

PK 指导下血友病 A 患者个体化预防治疗

晏亚辉 谢燕燕 武文琦 杨俊 闫振宇

华北理工大学附属医院血液科

DOI:10.12238/bmtr.v3i4.4467

[摘要] 血友病作为常见的性联遗传性疾病广泛存在于世界的每个角落,其对病人的威胁在于反复关节肌肉出血致残及严重出血致死。血友病患者由于凝血因子缺乏需要终身进行因子替代治疗。现代血友病治疗理念已从按需替代治疗模式转变为预防治疗模式。预防治疗被公认为重型血友病患者的标准治疗方法,提倡在有条件的地方尽早开始预防治疗。其目的在于使病人有维持健康生活状态的机会,预防严重出血事件和骨关节病变的发生。但昂贵的治疗费用和频繁的静脉穿刺严重阻碍了其临床应用。近期研究发现,凝血因子在不同患者体内的药代动力学(PK)以及不同患者的出血类型存在明显差异,提出了个体化预防治疗的概念。PK指导的个体化预防治疗综合评估了血友病A患者的出血表型、凝血因子的PK、活动水平、依从性及治疗成本等,为患者制定了相对完善的个体化治疗方案,从而减少出血次数,提高生活质量。

[关键词] 血友病A; 预防治疗; 药物代谢动力学

中图分类号: R554+.1 **文献标识码:** A

Individualized prevention and treatment of hemophilia A patients under the guidance of pharmacokinetics

Yahui Yan Yanyan Xie Wenqi Wu Jun Yang Zhenyu Yan

Department of Hematology, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology

[abstract] Hemophilia, as a common sexual hereditary disease, widely exists in every corner of the world. Its threat to patients lies in repeated joint muscle bleeding resulting in disability and severe bleeding to death. Hemophilia patients need factor replacement therapy for life because of the lack of coagulation factors. The concept of modern hemophilia treatment has changed from on-demand alternative treatment to preventive treatment. Preventive treatment is recognized as the standard treatment for patients with severe hemophilia, and it is advocated to start preventive treatment as soon as possible. Its purpose is to make patients have the opportunity to maintain a healthy living state and prevent the occurrence of severe bleeding events and bone and joint diseases. However, the high cost of treatment and frequent venipuncture seriously hinder its clinical application. Recent studies have found that there are significant differences in the pharmacokinetics (PK) of coagulation factors in different patients and the types of bleeding in different patients, and the concept of individualized preventive treatment is put forward. The individualized preventive treatment guided by PK comprehensively evaluated the bleeding phenotype, competition of coagulation factors, activity level, compliance and treatment cost of hemophilia A patients, and formulated a relatively perfect individualized treatment plan for the patients. in order to reduce the number of bleeding and improve the quality of life.

[key words] hemophilia A; prophylaxis and treatment; pharmacokinetics

引言

血友病A(hemophilia A, HA)是一种由于凝血因子VIII(FVIII)合成缺陷所引起的X-伴性遗传性疾病,在男性中发病率大约为1/5000,女性血友病患者极其罕

见。血友病A是因子VIII基因缺陷,因子VIII蛋白水平下降和(或)异常结构蛋白可导致因子VIII的活性下降。在内源性凝血途径中,活化的因子VIII是形成X酶所必需的,血友病A患者因子VIII活性不同程度的降

低,导致凝血功能障碍,所以血友病A患者临床表现以出血为特征,包括软组织血肿和关节内出血,导致严重的破坏性血友病关节病,周期性关节内出血是该病的一个特征。若频繁出血未及时或恰

当的治疗可导致关节畸形或假瘤形成, 严重者发生颅内出血危及生命^[1]。

根据患者体内凝血因子FVIII活性水平, 将血友病A分轻型(>正常的5-40%)、中型(正常的1-5%)和重型(<正常的1%)。轻型血友病患者平时较少出血, 只有在外伤或手术后, 容易出现凝血时间延长; 重型患者即使在无创伤的情况下, 亦可反复的发生自发性出血; 中型患者出血的严重程度介于轻型和重型之间。

1 血友病的治疗及进展

血友病A患者的出血症状可以通过FVIII替代治疗得到控制。研究初期, 新鲜冰冻血浆和冷沉淀都含有FVIII, 曾认为是唯一用于治疗血友病的产品。血浆的缺点在于需要大量输注, 难以达到并维持一定的FVIII水平。自从20世纪60年代出现FVIII浓缩剂之后, 血友病患者出血的发病率和死亡率明显下降, 然而初期的替代治疗带来了肝炎病毒及HIV等严重的并发症。幸运的是, 1985年之后随时科技的进展, 成熟的单克隆抗体技术、病毒灭活技术及重组DNA等技术的运用可以制得安全有效的FVIII制品。

血友病A患者需要终身行FVIII的替代治疗, 依据治疗起始前是否伴有出血, 替代治疗可分为按需治疗和预防治疗。

1.1 按需治疗

即出血后输注FVIII, 防止出血进一步加重, 尽管输注安全有效的FVIII制品可以有效的挽救生命, 减少出血后的痛苦, 但是其缺点是不能预防出血所致关节病变的发生^[2]。

1.2 预防治疗

预防治疗主要是通过预防性输注FVIII, 使体内FVIII谷值>1%(1U/ml)从而减少威胁生命的出血和关节损伤。

1.2.1 预防治疗的提出及优势

血友病预防治疗模式于20世纪50年代由瑞典Nilsson医生团队提出, 她通过大量的病例发现中型血友病A患者关节出血率明显少于重型血友病A患者, Nilsson医生团队历经25年研究结果显示幼年较年长开始预防治疗效果更好, 另外无论何时开始预防治疗都明显优于按需治疗^[3]。

Fisher团队^[4]研究表明, 相较于按需治疗, 接受中剂量预防治疗的患者关节内出血率更小, 生活质量更高, 两组间凝血因子的使用量未见显著差异, 研究表明预防治疗疗效明显优于按需治疗。

1.2.2 预防治疗的定义及分类:

根据预防治疗方案的剂量, 预防治疗可分为: (1)高剂量预防治疗方案: 25-40IU/(kg·次), 3次/周; (2)中剂量预防方案: 15-25IU/(kg·次), 3次/周; (3)低剂量预防治疗方案: 5-15IU/(kg·次), 3次/周。根据预防治疗方案开展的时间, 预防治疗可分为: (1)初级预防: 根据开始的界定分为: ①根据年龄: 开始在2岁前或第1次关节出血前; ②根据首次关节出血: 开始于关节损害之前(一次关节出血后立即开始), 不考虑年龄。目的是为了保持关节正常状态进行的预防治疗。(2)次级预防: 一般在靶关节(连续3月内同一关节3次以上出血)形成后或在3次以上出血后或有明显的软组织损伤给与规律的或在活动前给与治疗。又可分为长期(在开始后持续进行)和短期预防治疗(为了达到某种治疗目的而进行的为期数月的预防治疗)。虽然效果不及初级预防治疗, 但效果仍比按需治疗优越。

1.2.3 预防治疗存在的问题

预防治疗是重型血友病儿童的推荐护理标准, 并且越来越多地被用于治疗成年患者。目前基于体重的标准剂量或根据出血模式调节的表型剂量的常规预防治疗相较按需治疗是有很多益处的^[5], 但不能保护所有重型血友病患者免受自发性或活动触发性出血引起的关节损害, 另外昂贵的治疗费用和频繁的静脉穿刺严重阻碍了其临床应用。

1.3 个体化预防治疗

研究表明FVIII在不同血友病A患者体内的药物代谢动力学以及出血表型存在显著差异^[6], 结合当前接受基于体重的标准剂量的常规预防治疗方案, 不同患者年关节出血率有显著差别, 个体化治疗的概念应运而生。

个性化医学是一种治疗策略, 其目的在于将治疗措施与特定的个体特征高

度匹配, 提高治疗效果。由于每位血友病A患者都有独特的病程特点, 因此个体化预防治疗相较于常规的预防治疗有独特的优势, 因其全面评估了患者间独特的有效信息, 不仅包括了表型出血模式, 而且对FVIII基线活性水平, 替代FVIII制品的药物代谢动力学特征, 日常体力活动水平, 外伤性出血风险评估, 关节病及其他合并症以及患者对治疗方案的依从性等特异性的指标进行了全面的评估。相较于常规预防治疗方案, 综合评估每位血友病A患者个体化特点制定的预防方案不仅可以改善治疗效果, 而且具有一定的成本效益。因此, 血友病相关诊治指南强调了个体化预防的重要性。

1.3.1 个体化预防治疗与出血表型

预防治疗被推荐为患有重型血友病A患者的最佳护理方法, 常规预防治疗, 输注FVIII能够减少关节和其他严重出血事件。根据瑞典的经验, 将预防治疗的目标FVIII谷值定为>1%(1U/ml), 并且被广泛接受。然而, 相关研究表明FVIII谷值1%并不是一个评估发生出血事件的阈值^[6]。一部分患者需要FVIII谷值超过3%才能保持无出血^[7]。相反, 还有一部分患者即使谷值低于1%也很少出现频繁的自发出血。由此说明, 每位患者都具有独特的出血表型, 仅仅将FVIII谷值定为>1%作为目标的预防治疗并不适用于所有患者, 因此预防治疗方案的个体化尤为重要, 不仅考虑到FVIII谷水平, 而且考虑到包括出血表型在内的导致出血的综合因素。

1.3.2 个体化预防治疗与凝血因子PK

虽然FVIII谷值1%并不是一个评估发生出血事件的阈值, 但治疗中保持足够的FVIII谷浓度水平, 并且将每周低于一定浓度水平的时间降至最低是预防治疗的成功关键。由于FVIII水平取决于个人对因子输注的药代动力学的反应情况, 而PK又主要取决于给药频率和因子VIII半衰期, 其次是体内恢复(IVR)和输注剂量。个体的PK参数受年龄、体重、血型、血管性血友病因子(vWF)和抑制物等因素的影响^[6, 8-13], 个体间PK参数差异显著。因此, 综合评估患者的个体化特征, 通过提供有关FVIII半衰期、IVR以及峰值和谷值的

定量数据, PK分析可以更精确地调整预防剂量和给药间隔, 从而更大程度地降低出血风险。

1.3.3 个体化预防治疗与活动水平

研究表明在血友病A患者中^[14], 剧烈活动与出血风险的增加存在明显的相关性, 并确定了剧烈活动引起出血的诱导期(即体力活动开始至出血之前的时间), 并确定了凝血因子水平和出血风险之间的关联。由于不同患者对活动水平的需求不同, 由活动所致的出血风险亦有显著的差异。因此, 需要个体化地通过对每个患者FVIII药代动力学的计算, 将体内FVIII水平提高到一定的水平, 从而减少由体力活动所致的出血风险。另外, 依据患者的生活方式, 通过基于凝血因子的PK将谷浓度的时间尽量调至在睡眠期间, 给生活带来便利, 亦有助于提高依从性。

1.3.4 个体化预防治疗与治疗依从性

血友病A患者对于治疗方案的依从性是另一个影响FVIII水平和出血风险的特异性因素。一项针对重度血友病A患者对常规预防治疗方案依从性的PK建模研究表明^[15], 相较于对预防治疗方案依从性好的患者, 依从性较差的患者每周处于FVIII血浆水平<1%的时间更长, 意味着出血风险也会增加。另一项研究进一步探讨了不同年龄段患者依从性差异的原因^[16], 儿童患者依从性较好, 青少年患者依从性较差, 其主要的原因是不理解预防治疗的益处, 而对于依从性较差的成年人而言, 其主要的原因是工作繁忙及健忘。因此对于不同年龄段、不同生活背景的患者, 需采取不同的措施提高依从性。综上所述, 结合每个患者的PK状况和依从性可用于优化预防方案, 并进一步降低出血的风险。

1.3.5 个体化预防治疗与治疗成本

尽管大量研究表明常规预防治疗是有效的, 但是目前按需治疗是当今大多数国家的主要治疗方式, 主要原因是常规预防治疗方案的成本较高。有关研究表明控制出血效果相近的前提下, 相较于常规预防治疗方案, 使用FVIII的药代动力学调整剂量的个体化预防可以使患者

的平均消耗量和治疗费用降低31%^[17], 证明了个体药代动力学在FVIII在血友病A个体化预防治疗中提高了成本效益的有效性。

综上所述, 常规预防治疗较按需治疗可有效减少出血率, 提高患者生活质量, 但其不能避免所有重型血友病患者出血风险, 并且存在治疗费用昂贵及需频繁静脉穿刺等缺点, 导致发展中国家的患者可能无法进行严格的预防性治疗, 仍选择按需治疗。而个体化血友病预防治疗仔细考虑每个患者的情况, 通过基于PK的给药方案来维持足够水平的凝血因子, 并针对每个患者的个体出血表型、生活方式、活动水平、可感知的受伤风险以及长期预防的承诺来制定治疗方案, 有效提高血友病患者的生活质量, 且治疗费用较常规预防治疗方案更低。因此在发展中国家血友病A患者中广泛开展PK指导的个体化预防治疗方案更具有时代意义。

【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.血友病诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J].中华血液学杂志,2017,38(5):364-370.
- [2]Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357:535-44.
- [3]Nilsson M, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B [J]. *J Intern Med*, 1992, 232, 25-32.
- [4]Fischer, K, G van der Bom J, Molho P, et al., Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia*, 2002, 8(6): p. 745-52.
- [5]Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. *The Orth*

opaedic Outcome Study Group. *J Intern Med* 1994;236:391-9.

[6]Collins PW, Björkman S, Fischer K, Blanchette V, et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb Haemost* 2010;8:269-75.

[7]Den Uijl I, Biesma D, Grobbee D, Fischer K. Turning severe into moderate haemophilia by prophylaxis: are we reaching our goal? *Blood Transfus* 2013; 11:364-9.

[8]Collins PW, Fischer K, Morfini M, et al. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia [J]. *Haemophilia*, 2011, 17(1):2-10.

[9]Fijnvandraat K, Peters M, ten Cate JW. Inter-individual variation in half-life of infused recombinant factor VIII is related to pre-infusion von Willebrand factor antigen levels [J]. *Br J Haematol*, 1995, 91(2):474-476.

[10]Kepa S, Horvath B, Reitter-Pfoertner S, et al. Parameters influencing FVIII pharmacokinetics in patients with severe and moderate haemophilia A [J]. *Haemophilia*, 2015, 21(3):343-350.

[11]Chen ZP, Li PJ, Li G, et al. Pharmacokinetic studies of factor VIII in Chinese boys with severe hemophilia A: a single-center study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(15):1780-1785.

[12]Tiede A, Cid R, Goldmann G, et al. Body mass index best predicts recovery of recombinant factor VIII in underweight to obese patients with severe haemophilia A [J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120(2):277.

[13]Björkman S, Folkesson A, Berntorp E. In vivo recovery of factor VIII and factor IX: intra- and interindividual variance in a clinical setting [J]. *Haemophilia*, 2007, 13(1):2-8.

[14]Carolyn R Broderick,Robert D Herbert,Jane Latimer,Chris Barnes,Simon A Brown. Association between physical activity and risk of bleeding in children with hemophilia. JAMA, October 10, 2012—Vol1308,No.14145—9.

[15]Geraghty S,Dunkley T, Harrington C, et al. Practice patterns in haemophilia A therapy - global progress towards optimal care.Haemophilia 2006;12:

75—81.

[16]Khair K, Gibson F, Meerabeau L. The benefits of prophylaxis: views of adolescents with severe haemophilia. Haemophilia 2012;18:e286—9.

[17]M.CARLSSON,E.BERNTORP,S. BJÖRKMAN,S.LETHAGEN,R.LJUNG.Improved cost-effectiveness by pharmacokinetic dosing of factor VIII in prophylactic treatment of haemophilia A.Haemophilia

(1997),96—101.

作者简介:

晏亚辉(1994—),男,汉族,江西省九江市人,硕士,执业医师,研究方向:临床医学出凝血方向。

闫振宇(1974—),汉族,河北省唐山市人,北京协和医院博士,主任医师 教授,研究方向: 出凝血疾病基础与临床。

中国知网数据库简介:

CNKI介绍

国家知识基础设施(National Knowledge Infrastructure, NKI)的概念由世界银行《1998年度世界发展报告》提出。1999年3月,以全面打通知识生产、传播、扩散与利用各环节信息通道,打造支持全国各行业知识创新、学习和应用的交流合作平台为总目标,王明亮提出建设中国知识基础设施工程(China National Knowledge Infrastructure, CNKI),并被列为清华大学重点项目。

CNKI 1.0

CNKI 1.0是在建成《中国知识资源总库》基础工程后,从文献信息服务转向知识服务的一个重要转型。CNKI1.0目标是面向特定行业领域知识需求进行系统化和定制化知识组织,构建基于内容内在关联的“知网节”、并进行基于知识发现的知识元及其关联关系挖掘,代表了中国知网服务知识创新与知识学习、支持科学决策的产业战略发展方向。

CNKI 2.0

在CNKI1.0基本建成以后,中国知网充分总结近五年行业知识服务的经验教训,以全面应用大数据与人工智能技术打造知识创新服务业为新起点,CNKI工程跨入了2.0时代。CNKI 2.0目标是将CNKI 1.0基于公共知识整合提供的知识服务,深化到与各行业机构知识创新的过程与结果相结合,通过更为精准、系统、完备的显性管理,以及嵌入工作与学习具体过程的隐性知识管理,提供面向问题的知识服务和激发群体智慧的协同研究平台。其重要标志是建成“世界知识大数据(WKBD)”、建成各单位充分利用“世界知识大数据”进行内外脑协同创新、协同学习的知识基础设施(NKI)、启动“百行知识创新服务工程”、全方位服务中国世界一流科技期刊建设及共建“双一流数字图书馆”。