

血友病常用凝血因子製劑簡介

血友病 (hemophilia) 是一種隱性性聯遺傳疾病，其主要病因為凝血因子 (coagulation factors) 不足導致凝血功能缺失，故常見之臨床表徵為出血。依據病人缺乏之凝血因子，可將血友病分為 A 及 B 型。A 型血友病患者缺乏第八凝血因子，B 型血友病患者缺乏第九凝血因子，血友病患者中約八成為 A 型。血友病嚴重程度可依據體內凝血因子活性程度 (activity) 判定，>5% 為輕度疾病，1-5% 為中度疾病，<1% 為重度疾病。重度血友病患者易產生自發性出血，中度或輕度血友病患者則是受到創傷或進行手術時才易有出血不止之症狀。A 型血友病患者中，約有三分之二屬重度疾病；B 型血友病患者中，則有約一半屬重度疾病。血友病患者易於關節處產生出血，臨床症狀常以血友病關節病變 (hemophilic arthropathy) 表現；另幼兒時期便發生顱內出血之重度疾病患者，則可能導致癲癇或發展遲緩現象。

血友病主要成因是凝血因子不足，故治療方式為補充不足之凝血因子，例如 A 型血友病患者補充第八凝血因子，而 B 型血友病患者補充第九凝血因子。過往補充凝血因子方式為使用非血友病患者之血漿，但會使血友病患者身陷血液傳染疾病(如肝炎及愛滋病毒)感染風險。新一代治療方式為補充凝血因子製劑，不僅減少輸注液之體積，同時降低血友病患者感染血液傳染疾病之風險。凝血因子製劑來源包括血漿濃縮 (plasma-derived concentrates) 及基因工程 (recombinant human factors) 兩種。血漿濃縮製劑為人類血漿經純化而得，由於製程中將病毒移除或去活化，因此減低傳染肝炎及愛滋病毒之風險。血漿濃縮凝血因子製劑之純度 (purity) 以每毫克蛋白 (protein) 中所含凝血因子單位數表示，6-10 IU/mg protein 為中純度，50-150 IU/mg protein 為高純度，若達 3000 IU/mg protein 則為超高純度；須注意此類製劑會添加白蛋白 (albumin) 增加安定性，計算純度時所用蛋白毫克數應扣除白蛋白。本院血漿濃縮凝血因子製劑包含 Haemate P[®] (TBSF) High Purity Factor VIII Concentrate[®] 及 (TBSF) High Purity Factor IX Concentrate[®]，前兩者為第八凝血因子製劑，後者為第九凝血因子製劑；另前者為中純度，後兩者為高純度。雖 Haemate P 純度較低，但由於含有 von Willebrand factor (vWF)，故也可用於治療 von Willebrand's 症患者。基因工程製劑為經倉鼠細胞合成之純化蛋白，其優點為更高純度及更低病毒傳染機率，尤其不添加人類白蛋白之製劑，幾乎無微生物感染風險。本院基因工程凝血因子製劑，包含 Advate[®] 及 BeneFix[®]，前

者為第八凝血因子製劑，後者為第九凝血因子製劑，兩者均不含白蛋白。

第八及第九凝血因子可分別用於治療或預防 A 型及 B 型血友病患者之出血事件。用於治療出血時，凝血因子之劑量應依患者體重及疾病嚴重程度計算，體重較重者及出血程度較嚴重者，所需劑量較高。在給藥頻率方面，由於第八凝血因子半衰期較短，建議每 12 小時給予一次；第九凝血因子之半衰期較長，故可每日給予。兩者給藥頻次均可依病人出血嚴重程度及凝血因子增加量調整，每 8-24 小時給予一次劑量均為合理方式。除了用於治療出血事件外，凝血因子也可常規使用於預防出血或關節病變。雖凝血因子之預防劑量可能因人而異，臨床上會以維持病人凝血因子活性程度 $>1\%$ ，即避免自發性出血為治療目標。

使用凝血因子可能發生之不良反應包含感染及過敏，此外必須注意病人是否產生血栓或瀰漫性血管內凝血（disseminated intravascular coagulation, DIC）。另一可能發生之治療併發症為凝血因子抗體（inhibitors）的產生，較常見於 A 型血友病患者。在重度 A 型血友病患者中，約有 25-30% 患者在使用凝血因子治療後產生抗體，在重度 B 型血友病患者中，發生率僅 3-5%。其發生時間通常在治療後 50 天內，以年幼孩童較易發生。凝血因子抗體以 Bethesda unit (BU) 表示，抗體 >5 BU 為高反應者， <5 BU 為低反應者。此抗體可能為暫時性增加，也可能持續數年不退。抗體的產生不一定使病情更加嚴重，但會影響凝血因子之治療效果。由於單純使用第八或第九凝血因子治療產生抗體者需更高劑量才能達治療效果，對於使用第八或第九凝血因子療效不佳之高反應者應採繞道治療（bypass therapy），即給予活化型（activated）第七凝血因子或凝血酶複合濃縮物（prothrombin complex concentrate）。本院活化型第七凝血因子為 NovoSeven[®]，主要用於治療或預防對第八或第九凝血因子產生抗體之血友病患者。用於治療出血之劑量依體重計算。因其半衰期極短，需每 2 小時投與一劑，之後可依出血狀況調整劑量、頻次及療程長短。用於非重度出血或居家治療時，也可使用每日投與一次之劑量，但此種給藥方式於年長者較無實證。本院凝血酶複合濃縮物，包含 Feiba[®] 及 Beriplex[®] 兩種，來源均為人類血漿製備，主要差別為 Feiba[®] 成分為不活化之第二、九、十及活化之第七凝血因子（activated PCC, aPCC），Beriplex B/N[®] 成分為不活化之第二、七、九、十凝血因子及 protein C。Feiba[®] 可用於治療嚴重出血，目前也有小型研究將 Feiba[®] 用於預防年幼血友病患者發生出血或關節病變。Beriplex B/N[®] 較常用於多重缺乏凝血因子之病人，另也常用於治療 warfarin 引起之嚴重出血。凝血酶複合濃縮物中含有第八及第九凝

血因子，仍可能持續引起抗體產生。使用第七凝血因子或凝血酶複合濃縮物時，同樣需注意過敏、血栓或瀰漫性血管內凝血等不良反應。

如何選擇凝血製劑之種類，其考量因素應包含安全性、純度、價格及產生抗體之風險。例如高感染風險之病人應選擇純度較高或不含人類白蛋白之製劑，易產生抗體之病人可選用非人類血漿來源之製劑，而已對凝血因子產生抗體之高反應者最好選用第七凝血因子或凝血酶複合濃縮物治療。其常用劑量及給藥頻次因產品而異，但主要仍依病人之適應症、凝血因子活性、治療目標及出血嚴重程度不同而進行調整。

表一：本院凝血因子比較表

藥品	來源	治療地位	治療出血之劑量
第八凝血因子			
Haemate P [®]	血漿濃縮	治療和預防因缺乏第八凝血因子而引起之 A 型血友病相關的出血病症。	劑量(IU)=病人體重(kg)×預期增加之凝血因子(%)×0.5
(TBSF) High Purity Factor VIII Concentrate [®]	血漿濃縮		
Advate [®]	基因工程		
第九凝血因子			
(TBSF) High Purity Factor IX Concentrate [®]	血漿濃縮	治療和預防因缺乏第九凝血因子而引起之 B 型血友病相關的出血病症。	劑量(IU)=病人體重(kg)×預期增加之凝血因子(%)×F. F=1 for TBSF, 1.2-1.3(adult) and 1.4(children) for BeneFix [®]
BeneFix [®]	基因工程		
活化型第七凝血因子			
NovoSeven [®]	基因工程	治療 A 型及 B 型血友病發生抗第八及第九因子抗體者。	90 mcg (4.5 KIU)/kg Q2H
凝血酶複合濃縮物			
Feiba [®]	血漿濃縮	治療和預防 A 型及 B 型血友病發生抗第八及第九因子抗體者。	嚴重出血: 100 U/kg Q12H, max. 200 U/kg/day.
Beriplex B/N [®]	血漿濃縮		劑量(IU)=病人體重(kg)×預期增加之凝血因子(%)×F. F=1-1.2

參考文獻

1. Hoots WK, Shapiro AD. Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia. In: UpToDate, Basow DS

- (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on 2014.01.10)
2. Hoots WK, Shapiro AD. Treatment of hemophilia. In: UpToDate, Basow DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on 2014.01.10)
 3. Hoots WK, Shapiro AD. Factor VIII and factor IX inhibitors in patients with hemophilia. UpToDate, Basow DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on 2014.01.10)
 4. 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.
 5. Leissinger CA, Becton DL, Ewing NP, et al. Prophylactic treatment with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) reduces the frequency of bleeding episodes in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia* 2007;13:249-55.

藥劑部藥師 謝佩樺