

· 专家看法 ·

甲型血友病患者预防治疗的重要性

杨仁池

(中国医学科学院血液学研究所血液病医院 血栓止血诊疗中心, 天津 300020)

【摘要】 随着我国经济和医疗条件的改善,《血友病诊断与治疗中国专家共识(2017版)》建议尽量根据患者出血的频次和关节评估结果逐步提高预防治疗的剂量与频次。近期,多位临床和药学专家以圆桌会议的形式,从现有研究证据出发,探讨了血友病患者进行预防治疗的临床需求。与会专家们一致认为预防治疗可显著降低出血次数,减少关节损伤,提升所有年龄段患者生活质量,也可节省额外的医疗支出(关节康复/修复费用、关节置换手术费用,误工误学费用、住院费用);重组人凝血因子Ⅷ相较于血源性凝血因子Ⅷ存在优势;开放成人患者重组人凝血因子Ⅷ的预防治疗适应证对医保基金影响有限。

【关键词】 甲型血友病; 预防治疗; 按需治疗; 重组人凝血因子Ⅷ; 国家医保; 关节损伤; 出血

【中图分类号】 R554.1

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)11-0011-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.11.003

The importance of prophylaxis for patients with hemophilia A

YANG Ren-chi

(Thrombus Hemostasis Diagnosis and Treatment Center, Chinese Academy of Medical Sciences Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Tianjin 300020, China)

【Abstract】 With the improvement of Chinese economic and medical conditions, *consensus of Chinese expert on the diagnosis and treatment of hemophilia (version 2017)* suggested that the dose and frequency of prophylaxis should be gradually increased according to the frequency of bleeding and joint evaluation results. Recently, a number of hemophilia clinical and pharmacy experts have explored the clinical needs of hemophilia patients for prophylaxis based on available research evidence, in the form of roundtables. The experts agreed that prophylaxis can significantly reduce frequency of bleeding, reduce joint damage, improve the quality of life for all age patients, and also save additional medical expenses (joint rehabilitation / repair costs, joint replacement surgery costs, missed work and school fees, hospitalization costs); recombinant human coagulation factor VIII has an advantage compared to blood-derived coagulation factor VIII; increased prophylaxis indications for recombinant human coagulation factor VIII in adult patients have limited impact on medical insurance funds.

【Key words】 hemophilia A; prophylaxis; on-demand treatment; recombinant human coagulation factor VIII; national medical insurance; joint damage; bleeding

甲型血友病是一种 X 染色体连锁的先天性出血性疾病,由凝血因子Ⅷ(FⅧ)缺乏所致,缺乏是凝血因子基因突变的结果,发病率为 2.73/10 万^[1-2]。2018 年 5 月 11 日,国家卫生健康委员会等 5 部门联合制定了《第一批罕见病目录》,血友病被收录其中^[3]。

血友病的特征性表型为出血倾向^[1]。改善血友

病患者的健康和生活质量的重点包括:预防出血和关节损伤、及时治疗出血、管理并发症(关节和肌肉损伤以及其他出血后遗症/抑制物的产生/经由血液制品传播的感染)三大方面。世界血友病联盟(World Federation of Hemophilia, WFH)国际指南推荐预防性凝血因子替代疗法,即通过静脉注射凝血因子浓缩剂以防止预期性出血的治疗。预防治疗

[收稿日期] 2019-08-30

[作者简介] 杨仁池,男,博士,主任医师;研究方向:血栓与止血的基础和临床研究;E-mail:rcyang65@163.com

防止出血和关节的损坏,是以维持正常骨骼肌肉功能为目标的治疗^[1]。我国血友病的治疗也以替代治疗为核心,根据患者的病情、经济和药物供应等多种因素决定采用按需或预防治疗。甲型血友病的替代治疗首选重组人凝血因子FⅧ制剂或者病毒灭活的血源性FⅧ制剂^[3]。

随着我国经济和医疗条件的改善,《血友病诊断与治疗中国专家共识(2017版)》建议尽量根据患者出血的频次和关节评估结果逐步提高预防治疗的剂量与频次^[2]。近期,多位临床和药学专家以圆桌会议的形式,从现有研究证据出发,探讨了血友病患者进行预防治疗的临床需求。

1 预防治疗可显著降低出血次数,减少关节损伤,提升所有年龄段患者生活质量,也可节省额外的医疗支出(关节康复/修复费用、关节置换手术费用,误工误学费用、住院费用)

与按需治疗相比,所有年龄段的患者均可以通过预防治疗显著减少出血的发生。针对1188例来自澳大利亚、意大利、美国、日本等5个国家,中重度甲型血友病患者使用重组人凝血因子Ⅷ注射剂的疗效追踪数据的荟萃分析(真实世界PASS研究),结果显示按需治疗组年出血次数为10.38,而持续高剂量预防治疗组年出血次数仅为1.66^[4]。

规律有效的预防治疗通过降低出血次数从而减少患者关节损伤。根据ESPRIT研究结果(一项长达10年的针对45例甲型血友病患儿的多中心、平行、开放性、随机对照研究)显示,按需治疗组患儿发生关节病变的比例高达74%,预防治疗组患儿的关节病变比例仅为29%^[5]。

3个月内同一关节出血3次后即会形成靶关节,一旦发生关节病变,针对关节病变的治疗将会显著增加医疗成本。根据加拿大研究显示,形成靶关节后患者1年的总治疗成本将会增长119%,并且手术替换靶关节费用十分昂贵,通常70 kg体重患者每例关节置换的标准总成本接近5万欧元^[6]。根据相关国内专家的经验,在国内1例关节置换手术成本通常为人民币4万~7万元。另外,按需治疗将带来额外的关节康复/修复费用、关节置换手术费用,误工误学费用、住院费用等,其总体费用可能并不低于预防治疗费用,应该进行国内的药物经济

学研究。

2 重组人凝血因子Ⅷ相较于血源性凝血因子Ⅷ存在优势

血液制品的使用存在病毒感染风险,且一旦发生感染,病毒阳性血友病患者的治疗费用与社会负担将远远超过普通血友病患者。针对80多名在20世纪90年代因血源性凝血因子Ⅷ感染人类免疫缺陷病毒的患者,上海法院判决一次性赔偿10万人民币,另外提供每人每月1000元人民币生活补贴,以及一些医疗费用补贴^[7]。

同时,血源性人凝血因子的供应有限,无法满足成人血友病患者预防治疗的要求。中国2018年血源性人凝血因子Ⅷ的批签发总量为3.4亿单位,远少于成人血友病患者在预防治疗方面的需求量8.8亿单位。重组人凝血因子Ⅷ生产供应较血液制品更有保障,有助于帮助更多成年血友病患者实现预防治疗。

3 开放成人患者重组人凝血因子Ⅷ的预防治疗适应证对医保基金影响有限

重组人凝血因子Ⅷ已在国家医保乙类目录中,可供儿童预防治疗使用,但针对成人患者仅报销发生出血时的治疗费用。虽然目录中有血源性人凝血因子可供成人进行预防治疗,但是由于前文中提到的血液制品的供应问题,并不能满足所有成人患者预防治疗的需求。

目前国内血友病治疗平均报销比例远低于发达国家及周边国家(德国、英国、法国、日本、马来西亚等)100%的报销比例。以台湾地区为例,对于血友病患者为100%报销,允许进行标准预防治疗。

基于当前公开数据预测,如果医保开放对成人甲型血友病患者预防治疗的适应证将会增加大约4.32亿人民币的医保开支^[8,9],约为2018年中国医疗保险总支出的0.02%^[10]。

综上,当前,中国血友病患者的人均凝血因子Ⅷ使用量0.2 IU远低于世界平均水平2 IU和发达国家水平4~8 IU。预防治疗的低普及率造成了目前中国大陆血友病患者致残率约为70%。与会专家建议,重组人凝血因子Ⅷ在国家医保目录中的适应证由原来的限儿童甲型血友病、成人甲型血友病限

出血时使用调整为限甲型血友病使用，将成人血友病治疗模式由按需治疗转向预防治疗。出血次数、靶关节损伤、残疾率、误工天数、总费用支出将会随着治疗模式的改变而下降，能够切实减轻患者经济负担，改善患者健康状况。

参会专家（按姓氏汉语拼音排序）：

黄晓军（北京大学人民医院），吴德沛（苏州大学附属第一医院），杨仁池（中国医学科学院血液学研究所血液病医院），杨林花（山西医科大学第二医院），张磊（中国医学科学院血液学研究所血液病医院），翟所迪（北京大学第三医院）

【参考文献】

[1] Srivastava A, Brewer A K, Mauser-Bunschoten E P, et al. Guidelines for the management of hemophilia[J]. Haemophilia, 2013, 19(1):e1-e47.
[2] 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.
[3] 张抒扬. 中国第一批罕见病目录释义[M]. 北京:人民卫生出版社, 2018:1-8.

[4] Iorio A, Marcucci M, Cheng J, et al. Patient data meta-analysis of Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) studies of haemophilia A patients treated with rAHF-PFM [J]. Haemophilia, 2014, 20(6):777-783.
[5] Gringeri A, Lundin B, Von Mackensen S, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study) [J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(4):700-710.
[6] Kern M, Blanchette V, Stain A M, et al. Clinical and cost implications of target joints in Canadian boys with severe hemophilia A [J]. J Pediatr, 2004, 145(5):628-634.
[7] Anderson E, Davis S. 国际血液供应污染事件处理经验 [R]. 亚洲促进会, 2007:1-37.
[8] Iorio A, Byams V, Ekiaby M E, et al. Report on the annual global survey 2016 [R]. World Federation of Hemophilia, 2017:1-80.
[9] 曲艳吉, 殷环, 庞元捷, 等. 中国大陆血友病患者治疗现状和经济负担的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(2):182-189.
[10] 国家医疗保障局. 2018 年医疗保障事业发展统计快报 [EB/OL]. (2019-02-28) [2019-07-26]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2019/2/28/art_7_942.html.

(本文编辑:杨昕)

欢迎订阅《临床药物治疗杂志》

《临床药物治疗杂志》是中国科技核心期刊（中国科技论文统计源期刊），以“共同追求适宜的药物治疗”为愿景，以治疗药物与药物治疗的最新进展为核心话题，加速报道创新药物新技术、药物治疗新理念，报道科学用药知识和经验，突出临床用药的实用性和指导性，坚持跨学科融合。主要栏目设有未来药物、最新药物、药物评价、专家看法、疾病的药物治疗专题报道、论著、综述、指南解读、基层用药、药物治疗管理、病例报告、药物与临床等。

主管单位：北京市药品监督管理局

主办单位：北京药学会

刊 期：月刊

刊 号：ISSN 1672-3384 CN 11-4989/R

邮发代号：82-110

国内定价：每期 18 元，全年 216 元

地 址：北京市朝阳区北三环中路 2 号院小二楼 2 层（100120）

电 话：010-6417 8704 转 301/302

邮 箱：zazhi@vip.sina.com

网 址：www.lcywzlzz.com