

· 病例报告 ·

## 重组凝血因子Ⅷ标准剂量预防治疗中间型、重型血友病A患儿10例及5年随访

张 姮, 黄 婕, 孙晓燕, 郭雪梅, 方拥军\*

南京医科大学附属儿童医院血液肿瘤科, 江苏 南京 210008

[关键词] 血友病A; 预防治疗; 重组凝血因子Ⅷ; 健康相关生活质量; 百因止

[中图分类号] R725.5

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2021)03-469-04

doi:10.7655/NYDXBNS20210328

血友病A是一种X染色体连锁隐性遗传性出血性疾病,由于基因突变导致凝血因子Ⅷ缺乏<sup>[1]</sup>,临床表现为自发性或外伤后反复出血,如关节出血、肌肉出血、深部组织出血及重要脏器出血(胃肠、泌尿道、中枢神经系统)等<sup>[1]</sup>。A型血友病的发病率约为1/5 000<sup>[1]</sup>。根据凝血因子活性水平,血友病分为重型(<1%)、中间型(1%~<5%)、轻型(5%~<40%)。这一分类可预测出血的一般风险,中间型及重型自发出血的风险较大。反复关节出血会导致严重的靶关节损伤和疼痛,最终引起功能障碍甚至残障<sup>[2]</sup>。

目前,凝血因子替代治疗是血友病的主要治疗方式,分为按需治疗和预防治疗<sup>[2]</sup>。按需治疗是指有明显出血时给予的替代治疗;预防治疗是指为了预防出血而定期给予的规律性替代治疗,从而维持正常的关节肌肉功能。按照世界血友病联盟(World Federation of Hemophilia, WFH)推荐:血友病A的替代治疗首选基因重组FⅧ(rFⅧ)制剂或者病毒灭活的血源性FⅧ制剂<sup>[2]</sup>。血源性FⅧ制剂是最早用于血友病替代治疗的药物,但血制品在解决血友病A患者因子缺乏的同时还带来病毒感染风险及供应不足的问题,进而促使了rFⅧ的研究应用。很多研究表明rFⅧ对血友病A患者是有效及安全的,它的预防作用也被证明是成功的。WFH、国家血友病基金会医学科学咨询委员会(Medical and Scientific Advisory Council of the National Hemophilia Foun-

dation, MASAC)和WHO建议,标准预防剂量为25~40 U/kg,每周3次<sup>[3]</sup>。然而,受经济条件的制约,国内目前仍然有很多患者在进行按需或小剂量的预防治疗。

自第3代全长链基因重组凝血因子Ⅷ(fLFⅧ)于2013年引入中国以来,一些短期研究表明在中国儿童血友病A患者中,fLFⅧ的二级预防可有效降低患者出血频率和不良事件(adverse event, AE)<sup>[4]</sup>,且抑制物发生率<sup>[5]</sup>。然而,在国内还缺少fLFⅧ预防治疗儿童血友病A患者的长期有效性、安全性及对患者健康相关生活质量(health-related quality of life, HRQoL)影响的数据。因此,本研究采用前瞻性观察方法对10例中间型、重型血友病A患儿fLFⅧ标准剂量预防治疗5年,以提高对血友病A患儿的远期疗效和药物安全性评估的认识。

### 1 病例资料

2014年8月1日—2019年12月31日于南京医科大学附属儿童医院血液肿瘤科就诊及随访的中间型、重型血友病A患儿10例。纳入标准:既往治疗过的重型或中间型血友病A患者(FⅧ≤5%);年龄2~14岁;患儿及监护人知晓研究内容、其监护人签署知情同意书。排除标准:既往有FⅧ相关的超敏反应或过敏反应病史;有心、肝、肺、肾等重要脏器的严重疾病;有严重的外伤性出血;有感染性疾病;计划或很可能于研究期间接受手术;无法或不愿意遵守研究方案的要求。该研究获得南京医科大学附属儿童医院伦理委员会批准。

受试者在入组前均完成常规实验室检查,主要

[基金项目] 国家自然科学基金(81670155);中国博士后科学基金(2019M650118)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: fyj322@189.cn

包括血常规,尿、便常规,肝、肾、心功能,乙型肝炎5项、丙型肝炎抗体、艾滋病抗体等检查。在随访结束时复查以上项目。随访期间受试者均采用rFⅧ[百特(中国)投资有限公司]进行标准剂量预防治疗,即静脉注射25~40 U/kg、每周2~3次,持续至少5年以上。并采用改良Nijmegen法进行FⅧ抑制物检测,FⅧ抑制物滴度 $\geq 0.6$  BU/mL具有临床意义,定义为阳性。于患儿入组前及入组后第1年、第2年、第5年进行FⅧ抑制物检测。此外,使用中文版加拿大血友病结果-儿童生活评估问卷(Canadian haemophilia outcomes - kids' life assessment tool, CHO-KLAT)和社会经济背景量表(socio-economic context, SEC)评估患儿HRQoL。CHO-KLAT量表目前为2.0版本<sup>[6]</sup>,其中文版在国内已完成信度及效度验证<sup>[7]</sup>,在国内有良好的适用性。CHO-KLAT量表分为儿童自评量表及家长代理量表。7岁以下儿童采用家长代理量表评估,7岁以上儿童完成儿童自评量表或家长代理量表进行评估。量表共35项问题,分为8个维度,分别为对生活的控制、对未来的理解、对疾病的理解、躯体健康、与其他人或朋友的关系、治疗、家庭、对血友病的感受。满分100分,得分越高,生活质量越高。患儿在入组时、入组后第2年和第5年均需完成生活质量测评。

随访期间观察指标包括:①患儿预防治疗前后年出血次数(annualized bleeding rate, ABR)和年关节出血次数(annualized joint bleeding rate, AJBR),比较按需治疗阶段及标准剂量预防治疗阶段的ABR、AJBR降低的百分率,评估药物预防性治疗的疗效;②新的靶关节发生率;③预防治疗期间是否有FⅧ抑制物产生,AE及严重不良事件(severe adverse event, SAE)的发生率,AE指研究期间与药品相关的任何不利和非预期发生的体征(如异常实验室检查结果)、症状(如皮疹、疼痛、不适、发热、头晕等)、疾病(如腹膜炎、菌血症等)或死亡;④CHO-KLAT及SEC的分数改变。

入组10例患儿均为男性,入组中位年龄2岁,最小1岁,最大14岁。重型血友病A患者6例,中间型4例。获得诊断月龄( $13.6 \pm 7.0$ )个月,首次出血月龄( $13.4 \pm 6.4$ )个月。入组时3例有靶关节,其中2例为重型;首次关节出血原因均为外伤。3例有颅内出血史,其中1例为重型。1例有血友病家族史,为患者舅舅,其余9例均无家族史。

受试者入组时ABR为 $[3.50(1.75, 10.50)]$ 次,AJBR为 $[0(0, 3.00)]$ 次。标准剂量预防2年后ABR

降为 $[2.00(0, 3.50)]$ 次, $P=0.039$ ,下降42.8%;AJBR为 $[0(0, 3.50)]$ 次, $P=0.260$ 。预防5年后,ABR降为 $[2.50(0, 7.25)]$ 次, $P=0.681$ ,下降28.6%;AJBR为 $[1.00(0, 3.25)]$ 次, $P=0.869$ 。预防治疗5年后,30%(3例)ABR为0次,50%(5例)AJBR为0次。预防治疗后,1例随访期间出现靶关节,1例入组时有靶关节患者关节出血降为0次。

患儿标准剂量预防治疗期间FⅧ抑制物滴度检测均为阴性,无AE记录。随访期间血液学、病毒学检测均为阴性。

10例均有居民医疗保险,其中9例享有南京市城镇居民医疗保险(医保),1例入组时为安徽省滁州市城镇居民医疗保险,2015年该患儿户籍随父母转入南京市,后享有南京市城镇居民医疗保险。南京市血友病患者享受门诊大病待遇,1个年度内在规定的定点医疗机构发生的病种专项门诊医疗费用,儿童医保支付比例为85%。2014—2018年,血友病A患者在规定的定点医疗机构发生的相应检查和替代治疗医疗费用,中间型、重型血友病的年度医保支付限额分别为10万元、36万元;2019年1月起,年度基金支付限额下调为5万元、10万元。南京市慈善总会自2015年10月起对血友病患者给予药品费用15%的援助。安徽省滁州市城镇居民医疗保险为血友病儿童支付40%。基于以上医保及慈善政策,2014—2015年,9例南京市城镇居民医疗保险享有者自费均值约3.7万元,1例外省患者自费约6万元;2015—2018年,10例自费均值约3.9万元,其中5例重型患者达到0自费;2019年度自费均值约13万元,患者家庭经济负担明显增加。

CHO-KLAT及SEC量表均分为儿童自评问卷和家长代理问卷(表1)。入组时10例均完成父母代理评估量表,4例完成儿童自评量表;随访第2年,10例均完成父母代理评估量表,4例完成儿童自评量表;随访第5年,10例完成父母代理评估,5例完成儿童自评量表。与基线数据相比,患者CHO-KLAT父母代评估分数第2年提高7.62分( $P_{第2年}=0.049$ ),第5年提高4.8分( $P_{第5年}=0.132$ );而患者CHO-KLAT自评量表随访分数与基线数据相比,差异无统计学意义( $P_{第2年}=0.180, P_{第5年}=0.353$ )。患者SEC量表自评及父母代理评估随访期分数较基线分数有明显提高。其中患儿父母代评估分数第2年提高19.06分( $P_{第2年} < 0.001$ ),第5年提高16.15分( $P_{第5年}=0.026$ );患者自评分数第2年提高23.44分( $P_{第2年}=0.035$ ),第5年提高20.62分( $P_{第5年}=0.136$ )。

表1 儿童或家长代理的CHOKLAT和SEC量表分数  
Table 1 Scores of CHOKLAT and SEC for Child/Proxy groups

HRQoL 分数	基线分数				第2年随访分数				第5年随访分数			
	例数	平均值(分)	最小值(分)	最大值(分)	例数	平均值(分)	最小值(分)	最大值(分)	例数	平均值(分)	最小值(分)	最大值(分)
CHO-KLAT												
儿童自评量表	4	70.17 ± 2.61	66.96	73.33	4	69.59 ± 4.81	62.90	73.39	5	70.64 ± 7.23	62.90	81.82
家长代理量表	10	67.20 ± 6.65	56.67	75.83	10	74.82 ± 6.37	65.83	86.67	10	72.00 ± 6.74	57.86	80.00
SEC												
儿童自评量表	4	59.38 ± 8.07	50.00	68.75	4	82.82 ± 5.41	75.00	87.50	5	80.00 ± 7.85	68.75	87.50
家长代理量表	10	60.32 ± 10.63	46.88	78.13	10	79.38 ± 11.80	62.50	96.88	10	76.47 ± 12.37	50.00	96.88

## 2 讨论

凝血因子替代治疗是血友病目前最为有效的治疗方式<sup>[2]</sup>。WFH和WHO认为对中间型、重型血友病患者,在3岁之前或第1次关节出血发生后开始初级预防是保护血友病儿童关节的金标准<sup>[4]</sup>。早期预防治疗可有效减少出血事件、减少关节损伤和改善患者生活质量。在中国,受早期凝血因子缺乏、经济因素制约、专业知识及护理不足等影响,目前已长大成人的这批血友病患者,绝大多数因反复关节出血导致关节功能障碍、残疾,极大影响了患者的生活质量。

研究表明,rFⅧ安全有效,治疗反应良好,与源性FⅧ相比,病毒感染发生风险较低<sup>[4,8]</sup>。一项横断面研究对不同年龄的初级和次级rFⅧ预防治疗与按需治疗进行了比较,结果显示预防治疗组的AJBR事件和MRI评分明显较低,初级预防可以更有效地保护患者的关节<sup>[9]</sup>。rFⅧ每周2~3次预防在降低ABR方面更优于按需治疗。在中国,1项短期研究显示小剂量预防治疗能够显著降低中间型、重型血友病A患者的关节出血发生率(78.8%)和严重出血发生率(68.9%),并且日常活动能力得到明显提高<sup>[10]</sup>,但无法完全避免关节出血。本研究显示与按需治疗相比,接受rFⅧ标准剂量长期预防后,患者的ABR有下降趋势。预防2年ABR下降42.8%;预防5年后ABR下降28.6%。国外文献报道接受高剂量rFⅧ的个体化预防治疗的重型血友病A患者ABR下降97%<sup>[11]</sup>。与国外研究相比,本研究ABR及AJBR下降幅度并不显著。但该10例患儿入组年龄小,病程短,按需治疗下的ABR及AJBR明显低于成人,故出血次数下降幅度空间有限。儿童有不断生长发育的特点,随着患儿年龄的增长,活动量不断增加,出血风险也大大增加,部分患儿出血次数有

不同程度的增多。国内外研究表明长期标准剂量的预防可以有效保护患儿关节,更易达到关节零出血状态<sup>[10-11]</sup>。本研究显示经过5年预防治疗,50%的患者关节零出血,这与国内外研究相一致。随着经济条件的改善,中国等发展中国家可以尝试改变rFⅧ的治疗策略。

抑制物被认为是rFⅧ治疗方案的最严重并发症之一。国内已有研究报道,4.3%的重型血友病A患者出现了抑制物<sup>[12]</sup>,低于发达国家血友病患者的抑制物发生率(11.9%)<sup>[13]</sup>。也有文献表明,30%的血友病A患者出现FⅧ的抑制物抗体<sup>[14]</sup>。然而在经治性血友病患者中,抑制物的发生率很低。这一低发病率归因于较早接触rFⅧ<sup>[15]</sup>。目前研究认为抑制物的产生主要与有血友病患者基因型、严重程度、有无抑制物家族史及基因多态性相关,而替代治疗方式、制剂种类、有无感染或手术等也会影响患者的抑制物发生<sup>[16]</sup>。本组随访5年期间抑制物检测、病毒学检测均为阴性,并未出现药物相关性AE和SAE,提示rFⅧ在中国血友病A患者长期预防治疗中具有较好的安全性。

本课题组前期研究发现由于日常活动、社交功能及情感功能的受限,儿童的生活质量会明显降低<sup>[17]</sup>,而不可预测的出血事件和永久性残疾风险会明显增加血友病家庭对于疾病的担忧,影响整个家庭的生活质量。CHO-KLAT量表是评估血友病患者生活质量的特异性量表。文献表明加拿大儿童CHO-KLAT评分为(75.4 ± 12.0)分<sup>[6,18]</sup>,德国(71.5 ± 13.3)分,法国(76.7 ± 9.7)分,西班牙(78.4 ± 10.8)分和荷兰(82.8 ± 8.4)分,Wu等<sup>[10]</sup>研究显示中国儿童为(58.3 ± 11.4)分。本研究结果显示患者按需治疗时评分为(67.20 ± 6.65)分,接受rFⅧ标准剂量预防治疗2年后分数上升到(74.82 ± 6.37)分,5年后稳定在(72.00 ± 6.74)分,后两者更接近于发达国家的生活

质量评分。发达国家血友病的治疗基本采用长期标准剂量或大剂量预防治疗方案,长期预防治疗是改善血友病患者生活质量的一个关键因素。而沉重的经济负担一直是众多血友病家庭需要面对的问题。本组患儿前4年得益于居民医保的高额覆盖,大大减少了预防治疗对血友病家庭的经济负担。但2019年起新医保政策大幅下调血友病患者的报销额度,随访患者家庭均表示预防治疗成为血友病家庭沉重的经济负担。SEC量表的结果主要反映患者的社会和经济背景相关信息,提示经济负担会影响患者的HRQoL。另一项队列研究表明血友病患者的HRQoL受血友病严重程度、ABR、身体活动限制、经济负担和治疗的影响,而预防治疗是改善患者预后的关键因素<sup>[20]</sup>。预防治疗虽不能逆转已经存在的关节异常,但可以控制并减少出血频率,尽可能地改善患者生活质量。

本文对10例中间型、重型血友病A随访5年的前瞻性观察分析表明,rFⅧ标准剂量预防治疗中间型、重型血友病A,患儿ABR和AJBR较按需治疗期有下降趋势,药物安全性好,抑制物产生率低,预防治疗期间患儿生活质量较按需治疗期有所提高。

#### [参考文献]

- [1] MANNUCCI P M, TUDDENHAM E G. The hemophilias--from royal genes to gene therapy[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(23):1773-1779
- [2] SRIVASTAVA A, BREWER A K, MAUSER - BUNSCHOTEN E P, et al. Guidelines for the management of hemophilia[J]. *Haemophilia*, 2013, 19(1):E1-E47
- [3] MAKRI S M, KASPER C. The world federation of hemophilia guideline on management of haemophilia[J]. *Haemophilia*, 2013, 19(1):1
- [4] FUKUTAKE K, TAKI M, MATSUSHITA T, et al. Inhibitor development, safety and efficacy of Advate (®) among previously treated patients with hemophilia A in a postmarketing surveillance in Japan[J]. *Int J Hematol*, 2019, 109(3):336-345
- [5] 王诗轩,孙竞,李长钢,等. 重组人凝血因子Ⅷ治疗411例中重型血友病A患者的抑制物产生及安全性的回顾性分析[J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31(1):29-33
- [6] YOUNG N L, WAKEFIELD C, BURKE T A, et al. Updating the Canadian hemophilia outcomes-kids life assessment tool (CHO - KLAT Version 2.0) [J]. *Value Health*, 2013, 16(5):837-841
- [7] WU R, ZHANG J, SUN J, et al. Validation of the Chinese version of the Canadian haemophilia outcomes-kids' life assessment tool (the CHO - KLAT) [J]. *Haemophilia*, 2014, 20(6):794-799
- [8] BRAY G L, GOMPERTS E D, COURTER S, et al. A multicenter study of recombinant factor Ⅷ (recombinant): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. The Recombinate Study Group[J]. *Blood*, 1994, 83(9):2428-2435
- [9] OLDENBURG J, ZIMMERMANN R, KATSAROU O, et al. Controlled, cross-sectional MRI evaluation of joint status in severe haemophilia A patients treated with prophylaxis vs. on demand[J]. *Haemophilia*, 2015, 21(2):171-179
- [10] TANG L, WU R, SUN J, et al. Short-term low-dose secondary prophylaxis for severe/moderate haemophilia A children is beneficial to reduce bleed and improve daily activity, but there are obstacle in its execution: a multi-centre pilot study in China[J]. *Haemophilia*, 2013, 19(1):27-34
- [11] KAVAKLI K, YANG R, RUSEN L, et al. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor Ⅷ product: results from a randomized trial (LEOPOLD II) [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(3):360-369
- [12] WANG X F, ZHAO Y Q, YANG R C, et al. The prevalence of factor Ⅷ inhibitors and genetic aspects of inhibitor development in Chinese patients with haemophilia A [J]. *Haemophilia*, 2010, 16(4):632-639
- [13] EWENSTEIN B M, GOMPERTS E D, PEARSON S, et al. Inhibitor development in patients receiving recombinant factor Ⅷ (recombinant rAHF/Bioclate): a prospective pharmacovigilance study [J]. *Haemophilia*, 2004, 10(5):491-498
- [14] GOMEZ K, KLAMROTH R, MAHLANGU J, et al. Key issues in inhibitor management in patients with haemophilia[J]. *Blood Transfus*, 2014, 12(Suppl 1):s319-s329
- [15] KEMPTON C L. Inhibitors in previously treated patients: a review of the literature[J]. *Haemophilia*, 2010, 16(12):61-65
- [16] LEISSINGER C A. Advances in the clinical management of inhibitors in hemophilia A and B [J]. *Semin Hematol*, 2016, 53(1):20-27
- [17] ZHANG H, HUANG J, KONG X, et al. Health-related quality of life in children with haemophilia in China: a 4-year follow-up prospective cohort study [J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2019, 17(1):28
- [18] MCCUSKER P J, FISCHER K, HOLZHAUER S, et al. International cross-cultural validation study of the Canadian haemophilia outcomes: kids' life assessment tool [J]. *Haemophilia*, 2015, 21(3):351-357

[收稿日期] 2020-05-25