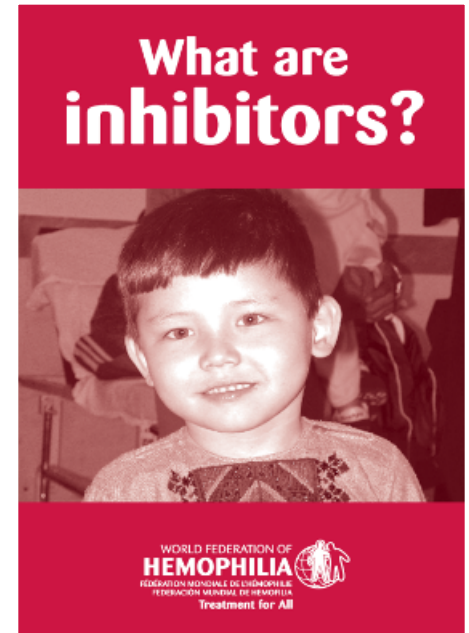


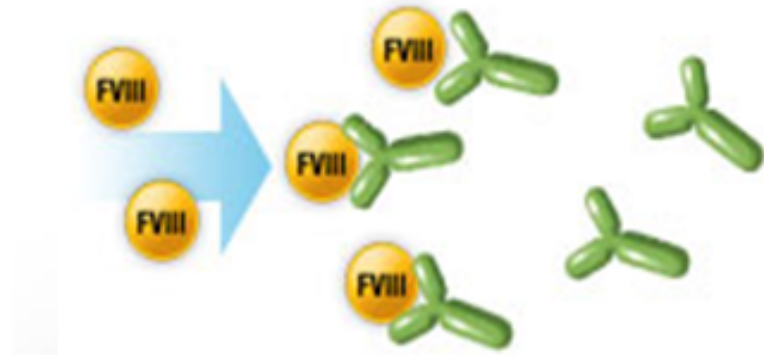
什么是抑制物？

- 血友病中“抑制物”是指中和抑制凝血因子的IgG抗体。
- 发生抑制物的患者，应用凝血因子Ⅷ/Ⅸ治疗无效
- 抑制物是血友病患者应用凝血因子治疗后，发生免疫反应所引起的较严重的医学问题，最血友病最严重的并发症



重型血友病A抑制物发生率

- 大约有**20%-30%**的重型血友病A患者会产生抑制物
- **5%-10%**的中型或轻型血友病A患者会产生抑制物



抑制物类型

➤抑制物按照Bethesda 单位 (BU)进行测量，产生抑制物的患者按照其敏感程度分为**高滴度**和**低滴度**

∅**低滴度**: ≤ 5 BU (无免疫应答)

∅**高滴度**: > 5 BU (有免疫应答)

➤抑制物又可分为一过性的(自然消失)和持续存在的

EMA. Report on expert meeting on FVIII products and inhibitor development, February 28–March 2, 2006. EMA/CHMP/BPWP/123835/2006, <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/bpwg/12383506en.pdf>, accessed April 27, 2009

- 什么是抑制物？
- **抑制物发生的危险因素**
- 百因止，抑制物发生风险低
- 如何降低抑制物的发生风险、如何处理抑制物

抑制物发生危险因素



遗传基因

- ① 疾病严重程度与类型
- ② 抑制物家族史
- ③ 种族



机体排斥异体蛋白

遗传基因

➤ 基因因素：

- 基因因素在抑制物形成中起着决定性的作用
 1. 大片段缺失其发生抑制物危险性最高可达88%
 2. 内含子22倒位抑制物的发生率约为20%-40%
 3. 无意义突变，小缺失/插入突变等

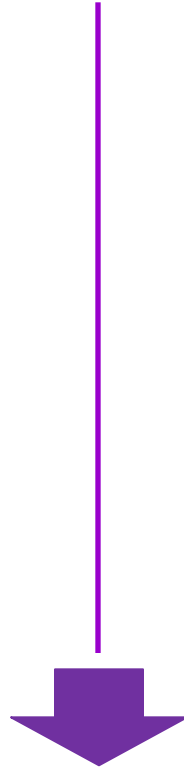
➤ 家族史、种族因素：

- HA同胞兄弟抑制物发生率为78%，明显高于无关家系患者
- 黑人抑制物的发生率约为白人的2倍

抑制物发生危险因素



非遗传性因素



- ① 暴露天数
- ② 大量输注
- ③ 治疗方案
- ④ 药物因素

主要与机体如何适应异体蛋白有关

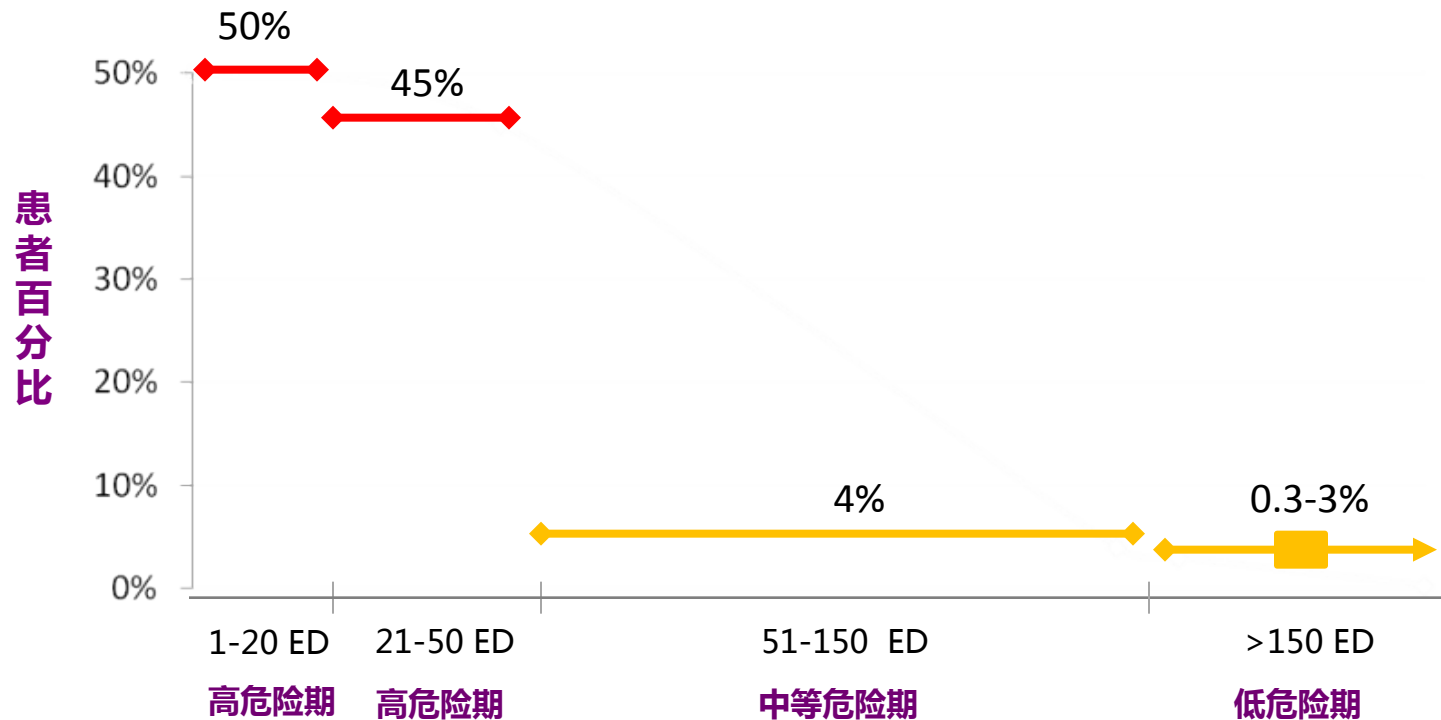
非遗传因素-暴露天数

前50个暴露日，抑制物发生率最高

重度血友病A患者1-150 暴露日 (ED) 累积抑制物发生风险是 20-30%

∅ 50% 的患者发生抑制物在 1-20 暴露日 (ED)

∅ 45% 的患者发生抑制物在 21-50 暴露日 (ED)



ED-暴露日

(暴露日：接受凝血因子治疗的天数之和)

非遗传因素-大量输注

- 在发达国家，在中型/轻型血友病A患者中年龄中位数接近30岁，常见于手术时FVIII强烈暴露情况下



手术



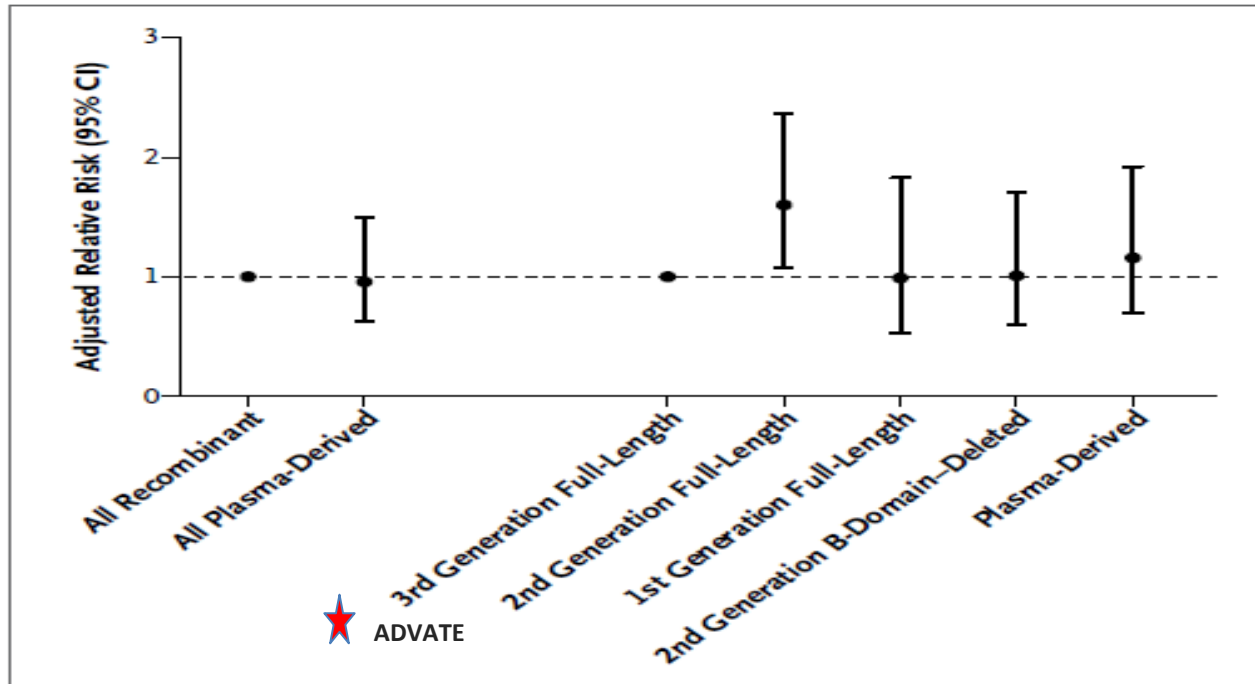
危重出血



一次性大量输注
凝血因子浓缩物

非遗传因素-药物因素

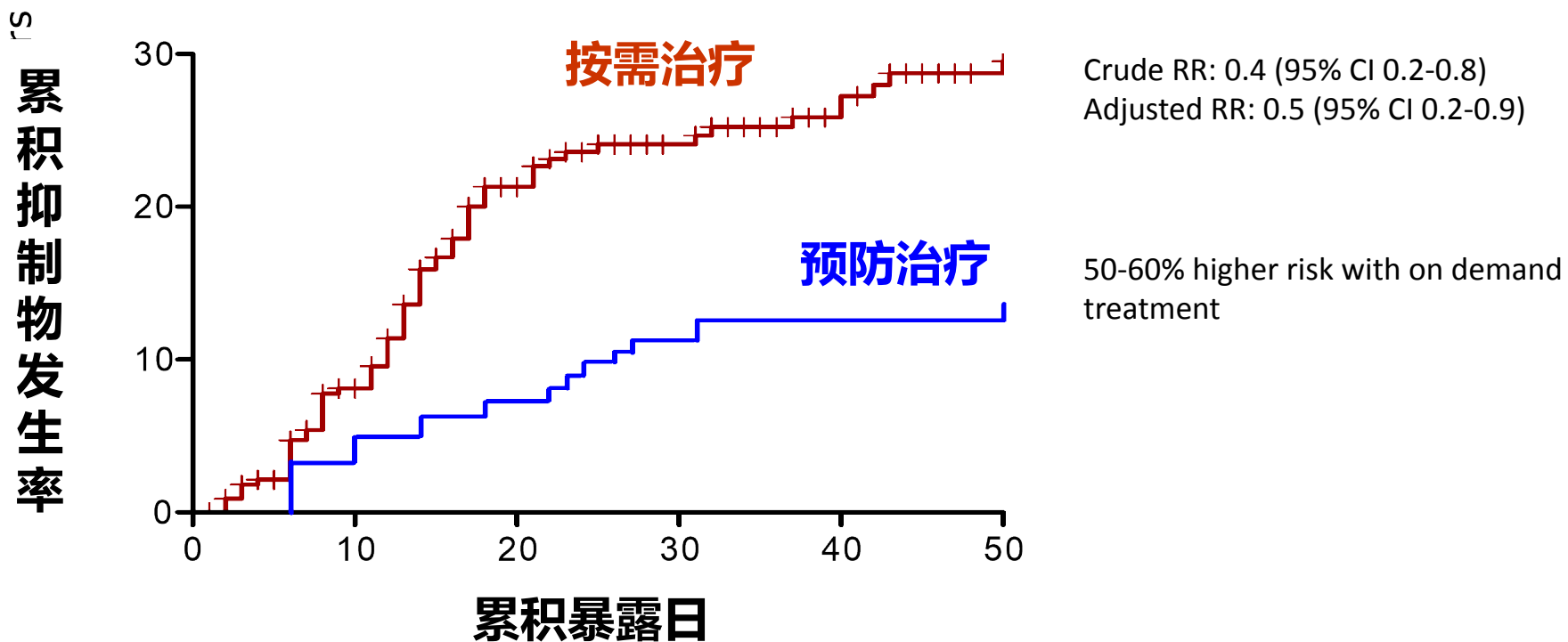
第二代重组凝血因子产品的抑制物发生风险可能更高



一项回顾性研究分析了574例2-12岁的重度甲型血友病初治患者应用与转换不同凝血因子产品的抑制物发生率

非遗传因素-治疗方案

预防治疗可能比按需治疗的抑制物发生风险低



一项对316例初治重症甲型血友病患者进行的多中心，前瞻性队列研究，药物暴露为50EDs

- 什么是抑制物？
- 抑制物发生的危险因素
- **百因止，抑制物发生风险低**
- 如何降低抑制物的发生风险、如何处理抑制物

百因止，抑制物发生率低

百因止，全长链第三代重组八因子，抑制物发生率低

临床研究		确认抑制物	PTPI临床试验 抑制物发生率 患者数 <hr/> 270 抑制物发生率 <hr/> 1 (0.37%)
注册研究 ^{a,b}	(n=108)	1 (<1%)– 低滴度，一过性	
维持性研究 ^{a,b}	(n=82)	0 (0%)	
儿童研究 ^c	(n=53)	0 (0%)	
外科手术研究 ^{a,b}	(n=59)	0 (0%)	
日本研究	(n=15)	0 (0%)	
预防治疗研究 ^{a,d}	(n=73)	0 (0%)	

*PTP是先前接受过FVIII治疗的患者，PTP是研究产品免疫原性的最合适人群。

a 患者的FVIII暴露日≥150天

b 部分患者参加的研究数超过1个

c 患者FVIII暴露日≥50天

d 一例未经确认的低滴度抑制物，不伴随抑制物临床症状，且在稍后的测定中消失

Ø Tarantino MD, Collins PW, Hay CRM et al. *Haemophilia* 2004;10:428-437.

Ø Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A et al. *J Thromb Haemost.* 2012;10:359-367.

Ø Shapiro A, Gruppo R, Pabinger I, et al. *Expert Opin Biol Ther* 2009;9:273-283.

Ø Oldenburg J, Goudemand J, Valentino L, et al. *Haemophilia* 2010;16:866-877.

百因止

[注射用重组人凝血因子VIII]

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/537063066104006100>