治療 (home therapy)
- 非常困難找血管但必需給預防治療：
 - 放置中央導管，皮下裝置 (portacath), 外置式導管 (Hickman catheter), (PICC)

Central venous catheter: Hickman Catheter





Subcutaneous
Implanted Central
Venous Catheter:
Porta-Cath

什麼時候開始定期預防？

一線預防 Primary prophylaxis	三歲前在沒有第二次大關節出血前，定期持續預防	Regular continuous treatment initiated in the absence of documented osteochondral joint disease, determined by physical examination and/or imaging studies, and started before the second clinically evident large joint bleed and age 3 years
二線預防 Secondary prophylaxis	在兩次或以上大關節出血，但還沒有出現關節病變前，定期持續預防	Regular continuous treatment started after 2 or more bleeds into large joints and before the onset of joint disease documented by physical examination and imaging studies
三線預防 Tertiary prophylaxis	在出現關節病後，定期持續預防治療	Regular continuous treatment started after the onset of joint disease documented by physical examination and plain radiographs of the affected joints

持續治療：一年至少45周接受預防治療
大關節 = 踝，膝，髖，肘，肩

手術或其他操作前預防性治療

- 在可預見有較高風險出血情況，預先給凝血因子治療
提高血因子濃度減低出血
- 上運動課或參與較激烈活動前
- 牙科檢查，脫牙...
- 打預防疫苗前
- 物理治療前
- 做手術

是否終身要預防？

- 一般在小孩階段，應持續預防避免出現關節病變
- 成年後有些研究顯示有部分病人可能不需要長期預防，或可減少預防次數
 - 成年人較容易控制生活模式，減少出血機會
 - 肌肉較發達能保護關節避免出血
- 每個人情況不同

採用何種因子治療

- 血漿提煉因子：
 - 凝血八因子，有些含vWF因子可用作治療von Willebrand Disease (類血友病)
 - 凝血九因子，純九因子，或包含其他因子 (II, VII, X)
- 基因重組凝血因子：常規療效
- 基因重組凝血因子：長效
- (冰鮮血漿 FFP, 冷沉澱血漿cryoprecipitate)

去氨加壓素 DDAVP

- **DDAVP** 通常用於尿崩症，但可提高八因子水平
- 對中輕度甲型血友病有幫助，可升高**3-6**倍
- 可避免使用血液製品藥物
- 但每個人反應不同，差異可以很大
- 噴鼻**DDAVP**反應較難預測
- 每個人應先試用**DDAVP**，查八因子升高反應，之後才確定是否適合使用。
- 使用方法：靜脈，皮下注射，（噴鼻）

凝血長效因子(Extended half-life EHL)

- 每周2-3次注射因數，對病人還是一個負擔
- 長效凝血因子可減少注射至每周1-2次，可提高藥物依從性
- 藥廠已研發新產品,改變凝血因子分子能將半衰期延長 (pegylation, glycopegylation, recombinant fusion to immunoglobulin (Ig) Fc, modification of the amino acid sequence to create sites for site-directed pegylation)
- 功效與原本產品相若

長效凝血八因子	藥廠	半衰期 (小時)	上市批准
Elocta (rFVIII-Fc)	Biogen/Sobi	19	是
Adynovi (BAX855)	Shire	14.3	是
N8-GP	Novo Nordisk	19	研發中
BAY94-9027	Bayer	18.7	研發中

長效凝血九因子	藥廠	半衰期 (小時)	上市批准
rFIX-Fc	Biogen/Sobi	82	是
rFIX-FP	CSL Behring	102	是
N9-GP (Nonacog beta)	Novo Nordisk	96	是

抗體 inhibitor

- 血友病人不能產生 8 或 9 因子，當注射 8/9 因數後，可能將這當成外來物質，產生抗體中和 8/9 因子作用
- 較常見於甲型重型患者，約百分之 20-30 患者出現抗體，中輕型約 5-10%
- 乙型較少，約 3%
- 重型患者出現抗體較早，一般三歲前。中輕型可以在 30 歲時出現抗體，尤其是在大量因數輸注後，如做手術
- 出現抗體後，高抗體患者對輸注的凝血 8/9 因子沒有反應，因此會容易出血，也難止血。

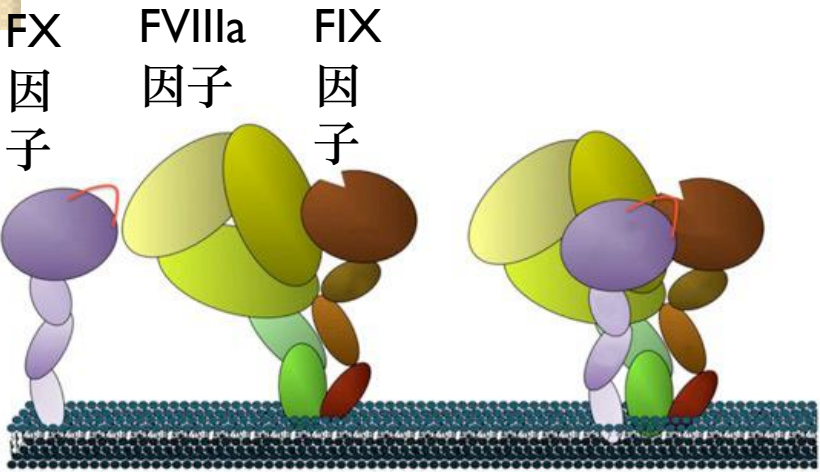
治療抗體方法

- 免疫療法：(ITI, Immune Tolerance Induction)
 - 長時間輸注8 / 9因子，希望令免疫系統適應，清除抗體。
 - ~80%能清除抗體。
- 出血時採用‘繞行’藥物 (By-passing agent)
 - 繞過正常止血通道但能誘發凝血機制
 - rFVIIa, 啟動基因重組7因數
 - aPCC 活化凝血酶原複物濃縮劑(activated Prothrombin Complex concentrates) FEIBA

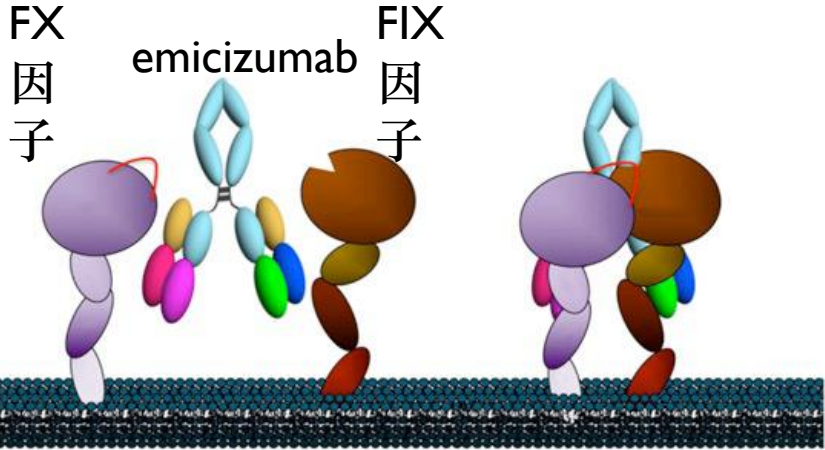
新凝血藥物

1. 新藥能將凝血第10跟9因數連起，不需8因子作為輔導因數，能誘導凝血通道。 Emicizumab
 1. 在有凝血八因子抗體病人研究，證實可大大減低出血，
 2. 對沒有抗體病人，也能有效預防出血
 3. 每週一次，或每四周一次，皮下注射。
2. 其他藥物，採用新機制刺激凝血系統
 - concizumab, 單克隆抗體， targeting tissue factor pathway inhibitor,
 - fitusiran, 小 RNA approach to reduce expression of antithrombin
 - 可用於甲型和乙型血友病，有抗體也可使用
 - 皮下注射

抗體治療原理



正常情況



抗體治療

基因治療： Gene therapy

- 凝血八或九因子是由肝細胞製造，
- 基因治療採用AAV病毒將缺乏凝血基因種入身體
- 乙型
 - 一期研究： 10例病人保持凝血(FIX:C) 1–6 iu/dl， 隨訪時間6年， 減少使用九因子90%
 - Spark Therapeutics/Pfizer， 採用Novel capsid， 10例病人平均達29 iu/dl
- 甲型：
 - BioMarin 採用AAV5病毒， 15 病例完成， 持續反應116–129 iu/dl 多於52周

結論

- 血友病預防治療
 - 可減低出血風險
 - 提高生活品質，過正常生活
 - 避免出現慢性併發症，如關節病
- 抗體處理
 - 應先使用免疫治療 (ITI)
 - 不能清除抗體，可用繞路藥物
 - 新藥物可以做預防用
- 基因治療，初步成效令人鼓舞