

• 论著-临床研究 •

国产四因子凝血酶原复合物在儿童血友病 A 免疫耐受诱导过程中旁路止血的疗效 ——单中心数据分析*

李泽坤¹ 陈振萍¹ 李刚¹ 吴心怡¹ 甄英姿¹
张宁宁² 王岩³ 于国霞⁴ 刘国青¹ 吴润晖¹

[摘要] 目的:血友病 A 抑制物出现后因子替代治疗无效,免疫耐受诱导(ITI)治疗中的出血须用旁路制剂止血。国产四因子凝血酶原复合物(4F-PCC)作为目前经济有效的旁路制剂在我国广泛使用,但尚缺乏相关数据。本研究旨在评价国产 4F-PCC 在血友病 A 抑制物患儿 ITI 治疗中控制出血的有效性和安全性,为开展规范治疗提供依据。方法:对 2017-01—2018-07 于我中心进行 ITI 治疗的抑制物患儿在抑制物滴度 ≥ 2 BU 时应用 4F-PCC 的病例资料进行回顾性分析。结果:共收集到 24 例患儿的 80 次出血事件,其中轻度出血 12 次(15.0%),中度出血 67 次(83.8%),重度出血 1 次(1.2%)。4F-PCC 的剂量为 (53.5 ± 13.8) IU/kg $\times (2.3 \pm 1.8)$ 次,总剂量 (121.8 ± 109.3) IU/kg,出血控制率达 97.5%,其中出血控制评价为显效者达 53.8%(43 次),有效 43.7%(35 次),无效 2.5%(2 次)。接受 4F-PCC 预防治疗者有 6 例,在 (35.9 ± 8.2) IU/kg,每周 2 次至隔日 1 次的方案下,经中位 2.6(1.1~6.2)个月的预防治疗,出血较前下降 83.0%[(2.24 $\pm$ 1.84)vs(0.38 $\pm$ 0.80)次],且无严重出血事件发生。本研究亦未发生血栓栓塞事件。结论:鉴于我国现状,在伴抑制物的血友病 A 患儿的 ITI 治疗中,虽然国产 4F-PCC 用于旁途径止血的按需和预防治疗的剂量偏低,但对于轻中度出血的按需治疗以及预防治疗均显示良好的有效性和安全性,仍需临床更多资料支持。

[关键词] 4F-PCC;儿童;血友病 A;高滴度抑制物;旁途径

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.03.006

[中图分类号] R554.1 **[文献标志码]** A

Efficacy of domestic four-factor prothrombin complex concentrate as bypassing agent in hemophilia A children with inhibitor during immune tolerance induction therapy ——single center data analysis

LI Zekun¹ CHEN Zhenping¹ LI Gang¹ WU Xinyi¹ ZHEN Yingzi¹
ZHANG Ningning² WANG Yan³ YU Guoxia⁴ LIU Guoqing¹ WU Runhui¹

(¹Hematology Oncology Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center of Children's Health, Beijing, 100101, China; ²Image Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University; ³Rehabilitation Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University; ⁴Department of Stomatology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University)

Corresponding author: WU Runhui, E-mail: runhuiwu@hotmail.com

Abstract Objective: Domestic four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) are used as hemostatic bypassing agents in treating patients with inhibitors, however, relevant data is limited in China. To evaluate the efficiency and safety of domestic 4F-PCC in on-demand and prophylaxis in hemophilia A (HA) children with inhibitor receiving immune tolerance induction (ITI) therapy, and in order to provide basis for standardized treatment,

* 基金项目:首都卫生发展科研专项项目(No:首发 2018-2-2094);北京市科委首都临床特色应用研究(No: Z181100001718182);北京市自然科学基金课题(No:7162059);国家科技重大专项(No:2017ZX09304029004)

¹首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤中心(北京,100101)

²首都医科大学附属北京儿童医院影像中心

³首都医科大学附属北京儿童医院康复中心

⁴首都医科大学附属北京儿童医院口腔科

通信作者:吴润晖, E-mail: runhuiwu@hotmail.com

Method: HA patients underwent ITI when inhibitor titer ≥ 2 BU and used 4F-PCC were retrospectively analyzed from January 2017 to July 2018. **Result:** Twenty-four patients were enrolled with the median age of 6 (range 3, 17) years, 80 bleeding episodes had been recorded including mild bleeding 12 times (15.0%), moderate 67 times (83.8%), and severe 1 time (1.2%). Through the mean dose of (53.5 ± 13.8) IU/kg $\times (2.3 \pm 1.8)$ times [totally (121.8 ± 109.3) IU/kg], 97.5% of bleeds could be controlled, of which 53.8% (43/80) were excellent, 43.7% (35/80) were good to moderate, 2.5% (2/80) were poor. Six cases used 4F-PCC prophylaxis [mean (35.9 ± 8.2) IU/kg, twice a week to every other day] during ITI, bleeds/month reduced 83.0% [(2.24 ± 1.84) vs (0.38 ± 0.80) times] without severe bleeding events in median 2.6 (range 1.1, 6.2) months prophylaxis. There was also no thromboembolic event. **Conclusion:** Under the current situation in China, a lower dose 4F-PCC shows a quite satisfied efficiency and safety both in on-demand and prophylaxis as hemostatic bypassing agents in HA inhibitor patients receiving ITI therapy, however, more clinical data is still needed.

Key words four-factor prothrombin complex concentrate; children; hemophilia A; high titer inhibitor; bypass pathway

重型血友病 A 患者中, 20%~30% 可发生抑制物^[1], 中和凝血因子 VIII (factor VIII, FVIII) 的活性使 FVIII 替代治疗无效。免疫耐受诱导 (immune tolerance induction, ITI) 是目前唯一公认的根除抑制物疗法, 但该过程出血风险仍较高。指南推荐低滴度抑制物 [< 5 Bethesda 单位 (BU)] 尚可加大 FVIII 剂量止血, 而高滴度抑制物 (≥ 5 BU) 需用旁路途径制剂止血。按每中和 1 BU 抑制物需用 FVIII 20 IU/kg 计算^[2], 低滴度抑制物止血仍需消耗大量凝血因子, 我中心抑制物 ≥ 2 BU 者采用旁路途径止血。旁路途径制剂包括重组人凝血因子 VIIa (recombinant factor VIIa, rFVIIa); 凝血酶原复合物 (prothrombin complex concentrate, PCC), 包括四因子 PCC (four-factor PCC, 4F-PCC), 其含治疗剂量的 FVII, 一定量的抗凝蛋白 C, 蛋白 S, 蛋白 Z, 三因子 PCC (three-factor PCC, 3F-PCC), 其 FVII 和抗凝蛋白含量较低^[3-4]; 活化的 PCC (activated PCC, aPCC), 其含活化的 FVIIa 和 FXa。国外批准用于血友病抑制物患者的有 rFVIIa 和 aPCC^[5], 我国 rFVIIa 价格昂贵较少使用, aPCC 尚无供应, 故常以 PCC 作为旁路制剂。PCC 主要增强血小板表面凝血酶原酶复合物的活性, 以及通过 FVII 等其他凝血因子发挥促凝作用^[6], 故理论上含有治疗剂量 FVIIa 以及抗凝蛋白的 4F-PCC 更加有效、安全。由于我国数据有限, 目前尚无 4F-PCC 在血友病 A 抑制物止血及预防治疗的标准方案。自 2017 年 1 月以来, 我中心开展 ITI 清除抑制物, 本文通过分析单中心收集的 ITI 过程中应用 4F-PCC 控制出血的临床数据, 为治疗提供依据。

1 资料与方法

本研究为回顾性、观察性队列研究, 收集了自 2017-01—2018-07 在我院进行 ITI 治疗, 并应用 4F-PCC (人凝血酶原复合物)^[3] 的血友病 A 抑制物患儿的病例资料。

1.1 纳入排除标准

纳入标准: 年龄 1~18 岁; 血友病 A 伴抑制物;

正在进行 ITI 治疗; 应用 4F-PCC 按需和 (或) 预防治疗, 抑制物滴度 ≥ 2 BU。

排除标准: 对 4F-PCC 过敏; 肝肾功能不全; 其他重大疾病。

1.2 定义

1.2.1 出血程度 轻度出血: 皮肤淤斑, 皮下血肿, 鼻出血等; 中度出血: 关节、肌肉出血, 软组织血肿等; 重度出血: 中枢神经系统、消化道、呼吸道出血等。

1.2.2 出血控制效果^[7] 显效: 初次注射药物后 8 h 内出血征象完全控制, 72 h 内不需进一步治疗; 有效: 初次注药后 8 h 内出血征象部分控制, 72 h 注药 ≥ 1 次后能够控制出血; 无效: 初次注药后 8 h 内出血征象无缓解甚至加重。

1.2.3 靶关节 连续 6 个月内单一目标关节 (膝、肘、踝) 自发性出血 ≥ 3 次的关节, 连续 12 个月内出血 ≤ 2 次则不再是靶关节。

1.3 研究方法

收集患儿基本资料和 4F-PCC 给药情况: 年龄, 血友病严重程度, 抑制物峰值, 出血次数, 部位, 给药剂量, 频率, 治疗效果等。

1.4 统计学处理

采用 SPSS21.0 软件进行统计分析, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料符合正态分布和方差齐性采用 t 检验, 不符合正态分布以中位数 (四分位数间距) 或中位数 (范围) 表示, 计数等级资料采用 Mann-Whitney U 检验, 计数非等级资料进行 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

自 2017-01—2018-07 共有 24 例患者入组, 其中重型 15 例 (62.5%), 中间型 9 例 (37.5%), 中位年龄 6 (3~17) 岁, 开始 ITI 时的抑制物滴度为中位 31.4 (四分位数间距 10.4, 42.4) BU, ITI 治疗过程中抑制物滴度峰值为中位 48.5 (四分位数间距 14.9, 105.6) BU, ITI 过程中月平均出血率为

(0.54±0.53)次。

2.2 出血部位分布及治疗

在中位观察时间 2.76(四分位数间距 1.74, 5.03)个月中,该 24 例患儿共出现 80 次需要治疗的出血事件,分别为轻度出血 12 次(15.0%),中度出血 67 次(83.8%),重度出血 1 次(1.2%),具体出血分布见图 1。

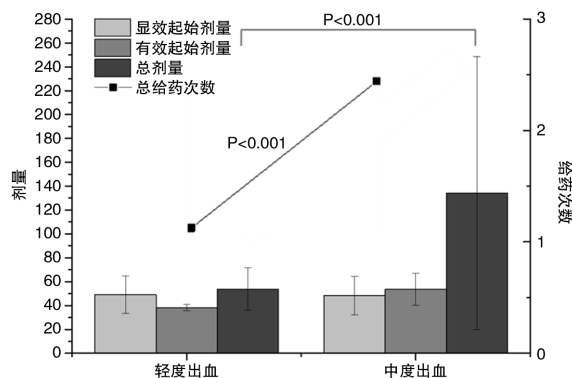


图 1 24 例患儿具体出血分布

表 1 24 例患儿 80 次出血及控制情况

	总出血				轻度出血(12 例)			中度出血(67 例)				重度出血(1 例)
	总	显效	有效	无效	总	显效	有效	总	显效	有效	无效	无效
例数	—	43	35	2	—	10	2	—	33	33	1	1
(%)	—	(53.8)	(43.7)	(2.5)	—	(83.3)	(16.7)	—	(49.3)	(49.3)	(1.5)	(100)
起始剂量 (IU·kg ⁻¹)	50.4	46.3	52.8	40.0	47.3	49.1	38.2	50.9	48.3	53.6	30.0	50.0
Mean(SD)	(14.7)	(17.2)	(13.0)	(14.1)	(14.8)	(15.6)	(2.5)	(14.9)	(16.0)	(13.3)	(—)	(—)
总剂量 (IU·kg ⁻¹)	121.8	46.3	211.8	40.0	53.7	49.1	76.4	134.2	48.3	220.1	30.0	50.0
Mean(SD)	(109.3)	(17.2)	(107.8)	(14.1)	(17.8)	(15.6)	(5.1)	(114.4)	(16.0)	(105.5)	(—)	(—)
给药次数	2.3	1.0	3.8	1.0	1.2	1.0	2.0	2.5	1.0	3.9	1.0	1.0
Mean(SD)	(1.8)	(0)	(1.6)	(0)	(0.4)	(0)	(0)	(1.9)	(0)	(1.6)	(—)	(—)

2.3 4F-PCC 预防治疗疗效分析

共 6 例患儿在 ITI 治疗期间联合 4F-PCC 短期预防治疗,均与 ITI 同时开始,其中 3 例因频繁关节肌肉出血(2.86 次/月),2 例因 ITI 前颅内出血,1 例因髂腰肌血肿。ITI 过程中消化道出血的患儿由于依从性不高,出血控制后未规律预防治疗。在 4F-PCC(35.9±8.2) IU/kg,每周 2 次至隔日 1 次的剂量下,经中位 2.6(1.1~6.2)个月的预防治疗,4 例(66.7%)患儿未发生需要治疗的出血事件,月平均出血率较预防治疗前下降 83.0%[(2.24±1.84)vs (0.38±0.80)次/月, $P=0.052$],比 ITI 过程中未预防治疗者下降 29.6%。靶关节数目由 6 个下降至 2 个,靶关节出血较 ITI 治疗前减少 62.0%[(0.79±0.80)vs (0.30±0.60)次, $P=0.323$]。颅内出血的 2 例患儿预防治疗后无复发。

4F-PCC 控制出血的总体有效率达 97.5%(78/80 次),其中控制情况为显效者达 53.8%(43 次),有效达 43.7%(35 次),无效 2.5%(2 次)。判断为无效的 2 次出血中,1 次为重度(消化道)给予 4F-PCC 50 IU/kg,1 次为中度(踝关节)给予 4F-PCC 30 IU/kg 均未能控制,改用 rFⅦa 后止血。轻度出血中,显效达 83.3%(10 次),有效达 16.7%(2 次);中度出血中显效与有效各占 49.3%(33 次),无效占 1.5%(1 次)。

4F-PCC 控制出血的起始剂量为(50.4±14.7) IU/kg,实际使用方式为(53.5±13.8) IU/kg×(2.3±1.8)次,总剂量(121.8±109.3) IU/kg。中度出血的总剂量与总给药次数均高于轻度($P<0.001$),而中度与轻度出血的起始剂量差异无统计学意义($P=0.435$)。出血控制情况为显效与有效的起始剂量差异无统计学意义($P=0.164$),而有效的给药次数更多。不同出血类型及止血情况的用量详见表 1。

2.4 安全性

本研究中 4F-PCC 的单剂最大剂量为 92.3 IU/(kg·次),每日最大剂量为 121.2 IU/(kg·d),无血栓栓塞事件及其他不良反应的临床证据。

3 讨论

高滴度 FⅢ抑制物产生后,只能通过旁路途径制剂控制出血。我国现状下,不同于国外指南推荐且有大量研究报道的 aPCC,4F-PCC 为我国常用的旁路制剂,并且由于不同出血类型和个体反应的差异导致疗效难以预测^[8],因此国产 4F-PCC 用于我国血友病 A 抑制物患儿治疗的有效性和安全性的证据尚需补充。

本研究回顾性分析了 24 例患儿 ITI 治疗期间的 80 次应用 4F-PCC 治疗的出血事件和 6 例患儿

进行 4F-PCC 预防治疗的有效性和安全性的真实世界数据,出血控制的总体有效率与 Smejkal 等^[9]对 aPCC 的回顾性研究持平(97.5% vs 96.7%),而中度出血控制情况为显效的频率低于 Astermark 等^[10]的报道(54.4% vs 80.9%)。根据我国指南,PCC 的参考剂量为 50~100 IU/(kg·d),而本研究中 38.8% 的出血起始剂量低于 50 IU/kg,表明即使 4F-PCC 的用量较小也可有效止血,而显效率欠佳可能由于起始剂量不足,也可能与出血后未及时给药(>2 h)及 4F-PCC 与 aPCC 的差异有关。

本研究轻度与中度出血的给药起始剂量差异无统计学意义,而总剂量和给药次数中度显著高于轻度($P<0.001$),提示 4F-PCC 在相同剂量下对轻度出血的止血效果优于中度(图 1)。唯一一次重度出血给予接近中位起始剂量的 50 IU/kg 后出血不能控制,提示对于重度出血可能效果欠佳或需加大剂量。

近年来抑制物患者的旁路途径预防治疗逐渐得到认可,欧美儿童抑制物患者预防治疗率达 34.4%^[11],未接受 ITI 治疗的抑制物患者通过 aPCC 85 IU/kg 每周 3 次的预防治疗,总出血可降低 62%~73%^[12-13]。本研究为预防治疗与 ITI 同时进行,预防治疗剂量更小,出血控制情况与其接近(80.5%)。本研究还发现对比仅接受 ITI 治疗的患者,联合 4F-PCC 预防治疗可使出血率再下降 29.6%。

旁路途径制剂有发生血栓栓塞事件的风险,而对于先天性血友病患者,Meta 分析显示 aPCC 的血栓栓塞事件发生率 $<0.01/10$ 万次输注,是 aPCC 安全性的有力证据^[14]。4F-PCC 的 FX 与 FVII 未经活化,且含一定量的抗凝蛋白,理论上较为安全。本研究亦未发现血栓栓塞及其他不良反应的临床证据。

本研究的局限性为单中心回顾性,出血后的治疗时机以及确切的止血时间等资料收集不全面,有待更高级别的证据支持。

综上所述,鉴于我国现状,国产 4F-PCC 虽使用剂量偏低,但对于血友病 A 抑制物患儿 ITI 治疗过程中的轻中度出血的按需治疗以及预防治疗均显示出良好的有效性和安全性,然而仍需更多临床资料支持。

参考文献

[1] Oldenburg J, Young G, Santagostino E, et al. The importance of inhibitor eradication in clinically complicated hemophilia A patients[J]. Expert Rev Hematol,

2018,11:857-862.

- [2] 丁秋兰,王学锋,王鸿利,等. 血友病诊断和治疗的专家共识[J]. 临床血液学杂志,2010,23(1):49-53.
- [3] Dickneite G, Hoffman M. Reversing the new oral anti-coagulants with prothrombin complex concentrates (PCCs): what is the evidence? [J]. Thromb Haemost, 2014,111:189-198.
- [4] Kalina U, Bickhard H, Schulte S. Biochemical comparison of seven commercially available prothrombin complex concentrates [J]. Int J Clin Pract, 2008, 62: 1614-1622.
- [5] Kempton CL, White GN. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor[J]. Blood, 2009, 113:11-17.
- [6] Hoffman M, Dargaud Y. Mechanisms and monitoring of bypassing agent therapy[J]. J Thromb Haemost, 2012,10:1478-1485.
- [7] Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH [J]. J Thromb Haemost, 2014,12:1935-1939.
- [8] Berntorp E. Differential response to bypassing agents complicates treatment in patients with haemophilia and inhibitors[J]. Haemophilia, 2009,15:3-10.
- [9] Smejkal P, Brabec P, Matyskova M, et al. FEIBA in treatment of acute bleeding episodes in patients with haemophilia A and factor VIII inhibitors: a retrospective survey in regional haemophilia centre[J]. Haemophilia, 2009,15:743-751.
- [10] Astermark J, Donfield SM, Dimichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study[J]. Blood, 2007, 109:546-551.
- [11] Carcao MD, Avila L, Leissinger C, et al. An International Prophylaxis Study Group (IPSG) survey of prophylaxis in adults with severe haemophilia [J]. Haemophilia, 2017,23:e447-e450.
- [12] Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors[J]. N Engl J Med, 2011,365:1684-1692.
- [13] Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors[J]. Haemophilia, 2014, 20: 65-72.
- [14] Rota M, Cortesi PA, Crea R, et al. Thromboembolic event rate in patients exposed to anti-inhibitor coagulant complex: a meta-analysis of 40-year published data[J]. Blood Adv, 2017,1:2637-2642.

(收稿日期:2019-01-24)