



血友病管理準則

【第二版】

©世界血友病聯盟



社團法人台灣省關懷血友病協會 印行

本準則最初發表在由 Blackwell Publishing 出版的《血友病》雜誌上；
Epub 6 JUL 2012. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x。本準則是經他們許可後重印的。

© 2012 Blackwell 出版公司版權所有

世界血友病聯盟（WFH）鼓勵非營利性血友病組織為教育目的分發其出版物。

為獲得複製或翻譯本檔之許可，請與位於下列位址的通訊部門聯繫。
您可前往世界血友病聯盟官方網站 www.wfh.org 查看本書的英文版，
也可以下列地址與 WFH 聯繫取得更多影本。

World Federation of Hemophilia

1425, boul. René-Lévesque O., Bureau 1010

Montréal, Québec

H3G 1T7 Canada

電話：+1 (514) 875-7944

傳真：+1 (514) 875-8916

電子郵件地址：wfh@wfh.org

網址：www.wfh.org

血友病管理準則

第二版

本準則受世界血友病聯盟（WFH）委託，由管理準則工作組的下列專家所編寫。

Dr. Alok Srivastava (Chair)

Department of Hematology, Christian Medical College, Vellore, Tamil Nadu, India

Dr. Andrew K. Brewer

Department of Oral Surgery, The Royal Infirmary, Glasgow, Scotland

Dr. Eveline P. Mauser-Bunschoten,
Van Creveldkliniek and Department of Hematology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands

Dr. Nigel S. Key

Department of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, U.S.A.

Dr. Steve Kitchen

Sheffield Haemophilia and Thrombosis Centre, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK

Dr. Adolfo Llinas

Department of Orthopaedics and Traumatology, Fundación Santa Fe University Hospital Fundación Cosme y Damián and Universidad de los Andes and Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

Dr. Christopher A. Ludlam

Comprehensive Care Haemophilia and Thrombosis Centre, Royal Infirmary, Edinburgh, U.K.

Kathy Mulder

Bleeding Disorders Clinic, Health Sciences Center Winnipeg, Canada

Dr. Man-Chiu Poon

Departments of Medicine, Pediatrics and Oncology, and Southern Alberta Rare Blood and Bleeding Disorders Comprehensive Care Program, University of Calgary, Foothills Hospital and Calgary Health Region, Alberta, Canada

Dr. Alison Street

Department of Haematology, Alfred Hospital Melbourne, Australia

序

回首數十年前，受限於醫療環境與對血友病認知不足，使得血友病友因此延誤治療，進而導致許多不可回復的後遺症，如關節受損或變形等症狀，嚴重危害了病友的身心健康。隨著醫療環境與醫藥科技的進步，病友們能透過預防性凝血因子注射，減少出血的可能，更進一步排除因出血而導致的後遺症發生。現在，病友獲得良好醫療照護已能與常人一樣，自在的享受生命中所有的美好與樂趣。

雖說相較於以往，醫療科技已有大幅進步，大部分病友也能獲得良好的照護，但一般人對血友病的認識仍嫌不足，對血友病常誤認為是血癌，導致病友求學及就業發生困難。為了導正這樣的景況，多年來本會不斷地舉辦衛教活動，分享正確的血友病相關知識，期望透過知識的分享，教導社會大眾正確的認識血友病。

醫學環境與科技的發展，讓病友的身體更健康；病友團體的努力，讓病友的心靈更快樂；醫學知識的分享，幫助大眾更認識血友病，而《血友病管理準則》第二版的出刊，是讓血友病照護再升級的寶典。

《血友病管理準則》是世界血友病聯盟(WHF)集結全球各地研究與醫療機構之專家所出版。透過《血友病管理準則》第二版中相關資訊的傳遞，建立血友病管理的照護標準。期盼病友們能感受到這份用心，仔細閱讀準則中的相關資訊，讓身體更健康、生活更美好。

社團法人臺灣省關懷血友病協會
理事長 林旭科
2015.01.10

前言

血友病是一種最常見的先天性出血性血液凝固異常疾病，除了出血的問題之外，還有許多可能因出血而發生的併發症。由於目前仍沒有可治癒血友病的方法，對於患有血友病的病患，及其家人要與血友病和平相處一生的方式，最重要的就是增加對血友病的認識，瞭解如何處理出血的狀況，以及預防可能出現的併發症。

《血友病管理準則》第二版可為病患與其家人，對於血友病的診斷、照護、治療與併發症等多方面提供詳細的資訊，希望能在這本書的幫助下，加上與醫師及其他醫療照護人員的充分溝通，讓血友病患擁有健康的身心，能像一般人一樣擁有正常及多采多姿的生活。

本書由世界血友病聯盟眾多專家組成的工作小組，收集最新的文獻，並由從事血友病照護的專業人員提出意見修改而著作，感謝其授權翻譯繁體中文，同時也特別感謝台中榮民總醫院罕見疾病暨血友病中心王建得主任的審閱，拜耳醫療保健事業群翻譯印刷，得以讓《血友病管理準則》第二版能順利出版，於此謹致最高謝意。

祝各位會友平安快樂

編輯部
2015.01.17

感謝

感謝由專業機構協助進行文獻的檢索與證據的評定。此外，由於準則中有許多建議是根據專家們的意見，因此本準則的初稿還經眾多非寫作小組成員但從事血友病照護的其他專業人士傳閱。作者們對於提出詳細評論意見的人士表示衷心感謝。最後，我們還要感謝WFH職員 Jennifer Laliberté 和 Elizabeth Myles 對完成本準則所做的卓越貢獻。WFH衷心感謝潘文釗醫生(Dr.Man-Chiu Poon)、楊仁池教授(Prof. Renchi Yang)、李魁星女士(Ms Kuixing Li)對簡體中文譯稿的審閱。

免責聲明

世界血友病聯盟(WFH)不為特定治療產品或廠商背書；WFH亦不為任何出現在本文件的產品名稱背書。WFH不參與任何醫療行為，在任何情況下也不會向特定人士推薦特定的治療方式。給藥的劑量時程與其他治療方式都在持續更新，同時也會不斷發現新的副作用。本準則旨在建立診療血友病的基本照護標準，但不能代替醫療人員的建議及/或產品仿單的資訊。任何治療必須根據病患的個人需要及可用的資源，妥善規劃。

目錄

摘要與引言

1. 血友病的一般照護和處理	1
1.1 什麼是血友病？	1
出血表現	2
1.2 照護原則	3
1.3 整合性照護	5
整合性照護團隊	5
整合性照護計劃的功能	7
1.4 體能健康和體能活動	8
1.5 輔助療法	9
1.6 預防性凝血因子替代療法	10
給藥與用法用量	12
1.7 居家療法	12
1.8 監測健康狀況和疾病結果	14
1.9 疼痛處理	15
靜脈管路引起的疼痛	15
關節或肌肉出血引起的疼痛	15
術後疼痛	15
慢性血友病關節病變導致的疼痛	15
1.10 外科手術和侵入性治療或檢查	16
1.11 牙科照護和治療	19
參考文獻	20
2. 特殊的問題處理	23
2.1 帶因者	23
2.2 基因檢測/基因諮詢及產前診斷	24

2.3	確診或疑診血友病嬰兒的分娩	25
2.4	接種疫苗	26
2.5	社會心理問題	27
2.6	性生活	28
2.7	老年血友病患者	28
	骨質疏鬆症	28
	肥胖症	29
	高血壓	29
	糖尿病 (DM)	29
	高膽固醇血症	30
	心血管疾病	30
	社會心理影響	31
2.8	溫韋伯氏疾病與罕見出血性疾病	31
	參考文獻	33
3.	實驗室診斷	35
3.1	凝血實驗室檢測的專業知識和技能	35
	診斷原則	35
	技術方面	35
	人員培訓	41
3.2	使用正確的儀器設備和試劑	41
	儀器設備	41
	試劑	43
3.3	品質保證	44
	內部品質控制 (IQC)	44
	外部品質評估 (EQA)	44

參考文獻	45
4. 止血劑	47
4.1 凝血因子濃縮劑	47
產品選擇	48
FVIII 濃縮劑	50
FIX 濃縮劑	51
4.2 其他血漿產品	53
新鮮冷凍血漿(FFP)	53
冷凍沉澱品(Cryoprecipitate)	54
4.3 其他藥物選擇	55
去氨加壓素(Desmopressin, DDAVP).....	55
傳明酸(Tranexamic acid)	57
Epsilon aminocaproic acid	58
參考文獻	59
5. 特定出血的治療	61
5.1 關節出血(關節血腫)	61
關節穿刺術	64
5.2 肌肉出血	65
髂腰肌出血	66
5.3 中樞神經系統出血/頭部創傷	67
5.4 咽喉和頸部出血	68
5.5 急性胃腸道(GI)出血	68
5.6 急性腹部出血	69
5.7 眼部出血	69
5.8 腎臟出血	69

5.9	口腔出血	70
5.10	鼻出血	71
5.11	軟組織出血	71
5.12	撕裂傷和擦傷	71
	參考文獻	72
6.	血友病之併發症	75
6.1	肌肉骨骼併發症	75
	滑膜炎	75
	慢性血友病關節病變	78
	血友病的物理治療原則	80
	假性腫瘤	80
	骨折	81
	血友病的骨外科手術原則	82
6.2	抗體	83
	出血處理	85
	B型血友病患者的過敏反應	86
	免疫耐受性的誘導	86
	患者轉換使用新的濃縮劑	87
6.3	血液傳播性感染及其他與感染有關的併發症	87
	血友病患者感染HIV的處理原則	88
	血友病患者感染HCV的處理原則	89
	血友病患者感染HBV的處理原則	89
	血友病患者細菌感染的處理原則	89
	參考文獻	90

7. 凝血因子濃度和治療療程	95
7.1 凝血因子替代治療方案的選擇.....	95
參考文獻	100

附錄I

牛津實證醫學中心 (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine) 2011 年之證據等級	101
---	-----

表格與圖表

表 1-1 出血嚴重程度與凝血因子濃度之間的關係	2
表 1-2 血友病之出血部位	3
表 1-3 不同部位出血的約略頻率	3
表 1-4 凝血因子替代療法方案的定義	11
表 1-5 血友病患者疼痛的處理策略	16
表 1-6 外科手術中充分止血的定義	18
表 3-1 篩檢試驗的詮釋	38
表 5-1 對急性關節血腫治療反應的定義	63
表 7-1 推薦的血漿凝血因子最高濃度與治療療程(對於無嚴重 資源財力限制之處)	98
表 7-2 推薦的血漿凝血因子最高濃度與治療療程(對於有嚴重 資源財力限制之處).....	99
圖 7-1 對不同年齡患者的凝血因子替代療法策略及其對疾病 結果的影響	96

摘要

血友病是一種罕見的疾病，其診斷和治療都很複雜。這些基於實證的準則，提供了血友病診斷和一般治療，以及處理其併發症，包括肌肉骨骼併發症、抗體和輸血傳播性感染等的實用建議。世界血友病聯盟編寫本準則的目的，在於幫助那些希望開始和/或已在維持血友病關懷計劃的專業醫療人員，鼓勵對於缺乏足夠證據的照護能夠全世界標準化，並激勵各種適當的研究進行。

引言

由世界血友病聯盟（WFH）於2005年出版的血友病管理準則第一版，已達到了為讀者提供實用性血友病綜合處理基本資訊之目的。現在有多項理由需要對該準則進行修訂。其中最重要的是，應該加入目前現有的最佳證據，各種最新的治療建議都應基於這些證據。儘管預防治療的最佳劑量和用藥方案仍然須進一步的研究證實，但近期有來自隨機分配對照試驗的高品質數據，建立了凝血因子預防性治療的療效，與其優於發病期治療的優勢。同時也更加認識到了使用最新開發、經過驗證、針對特定疾病的臨床計量儀器，對血友病照護的結果做更深入評估的需求。這次的修訂版除了更新每個部分的內容以外，也涉及了上述這些問題。

本準則包括一些對血友病患者臨床處理的建議(診療聲明以粗體字表示)。所有這些聲明都有文獻中最佳證據的支持，這些

最佳證據有依據 2011 年 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine(牛津實證醫學中心)的評級結果(請見附錄1)。我們同時也使用包括了一些診療聲明之外的治療建議做為參考文獻，這些參考文獻是未經評級的。

在編寫如本準則這樣的文獻時，人們常常會提出一個問題，也就是在世界各國各地區醫療服務與經濟體制各異的環境中，準則的普遍適用性到底如何？我們堅信，在全世界血友病的處理原則都是相同的。若補充療法的藥物為血友病關懷計劃的主要成本，那麼其差別主要在於使用凝血因子濃縮劑治療或者預防出血的劑量。我們意識到這個現實差異，所以本準則中仍然包含凝血因子濃縮劑補充療法的兩組劑量建議值。本準則是根據已發表的各類文獻，和全球主要血友病照護中心的臨床診療做法。然而，讀者應意識到，所推薦的較低劑量可能達不到最佳的治療或預防效果，應作為在資源有限的條件下開始照護的起點，在獲得治療數據和獲取更多凝血因子濃縮劑後，應逐漸提高到更理想的劑量。

本準則第一版獲得廣泛接受的原因之一，是其易於閱讀的形式。儘管修訂版增添了內容並擴大了資訊面，我們仍然保持了易於閱讀的風格。我們希望本準則繼續為希望開展與仍然在維持血友病關懷計劃的人士，提供作為有用的資料。此外，對本準則的大量評論及對於診療聲明的廣泛共識，能促進全世界的照護診療方式統一。更重要的是，我們希望本準則能在缺乏足夠證據的領域中，激勵各種相關的研究進行。

1

血友病的一般照護和處理

1.1 什麼是血友病？

1. 血友病是一種X染色體性聯遺傳的先天性出血性疾病，因第八凝血因子(FVIII)(A型血友病)或第九凝血因子(FIX)(B型血友病)缺乏所致。凝血因子的缺乏是因為其各自基因突變的結果。
2. 估計每10,000人中約有一人為血友病患者。
3. 根據世界血友病聯盟全球年度調查的估算，全球約有40萬名血友病患者^[1]。
4. A型血友病比B型血友病更為常見，約占血友病患者總數的 80-85%。
5. 血友病通常發生於母親那方的男性親屬。但是，第八和第九基因都容易產生新的突變，在所有病例中，多達三分之一者為自發突變所致，之前並沒有家族病史。
6. 為了告知患者如何正確控制，準確地診斷血友病勢必不可少的。有以下病史的患者應懷疑其是否有血友病：
 - 嬰幼兒期容易出現瘀傷
 - “自發性”出血(無明顯/已知原因的出血)，特別是關節、肌肉和軟組織的出血
 - 外傷或手術後過量出血

7. 在所有患者中，約有三分之二的患者會取得其家族出血史。
8. 應依據凝血因子的檢測才能明確診斷，證實FVIII或FIX的缺乏。
3. 輕度的血友病患者在沒有外傷或手術時，可能不會過量出血。
4. 血友病出血的嚴重程度，通常與凝血因子濃度相關，如**表1-1**所示。
5. 大多數的出血發生在體內，在關節或肌肉中(請見**表1-3**不同部位出血的約略頻率)。
6. 有些出血可能會危及生命，需要立即治療(請見第5章)。

出血表現

1. 血友病特有的表現型為出血傾向。
2. 雖然出血傾向通常會伴隨終身，但有些患有重度血友病的孩子，可能直到開始走路或跑步後才會有出血症狀。

表1-1 出血嚴重程度與凝血因子濃度之間的關係 [62]

嚴重程度	凝血因子濃度	出血情況
嚴重	< 1 IU/dl (< 0.01 IU/ml) 或小於正常濃度的1%	關節或肌肉內自發性出血， 大部分情況下沒有明確的 止血問題
中度	1-5 IU/dl (0.01-0.05 IU/ml) 或正常濃度的1-5%	偶爾出現自發性出血； 輕微外傷或手術時 出血時間延長
輕度	5-40 IU/dl (0.05-0.40 IU/ml) 或正常濃度的5-<40%	重大外傷或手術後嚴重出血， 自發性出血罕見

表1-2 血友病之出血部位 [63]

嚴重	關節（關節血腫）
	肌肉，尤其在深層（髂腰肌、小腿和前臂）
	口腔內、牙齦、鼻腔和泌尿生殖道的黏膜
危及生命	顱內
	頸部/咽喉
	胃腸道

表1-3 不同部位出血的約略頻率

出血部位	大致頻率
關節血腫 ■ 在樞紐關節內更為常見：踝關節、膝關節和肘關節 ■ 在多軸關節內不太常見：肩、腕、髖關節	70% - 80%
肌肉	10% - 20%
其他的重大出血	5% - 10%
中樞神經系統 (CNS)	<5%

1.2 照護原則

1. 照護的主要目的是預防和治療因缺乏凝血因子所導致的出血。
2. 只要可能，應當以特定的凝血因子濃縮劑治療特定的凝血因子缺乏症。
3. 在整合性照護機構，血友病患者可以得到最好的照護（請見第5頁“整合性照護”）。
4. **急性出血應盡快處理，最好能在兩個小時內進行。如果懷疑出血就應進行治療。（第4級）^[2]**
5. 在出現出血症狀與徵兆之前，通常患者就可感覺到早期的出血症狀，通常被描述為刺麻感或“前兆”。
6. 在急性出血的發作期，應進行評估以確定出血部位（如果臨床上不明顯），並應給予適當的凝血因子。
7. 在可能危及生命的嚴重出血情況下，特別是頭部、頸部、胸部以及胃腸道出血等，應立即進行凝血因子的治療，甚至應在完成診斷評估之前開始。

8. 為應對緊急狀況的處理，所有患者應隨身攜帶易於查閱的血友病身份證明，其中註明診斷、出血性疾病的嚴重程度、抗體情況、使用的治療產品類型、治療嚴重、中度、輕度出血的初始劑量、以及治療醫生/門診的聯繫資訊。(第5級)^[3]
9. 給予desmopressin(DDAVP)可充分提高FVIII的濃度(基期濃度的三至六倍)。從而控制A型血友病患者的輕度或甚至中度出血。應適當於個別病患中進行DDAVP反應的檢測。(第3級)^[4-6]
10. 應精心呵護靜脈，它們是血友病患的生命線。
 - 建議使用23或25號蝴蝶針。
 - 除非緊急情況，否則切勿切開靜脈。
 - 在靜脈穿刺後按壓三到五分鐘。
 - 應盡可能避免使用靜脈管路裝置，但有些兒童可能需要使用。
11. 可採用輔助療法控制出血，特別是在凝血因子濃縮劑短缺時，輔助療法可減少對濃縮劑的需求(請見第9頁的“輔助療法”)。
12. 若給予足夠劑量仍未緩解出血時，需測定凝血因子濃度。如凝血因子濃度出乎意料地低，則應進行抗體檢測(請見第40頁的“抗體檢測”和第83頁的“抗體”)。
13. 可經由預防性凝血因子補充的方法來防治出血(請見第10頁的“預防性凝血因子替代療法”)。
14. 可使用居家治療控制輕度/中度的出血事件(請見第12頁的“居家療法”)。
15. 鼓勵患者以規律的運動及其他方式，來刺激正常的精神運動發展，從而促進強壯的肌肉、平衡與協調的發展，並改善體能健康(請見第7頁的“體能健康和體能活動”)。
16. 患者應盡量避免可能會造成外傷的活動(請見第7頁的“體能健康和體能活動”)。

17. 定期監測健康狀況和評估疾病結果，是照護的關鍵(請見第14頁的“監測健康狀況和疾病結果”)。
18. 應避免使用影響血小板功能的藥物，特別是阿斯匹靈(ASA)和非類固醇消炎止痛藥(NSAID)，某些COX-2抑制劑除外。另一個安全的止痛藥補充選擇是paracetamol/acetaminophen(請見第15頁的“疼痛處理”)。
19. 在進行任何侵入性治療或檢查之前，應將凝血因子濃度提高到適當的濃度(請見第16頁的“外科手術和侵入性治療或檢查”)。
20. 良好的口腔衛生對於預防牙周疾病和齦齒(易造成牙齦出血)相當重要(請見第19頁的“牙科照護和治療”)。

1.3 整合性照護

1. 整合性照護可促進身心健康和生活品質，同時降低發病率和死亡率。(第3級)^[7-9]
2. 血友病是一種診斷和治療極為複雜的罕見疾病。對於這些患者，尤其是那些重症患者，最佳的照護所要求的不僅是治療急性出血而已。
3. 要改善血友病患者的健康和生活品質，其重點包括：
 - 預防出血和關節損傷

- 及時治療出血

- 控制併發症，包括：

- ▲ 關節和肌肉損傷，以及其他的出血後遺症

- ▲ 抗體的發展

- ▲ 經由血液製品傳播的病毒感染

- 注重社會心理健康

整合性照護團隊

1. 根據臨床和全國性治療準則所公認的方案(如有)，由跨團隊的專業醫護人員

所組成的小組，提供協調性的整合性照護，可滿足血友病患者及其家人廣泛的需求。(第5級)^[10-12]

2. 整合性照護團隊為擁有各種專長和經驗的跨團隊小組，致力於患者及其家人的身體與社會心理健康。

3. 核心團隊應包括以下成員：

■一名醫療主任(最好是兒科和/或成人血液專科的醫師、或對止血有興趣與專長的醫師)

■一名護理協調員

▲協調所需照護

▲教育患者及其家屬

▲擔任當患者有突發問題或需要追蹤的第一聯絡人

▲能夠評估患者並提供適當的初始照護

■一名骨骼肌肉專家(物理治療師、職能治療師、骨科醫師、風濕科醫師)，可以解決預防與治療方面的問題

■一名實驗室專業人員

■一名社會心理專家(最好是社工或心理醫師)，熟識可用的社區資源

4. 根據血友病中心內部的可行性、受訓人員專長及機構服務內容的不同，團隊成員承擔的角色可能有所不同。

5. 核心團隊的所有成員都應該具有治療出血性疾病的專業知識和經驗，並且能讓患者方便及時地找到他們。應隨時可提供適當的急診照護。

6. 以下的支持資源是必要的：

■可進行精準凝血因子檢測和抗體檢測的凝血實驗室。

■必備適當的凝血因子濃縮劑(血漿製劑或重組製劑)，以及如可取得其他輔助止血的藥物，如 desmopressin(DDAVP) 和傳明酸。

■如果沒有凝血因子濃縮劑，可得到安全的血液製品，如新鮮冷凍血漿(FFP) 和冷凍沉澱品。

- 如有需要，可提供固定和移動/支撐輔助器的模具和/或夾板。
7. 整合性照護團隊還應包括或可提供以下人員：
- 慢性疼痛專科醫師
 - 牙醫
 - 遺傳學專科醫師
 - 肝病專科醫師
 - 感染症專科醫師
 - 免疫學專科醫師
 - 婦科/產科醫師
 - 職業輔導員
8. 為確保在門診人員變動的情況下仍有連續性的照護，應明文寫下診療方案。
9. 整合性照護團隊應擁有為家庭成員提供支援的資源。這可能包括確定資源和策略，以幫助應對：
- 日常生活的風險和問題，特別是處理出血方面
 - 患者於不同生長和發育時期的改變(尤其是青春期和老年期)
 - 教育和就業方面的問題
 - 生出另一個患病兒童的風險與可能的抉擇

10. 整合性照護團隊成員若能與患者/家屬建立長期的關係，可促進患者的遵囑性。

整合性照護計劃的功能

1. 為患者及其家庭提供或協調入院(即住院期間)與門診(門診就診及其他就診)的照護與服務。
- 患者應至少每年由全部核心團隊成員看診一次(兒童應每六個月一次)，進行全面的血液、骨骼肌肉與社會心理評估，並制定、審核與改善個人的整合性照護計劃。在這些回診中，也可轉介其他服務。(第5級)^[13,14]
 - 應與患者一同制定照護計劃，並向所有相關的治療者與照護機構傳達該計劃。治療者之間的相互溝通是重要的。
 - 較小型的醫療中心與私人醫師可在與整合性照護中心經常諮詢的條件之下，提供一些併發症

的初級照護與處理(特別是為了那些住在離最近的血友病治療中心很遠的患者們)。

2. 當可取得凝血因子濃縮劑時，開始提供訓練並監督居家療法。
3. 教育患者、家人和其他照顧者，以確保患者的需求得到滿足。
4. 收集有關出血部位、治療的類型與劑量、長期結果評估(尤其是關於肌肉骨骼功能的評估)、治療產生的併發症及外科手術治療等的資料。這些資訊最好以

電腦輸入的方式記錄，並應由指定人員依照保密法律和其他國家相關法規定期更新和維護。系統性的資料收集將：

- 方便審核血友病治療中心所提供的服務，協助改善照護服務。
 - 有助於告知資源的分配。
 - 促進中心之間在資料共用與發表方面的合作。
5. 如果可能，進行基礎和臨床的研究。由於每個中心的患者數目可能有限，因此，臨床研究的進行最好與其他血友病中心合作。

1.4 體能健康和體能活動

1. 應鼓勵患者進行體能活動，以促進身體健康和正常的神經肌肉發育，注重肌肉力量的強化、協調性、整體的體能健康、身體機能、健康的體重與自尊心。(第2級)^[15]
2. 血友病患者的骨密度可能會降低^[16,17]。
3. 對於肌肉骨骼功能有重大障礙的患者，應鼓勵患者在不妨礙關節健康的情況下進行負重運動，以促進形成並維持良好的骨密度。(第3級)^[16]

4. 活動的選擇需順應個人的喜好/興趣、能力、身體狀況、當地習俗與資源。
5. 應鼓勵進行非撞擊性的運動，如游泳、散步、高爾夫球、羽毛球、射箭、自行車、划船、帆船與乒乓球等。
6. 最好避免身體強烈撞擊和碰撞的運動，如足球、曲棍球、橄欖球、拳擊、摔跤，以及如摩托車越野賽和滑雪等的高速運動，因為除非患者對這些活動採取了良好的預防措施，它們可能會導致危及生命的傷害。
7. 相較於那些可能缺乏保護設備和監管的無組織活動，更鼓勵進行有組織的體育活動。
8. 在進行體能活動之前，患者應諮詢骨骼肌肉專家，討論活動是否合適、是否需要護具、預防性治療(凝血因子及其他方式)以及需要的身體技能等。當患者有任何問題或標靶關節(target joints)時，這一點尤為重要^[18]。
9. **在活動中，特別是在無法獲得凝血因子的地方，可用支架或夾板保護標靶關節。(第4級)^[19,20]**
10. 出血後應逐步地開始恢復活動，以盡量減少再次出血的機會。

1.5 輔助療法

1. 輔助治療很重要，尤其是在凝血因子濃縮劑數量有限或無法獲取的地方，可能減少治療產品需要的數量。
2. 急救措施：除了用凝血因子濃縮劑提高凝血因子的濃度之外(或對輕度A型血友病使用desmopressin)，可使用保護措施(夾板)、休

息、冰敷、加壓和抬高(英文縮寫簡稱為PRICE)作為肌肉和關節出血的輔助處理方式。

3. 物理治療/復健治療對於肌肉骨骼出血後的功能改善和恢復，及已患血友病關節病變的患者們特別重要(請見第80頁的“血友病的物理治療原則”)。

4. 抗凝血纖維分解之藥物(例如傳明酸、Epsilon aminocaproic acid)是黏膜出血及拔牙後出血有效的輔助治療方法(請見第57頁的“傳明酸”和第58頁的“Epsilon aminocaproic acid”)。
5. 對於急性出血後的關節炎症以及慢性關節炎，使用某些COX-2抑制劑是明智的做法(請見第15頁的“疼痛處理”)。

1.6 預防性凝血因子替代療法

1. 預防性治療即通過靜脈注射凝血因子濃縮劑以防止預期性出血的治療。
2. 預防性治療的概念是基於以下的觀察：凝血因子濃度 >1 IU/dl 的中度血友病患者，很少出現自發性出血，且其關節功能得到了更好的保護^[21-24]。
3. 預防性治療能防止出血以及關節的損壞，應做為治療目標以維持正常的肌肉骨骼功能。(第2級)^[24-29]

4. 雖然不能始終維持凝血因子濃度在1 IU/dl以上，但凝血因子的預防性補充治療已被證明是有效的。^[26,29,30]
5. 目前尚不明確是否所有患者在進入成年期時，還應繼續接受預防性治療。儘管一些資料表明，部份年輕成人患者無需預防性治療也過得很好^[31]，但是在提供明確的建議之前，仍需要進行更多的研究證實^[32]。

表 1-4 凝血因子替代療法方案的定義^[64]

方案	定義
出血期 (“按需要”)的治療	臨床上明顯出血時給予的治療
持續的預防性治療 初級預防	在沒有已紀錄的關節軟骨病變情況下，規律的持續性*治療，**通過身體檢查和/或影像學檢查確定，並在出現第二次臨床上明顯的大關節出血和3歲以前開始
次級預防	規律的持續性*治療，在經已紀錄的身體檢查和影像學檢查確認，2次或2次以上大關節**出血之後，且在發生關節病變之前開始
三級預防	規律的持續性*治療，在有身體檢查和受影響關節X光片所紀錄的關節病變發生後開始
階段性(“定期”)預防	為了防止出血而給予的治療，治療期每年不超過45週

* 持續性的定義為意圖每年治療52週，基於這種考慮，一年中接受輸注的次數至少為45週(85%)。

** 大關節=踝關節、膝關節、髖關節、肘關節和肩關節

6. 在反覆出血，尤其是標靶關節出血的患者中，可進行四至八週的短期預防性治療以阻斷出血循環。這種治療可與強化的物理治療或滑膜切除術結合。(第3級)^[33,34]

7. 預防性治療並不能使既有的關節損傷逆轉，但它能降低出血頻率，可能會減緩關節病變的進展並提高生活品質。

8. 目前，在那些資源受限的國家進行預防性治療是一種昂貴的治療方法，只有在足夠的資源應用於血友病照護時才可行。然而，以長期的觀點來看，它是具成本效益的，因為它消滅了後續處理損傷關節相關的高額費用，並改善了生活品質。

9. 在資源大為受限的國家中，給予高頻次低劑量的預防性治療或許更為切實可行。
10. 為於全球普及預防性治療，應設計一些成本效益的研究以決定所需最低劑量為何。
2. 然而，即使在同一個國家中大家所遵循的預防性方案也有很多種，最佳方案仍有待確定。
3. 應根據年齡、靜脈管路、出血表現型、活動及凝血因子濃縮劑的供應情況等，盡可能制定個人化的治療方案。

給藥與用法用量

1. 目前使用的兩種預防性治療方案都有長期的統計數據支持：
 - Malmö方案：每劑25-40 IU/kg，A型血友病患者每週給藥3次，B型血友病患者每週2次。
 - Utrecht方案：每劑15-30 IU/kg，A型血友病患者每週給藥3次，B型血友病患者每週2次。
4. 針對較年幼兒童的一種治療選擇，是開始進行每週一次的預防性治療，再根據出血和靜脈管路的情況逐步增加。
5. 最好能在早上進行預防性治療，以應付全天的活動。
6. 在進行具有較高傷害風險的活動前，建議給予預防性凝血因子濃縮劑。(第4級)^[18,34,35]

1.7 居家治療

1. 在適當與可能的情況下，血友病患者應進行居家治療。
2. 居家治療可讓患者立即獲得凝血因子，因而是最理想的早期治療，其結果能減少疼痛、功能不全及長

期所造成的障礙，並顯著減少因併發症所導致的住院。(第3級)^[36,37]

3. 更進一步的生活品質改善包括更自由地旅遊和參加體能活動、減少曠職以及更高的就業穩定性^[38]。
4. 理想的居家治療，是使用可存放在家用冰箱，且容易配製、安全的凝血因子濃縮劑或其他的凍晶產品。
5. **居家治療必須由整合性照護團隊密切監督，且只有在患者得到充分的教育和培訓後才開始進行。(第3級)^[36,37]**
6. 教育應著重於血友病的一般知識；出血及常見併發症的識別；急救措施；劑量計算；凝血因子濃縮劑的配製、存放和使用；無菌技術；靜脈穿刺的執行(或中央靜脈導管的應用)；記錄保存；針頭/銳器的正確貯存和處置；以及血液濺灑的處理。建立認證計劃是有幫助的。
7. 患者或家長應維持出血的記錄(手寫或電子版)，包括出血日期與部位、使用產品劑量和批號，以及不良反應。
8. 在回診時應評估並檢查穿刺的技術與出血記錄。
9. 對於具有適宜靜脈管路的幼兒，且有主動並已受訓過的家人，可開始家庭照護。年紀較大的兒童及青少年，可以在家人的支援下學習自我注射。
10. **植入式的靜脈留置針裝置(Port-A-Cath，內植式輸液管)可使穿刺簡單易行，在較年幼的兒童實施預防性治療時或許有需要。(第2級)^[39,40]。**
11. **然而，需權衡與此裝置相關的手術、局部感染與血栓形成等風險，與開始強化預防性治療的優勢。(第2級)^[41,42]**
12. 靜脈管路裝置必須保持絕對乾淨，並在每次給藥後充分沖洗管路以預防血栓形成^[41]。

1.8 監測健康狀況和疾病結果

1. 至少每12個月進行一次定期的標準評估，對每位患者進行縱貫性的評估，及早發現新的或潛在的問題，以便對治療計劃進行修改。(第3級) ^[14,26,43]
2. 每次嚴重出血後，患者應由跨團隊的整合性照護團隊看診。
3. 應評價以下事項，並審查和強化教育：
 - 靜脈管路的相關問題
 - 止血的相關問題(出血記錄)
 - 替代治療產品的使用及其反應
 - 肌肉骨骼狀態：通過關節與肌肉的臨床評估，以及每年或需要時的放射學檢查，確認損傷與功能(請見第75頁的“肌肉骨骼併發症”)
 - 輸血傳播之感染：常見 HIV、HCV 和 HBV，以及參考資料中所提及的其他感染(請見第87頁的“血液傳播性感染及其他與感染有關的併發症”)
4. 有幾種血友病專用的評分方法，可用來評定關節的損傷與功能，包括活動和參與狀況。這些方法包括：
 - 損害：
 - ▲ 臨床：WFH 身體檢查評分(又名 Gilbert 評分)、血友病關節健康評分(HJHS)
 - ▲ 放射學檢查：Pettersson 評分、核磁共振與超音波評分
 - ▲ 活動：血友病活動列表(HAL)、小兒血友病活動列表(PedHAL)、血友病獨立功能性評分(FISH)
 - 健康相關之生活品質：(Haemo Qol、加拿大血友

病結果：兒童生活評估工具[CHO-KLAT]

5. 如需瞭解更多關於功能和身體檢查評分，請參閱

WFH的評估工具概要，網址於：www.wfh.org/assessment_tools。

1.9 疼痛處理

1. 急性和慢性疼痛在血友病患者中很常見。充分評估疼痛的原因，對於指導正確的處理方式相當重要。

靜脈管路引起的疼痛

1. 一般情況下，不給予止痛藥物。
2. 對於有些兒童，在靜脈管路部位施用局部麻醉噴霧劑或乳膏可能有幫助。

關節或肌肉出血引起的疼痛

1. 在盡快給予凝血因子濃縮劑止血的同時，通常仍需要其他藥物來控制疼痛(見**表1-5**血友病患者疼痛的處理策略)。
2. 其他方式包括冰袋冷敷、固定、使用夾板與拐杖等^[44]。

術後疼痛

1. 應避免肌肉注射止痛藥。

2. 應與麻醉醫師協調處理術後疼痛。
3. 一開始可給予靜脈注射的嗎啡或其他麻醉性止痛藥，之後可給予口服鴉片類藥物，如tramadol、codeine、hydrocodone或其他藥物。
4. 疼痛減輕時，可使用paracetamol/acetaminophen。

慢性血友病關節病變導致的疼痛

1. 若關節出血後沒有採用凝血因子濃縮劑進行充分治療，患者會出現慢性血友病關節病變。
2. 治療包括功能訓練、適應訓練與適當的止痛，如**表1-5**血友病患者疼痛的處理策略所示。(第2級)^[15,45]

3. COX-2抑制劑在這種情形下可發揮更大的作用。(第2級)^[46,47]
4. 應避免使用其它非類固醇消炎止痛藥(NSAID)。(第2級)^[48]
5. 當疼痛導致障礙時，可能需要進行骨科手術。(第5級)^[49]
6. 持續有疼痛的患者應轉診給專業的疼痛管理團隊。

表1-5 血友病患者疼痛的處理策略

1	給予paracetamol / acetaminophen如果無效
2	COX-2 抑制劑（例如：celecoxib、meloxicam、nimesulide等） 或 Paracetamol/acetaminophen+codeine（3-4次/天） 或 Paracetamol/acetaminophen+tramadol（3-4次/天）
3	嗎啡：使用緩釋劑型的產品，配合速效劑型的藥物治療突發性疼痛。如果速效劑型產品的使用量超過每天4次，則增加緩釋劑型

注意事項：

- 如果因任何原因停用藥物一段時間，已使用並耐受高劑量麻醉類藥物的患者應以較低劑量重新開始使用這些藥物，或在醫師的指示下使用藥效較弱的止痛藥。
- 高血壓和腎功能不全的患者應慎用 COX-2 抑制劑。

1.10 外科手術和侵入性治療或檢查

1. 患者可能會因為一些與血友病相關的併發症，或無關的疾病需要手術治療。對血友病患者進行手術時，以下所列都是最重要的議題。
2. 與其他病患相比，血友病患者的手術將需要與醫療團隊進行額外的規劃和交流。

3. 需要手術的血友病患者最好在整合性血友病治療中心進行，或在諮詢該中心的情況下進行。
(第3級)^[50,51]
4. 麻醉醫師應有治療出血性疾病患者的經驗。
5. 需要足夠的實驗室支持，以便對凝血因子濃度與抗體測試進行可信的監測。
6. 術前評估應包括抗體篩檢與抗體分析，特別是在補充凝血因子療法的反應大大低於預期時。
(第4級)^[52,53]
7. 若有需要，手術應安排在一週的前幾天，及該天較早的時間，以便得到最佳的實驗室和血庫支持。
8. 應有充足劑量的凝血因子濃縮劑，可用於手術中並確保手術後癒合和/或康復期間所需的劑量。
9. 如果沒有凝血因子濃縮劑，則需要血庫提供充足的血漿製品。
10. 凝血因子濃縮劑的劑量和持續時間取決於所執行手術的類型(請見第98頁的表7-1和第99頁的表7-2)。
11. 外科手術的止血效果，可根據國際血栓暨凝血學會中，科學與標準化委員會所定義的條件(請見表1-6外科手術中充分止血的定義^[64])。
12. 輕度A型血友病的患者以及首次接受強化凝血因子補充療法的患者，因面臨產生抗體的特定風險，應在手術後4-12週重新篩檢。
(第4級)^[54]
13. 對手術後接受持續輸注的非重度A型血友病患者，同時建議密切監測抗體^[55]。
14. 在進行侵入性檢查之前(如腰椎穿刺、動脈血液氣體測定或任何內視鏡切片檢查)，有必要輸注凝血因子濃縮劑/止血劑。

表1-6 外科手術中充分止血的定義^[64]

極佳	<p>術中和術後的失血狀況與非血友病患者相似（在10%以內）。</p> <ul style="list-style-type: none">■ 不需要額外劑量（計劃外）的FVIII/FIX/bypassing agents，以及■ 需要輸注的血液成分類似於非血友病患者
良好	<p>術中和/或術後失血量略有增加，超過對非血友病患者的預期（預期的10-25%之間），但該差異經參與的外科醫師/麻醉醫師判定為無臨床意義。</p> <ul style="list-style-type: none">■ 不需要額外劑量（計劃外）的FVIII/FIX/bypassing agents，以及■ 所需的血液類輸注與非血友病患者類似
尚可	<p>術中和/或術後失血有增加，超過對非血友病患者的預期（25-50%），並需要額外的治療。</p> <ul style="list-style-type: none">■ 需要額外劑量（計劃外）的FVIII/FIX/bypassing agents，或■ 比預計所需的血液類輸注量還要增加（2倍以內）
差/無	<p>術中和/或術後失血顯著增加，大大超過對非血友病患者的預期（>50%），需要介入處置，且除血友病因素之外無法以其他手術/醫療問題解釋。</p> <ul style="list-style-type: none">■ 出血而導致未預期的低血壓或須轉至ICU，或■ 比預計所需的血液類輸注量大幅增加（>2倍）

注意事項：

- 除了手術過程中估計的失血量，還可使用術前和術後血紅素濃度以及濃縮紅血球液輸注量的資料(如果相關)來估計手術失血量。
- 手術止血應由參與的外科醫師和/或麻醉醫師進行評估，並應在術後72小時內完成記錄。
- 手術可分為大手術或小手術。大手術的定義為超過連續 5 天以上需要止血支援的手術。

1.11 牙科照護和治療

1. 對血友病患者而言，至關重要的是要保持良好的口腔衛生，以預防易引起牙齦出血的牙周疾病和齲齒^[56]。
2. 從乳齒開始長出時，就應開始進行定期的牙科檢查。
3. 每天應該用中等質地的牙刷刷牙兩次，以清除菌斑的堆積。
4. 應盡可能使用牙線或牙間刷。
5. 在供水中不含天然氟化物的地區，應使用含氟牙膏，如適用時亦可開立氟化物補充劑。
6. 對於年齡在10-14歲之間的所有患者，應考慮牙齒矯正評估，以確定是否有與牙齒過度擁擠相關的任何問題，這種情況不治療的話可能導致牙周病。
7. 牙齒外科醫師與血友病團隊之間的緊密聯繫，對於提供綜合牙科照護是必不可少的。
8. 充分利用牙齒外科醫師的技術，治療可在局部麻醉下安全進行。浸潤、黏膜內乳頭和韌帶內注射通常都在有凝血因子保障的情況下(20-40%)進行，但對於經驗豐富的人，無需凝血因子保障即可進行這些注射。**(第4級)**^[57,58]
9. 在進行下齒槽神經阻斷或舌浸潤麻醉前，可能需要血友病部門的治療。
10. 在口腔內進行拔牙或外科手術時，應準備好止血處理計劃，並諮詢血液科醫師。**(第3級)**^[51]
11. 在牙科手術後通常會使用傳明酸或epsilon aminocaproic acid (EACA)，以減少對補充療法的需求。**(第4級)**^[59,60]
12. 僅在臨床上需要時開立口服抗生素。
13. 只要可能，在拔牙後也可採用局部止血措施。典型的產品包括氧化纖維素和血纖維蛋白膠。

14. 拔牙後，應建議患者避免食用熱的食物和飲料，直至感覺恢復正常為止。應避免吸煙，因為這可能會導致癒合問題。從治療後的第二天開始，應定期用溫鹽水漱口(一杯溫水內放一茶匙鹽)，持續5至7天或直至口腔痊癒為止。
15. 牙科手術後長時間出血和/或說話、吞嚥或呼吸困難時，應立即向血液科醫師/口腔外科醫師報告。
16. 必須避免使用非類固醇消炎止痛藥(NSAID)和阿斯匹靈。
17. 每6小時服用一次適當劑量的paracetamol/acetaminophen，使用兩到三天，將有助於防止拔牙後的疼痛。
18. 即使存在有經血液體液所傳播感染，不應影響牙科治療。
19. 對有FVIII或FIX抗體的患者進行牙科手術時，需要仔細規劃預防出血^[61]。

參考文獻

1. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia* 2010;16(1):20-32.
2. Ingram GI, Dykes SR, Creeese AL, Mellor P, Swan AV, Kaufert JK, Rizza CR, Spooner RJ, Biggs R. Home treatment in haemophilia: clinical, social and economic advantages. *Clin Lab Haematol* 1979;1(1):13-27.
3. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissing C. Emergency department care for patients with haemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med* 2010;39(2):158-65.
4. Castaman G, Mancuso ME, Giacomelli SH, et al. Molecular and phenotypic determinants of the response to desmopressin in adult patients with mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009;7(11):1824-31.
5. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(7):615-9.
6. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first twenty years. *Haemophilia* 2000;6(Suppl 1):60-67.
7. Berntorp E, Boulyzenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull WHO* 1995;73:691-701.
8. Kasper CK, Mannucci PM, Boulyzenkov V, et al. Haemophilia in the 1990s: Principles of treatment and improved access to care. *Semin Thrombosis Haemostas* 1992;18:1-10.
9. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, Hill H, Kolakoski M, Wilber N; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. *Blood* 2000;96:437-42.
10. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14(2):361-74.
11. Evatt BL. The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprehensive care globally. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 3):13-21.
12. Evatt BL, Black C, Batorova A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 4):9-13.

13. Canadian Hemophilia Standards Group. Canadian Comprehensive Care Standards for Hemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders, First Edition, June 2007. http://www.ahcdc.ca/documents/CanadianHemophiliaStandardsFirstEdition070612_1.pdf (Accessed September 4, 2011).
14. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, Rocino A, Astermark J, Hermans C. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012 May;18(3):319-25.
15. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia* 2009;15(1):43-54.
16. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filipponi P. Bone mineral density in haemophilia patients: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010;103(3):596-603.
17. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al. Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia* 2007;13(1):79-84.
18. Seuser A, Boehm P, Kurme A, Schumpe G, Kurnik K. Orthopaedic issues in sports for persons with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(Suppl 2):47-52.
19. Philipott J, Houghton K, Luke A. Physical activity recommendations for children with specific chronic health conditions: Juvenile idiopathic arthritis, hemophilia, asthma and cystic fibrosis. *Paediatr Child Health* 2010;15(4):213-25.
20. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia* 2002;8(3):407-12.
21. Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia* 2001; 7: 446-52.
22. Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients: a long-term follow-up. *J Intern Med* 1997;241:395-400.
23. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992;232(1):25-32.
24. Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR, et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol* 1976;33(1):81-90.
25. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999;105:1109-13.
26. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4(6):1228-36.
27. Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. Effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe haemophilia. *Blood* 2002;99:2337-41.
28. Gringeri A, Lundin B, Mackensen SV, et al; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011;9(4):700-10.
29. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *NEJM* 2007;357(6):535-44.
30. Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? *Haemophilia* 2001;7(1):99-102.
31. Fischer K, Van Der Bom JG, Prejs R, et al. Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome. *Haemophilia* 2001;7(6):544-50.
32. Hay CR. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(Suppl 2):10-5.
33. Kavakli K, Aydogdu S, Taner M, et al. Radioisotope synovectomy with rhenium186 in haemophilic synovitis for elbows, ankles and shoulders. *Haemophilia* 2008;14(3):518-23.
34. Luchtman-Jones L, Valentino LA, Manno C; Recombinant Therapy Workshop Participants. Considerations in the evaluation of haemophilia patients for short-term prophylactic therapy: a paediatric and adult case study. *Haemophilia* 2006;12(1):82-6.
35. Petrini P, Seuser A. Haemophilia care in adolescents—compliance and lifestyle issues. *Haemophilia* 2009; 15 Suppl 1:15-9.
36. Soucie JM, Symons J, Evatt B, Brettler D, Huszti H, Linden J; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Home-based factor infusion therapy and hospitalization for bleeding complications among males with haemophilia. *Haemophilia* 2001;7:198-206.
37. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J. Home management of haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(2):118-33.
38. Szucs TD, Offner A, Kroner B, et al; European socioeconomic study group. Resource utilization in haemophiliacs treated in Europe: results from the European study on socioeconomic aspects of haemophilia care. *Haemophilia* 1998;4(4):498-501.
39. Neunert CE, Miller KL, Journycake JM, et al. Implantable central venous access device procedures in haemophilia patients without an inhibitor: systematic review of the literature and institutional experience. *Haemophilia* 2008;14(2):260-70.
40. Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM. Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(2):134-46.
41. Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. *Br J Haematol* 2007;138(5):580-6.
42. Ragni MV, Journycake JM, Brambilla DJ. Tissue plasminogen activator to prevent central venous access device infections: a systematic review of central venous access catheter thrombosis, infection and thromboprophylaxis. *Haemophilia* 2008;14(1):30-8.
43. Su Y, Wong WY, Lail A, Donfield SM, Konzal S, Gomperts E; Hemophilia Growth And Development Study. Long-term major joint outcomes in young adults with haemophilia: interim data from the HGDS. *Haemophilia* 2007;13(4):387-90.
44. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011;17(3):383-92.

45. Vallejo L, Pardo A, Gomis M, et al. Influence of aquatic training on the motor performance of patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010;16(1):155-61.
46. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia* 2006;12(5):514-7.
47. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood* 2006;107(5):1785-90.
48. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goedert JJ; Second Multicenter Hemophilia Study Group. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia* 2007;13(3):279-86.
49. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010;6:37-42.
50. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol* 2000;110(3):715-20.
51. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al.; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009;15(3):639-58.
52. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandu M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(5):538-43.
53. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia* 2009;15(1):227-39.
54. Kempton CL, Soucie JM, Miller CH, et al. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2010;8(10):2224-31.
55. Eckhardt CL, Van der Bom JG, Van der Naald M, Peters M, Kamphuisen PW and Fijnvandraat K. Surgery and inhibitor development in hemophilia A: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2011;9:1948–1958.
56. Friedman M, White B, Dougall AJ. An audit of the protocol for the management of patients with hereditary bleeding disorders undergoing dental treatment. *J Disab Oral Health* 2009;10(4):151-55.
57. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(3):270-5.
58. Hewson I, Makhmalbaf P, Street A, et al. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. *Haemophilia* 2011;17(1):e185-8.
59. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(4):443-4.
60. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504–9.
61. Brewer A. Dental Management of Patients with Inhibitors to Factor VIII or Factor IX. Treatment of Hemophilia monograph no 45. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.
62. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85(3):560.
63. Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J* 1979;1(6161):469-70.
64. Definitions in hemophilia. Recommendations of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *JTH* 2012 (in press).

2

特殊的問題處理

2.1 帶因者

1. 血友病是一種X染色體性聯遺傳的疾病，其典型特色是男性發病，女性攜帶缺陷基因。
2. 隱性基因攜帶者包括：
 - 血友病患者的女兒
 - 有一個兒子患血友病，且至少有另一個家庭成員患血友病的母親
 - 有一個兒子患血友病，且有一個家庭成員是已知血友病帶因者的母親
 - 有兩個或兩個以上兒子患血友病的母親
3. 血友病帶因者的預估平均凝血因子濃度是健康族群凝血因子濃度的50%^[1,2]。
4. 大多數帶因者沒有症狀。
5. 凝血因子濃度為正常人凝血因子濃度40-60%的帶因者，可能有易於出血的傾向^[3]。
6. 有些帶因者的凝血因子濃度可能在血友病範圍之內，大多數處於輕度範圍，但極少數帶因者由於極度里昂化作用(lionization)，其凝血因子可在中度或者重度患者範圍內。(請見表 1-1)
7. 凝血因子濃度在血友病範圍的帶因者，可出現與凝血因子缺乏程度相當的出血表現，特別是在創傷和手術之後^[3]。

8. 凝血因子濃度很低的女性帶因者，常表現出月經過多與醫療介入後發生出血的症狀^[3]。
9. 應將凝血因子濃度低的帶因者視為適當程度的血友病患者，並給予相對應的治療。
10. 避孕藥和抗凝血纖維分解之藥物，對於控制月經過多的症狀是有效的。
11. 懷孕時FVIII濃度會顯著增加。然而，FIX通常並沒有明顯變化^[4]。
12. 血友病患者的直系女性親屬(母親、姐妹與女兒)應該進行凝血因子濃度的檢測，尤其是在進行任何侵入性治療、生育之前，或者出現症狀時。(第3級)^[3,5]

2.2 基因檢測/基因諮詢及產前診斷

1. 在具備條件和可能的情況下，應該對血友病患者具風險的女性家庭成員，提供帶因者狀況的基因檢測，以便於進行基因諮詢，以及如果家人要求，也可進行產前診斷。(第4級)^[6]
2. DNA突變分析可在某特定家庭中確定引發血友病的特殊基因突變，在技術上已變得更加容易，也更加廣泛地被採用。這有利於識別帶因者及男性胎兒的產前診斷。
3. 基因諮詢是幫助血友病患者、帶因者及其家庭成員，在更加知情的情況下做出選擇的關鍵因素。
4. 產前診斷通常是在當發現胎兒受到影響時，可決定是否終止妊娠時進行。然而，它亦可幫助家庭準備並安排分娩。對受到影響的胎兒，應盡量避免採用助產的方式分娩。
5. 懷孕7-9週後，可用Y染色體特定的PCR檢測母親的血漿/血清，以便識別胎兒

的性別^[7,8]，或者在懷孕11週以後，採用超音波檢查法識別胎兒性別^[9]。

6. 絨毛取樣術(CVS)或者切片檢查是產前診斷的主要方法，最好在懷孕9-14週內進行。更早進行切片檢查可能會引起包括胎兒肢體異常的併發症。(第1級)^[10-13]
7. 羊膜穿刺術可在懷孕後15-17週內進行^[11]。
8. 在提供服務的所在國家中，瞭解並遵守與這些檢查相關的法律是重要的。
9. 對於凝血因子濃度低(<50 IU/dl)的帶因者，可能需要進行止血支援治療，以防止在產前診斷過程中發生孕婦出血。
10. 所有在產前診斷時使用的侵入性檢查方法都可能引起胎兒與母親的出血。如果母親是RhD陰性的血型，應輸注抗D抗原免疫球蛋白。(第3級)^[14]
11. 產前的基因診斷可以選擇將沒有發生特殊突變的胚胎植入子宮內^[15]。

2.3 確診或疑診血友病嬰兒的分娩

1. 通常在妊娠的第4至6個月和最後3個月時，FVIII的濃度可升高到正常範圍，所以在妊娠的最後3個月應對帶因者的FVIII濃度進行檢測，以便向孕婦通知分娩時，需對凝血因子濃度進行調整的決定。(第3級)^[4]
2. 在對凝血因子濃度很低(<50 IU/dl)的帶因者進行手術或侵入性治療或檢查時(包括分娩)，有必要進行凝血因子補充療法。(第3級)^[4]
3. 對於是否需要進行凝血因子補充療法，必須在產前期便做好規劃。

4. 對於懷有正常胎兒的帶因者，其分娩方式應根據產科適應症來確定。
5. 在分娩確診或疑診為血友病嬰兒時，無論是陰道分娩或是剖腹生產，均應為無創傷性以降低產婦出血的風險。(第3級)^[4]
6. 陰道分娩時，應避免使用產鉗和真空吸引，也應避免對胎兒進行侵入性治療或檢查，如胎兒頭皮的血液取樣及胎兒頭皮電極的使用^[16]。

2.4 接種疫苗

1. 患有出血性疾病的病患必須接種疫苗，但最好是以皮下注射的方式接種，而不是肌肉注射或真皮內注射，除非事先輸注了凝血因子濃縮劑進行保護。(第4級)^[17]
2. 如果要進行肌肉注射：
 - 最好在凝血因子替代療法後立刻進行。
 - 在注射前，先用冰袋對注射部分冷敷5分鐘。
 - 應使用可得之最小號針頭(通常為25-27號)。
 - 應該於注射部位按壓至少5分鐘^[18]。
3. 感染HIV的患者應避免接種活病毒疫苗(例如口服小兒麻痹疫苗、MMR等)
4. 感染HIV的血友病患者應該接受肺炎鏈球菌疫苗，且每年應接種流感病毒疫苗。
5. A型與B型肝炎的免疫接種對所有血友病患者而言，都是很重要的。這些免疫接種對於感染HIV的患者可能無效。(第4級)^[19,20]

2.5 社會心理問題

1. 應對患者及其家庭成員提供心理與社會援助。^[21,22]
 2. 罹患血友病也是一種財務負擔，它使正常生活中多方面受到限制^[23]。
 3. 社工師和/或整合性照護團隊的其他成員應該：
 - 以患者/家長能夠明白的形式，盡可能提供許多與血友病相關的生理、心理、情感與經濟方面的訊息。
 - 在疾病照護的各方面做到公開、坦誠。
 - 讓患者/家長表達並克服他們的情感問題，並讓他們可提出各種問題，耐心為他們提供照護服務與支持。
 - 應與患病兒童交談，而不只和其父母交談。如果病童能得到適當的溝通和教育，他們往往能夠很好地理解他們的疾病，並積極配合醫生的治療。
- 提醒家長不要忽略了病童健康的兄弟姐妹。
 - 能發現患者疲勞和抑鬱的警示跡象，這些都是慢性疾病患者常見的症狀。並提供應對的建議。
 - 意識到文化背景可能會影響到患者對疾病的看法。
 - 鼓勵患者在家中與工作場所參加各種有益及休閒的活動。
 - 和病友組織合作，以倡導血友病照護，並為患者的家庭成員及社區成員提供教育。
 - 在沒有社工員的地方，爭取當地團體與組織的協助。

2.6 性生活

1. 血友病患者可以擁有正常的性生活^[24]。
2. 性愛活動有時可能會引起肌肉出血(例如髂腰肌出血)。
3. 血友病併發症可能會伴有性功能障礙，包括缺乏性慾或者陽痿。
4. 疼痛或者害怕疼痛可能會影響性慾，血友病關節病變可能會限制正常的性生活。
5. 慢性HCV和HIV感染、與年齡有關的疾病如高血壓和糖尿病等，以及某些藥物也會影響到性生活。
6. 某些情況下，口服磷酸雙脂酶-5抑制劑(sildenafil、tadalafil)可能有所幫助。這些藥物在體外會輕微地抑制血小板聚集，可能會引起鼻充血而出現鼻出血的現象。

2.7 老年血友病患者

1. 老年血友病患者會不可避免地受到與年齡有關的疾病侵襲^[24,25]。
2. 老年血友病患者的共患疾病應該得到適當管理，因為它們可能會加重與血友病相關的各種問題，影響到患者的生理和心理健康，從而影響到他們的生活品質。

骨質疏鬆症

1. 血友病患者的骨骼礦物質密度(BMD)有所下降^[26,27]。
2. 由於關節病變、關節活動能力喪失以及肌肉萎縮等情況加重而導致行動不便，都與患者較低的BMD有關^[27]。
3. 如果關節的健康情況允許，應該鼓勵患者參加一些負重活動(適宜的運動)，

這些活動有益於身體具有並維持良好的骨密度。

4. 鈣和維生素D補充物同樣也很重要，並可能需要給予雙磷酸鹽藥物療法。在開始長期雙磷酸鹽療法之前，需要先進行牙科評估 [28,29]。

肥胖症

1. 體重超重(身體質量指數[BMI] 25-30 kg/m²)和肥胖症(BMI>30kg/m²)的人口比例在增加當中^[30]。
2. 缺乏活動可能是體重與BMI增加的原因。
3. 身體質量指數(BMI)的升高與下列因素有關：
 - 活動程度(ROM)明顯受限^[31]
 - 關節疼痛加劇
 - 形成標靶關節的風險增加^[32]
 - 糖尿病、動脈硬化與心血管疾病的風險增加，而這些疾病會使關節損傷更進一步地惡化。
4. 應建議病患定期做體能活動。

5. 如果身體功能限制影響了日常活動，可由熟悉血友病的物理治療師建議適當的補充活動。
6. 有些情況需要轉介給營養師。

高血壓

1. 平均血壓值較高的血友病患者，患高血壓的可能性比正常人高一倍，且比一般病患族群服用更多抗高血壓藥物^[33,34]。
2. 鑒於有更大的出血風險，應對患有高血壓的血友病患者充分治療，並定期檢測血壓。
3. 當沒有其他心血管風險因素時，應維持收縮壓≤140 mmHg及舒張壓≤90 mmHg。

糖尿病(DM)

1. 血友病患者的糖尿病盛行率尚無很好的文獻記錄，但的確注意到在輕度血友病患者中，有較高的糖尿病患病率^[35]。

2. 對於老年的血友病患者，尤其是體重過重者，應該每年進行血糖檢測。
3. 如果需要進行胰島素治療，可在無出血併發症下給予皮下注射法。(第5級)^[24]
3. 有心血管疾病的血友病患者應該諮詢心臟科醫師，並接受適合個人情況的常規照護^[41,42]。
4. 對於發生急性冠狀動脈症候群，需要進行經皮心臟介入性治療(PCI)者：

高膽固醇血症

1. 據報導，血友病患者的平均膽固醇濃度是低於一般族群^[36]。
2. 對於有心血管疾病風險的老年血友病患者，應該檢測其膽固醇濃度(總膽固醇、高密度與低密度膽固醇比例)。
3. 若膽固醇濃度高應進行治療。一般來說，總膽固醇/高密度膽固醇(HDL)的比例不應高於8。

心血管疾病

1. 血友病患者死於缺血性心血管疾病的風險似乎較低，但由此因素而死亡的人數正在增加當中^[34,37,38]。
 2. 心肌梗塞的發生與先前使用過凝血因子濃縮劑之間可能有關聯^[39,40]。
- 在經皮心臟介入性治療(PCI)之前及治療後48小時之內，應使用凝血因子濃縮劑進行適當校正。(第4級)^[40,41,43]
 - 應避免達到高凝血因子濃度，以預防阻塞性血栓的形成。在完整的校正過程中：可依照標準的心臟病治療方式使用肝素。可使用於PCI加上支架治療中所用的糖蛋白IIb/IIIa抑制劑(abciximab、tirofiban)。
 - 如果在技術上可行，最好選用橈動脈穿刺，而不是使用股動脈，可先行使用凝血因子濃縮劑，減少腹膜後或腹股溝出血。(第4級)^[40,41,43]

- 在給予雙重抗血小板療法期間，應使用凝血因子濃縮劑，通常約為2週，目標的最低濃度為30 IU/dl^[41]。
- 對於重度血友病患者，不建議長期服用阿斯匹靈。儘管資料尚不充足，阿斯匹靈可能用於有接受定期強化預防治療的患者^[41]。

社會心理影響

1. 在老年患者中，行走不便、關節病引起的疼痛等，都會影響生活品質，

並可能造成獨立生活能力的喪失^[44]。

2. 由於年輕時與血友病相關負面經歷(例如住院)的記憶，可能使患者需要面對意想不到的情感問題。
3. 在家裡或工作環境上的適應改變，以及適當的止痛藥物，都可改善患者的生活品質，並保持其獨立生活能力。
4. 社工師、血友病護理師、醫師及/或心理醫師應為患者提供積極的社會心理方面支持。

2.8 溫韋伯氏疾病與罕見出血性疾病

1. 世界血友病聯盟(WFH)致力為患者、家人與臨床醫師提供其他遺傳性出血性疾病的資訊與支持。許多這些疾病的患者都在血友病治療中心接受照護。
2. 本準則旨在血友病的治療。最近一些有關溫韋伯氏疾病(VWD)及罕見出血性疾病的診斷與治療原則方面的出版物，包括：

- 《溫韋伯氏疾病的處理：來自英國血友病中心醫師組織的指引》《血友病》2004年；10(3):218.231。(Management of von Willebrand disease: a guideline from the

UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. Haemophilia 2004;10(3): 218.231.)

- 《溫韋伯氏疾病的診斷、評估與治療》美國衛生福利部、美國國家心肺與血液研究所、國立衛生研究院出版號 08-5832,2007年12月。www.nhlbi.nih.gov。(The Diagnosis, Evaluation and Management of von Willebrand Disease. US Dept of Health and Human Services, National Heart, Lung and Blood Institute NIH Publication no. 08-5832, December 2007.www.nhlbi.nih.gov)
- 《溫韋伯氏疾病：一本給家庭醫師的入門簡介》David Lillicrap 和 Paula James, 世界血友病聯盟，血友病治療專著第47號，2009年1月。www.wfh.org。(Von Willebrand Disease: An Introduction for the Primary Care Physician. David Lillicrap and Paula James, World Federation of Hemophilia Treatment of Hemophilia monograph No 47, January 2009. www.wfh.org)
- 《罕見出血性疾病》Peyvandi F, Kaufman R, Selighson U 等. 《血友病》2006年6月；12 Suppl: 137-42。(Rare Bleeding Disorders. Peyvandi F, Kaufman R, Selighson U et al. Haemophilia 2006 Jul; 12 Suppl: 137-42.)
- 《罕見凝血異常疾病》Paula Bolton-Maggs，世界血友病聯盟，血友病治療專著第39號，2006年4月。www.wfh.org。(The Rare Coagulation Disorders. Paula Bolton-Maggs, World Federation of Hemophilia Treatment of Hemophilia No 39, April 2006. www.wfh.org)

參考文獻

1. Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PH, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, Kadir RA; UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders—review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2006 Jul;12(4):301-36.
2. Rizza CR, Rhymes IL, Austen DE, Kernoff PB, Aroni SA. Detection of carriers of haemophilia: a 'blind' study. *Br J Haematol* 1975;30(4):447-56.
3. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriens AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 2006;108(1):52-6.
4. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of hemophilia. *Haemophilia* 2008;14(1):56-64.
5. Ljung R, Tedgård U. Genetic counseling of hemophilia carriers. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(1):31-6.
6. Dunn NF, Miller R, Griffioen A, Lee CA. Carrier testing in haemophilia A and B: adult carriers' and their partners' experiences and their views on the testing of young females. *Haemophilia* 2008;14(3):584-92.
7. Mortarino M, Garagiola I, Lotta LA, Siboni SM, Semprini AE, Peyvandi F. Non-invasive tool for foetal sex determination in early gestational age. *Haemophilia* 2011 Nov;17(6):952-6.
8. Rijnders RJ, van der Luijt RB, Peters ED, Goeree JK, Van Der Schoot CE, Ploos Van Amstel JK, Christiaens GC. Earliest gestational age for fetal sexing in cell-free maternal plasma. *Prenat Diagn* 2003;23(13):1042-4.
9. Chi C, Hyett JA, Finning KM, Lee CA, Kadir RA. Non-invasive first trimester determination of fetal gender: a new approach of prenatal diagnosis of haemophilia. *BJOG* 2006;113(2):239-42.
10. Evans MI, Andriole S. Chorionic villus sampling and amniocentesis in 2008. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(2):164-8.
11. Jauniaux E, Pahal GS, Rodeck CH. What invasive procedure to use in early pregnancy? *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14(4):651-62.
12. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010;27(1):1-7.
13. Wapner RJ. Invasive prenatal diagnostic techniques. *Semin Perinatol* 2005;29(6):401-4.
14. Katiyar R, Kriplani A, Agarwal N, Bhatla N, Kabra M. Detection of fetomaternal hemorrhage following chorionic villus sampling by Kleihauer Betke test and rise in maternal serum alpha fetoprotein. *Prenat Diagn* 2007;27(2):139-42.
15. Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol* 2009;144:303-307.
16. Kletzel M, Miller CH, Becton DL, Chadduck WM, Elser JM. Postdelivery head bleeding in hemophilic neonates: Causes and management. *Am J Dis Child* 1989;143:1107-10.
17. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. *Br J Haematol* 2001 Feb;112(2):264-74.
18. Evans DI, Shaw A. Safety of intramuscular injection of hepatitis B vaccine in haemophiliacs. *BMJ* 1990;300:1694-95.
19. Miller EJ, Lee CA, Karayiannis P, Holmes S, Thomas HC, Kernoff PB. Immune response of patients with congenital coagulation disorders to hepatitis B vaccine: suboptimal response and human immunodeficiency virus infection. *J Med Virol* 1989;28:96-100.
20. Steele M, Cochrane A, Wakefield C, et al. Hepatitis A and B immunization for individuals with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2009;15(2):437-47.
21. Cassis F. Psychosocial care for people with hemophilia. *Treatment of Hemophilia monograph no 44*. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2007.
22. Miller R. Counselling about diagnosis and inheritance of genetic bleeding disorders: haemophilia A and B. *Haemophilia* 1999;5(2):77-83.
23. Bullinger M, von Mackensen S. Psychosocial determinants of quality of life in children and adolescents with haemophilia: a cross-cultural approach. *Clin Psychol Psychother* 2008;15(3):164-72.
24. Mauser-Bunschoten EP, Franssen Van De Putte DE, Schutgens RE. Co-morbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy. *Haemophilia* 2009 Jul;15(4):853-63.
25. Siboni SM, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Health status and quality of life of elderly persons with severe haemophilia born before the advent of modern replacement therapy. *J Thromb Haemost* 2009;7(5):780-6.
26. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filippini P. Bone mineral density in haemophilia patients: A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010 Mar;103(3):596-603.
27. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al. Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia* 2007;13(1):79-84.
28. Kovacs CS. Hemophilia, low bone mass, and osteopenia/osteoporosis. *Transfus Apher Sci* 2008;38(1):33-40.
29. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, Oral Health Management of Patients Prescribed Bisphosphonates: Dental Clinical Guidance. Dundee: Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, April 2011.
30. Hofstede FG, Fijnvandraat K, Plug I, Kamphuisen PW, Rosendaal FR, Peters M. Obesity: a new disaster for haemophilic patients? A nationwide survey. *Haemophilia* 2008;14(5):1035-38.
31. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood* 2004;103(7):2467-73.
32. Carpenter SL, Chrisco M, Johnson E. The effect of overweight and obesity on joint damage in patients with moderate to severe hemophilia. *Blood* 2006;108:ASH Annual Meeting Abstracts 4064.
33. Biere-Rafi S, Baarslag MA, Peters M, Kruij MJ, Kraaijenhagen RA, Den Heijer M, Büller HR, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk assessment in haemophilia patients. *Thromb Haemost* 2011 Feb 1;105(2):274-8.

34. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011 Jul;22(5):402-6.
35. Walsh M, Macgregor D, Stuckless S, Barrett B, Kawaja M, Scully MF. Health-related quality of life in a cohort of adult patients with mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2008;6(5):755-61.
36. Rosendaal FR, Briet E, Stibbe J, van Herpen G, Leuven JA, Hofman A, Vandenbroucke JP. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol* 1990;75(4):525-30.
37. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt BL; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia. *Am J Hematol* 2005;79(1):36-42.
38. Ragni MV, Moore CG. Atherosclerotic heart disease: prevalence and risk factors in hospitalized men with haemophilia A. *Haemophilia* 2011 Nov;17(6):867-71.
39. Girolami A, Ruzzon E, Fabris F, Varvarikis C, Sartori R, Girolami B. Myocardial infarction and other arterial occlusions in hemophilia A patients: a cardiological evaluation of all 42 cases reported in the literature. *Acta Haematol* 2006;116(2):120-5.
40. Schutgens RE, Tuinenburg A, Roosendaal G, Guyomi SH, Mauser-Bunschoten EP. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia* 2009;15(4):952-58.
41. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly patients with hemophilia. *Blood* 2009;114 (26):5256-63.
42. Tuinenburg A, Mauser-Bunschoten EP, Verhaar MC, Biesma DH, Schutgens RE. Cardiovascular disease in patients with hemophilia. *J Thromb Haemost* 2009;7(2):247-54.
43. Coppola A, Tagliaferri A, Franchini M. The management of cardiovascular diseases in patients with hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(1):91-102.
44. Street A, Hill K, Sussex B, Warner M, Scully MF. Haemophilia and ageing. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 3): 8-12.

3 實驗室診斷

1. 正確的診斷是確保患者能獲得適宜治療的關鍵。不同的出血性疾病可以有非常相似的症狀。
2. 只有通過全面與準確的實驗室檢測服務，才能做出正確的診斷。這需要實驗室遵循嚴格的標準和規程，具體要求包括：
 - 凝血實驗室檢測的專業知識和技能
 - 使用正確的儀器設備和試劑
 - 品質保證
3. 有關篩檢試驗和凝血因子檢查的測定技術和特殊說明方面之詳細資訊，請參考世界血友病聯盟出版的《血友病和其他出血性疾病診斷:實驗室手冊，第二版》^[1]。

3.1 凝血實驗室檢測的專業知識和技能

診斷原則

1. 了解血友病的臨床特性及臨床診斷的適當性。
2. 利用篩檢試驗找出潛在的出血原因。例如，血小板計數、出血時間(BT)，或其他血小板功能篩檢測驗、凝血酶原時間(PT)及活化部分凝血活酶時間(APTT)。

3. 依據凝血因子分析及其他適當的特定調查確診。

技術方面

採集患者血液樣本前的準備

1. 雖然血液中過多的油脂可能會影響某些自動分析儀，但對調查可能的出血性疾病而採集血液樣本之前，通常不必禁食。

2. 應告知患者不要服用影響檢測結果的藥物，如阿斯匹靈，它會嚴重影響血小板功能，並延長出血時間。
3. 患者在靜脈穿刺之前應避免劇烈運動。
4. 如果患者在採集血液樣本過程中特別緊張，可能會使FVIII和溫韋伯氏因子(von Willebrand factor)的濃度暫時升高。
5. 靜脈穿刺必須保證無菌、清潔，在紮上止血帶1分鐘內且靜脈鬱滯之前採血完畢。
6. 應將血液樣本採集至塑膠針筒或真空採血管中。成人應使用19-21號的針頭，兒童則使用22-23號的針頭。使用周邊靜脈導管或非肝素化的中央靜脈導管採血，可成功用於許多凝血檢測。

採集血液樣本

1. 應依照標準準則採集血液樣本^[2]。
2. 最好在實驗室附近採集血液樣本，以確保快速送檢。
3. 血液樣本應在採集後4小時之內檢測。
4. 血液樣本的保存條件會影響檢測結果。如果溫度較高(>25°C)，FVIII的活性會隨著時間喪失，而當血液樣本保存在低溫(2-8°C)下時，會導致低溫活化。因此，血液樣本應盡可能保存在20°C至25°C之間，但不得超過4小時。
7. 應避免自置留導管中的採血做凝血檢測。
8. 應避免血液樣本起泡。如有需要，可將採集的最初2毫升血液樣本捨棄不用。
9. 血液樣本應該採集至含檸檬酸鹽的試管中，也就是內含0.105M-0.109M(濃度3.2%)aqueous trisodium citrate dihydrate，保持血液和檸檬酸鹽的比例為9:1。如果試管中液體體積小於目標體積的80%，會對測試結果產生不利影響。目前已不再推薦使用

3.8% 這種較高濃度的 tirsodium citrat 溶液。

10. 採血後應立即徐緩地將試管反覆倒轉，使血液樣本和檸檬酸鹽溶液混勻。
11. 假如血液樣本無法在採集後 4 小時內檢測，可將血小板稀少的血漿在 -30°C 下冷凍並保存數週，或可在 -70°C 下保存長達 6 個月^[3]。通常不宜在 -20°C 下保存。
12. 冷凍血液樣本必須在 37°C 下以 4 至 5 分鐘的時間快速解凍，以避免形成冷凍沉澱物。

血小板稀少血漿(PPP)的製備

1. 血小板稀少血漿(PPP)應依照標準準則的要求製備^[2]。
2. PPP 是在室溫下(也就是非在冷凍狀態)，將至少 1700g 的血液樣本離心 10 分鐘製備。
3. 檢測前 PPP 可保存在室溫下(20°C – 25°C)。
4. 在採集血液樣本與製備過程中發生溶血反應的血漿不應進行分析。

終點監測

1. 目前許多實驗室都擁有某種形式的半自動或全自動凝血分析儀。用手動技術精確判斷凝血測試的終點需要相當的專業技能，尤其是當凝血時間延長或纖維蛋白原濃度低，且血栓稀薄而脆弱的時候。
2. 手動檢測時，在觀察凝血過程中應每 5 秒鐘將試管以大約 90° 的角度傾斜 3 次，傾斜時應讓試管浸在 37°C 的水浴中。

篩檢試驗

1. 血小板計數、出血時間(BT)、凝血酶原時間(PT)、活化部分凝血活酶時間(APTT)等指標可用於篩檢懷疑有出血性疾病的患者^[4]。
2. 出血時間缺乏靈敏性和專一性，而且傾向與操作技術方法相關的誤差。所以，如有可能，最好採取血小板功能的其他測試，例如血小板凝集度檢測^[5,6]。

- 以這些檢測結果為基礎，可初步確定出血性疾病的種類，以便引導後續的分析(請見下面的**表 3-1**)。
- 對於罹患輕度出血性疾病的病患，包括一些血小板功能缺陷、FXIII缺乏及有纖維蛋白溶解缺陷的患者，他們可能有出血的傾向，但這些篩檢試驗可能無法檢測出異常。

補正檢驗

- 用正常人血漿(PNP)進行補正或混合檢驗，有助於確定延長的凝血時間是否是因為凝血因子的缺乏，或是因為循環中抗體的抗凝作用所造成的。如果不能進行凝血因子分析，可用缺乏FVIII/FIX的血漿做補正檢驗，來確定是否為FVIII/FIX的缺乏。

表3-1篩檢試驗的詮釋

可能的診斷	凝血酶原時間 (PT)	活化部分凝血活酶時間(APTT)*	出血時間 (BT)	血小板計數
正常	正常	正常	正常	正常
A型或B型血友病**	正常	延長*	正常	正常
溫韋伯氏疾病(VWD)	正常	正常或延長*	正常或延長	正常或減少
血小板缺陷	正常	正常	正常或延長	正常或減少

* 活化部分凝血活酶時間(APTT)的檢測結果高度依賴實驗室所採用的分析方法。

** 當患有FXI、FXII、前激肽釋放肽(prekallikrein)或高分子量激肽原(high molecular weight kininogen)缺乏症時，會出現同樣的模式。

凝血因子分析

- 下列情況需進行凝血因子分析：
 - 確定診斷
 - 監測治療輸注凝血因子

濃縮劑的監測，是透過測量輸注前與輸注後的凝血因子濃度來進行。凝血因子濃度的恢復若低於預期，及/或輸注凝

血因子的半衰期較預期短，可能是有抗體存在的早期指標。

■ 測試冷凍沉澱品的品質
檢測FVIII在冷凍沉澱品中的濃度，可幫助對於這種產品的品質控制。

2. 血友病帶因者的表現型檢測缺乏敏感性和專一性。某些確定的帶因者可能會有正常的FVIII:C/VWF:Ag比例。而基因型檢測法是更精確檢測帶因者的一種方法，所以值得推薦。

3. APTT一步分析法是最普遍使用的技術。下列是一些重要的分析特性：

■ 有FVIII和FIX缺陷的血漿必定十分缺乏FVIII和FIX凝血因子，例如含量 < 1 IU/dl，但應含有正常濃度的其他凝血因子。

■ 無論是商品或當地製備的參考/校正血漿，必須採取國際單位進行校正(即參照適當的世界衛生組織[WHO]國際標準)

■ 需有至少三種不同稀釋度的參考血漿和檢測樣本，才能是有效分析。

■ 使用單一種稀釋度的檢測樣本，測試的精準度明顯降低，在某些抗體的存在時會得出很不準確的結果。

■ 當分析來自中度或重度血友病患者的檢測樣本時，可能需要一條延長或分別的校正曲線。如果不進行額外的校正血漿稀釋度分析，而僅靠外推法來延長校正曲線的做法是不能接受的。

■ 當採用一步分析法診斷某些已從遺傳學角度確認為輕度A型血友病患者時，他們具有正常的FVIII活性，但在進行呈色和二步凝血分析時，活性便降低。有時也會出現相反的情況。這就意味著需要採取一種以上的FVIII分析法，來檢測所有類型的輕度A型血友病患者^[7,8]。

抗體檢測

1. 當APTT變長，且不能經由將患者血漿與正常人血漿(PNP)混合而加以完全補正時，即應考慮到可能存在某種形式的抗體。
2. 最常遭遇到止血功能方面的抗體為狼瘡抗凝血因子(LA)，它不針對某些特定的凝血因子，因此應該予以排除。
3. 被檢測血漿和正常血漿混合物的APTT測試結果可能難以解釋，尤其是當後天性血友病中存在某種強力的特異抗FVIII抗體時，一開始可能有一個完全校正的APTT值。
4. 大多數A型血友病患者在接受補充療法後產生的FVIII抗體，會顯示出一種特定的模式：患者血漿與正常血漿混合物的APTT是居間的，也就是介於兩者的APTT之間，而且當混合物在37°C下培養1-2小時後，其APTT會進一步延長。

5. 為了要確認一個直接針對特定凝血因子的抗體，需採用特定的抗體分析法。
6. 與原始的Bethesda分析法相比，改良過的Nijmegen分析法對於FVIII抗體的分析能獲得更好的專一性和靈敏度。(第1級)^[9,10]7.

檢測步驟如下：

- 將經緩衝的正常人血漿(提供FVIII)與患者的血漿混合後，在37°C下培養。
- 2小時後，經由與緩衝正常人血漿和缺乏FVIII的血漿所組成的對照混合物比較(和患者血漿的混合物在同樣條件下培養後)其中的FVIII，可測出殘餘的FVIII。
- 使用殘餘FVIII和抗體之間相互轉換的半對數曲線，根據「100%殘餘FVIII = 0 BU / ml的抗體，50%殘餘FVIII = 1.0 BU/ml的抗體」假說，可將殘餘FVIII轉換為抗

體單位。假說的後半部為國際所認可，確定抗體活性的轉換方式。

■當殘餘FVIII活性<25%時，必須在稀釋後重新檢測患者的血漿，以免低估了抗體的效力。

■抗體測定值 ≥ 0.6 BU/ml被視為在臨床上有顯著意義^[11]。

人員培訓

1. 即使是最簡單的凝血篩檢試驗，本質上都是複雜的。
2. 對凝血檢測有興趣的實驗室科學家/技術人員必須對各種測試有深刻的理解，以便能獲取精確的結果。
3. 在有些情況下，擁有一位曾到專業中心受過進一步培訓的實驗室科學家/技術人員是很有益處的。

3.2 使用正確的儀器設備和試劑

1. 儀器設備和試劑是任何實驗室不可缺少的工具。下列為進行精確的實驗室檢測所必需的條件。

儀器設備

1. 一套 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的水浴箱。
2. 水浴附近具有良好的照明光源，以便準確地觀察血栓的形成。
3. 計時用的碼錶。
4. 可正確並精準量取0.1ml和0.2ml體積的自動微量分注器(固定或可變體積)。

5. 使用潔淨的鈉玻璃試管(7.5 cm × 1.2 cm)進行凝血測試。應盡可能避免重複使用一次性的玻璃器皿，除非能證明如此操作測試結果不會受到影響。不得重複使用凝血分析儀中用過的塑膠器皿。

6. 目前市場上有大量半自動與全自動血液凝固儀，且數量日益增加。這些儀器設備具有下列優勢：

■精確讀取終點

■改善檢測精準度

- 具備進行多項凝血分析的能力
 - 降低了觀察誤差(反應終點通常以機電或光電方法檢測)
 - 採用聚苯乙烯(透明)比色管代替玻璃試管
7. 所有儀器設備需要進行妥善保養，以保持良好的工作狀態。
- 購買儀器設備時，應首先考慮產品能得到專家的定期保養，且有足夠資源可供定期保養。
 - 應檢查微量分注器，確保能精確量取並轉移樣本/試劑。
 - 應定期檢查水浴、冰箱與冷凍櫃的溫度。
8. 如果能夠嚴格遵守良好的實驗室操作規程，使用基本的儀器設備和操作技術是可獲得準確結果的。這些技能也能適應自動化程度更高的新技術。

血液凝固儀的選擇

1. 許多凝血分析儀是儀器和

試劑一起以成套方式提供的，這兩部分都會影響到測試結果。在評估並挑選一套檢測系統時，需要考慮到此因素。其他需要考慮的重要問題包括：

- 實驗室內要進行的檢測種類、工作量及工作流程
- 操作需求(電源、空間、濕度、溫度等)
- 保養服務的需求和故障時的反應時間
- 檢測量與檢測項目
- 成本
- 是否有可使用來自其他廠商試劑的能力
- 用戶可自行制定檢測
- 主要分析方式與任何備選方法之間的相似性
- 與血液樣本試管和當地所使用的血漿儲存容器之間的合適性
- 安全性的評估(機械、電氣與微生物方面)
- 適當的培訓機會

2. 需要有關檢測系統性能特點的資訊，可從不同的來源取得，包括出版的文獻與製造商的資料，但可能也需要某種形式的當地評估。需要考慮的方面有：
 - 對於篩檢試驗，測試精準度目標為變異係數(CV)小於3%；對於凝血因子分析，則小於5%。
 - 殘留物
 - 干擾的物質
 - 試劑在分析儀器上的穩定性
 - 和其他方法的相似性
 - 樣本識別
 - 資料處理、軟體與品質控制
 - 所需的培訓
 - 可靠性
3. 請參考已發表大量有關評估凝血分析儀的指引和建議^[12,13]。

試劑

1. 確保供應某選定試劑的連續性是一種很好的做法，同時也應注意各批次的連續性及長時間的保存期限。如有可能，可要求供應商為實驗室把同一批號的產品成批留用。
2. 除非出現供貨問題或出現令人疑惑的結果，否則不建議改變材料來源。不同品牌可能有完全不同的敏感性，所以不宜同時使用。
3. 必須遵守試劑附帶的說明。
4. 應特別注意試劑的穩定性。一旦試劑因每日使用需求而經配製或解凍後，端看保存與使用的狀況，試劑可能會隨著時間變質。
5. 一旦確定了某種合適的檢測與其所使用的試劑，應設定正常/參考值範圍，且必須考慮當地的使用條件。

3.3 品質保證

1. 品質保證（QA）是一個概括性的詞彙，用來描述為確保實驗室檢測及報告的可靠性，而採取的所有措施。
2. QA涵蓋診斷過程的所有方面，即從採集血液樣本、分離、分析及內部品質控制，一直到提交結果報告並確保將其送達臨床醫師之處。
3. 每個相關人員都有責任確保正確地遵守各項操作規程。
3. 在識別某項特定技術的精確度時，IQC 尤其有用。
4. 對於血友病的篩檢測試，應定期包括正常與異常的血漿樣本。所有批次的檢測中，至少應包括一個等級的IQC 樣本。

外部品質評估(EQA)

內部品質控制 (IQC)

1. 內部品質控制（IQC）旨在確定於某一段時間內，是否始終如一地採用一系列的技術與程序。
1. 強烈建議實驗室參加一項外部品質評估計劃(EQAS)，以審核IQC系統的有效性。
2. EQAS可幫助確定實驗室內各種檢測結果之間，以及與其他實驗室之間的一致性。
2. 採取各項IQC的措施，是為了保證實驗室的調查結果足夠可靠，以協助臨床決策、監測治療及診斷凝血異常相關的疾病。
3. 參加這種計劃有助於建立實驗室和用戶之間的相互信任。
4. 世界血友病聯盟（WFH）的IEQAS計劃，是特地設計用來滿足全球血友病治療中心的需要。該計劃包括診斷與處理出血性疾病

的相關分析。國家外部品質評估服務署凝血部門所聯合管理，可向WFH索取詳細資料^[14]。

5. 現在也有其他國家與國際的品質評估計劃可使用。

6. 一個實驗室若要取得高度的測試可靠性，並能成功地參與EQAS，必須能獲取各種適當的試劑，擁有必要的技術以及適當經過充分培訓的人員數。

參考文獻

1. Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders: A Laboratory Manual, 2nd edition. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2010.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays: Approved Guideline—Fifth edition. CLSI H21-A5, Wayne PA, Clinical and Laboratory Standards Institute 2008.
3. Woodhams B, Girardot O, Blanco MJ, et al. Stability of coagulation proteins in frozen plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12(4):229-36.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. One Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test: Approved Guideline—Second edition. CLSI H47-A2 Wayne PA, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
5. Bick RL. Laboratory evaluation of platelet dysfunction. *Clin Lab Med* 1995 Mar;15(1):1-38.
6. Rodgers RP, Levin J. Bleeding time revisited. *Blood* 1992 May 1;79(9):2495-7.
7. Duncan EM, Duncan BM, Tunbridge LJ, et al. Familial discrepancy between one stage and 2 stage factor VIII assay methods in a subgroup of patients with haemophilia A. *Br J Haematol* 1994;87(4):846-8.
8. Oldenburg J, Pavlova A. Discrepancy between one-stage and chromogenic FVIII activity assay results can lead to misdiagnosis of haemophilia A phenotype. *Haemostaseologie* 2010;30(4):207-11.
9. Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(8):786-93.
10. Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: From Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(8):752-9.
11. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemos* 1995; 73:247-251.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protocol for the Evaluation, Validation, and Implementation of Coagulometers: Approved Guideline. CLSI document H57-A, Vol.28 No.4. Wayne PA, Clinical and Laboratory Standards Institute 2008c.
13. Gardiner C, Kitchen S, Dauer RJ, et al. Recommendations for evaluation of coagulation analyzers. *Lab Hematol* 2006;12(1):32-8.
14. Jennings I, Kitchen DP, Woods TA, et al. Laboratory Performance in the World Federation of Hemophilia EQA programme, 2003-2008. *Haemophilia* 2009;15(1):571-7.

4 止血劑

4.1 凝血因子濃縮劑

1. 世界血友病聯盟(WFH)強烈推薦治療血友病和其他遺傳性出血疾病時，應使用由血漿而來且經病毒去活化，或是基因重組而來的濃縮劑，而不使用冷凍沉澱品或新鮮冷凍血漿。
(第5級)^[1,2]
2. WFH出版的《凝血因子濃縮劑之評估準則》是一份綜合性的資料，評述了影響血漿來源產品的品質、安全、許可證及評估等的各種因素，也涉及選擇治療血友病適當產品的重要原則^[2]。
3. WFH還出版並定期更新《凝血因子濃縮劑之登錄》一書，列出了目前所有市面上的產品，以及他們的製造細節^[3]。

4. 對於基因重組或血漿來源濃縮劑的選擇，WFH並未表達任何偏好，應依據使用當地的標準來選擇這些產品的種類。
5. 當前依據優良製造標準(GMP)所製造的血漿來源濃縮劑產品，對於脂質包膜之病毒如HIV和HCV，具可作為模範的安全紀錄。
6. 產品安全是於下列幾方面努力的結果：
 - 加強對捐血者的選擇(排除高危險捐血者)
 - 加強對血液的篩檢，包括核苷酸檢驗(NAT)
 - 處理過程中，病毒去活化和/或去除病毒步驟的方法和數量。
7. 血漿來源製品有引起普里昂蛋白傳染病的風險。目前沒有檢查Creutzfeldt-Jakob病變異型(vCJD)的可靠篩檢方法，也沒有建立將vCJD普里昂蛋白去活化的生產步驟，目前這個問題，是以排除來自認為有

風險捐血者的血漿來解決的。隨著這個領域中新資訊的增加，那些在為血友病患者選擇凝血因子濃縮劑方面做決策的人員，有必要持續了解當前的科學建議。

產品選擇

在選擇血漿來源濃縮劑時，需要考慮血漿的品質及製造過程。

應特別考慮兩個因素：

- 產品純度
- 病毒去活化/去除病毒

純度

1. 純度是指濃縮劑中所需成分(如FVIII)相對於其他成分的百分比。
2. 對於根據純度的產品分類，目前尚無廣泛的一致性意見。
3. 市面上濃縮劑的純度有很大的不同。
4. 有些產品在其製造過程中的某個階段有高或很高的純度，但在以白蛋白穩定後，便降低了最終純度。

一般來說，純度較高的產品產量較低。因此，這種濃縮劑就比較昂貴。

5. 純度較低的濃縮劑可能會引起過敏反應^[4,5]。對某種特定產品反覆過敏的患者，在輸注或使用較高純度的濃縮劑之前，使用抗組織胺劑可能會有幫助。
6. 血漿來源的FVIII濃縮劑可能含有不同量的溫韋伯氏因子(VWF)。因此，如果用這種濃縮物治療溫韋伯氏疾病(VWD)，確定這種產品的溫韋伯氏因子含量(以測量ristocetin cofactor的活性)是重要的^[6]。
7. 對於FIX凝血因子缺乏症的治療，使用只含有FIX凝血因子的產品比使用凝血酶原複合物濃縮劑更為合適，因為後者還含有其他凝血因子，如II、VII和X等凝血因子，其中某些凝血因子在製造過程中可能會被活化。含有活化凝血因子的產品易引發血栓栓塞。
(第2級)^[7,8]

8. 只要採取的去除病毒措施得當，產品的病毒安全性與純度並無關聯。

病毒去活化/去除病毒

1. 為確保血漿來源濃縮劑的產品安全，最重要的步驟就是病毒去活化^[9]。
2. 在濃縮劑製造過程中合併兩種特定的病毒滅除步驟，目前有日益增長的趨勢。
 - 熱處理一般對帶或不帶有脂質包膜的廣泛病毒都有效果，包括HIV、HAV、HBV和HCV。
 - 溶劑/去污劑處理對於HBV、HCV和HIV都是有效的，但是不能將非包膜病毒去活化，如HAV。
3. 某些病毒(如人類微小病毒B19)對於兩種類型的處理方式都有抵抗力。目前還無法將普里昂蛋白去活化。
4. 奈米過濾(超濾法)可去除一些小的病毒，如微小病毒。但目前的過濾技術還無法消除傳播的風險^[10]。

5. 不該想當然地認為使用合併兩種減少病毒過程生產的產品，就一定比只用一種減少病毒過程生產的產品好。
6. 如果只用一個過程減少病毒，最好此過程能同時將帶有或不帶有脂質包膜的兩種病毒去活化。

FVIII濃縮劑

1. FVIII濃縮劑是治療A型血友病的首選。
2. 世界血友病聯盟所出版的《凝血因子濃縮劑之登錄》一書中，列出了當前市面上所有血漿來源的產品^[3]。對於特定產品的詳細介紹請參閱仿單。

劑量/給藥

1. 目前市面上的瓶裝凝血因子濃縮劑，劑量範圍在250至3000單位之間。
2. 在沒有抗體的情況下，靜脈輸注體重每公斤1單位的FVIII，可提高血漿FVIII濃度大約2IU/dl。(第4級)^[11]

3. FVIII的半衰期大約為8-12小時。
4. 在輸注後15分鐘，應檢測患者的凝血因子濃度以驗證計算所得的劑量。(第4級)^[11]
5. 劑量的計算方法是：患者的體重(kg)乘以希望提高的凝血因子濃度(IU/dl)，再乘以0.5。

舉例而言：50kg×40(IU/dl，希望提高的凝血因子濃度)×0.5=1,000單位的FVIII。依據出血疾病類型所建議的凝血因子濃度及所需補充療法療程，可參看98頁的表7-1和99頁的表7-2。

6. 應緩慢地靜脈輸注FVIII，成年人的速度不超過每分鐘3毫升，幼童的速度則為不超過每分鐘100單位，或依照產品說明的要求輸注。(第5級)^[12]
7. 後續劑量應根據FVIII的半衰期，以及個別患者對特定產品的恢復情況而定。
8. 儘管許多產品在配製後具持久的穩定性，但最好還

是在配製後使用整瓶的FVIII。

9. **有些人認為持續輸注可避免出現濃度高峰與低峰，因此對患者比較有益且更為方便。然而，必須經常監測患者以防出現輸注幫浦的故障。(第3級)** [13,14]

10. 持續輸注可能會降低凝血因子濃縮劑的使用總量，對重度血友病患者來說，成本效益更高^[15]。然而，此成本效益的比較取決於持續輸注和間歇性注射的使用劑量^[16]。

11. 持續輸注的劑量應依據經常進行的凝血因子分析和清除率的計算結果而調整。因為很高純度的FVIII濃縮劑在室溫下的靜脈溶液中至少可以穩定24-48小時，且效力損失不到10%。因此，可以在24-48小時內以相似的時數進行靜脈持續輸注點滴。

FIX 濃縮劑

1. FIX濃縮劑是治療B型血友病的首選。

2. 世界血友病聯盟所出版的《凝血因子濃縮劑之登錄》一書中，列出了當前市面上所有血漿來源的產品^[3]。對於特定產品的詳細介紹請參閱仿單。

3. FIX濃縮劑可分為兩類：

■ 純化的FIX濃縮劑，可以是血漿來源的，也可以是基因重組的。

■ 含有II、VII、IX和X等凝血因子的FIX濃縮劑，也被稱為凝血酶原複合濃縮劑(PCC)，這種濃縮劑很少使用。

4. **如果可能的話，B型血友病的治療最好使用純化的FIX濃縮劑，而不使用PCC(第2級)**^[7,8]，尤其是在以下情況：

■ 手術

■ 肝病

■ 長時間高劑量的治療

■ 以前患過血栓栓塞或者有已知的血栓傾向

■ 同時使用可能導致血栓形成的藥物，包括抗凝血纖維分解之藥物。

5. 純化的FIX產品沒有引起血栓或瀰漫性血管內凝血(DIC)的危險，但使用高劑量PCC有可能會發生這種危險。

劑量/給藥

1. 目前市面上的瓶裝凝血因子濃縮劑，劑量範圍在250至3000單位之間。
2. 在沒有抗體的情況下，靜脈輸注體重每公斤1單位的FIX，可提高血漿FIX濃度大約1IU/dl。(第4級)^[11]
3. FIX的半衰期大約為18–24小時。
4. 在輸注後15分鐘，應檢測患者的FIX濃度以驗證計算所得的劑量。(第4級)^[11]
5. 基因重組的FIX(rFIX)具有比血漿來源產品較低的恢復率，輸注體重每公斤1單位的FIX，對成年人將提高大約0.8 IU/dl的FIX活性，對15歲以下的兒童將提高大約0.7 IU/dl。rFIX恢復率較低的原因目前尚不清楚^[17]。
6. 計算劑量時，用患者的體重(kg)乘以希望提高的凝

血因子濃度。

舉例而言：

$50\text{ kg} \times 40\text{ (IU/dl, 希望提高的濃度)} = 2000\text{ 單位血漿來源的FIX}$ 。若使用rFIX，成人劑量為 $2000 \div 0.8$ (或 2000×1.25) = 2500 單位；兒童劑量為 $2000 \div 0.7$ (或 2000×1.43) = 2860 單位。依據出血疾病類型所建議的凝血因子濃度及所需補充療法療程，可參看第98頁的表7-1和第99頁的表7-2。

7. 應緩慢地靜脈輸注FIX濃縮劑，成年人的速度不超過每分鐘3毫升，幼童的速度則為不超過每分鐘100單位，或依照產品說明的要求輸注。(第5級)^[12]
8. 如果使用PCC，通常應以上述速度的一半進行輸注。請參考產品仿單之說明。(第2級)^[18]
9. 純化的FIX濃縮劑也可以用連續輸注的方式給藥(與FVIII濃縮劑相同)。

10. 當對有抗-FIX抗體的患者輸注FIX濃縮劑時，可能會發生過敏反應。對於這類患者，輸注凝血因子時應

同時使用hydrocortisone [19]。轉用其他品牌的凝血因子濃縮劑有時能減輕症狀。

4.2 其他血漿產品

1. 由於擔心冷凍沉澱品或新鮮冷凍血漿(FFP)的品質與安全性，世界血友病聯盟(WFH)較支持使用凝血因子濃縮劑。然而，世界血友病聯盟意識到這些產品仍在世界上許多國家廣泛使用著，在那些國家，這是他們唯一能夠獲得或負擔得起的治療選擇。(第5級)^[1,2]
2. 冷凍沉澱品和新鮮冷凍血漿未經病毒去活化處理(例如加熱或溶劑/去污劑處理)，會增加傳播病毒病原體的風險，隨著其頻繁使用，情況會更加嚴重^[1]。
3. 可採取一些措施以盡可能降低傳播病毒病原體的風險。這些做法包括：

■ 隔離血漿，直至完成對捐血者HIV抗體、C型肝炎抗體及HBsAg的檢測，甚至再檢測。這種做法在重複捐血者比例很低的國家難以實施。

■ 用核苷酸檢驗(NAT)檢測病毒—與生產凝血因子濃縮劑相比，這項技術與生產冷凍沉澱品有更大的相關性，因為生產凝血因子濃縮劑會經歷病毒去活化的步驟^[20]。

4. 輸注冷凍沉澱品比輸注凝血因子濃縮劑更容易出現過敏反應^[21]。

新鮮冷凍血漿(FFP)

1. 由於新鮮冷凍血漿(FFP)含有所有的凝血因子，因此有時用於治療凝血因子缺乏症。

2. 冷凍沉澱品比新鮮冷凍血漿更適合治療A型血友病。(第4級)^[22]
3. 由於擔心FFP的安全性與品質，如能避免，不建議使用(第4級)^[23]。然而，因為FFP和cryo-poor血漿含有FIX，所以在那些負擔不起血漿來源FIX濃縮劑的國家，它們可以用於治療B型血友病。
4. 對FFP進行某種形式的殺病毒處理(包括溶劑/去汙劑處理)是可行的，建議使用經過這種處理的FFP。然而，殺病毒處理可能對凝血因子有些影響。大規模製備經溶劑/去汙劑處理的血漿，已證實會使減少VWF最大多聚體的比例^[24,25]。

劑量/給藥.

1. 1ml新鮮冷凍血漿中含有1單位的凝血因子活性。
2. 僅使用FFP通常很難使FVIII濃度超過30 IU/dl。

3. FIX濃度很難超過25 IU/dl。可接受的起始劑量為15-20ml/kg。(第4級)^[22]

冷凍沉澱品(Cryoprecipitate)

1. 冷凍沉澱品是用新鮮冷凍血漿(FFP)在4°C下緩慢解凍10-24小時所製備的。它像一種不溶解的沉澱物，是以離心機分離而得。
2. 冷凍沉澱品含有大量的FVIII(約3-5IU/ml)、VWF、纖維蛋白原及FXIII，但不含FIX或FXI。所得到的上層清液稱為cryo-poor血漿，其中含有其他凝血因子，如VII、IX、X和XI。
3. 由於擔心冷凍沉澱品的安全性與品質，並不建議用於治療先天性出血疾病，最好只用於無法取得凝血因子濃縮劑的情況下。(第4級)^[1,22,26]
4. 雖然已有採用少數捐血者的血漿，經病毒去活化過程製造冷凍沉澱品的製備描述，但還不確定它是否比傳統上採用大量捐血者

的血漿製備濃縮劑，在病毒安全或成本效益方面更有優勢^[27]。

4.3 其他藥物選擇

1. 除了常規的凝血因子濃縮劑之外，還有一些藥物對很多病患有相當大的價值。它們包括：
 - Desmopressin
 - 傳明酸
 - Epsilon Aminocaproic Acid

Desmopressin (DDAVP)

1. Desmopressin(1-deamino-8-D-arginine vasopressin, 也稱 DDAVP)是一種合成的抗利尿激素類似物，能提高血漿中 FVIII 和 VWF 的濃度^[28]。
2. 在輕度或中度A型血友病患者中，DDAVP可使FVIII濃度達到適當的治療濃度，因此為治療首選，可避免使用凝血因子濃縮劑的花費與潛在危害。(第3級)^[28,29]

劑量/給藥.

1. 由 200-250ml FFP 製備的一袋體積為30-40ml的冷凍沉澱品中，含有70-80單位的 FVIII。
3. DDAVP不影響FIX的濃度，故對B型血友病無效。
4. 因為每個患者之間存有明顯的差異，因此在治療之前，應對每個患者的反應進行測試。鼻腔用藥的DDAVP反應變化更大，因此結果更難預料。(第3級)^[28,29]
5. DDAVP對血友病帶因者出血的預防或治療尤其有效。(第3級)^[30]
6. 儘管DDAVP在孕婦中使用尚未獲得許可，但有證據證實它在其他方面正常的孕婦中，可安全地用於分娩過程及產後期間。應避免在子癲前症和子癲症發生時使用，因為此時孕婦的VWF濃度已經很高了。(第3級)^[31,32]

7. 與其他血漿產品比較，DDAVP的顯著優勢為顯著較低的成本，及不存在任何傳播病毒感染的風險。
8. DDAVP對於控制與止血性疾病(包括某些先天性的血小板疾病)相關的出血及縮短出血時間也很有效。
9. 必須根據FVIII的基期濃度、預期之增加量及治療的療程，來決定是否使用DDAVP。

劑量/給藥

1. 雖然對大多數患者來說，DDAVP均以皮下方式給藥，但它也可以經靜脈輸注或鼻腔噴霧給藥。重要的是選擇正確的DDAVP劑型，因為有些低劑量的產品是用於其他的適應症。
2. 適當的劑型包括：
 - 靜脈注射用的4 µg/ml
 - 靜脈和皮下注射用的15µg/ml
 - 定量鼻腔噴霧的150 µg/次
3. 體重每公斤 0.3 µg 的單一靜脈或皮下注射劑量，可

提高FVIII濃度3-6倍。
(第4級)^[28,33]

4. 靜脈使用時，通常將DDAVP稀釋到至少50–100 ml 的生理食鹽水中，然後緩慢靜脈輸注約20–30分鐘。
5. 在靜脈或皮下給藥約60分鐘後，可見濃度最高值的反應。
6. 在幾天時間內密集反覆使用DDAVP可能會引起反應減弱(藥效漸減反應)。若需要長期保持較高的凝血因子濃度，可能需要凝血因子濃縮劑。(第3級)^[34]
7. 快速輸注可能引起心跳過速、面部潮紅、震顫和腹部不適。
8. 對成人來說，每個鼻孔內各噴入1.5mg/ml濃度的定量藥物一次即為適當劑量。而對體重在40 kg 以下的患者，在單一鼻孔中噴入單一劑量就足夠了。
(第4級)^[35,36]

9. 儘管有鼻內製劑，但有些患者覺得使用困難，因此藥效可能不如皮下給藥。

10. 因其抗利尿的作用，可能會出現水份滯留與低血鈉症等問題。在反覆給藥的情況下，應測量血漿滲透濃度或血中的鈉濃度。

(第4級)^[28,37]

11. 低血鈉症在大多數成年人中並不常見。

12. 由於水份滯留的可能性，在給年幼兒童使用DDAVP時應十分小心，不宜用於2歲以下幼兒，因為水份滯留可能會引發腦水腫，繼而使他們特別有癲癇的風險。(第4級)^[38,39]

13. 有輸注DDAVP後發生血栓症(包括心肌梗塞)的案例報告。對有心血管疾病病史或風險的患者，在使用DDAVP時應該特別小心。

(第4級)^[33]

傳明酸(Tranexamic acid)

1. 傳明酸是一種抗凝血纖維分解之藥物，可競爭性地

抑制纖維蛋白分解酶原活化為纖維蛋白分解酶。

2. 它可促進血栓的穩定性，在血友病和其他出血性疾病中是有效的輔助治療藥物^[40]。

3. 常規使用單一傳明酸療法對預防血友病關節血腫是無效的。(第4級)^[40]

4. 然而，它可有效控制皮膚與黏膜表面出血(例如口腔出血、鼻出血、月經過多等)。(第2級)^[41-43]

5. 傳明酸對於牙科手術特別有效，可用於控制由長牙和掉牙所引起的口腔出血。(第4級)^[42,44]

劑量/給藥

1. 傳明酸通常以口服錠劑給藥，每日3至4次。也可以每日靜脈輸注2至3次給藥。還能以漱口水的劑型提供。

2. 很少發生胃腸道不適(噁心、嘔吐或腹瀉)的副作用，減少劑量通常可使上述症狀消失。在以靜脈注射方式給藥時，必須緩慢

輸注，因為注射速度過快會引起暈眩及低血壓。

3. 也有糖漿製劑可供兒童服用。如果沒有糖漿製劑，可將錠劑碾碎，溶解在清水中，用於局部黏膜創傷的止血。
4. 拔牙後通常可服用7天的傳明酸，以預防術後出血。
5. 傳明酸是經腎臟排泄的，如果有腎臟功能不全，必須降低劑量以避免毒素聚積。
6. 不可用傳明酸治療血尿症，因為會阻礙尿道中血栓的溶解，引起嚴重的阻塞性尿道疾病，並可能造成腎功能的永久喪失。
7. 同樣地，該藥物也不能用於胸腔手術，可能會導致形成不溶性的血腫。
8. **傳明酸可以單獨給藥，亦可與標準劑量的凝血因子濃縮劑同時給藥。(第4級)^[45]**
9. **傳明酸不能用於因FIX缺乏而接受凝血酶原複合物濃縮劑(PCC)治療的患者，**

因為會增加血栓栓塞的風險。(第5級)^[46]

10. **如果認為有必要使用此兩種藥物治療，建議在最後一劑的活化型凝血酶原複合物濃縮劑(APCC)和給予傳明酸之間，至少間隔12小時。(第5級)^[46]**
11. **相反地，合併使用傳明酸和rFVIIa加強止血效果時，不太可能引發血栓栓塞。(第4級)^[47]**

Epsilon Aminocaproic Acid

1. Epsilon Aminocaproic Acid (EACA)是一種類似於傳明酸的藥物，但目前應用不太廣泛，因為它的血漿半衰期較短，效果較差，且毒性較大^[40]。

劑量/給藥

1. EACA通常在成人的給藥方式，是每4至6小時口服或靜脈輸注一次，每日總量不超過24g。
2. 也有 250 mg/ml 的糖漿製劑。
3. 胃腸道不適是常見的併發

- 症；降低劑量通常有所幫助。
4. 肌肉病變是報導過與EACA治療有關的罕見不良反應(但與傳明酸無關)，通常在高劑量用藥後數週內發生。
 5. 肌肉病變通常的表現為疼痛，並有肌酸激酶濃度的升高，甚至出現肌血球素尿症。
 6. 只要停止藥物治療，問題就能全面解決。

參考文獻

1. Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Sáez A, de Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999;5(5):295-300.
2. Farrugia A. Guide for the assessment of clotting factor concentrates, 2nd ed. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.
3. Brooker M. Registry of Clotting Factor Concentrates, 9th edition. Facts and Figures monograph no 6. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2012.
4. Brettler DB, Forsberg AD, Levine PH, Petillo J, Lamom K, Sullivan JL. Factor VIII:C concentrate purified from plasma using monoclonal antibodies: human studies. *Blood* 1989 May 15;73(7):1859-63.
5. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia* 2011 May;17(3):494-9.
6. Federici AB, Mannucci PM. Management of inherited von Willebrand disease in 2007. *Ann Med* 2007;39(5):346-58.
7. Kim HC, McMillan CW, White GC, et al. Purified factor IX using monoclonal immunoaffinity technique: clinical trials in hemophilia B and comparison to prothrombin complex concentrates. *Blood* 1992;79(3):568-75.
8. Lippi G, Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over. *Semin Thromb Hemost* 2008;34(8):747-61.
9. Giangrande PL. Blood products for hemophilia: past, present and future. *BioDrugs* 2004;18(4):225-34.
10. Burnouf T, Radosevich M. Nanofiltration of plasma-derived biopharmaceutical products. *Haemophilia* 2003 Jan;9(1):24-37.
11. Björkman S, Bernrtorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(11):815-32.
12. Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von willebrand disease. Hemophilia of Georgia, 2012. <http://www.hog.org/publications/page/protocols-for-the-treatment-of-hemophilia-and-von-willebrand-disease-2> (Accessed June 6 2012).
13. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol* 2000;110(3):715-20.
14. Martinowitz U, Luboshitz J, Bashari D, et al. Stability, efficacy, and safety of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII (rFVIII-FS) during surgery in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2009;15(3):676-85.
15. Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, et al. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol* 1992;82(4):729-34.
16. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):538-43.
17. Poon MC, Lillcrap D, Hensman C, Card R, Scully MF. Recombinant FIX recovery and inhibitor safety: A Canadian post-licensure surveillance study. *Thromb Hemost* 2002;87:431-5.
18. Ruiz-Sáez A, Hong A, Arguello A, Echenagucia M, Boadas A, Fabbrizzi F, Minichilli F, Bosch NB. Pharmacokinetics, thrombogenicity and safety of a double viral inactivated factor IX concentrate compared with a prothrombin complex concentrate. *Haemophilia* 2005;11(6):583-8.
19. Shibata M, Shima M, Misu H, et al. Management of haemophilia B inhibitor patients with anaphylactic reactions to FIX concentrates. *Haemophilia* 2003;9(3):269-71.
20. Chamberland ME. Surveillance for transfusion-transmitted viral infections in the United States. *Biologicals* 1998 Jun;26(2):85-8.
21. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al. Guideline for the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004;126(1):11-28.
22. Stanworth SJ. The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:179-86.
23. Kasper CK. Products for clotting factor replacement in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):507-12.

24. Budde U, Drewke E. Von Willebrand factor multimers in virus-inactivated plasmas and F VIII concentrates. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1994;32:408-14.
25. Chin S, Williams B, Gottlieb P, Margolis-Nunno H, Ben-Hur E, Hamman J, Jin R, Dubovi E, Horowitz B. Virucidal short wavelength ultraviolet light treatment of plasma and factor VIII concentrate: protection of proteins by antioxidants. *Blood* 1995 Dec 1;86(11):4331-6.
26. Chuansumrit A, Isarangkura P, Chantanakajornfung A, et al. The efficacy and safety of lyophilized cryoprecipitate in hemophilia A. *J Med Assoc Thai* 1999;82(Suppl 1):S69-73.
27. El-Ekiaby M, Sayed MA, Caron C, et al. Solvent-detergent filtered (S/D-F) fresh frozen plasma and cryoprecipitate minipools prepared in a newly designed integral disposable processing bag system. *Transfus Med* 2010;20:48-61.
28. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997;90(7):2515-21.
29. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504-9.
30. Leissingner C, Becton D, Cornell C Jr, Cox Gill J. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia A. *Haemophilia* 2001;7(3):258-66.
31. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood* 2005;105(8):3382.
32. Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. A Systematic Review: The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia* 2012;18(1):25-33.
33. Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2008;14(Suppl 1):15-20.
34. Mannucci PM, Bettiga D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* 1992;82(1):87-93.
35. Khair K, Baker K, Mathias M, et al. Intranasal desmopressin (Octim): a safe and efficacious treatment option for children with bleeding disorders. *Haemophilia* 2007;13(5):548-51.
36. Rose EH, Aledort LM. Nasal spray desmopressin (DDAVP) for mild hemophilia A and von Willebrand disease. *Ann Intern Med* 1991;114(7):563-8.
37. Sica DA, Gehr TWG. Desmopressin: safety considerations in patients with chronic renal disease. *Drug Safety* 2006;29:553-556.
38. Das P, Carcao M, Hitzler J. DDAVP-induced hyponatremia in young children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(6):330-2.
39. Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol* 1989;31(3):199-202.
40. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998 Jul 23;339(4):245-53.
41. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(4):443-4.
42. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(3):270-5.
43. Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, et al. Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. *Br J Haematol* 2009;145(2):212-20.
44. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(7):615-9.
45. Hvas AM, Sorensen HT, Norengaard L, et al. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2007;5(12):2408-14.
46. Luu H, Ewenstein B. FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. *Haemophilia* 2004 Sep;10 (Suppl 2):10-6.
47. Giangrande PL, Wilde JT, Madan B, et al. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia* 2009;15(2):501-8.

5 特定出血的治療

1. 血友病患者的出血可發生在不同部位。(請見**表1-2**和**表1-3**)，每個部位的出血都需要特定的處理方式。
2. 一般而言，大型內出血病例的治療，應在安排其他檢測時檢查並校正血色素。同時應依需要監測血液動力學的穩定性，例如脈搏與血壓。

5.1 關節出血(關節血腫)

1. 關節出血定義為，與基期相比快速失去活動範圍，並伴隨下列一種或多種情況：關節疼痛或某種異常感覺、關節部位皮膚明顯腫脹和發熱^[1]。
2. 患者常常將關節出血發作描述為一種關節內麻刺和緊縮的感覺。這種“預感”會在臨床徵兆出現之前發生。
3. 關節出血的最初徵兆是關節部位的發熱加劇，及活動時感到不適，尤其是動到關節的活動範圍極限時。
4. 後期症狀和徵兆包括靜止時感到疼痛、腫脹、觸痛，以及活動能力的嚴重喪失。
5. 再出血定義為治療時或停止治療後72小時內，情況的惡化^[1]。
6. 在連續6個月內，出現3次或3次以上自發性出血現象的關節，稱為標靶關節。

7. 關節出血發生後，關節處於屈曲狀態通常是最舒服的體位，改變這種體位會使疼痛加重。
8. 當患者試圖避免活動時，會出現繼發的肌肉痙攣且關節會“僵硬”。
9. 治療急性關節血腫的目標，是盡快止住出血。理想的治療是在患者有了“預感”後立刻進行，而不是在明顯腫脹和疼痛發生以後。
10. 應對患者進行臨床評估，通常不需進行X光及超音波檢查。
11. 應給予適當劑量的凝血因子濃縮劑，以提高患者的凝血因子濃度(請見第98頁的表7-1和第99頁的表7-2)。(第2級)^[2-5]
12. 表5-1中列出的定義，是對急性關節血腫治療反應評估的建議^[1]。
13. 應告訴患者避免負重、受壓，並應抬高患病的關節。(第3級)^[4]
14. 考慮以夾板固定關節，直至疼痛消失為止。
15. 為了減輕疼痛，可以每隔4至6小時在關節周圍敷以冰塊/冰袋，每次15-20分鐘，可能會有幫助。不要讓冰塊直接接觸皮膚^[39]。
16. 假如出血無法停止，可能需要進行第二次的凝血因子輸注。如此給藥時，A型血友病患者需要在12小時內重複給予初始劑量的一半，而B型血友病患者則在24小時內重複給予初始劑量的一半。(第3級)^[4]
17. 如果患者的症狀持續3天以上，則需對患者做進一步的評估。如果症狀與徵兆持續存在，應考慮患者是否存有抗體、敗血性關節炎或骨折。
18. 在治療急性關節出血中，必須積極地將復健作為重點的一部份。(第2級)^[4,6,7]
 - 一旦疼痛和腫脹開始消退，應鼓勵患者將患病的關節從舒適的位置改

變為可有功能的位置，並逐漸減少關節的屈曲狀態，努力做到完全伸展。

- 應盡可能利用肌肉的主動收縮來做到這一點。一開始可以採用輕微的被動協助，但如果發生肌肉抑制現象，需加以小心。

- 必須鼓勵盡早開始主動的肌肉控制，以將肌肉萎縮減小到最低限度，並防止慢性的關節活動能力喪失。

- 必須持續進行自主運動和本體感覺訓練，直至達到出血前的關節活動範圍、機能得到恢復，以及急性滑膜炎症狀消失為止^[8]。

表5-1 對急性關節血腫治療反應的定義^[1]

極佳	在初次注射8小時內，疼痛完全消失並且/或者出血症狀完全消除，且在72小時內不需要進一步的補充療法。
良好	在單一注射後大約8小時之內，疼痛明顯消失並且/或者出血症狀有所改善，但要使症狀完全消失，在72小時之內仍需要進行一劑以上的補充療法。
尚可	在初次注射後大約8小時內，疼痛中等地減輕並且/或者出血症狀有中等的改善，在72小時之內仍需注射一次以上，但症狀仍無法完全消除。
無	在初次注射後大約8小時內，只有很少的改善或沒有改善，甚至病情惡化。

注意：以上對急性關節血腫治療反應的定義，所涉及的是抗體陰性的血友病患者。而對於使用bypassing agents作為止血保護、抗體陽性的患者或接受半衰期延長的凝血因子濃縮劑的患者，這些定義則需要修正。

- 若能很明智地進行運動，則在運動之前無需進行凝血因子的補充療法。

關節穿刺術

1. 以下情況應考慮採用關節穿刺術(移除關節部位的血液)：

- 在保守治療24小時後，關節的出血、僵直與疼痛未見改善
- 關節疼痛無法減輕
- 有危及肢體神經血管的跡象
- 局部或全身異常的溫度升高，及其他感染的跡象(敗血性關節炎)(第3級)

[4,9,10]

2. 儘管進行了適當的凝血因子補充療法，若仍有持續出血就應考慮抗體是否為起因。在欲進行關節穿刺術以前，必須排除抗體的存在。
3. 理論上及早移除血液可減少對關節軟骨的傷害^[10]，如果有大量聚積的血液，也會降低疼痛。

4. 出血發生後，關節穿刺術最好盡早在無菌條件下進行。
5. 必要時，應在48-72小時內保持凝血因子濃度至少在30–50 IU/dl 的條件下，進行關節穿刺術。在不具備上述凝血因子補充療法的條件下，不應該進行關節穿刺術。若患者有抗體，如有必要，手術時應使用其他適當的止血劑。(第3級)^[4]
6. 應使用至少16號的粗針頭。
7. 應使用輕微加壓的方式固定關節。
8. 24-48小時之內應避免負重。
9. 應開始接受先前所提到的物理治療。

5.2 肌肉出血

1. 肌肉出血可發生在身體的任何肌肉中，通常是由於直接打擊或突然伸展而引起的。
2. 肌肉出血的定義為，由臨床和/或通過影像學檢查確定，血液流入肌肉的現象，通常伴隨有疼痛和/或腫脹以及功能障礙，如由腓腸肌出血所引起的跛行^[1]。
3. 肌肉出血的早期確認和適當治療是非常重要的，可防止肌肉永久性攣縮、再出血及假性腫瘤的形成。
4. 對那些會涉及到神經血管損害的肌肉出血部位，如四肢的深屈肌群，需要立即處理，以防止永久性的損傷並喪失功能。這些肌群包括：
 - 髂腰肌(有引起股皮神經、小腿神經和股神經麻痺的風險)
 - 小腿上後方及後方深部(有引起脛後和腓神經深部損傷的風險)
 - 前臂屈肌群(有引起佛克曼氏缺血性攣縮的風險)
5. 出血可能發生於更為淺表的肌肉，如肱二頭肌、膕旁肌(小腿三頭肌)、腓腸肌、四頭肌和臀肌。
6. 肌肉出血的症狀有：
 - 肌肉疼痛
 - 想保持肢體處於舒適的位置
 - 肌肉伸展時出現劇烈疼痛
 - 主動收縮肌肉時感到疼痛
 - 肌肉緊縮，觸碰時有觸痛並可能出現腫脹
7. **盡快提高患者的凝血因子濃度，最理想的是在患者意識到最初不適症狀時或出現創傷後立即進行。如果有神經血管損傷，應根據症狀的需要，保持凝血因子的濃度長達5至7天或更長時間。(請參見第98頁的表7-1和第99頁的表7-2)。(第3級)**^[11-13]
8. 讓受傷部位得到休息，並抬高肢體。

9. 以夾板將肌肉固定於一個舒適的位置，並調整到疼痛可忍受的功能位置。
10. 如果有效，為了減輕疼痛，可每4至6小時在受傷肌肉周圍用冰塊/冰袋冷敷15-20分鐘。不要讓冰塊直接接觸皮膚。
11. 如果出血發生在引起腔室症候群的要害部位，且需要長期復健的情況下，需要反覆輸注凝血因子長達2至3天或更長的時間。(第5級)^[14,15]
12. 應不斷監測患者是否存在神經血管危害，某些情況下可能需要實行筋膜切開術。(第5級)^[16,17]
13. 由於肌肉出血可以導致嚴重失血，所以必要時應檢測血紅素並使之達到正常濃度。
14. 一旦疼痛消退，應立即開始物理治療，且應循序漸進，以完全恢復肌肉的長度、力量及功能。(第4級)^[12,18]
15. 在此過程中使用凝血因子保護療法是明智的決定，除非物理治療師相當熟悉血友病的治療。可能需要連續使用石膏或夾板。如果有神經損傷，將需要支具固定。
16. 如果在物理治療期間疼痛加重，可能表示有再出血的現象，應定期進行評估^[9]。

髂腰肌出血

1. 此類型的肌肉出血有特殊的臨床表現。症狀可能包括下腹部、腹股溝及/或下背部疼痛，以及髖關節在伸展時疼痛，而在轉動時不痛。可能會出現大腿肌肉內部的感覺異常，或有股神經壓迫的其他症狀，像是失去膝反射及四頭肌無力。症狀可能類似於急性闌尾炎，包括陽性的布魯伯氏徵象(Blumberg's sign)。
2. 應立即提高患者的凝血因子濃度，並根據症狀表現，保持凝血因子的濃度長

- 達5至7天或更長時間(請參見第98頁的表7-1和第99頁的表7-2)。(第4級)^[20-22]
3. 應該安排患者住院以便觀察並控制疼痛。應保持完全臥床休息，不要用拐杖行走，因為行走時需要收縮肌肉。(第4級)^[20-22]
 4. 以影像學檢查(超音波、CT掃描或核磁共振攝影)來證實診斷並監測恢復情況是很有幫助。(第4級)^[20-22]
 5. 應限制患者的活動，直到疼痛消退及髖部的伸展功能改善。細心監督的物理治療是恢復完全的活動能力和功能，與防止再出血的關鍵。建議在完全恢復活動之前，應先完全恢復髖部伸展功能。(第4級)^[20-22]
 6. 如果殘留的神經肌肉缺陷持續存在，可能需要進一步的矯具治療。

5.3 中樞神經系統出血/頭部創傷

1. 這屬於醫療急症。在評估前應先治療。
2. 所有確診或疑診的頭部外傷，以及顯著的頭痛，必須按照顱內出血來治療。突發的背部劇烈疼痛可能與脊椎周圍的出血有關。不要等待症狀進一步的發展，或實驗室、放射學評估的結果。
3. 當有嚴重外傷或出現早期症狀時，應立即提高患者的凝血因子濃度。是否需追加劑量要依據影像學檢查的結果。應保持適當的凝血因子濃度，直到確定病因為止。如果證實有出血，應維持適當的凝血因子濃度達10-14天。(請參見第98頁的表7-1和第99頁的表7-2)。(第4級)^[23,24]
4. 顱內出血可能表示需要長期的次級預防治療(3至6個月)，尤其發現有相對較高

的反覆出血風險時(例如有HIV感染)。(第4級)^[23,25,26]

5. 需立即進行醫療評估並住院治療。應進行腦部CT掃描或核磁共振攝影檢查，

且應盡早進行神經內科方面的諮詢。(第4級)^[27,28]

6. 嚴重頭痛的出現，在免疫功能不足的患者中也可能是腦膜炎的一種表現。

5.4 咽喉和頸部出血

1. 這屬於醫療急症，因會導致氣管阻塞，在評估前應先治療。
2. 當發生嚴重創傷或症狀時，應立即提高患者的凝血因子濃度。在症狀消失之前應保持凝血因子濃度(請參見第98頁的表7-1和

第99頁的表7-2)。(第4級)^[15,29,30]

3. 住院治療並由專家進行評估是必要的。(第5級)^[15]
4. 為了預防有嚴重扁桃腺炎的患者出血，除了細菌培養及以適當的抗生素治療之外，還需進行凝血因子的治療。

5.5 急性胃腸道(GI)出血

1. 應立即提高患者的凝血因子濃度。在出血停止並查明病因之前，應保持凝血因子濃度(請參見第98頁的表7-1和第99頁的表7-2)。(第4級)^[31,32]
2. 急性胃腸道出血可能以吐血、便血或黑便表現。

3. 對於胃腸道出血和/或腹部急性出血的徵兆，應進行醫學評估並可能需要住院治療。
4. 應常規檢測血紅素濃度，必要時應治療貧血或休克。

5. 必要時應治療出血源。
6. 對於FVIII缺乏的患者，及沒有在以凝血酶原複合物

濃縮劑治療的FIX缺乏患者，EACA或傳明酸可用來進行輔助治療。

5.6 急性腹部出血

1. 腹部的急性出血，包括腹膜後出血，可以腹痛和腹脹表現，可被誤診為多種感染或外科疾病。也有可能表現為麻痺性腸阻塞。可能有必要進行適當的放射學檢查。
2. 應立即提高患者的凝血因子濃度。在明確查明病因之前，應保持凝血因子的濃度(請參見第98頁的表7-1和第99頁的表7-2)，然後諮詢專家進行適當的治療。(第4級)^[15,29,30]

5.7 眼部出血

1. 眼部出血很不常見，除非與創傷或感染有關。
2. 應立即提高患者的凝血因子濃度。需要時應保持因子濃度(請參見第98頁的表7-1和第99頁的表7-2)。^[15,29,30]
3. 應盡快讓眼科醫師評估患者。

5.8 腎臟出血

1. 治療無痛之血尿時應完全臥床休息，並充分補給水份(每m²的體表面積應給予3L)長達48小時。強烈補充水份時，應避免給予DDAVP。(第4級)^[33]
2. 如果有疼痛或持續肉眼可見的血尿，應提高患者的凝血因子濃度(請參見第98頁的表7-1和第99頁的表7-2)，並注意血栓的形成與泌尿道阻塞。(第4級)^[33,34]

3. 不要使用抗凝血纖維分解之藥物。(第4級)^[33]

4. 如果血尿(不論是肉眼可見或顯微鏡下的)持續存在或者反覆發作，有必要讓泌尿科醫師評估病情。

5.9 口腔出血

1. 有必要盡早諮詢牙科醫師或口腔顎面外科醫師，以便確定出血位置。最常見的原因有：

- 拔牙
- 常由不良口腔衛生所引起的牙齦出血

- 創傷

2. 必須考慮在局部治療口腔出血。這可能包括：

- 用濕潤的紗布直接按壓出血部位，保持至少15分鐘。

- 縫合傷口

- 使用局部止血劑

- 使用抗生素，尤其是對於不良口腔衛生引起的牙齦出血

- 使用EACA或傳明酸作為漱口液

3. 適當劑量的paracetamol/acetaminophen有助於止痛。

4. 對於正在用高劑量凝血酶原複合物濃縮劑治療的FIX缺乏患者，或者正在用活化的凝血酶原複合濃縮劑(APCC)治療並有抗體的患者，應避免使用全身性的抗凝血纖維分解之藥物(第4級)。^[35,36]

5. 也許需要在血友病中心指導下所進行的凝血因子替代療法。

6. 如果適用，可口服EACA或傳明酸。(第4級)^[37,38]

7. 應告知患者避免吞嚥血液。

8. 建議患者在出血停止後再使用漱口液。

9. 建議患者吃較軟的食物幾天。

10. 必要時應評估並治療患者的貧血。

5.10 鼻出血

1. 將患者頭部前傾以避免吞嚥血液，並讓患者輕輕擤出不牢固的血塊。用浸過了冰水的紗布牢牢壓住鼻翼前方軟的部分長達10-20分鐘。
2. 通常不會需要凝血因子替代療法，除非出血很嚴重或反覆發生^[15,29]。
3. 抗組織胺藥物與解充血藥物有幫助，尤其對與過敏、上呼吸道感染或季節性變化有關的出血。
4. 如果出血持續不斷或者經常發作，要評估是否有貧血並給予適當治療。
5. 用紗布浸泡EACA或傳明酸後局部敷用也有幫助。
6. 如果出血持續不斷或者反覆發作，應諮詢耳鼻喉科醫師。可能需要進行鼻腔前部或後部填塞止血。
7. 可經由提高環境濕度、使用鼻黏膜凝膠(如凡士林或食鹽水滴液/凝膠)來保持濕度，或者使用食鹽水噴劑。

5.11 軟組織出血

1. 症狀取決於出血部位。
2. 對大多數淺表的軟組織出血來說，沒有必要進行凝血因子替代療法，使用按壓法或冰敷可能有幫助^[15, 29]。
3. 評估患者出血的嚴重度及可能累及的肌肉、神經或血管。排除含有重要器官部位創傷的可能性。如頭部或腹部。
4. 開放性區域出血，如腹膜後區域、陰囊、臀部或大腿，可能導致大量失血。如果懷疑有這種情況，應立即進行凝血因子治療。
5. 應定期檢測血紅素及生命徵象。

5.12 撕裂傷和擦傷

1. 處理表面撕裂傷時，應先清理傷口，然後按壓並貼上無菌膠條。
2. 對於深部撕裂傷，先提高凝血因子濃度(請參見第98頁

的表7-1和第99頁的表7-2)，然後縫合。(第4級)

[15,29,30]

3. 拆線時，可能需要先輸注凝血因子濃縮劑。

參考文獻

1. Definitions in hemophilia. Recommendations of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. JTH 2012 (in press).
2. Aronstam A, Wassef M, Choudhury DP, Turk PM, McLellan DS. Double-blind controlled trial of three dosage regimens in treatment of haemarthroses in haemophilia A. *Lancet* 1980 Jan 26;1(8161):169-71.
3. Aronstam A, Wassef M, Hamad Z, Cartledge J, McLellan D. A double-blind controlled trial of two dose levels of factor VIII in the treatment of high risk haemarthroses in haemophilia A. *Clin Lab Haematol* 1983;5(2):157-63.
4. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011;17(3):383-92.
5. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandu M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):538-43.
6. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia* 2009;15(1):43-54.
7. Mulder K. Exercises for People with Hemophilia. Montreal: World Federation of Hemophilia 2006.
8. Heijnen L, Buzzard BB. The role of physical therapy and rehabilitation in the management of hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(5):513-7.
9. Ingram GI, Mathews JA, Bennett AE. Controlled trial of joint aspiration in acute haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1972;31:423.
10. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia* 2012;18(1):8-16.
11. Aronstam A, Browne RS, Wassef M, Hamad Z. The clinical features of early bleeding into the muscles of the lower limb in severe haemophiliacs. *J Bone Joint Surgery* 1983;65-B(1):19-23.
12. Beyer R, Ingerslev J, Sørensen B. Current practice in the management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(6):926-31.
13. Railton GT, Aronstam A. Early bleeding into upper limb muscles in severe haemophilia clinical features and treatment. *J Bone Joint Surgery* 1987;69-B(1):100-102.
14. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010;6:37-42.
15. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissing C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med* 2010 Aug;39(2):158-65.
16. Llinás A, Silva M, Pasta G, Luck JV, et al. Controversial subjects in musculoskeletal care of haemophilia: cross fire. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):132-5.
17. Rodriguez-Merchan EC. Orthopedic management in hemophilia: a Spanish outlook. *Semin Hematol* 2008;45(2 Suppl 1):S58-63.
18. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia—a global perspective. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):136-45.
19. Beeton K, Cornwell J, Alltred J. Rehabilitation of muscle dysfunction in hemophilia, 2nd edn. World Federation of Hemophilia Treatment of Hemophilia monograph 24. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2012.
20. Ashrani AA, Osip J, Christie B, Key NS. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders—experience from one centre. *Haemophilia* 2003;9(6):721-6.
21. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with hemophilia: results from one centre. *Haemophilia* 2005;11(5):463-7.

22. Fernandez-Palazzi F, Hernandez SR, De Bosch NB, De Saez AR. Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients: the Latin American experience. *Clin Orthop Relat Res* 1996;(328):19-24.
23. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2008;140(4):378-84.
24. Nakar C, Cooper DL, DiMichele D. Recombinant activated factor VII safety and efficacy in the treatment of cranial haemorrhage in patients with congenital haemophilia with inhibitors: an analysis of the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry (2004-2008). *Haemophilia* 2010;16(4):625-31.
25. Patiroglu T, Ozdemir MA, Unal E, Altuner Torun Y, Coskun A, Menku A, Mutlu FT, Karakukcu M. Intracranial hemorrhage in children with congenital factor deficiencies. *Childs Nerv Syst* 2011;27(11):1963-6.
26. Zanon E, Iorio A, Rocino A, Artoni A, Santoro R, Tagliaferri A, Coppola A, Castaman G, Mannucci PM; the Italian Association of Hemophilia Centers. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. *Haemophilia* 2012;18(1):39-45.
27. Traivaree C, Blanchette V, Armstrong D, et al. Intracranial bleeding in haemophilia beyond the neonatal period—the role of CT imaging in suspected intracranial bleeding. *Haemophilia* 2007;13(5):552-9.
28. Witmer CM, Manno CS, Butler RB, Raffini LJ. The clinical management of hemophilia and head trauma: a survey of current clinical practice among pediatric hematology/oncology physicians. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(3):406-10.
29. Bush MT, Roy N. Hemophilia emergencies. *J Emerg Nurs* 1995 Dec;21(6):531-8.
30. Guthrie TH Jr, Sacra JC. Emergency care of the hemophilic patient. *Ann Emerg Med* 1980 Sep;9(9):476-9.
31. Kouides PA, Fogarty PF. How do we treat upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(2):360-2.
32. Mittal R, Spero JA, Lewis JH, Taylor F, Ragni MV, Bontempo FA, Van Thiel DH. Patterns of gastrointestinal hemorrhage in hemophilia. *Gastroenterology* 1985;88(2):515-22.
33. Quon DV, Konkle BA. How we treat haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(4):683-5.
34. Ghosh K, Jijina F, Mohanty D. Haematuria and urolithiasis in patients with haemophilia. *Eur J Haematol* 2003;70(6):410-2.
35. Kane MJ, Silverman LR, Rand JH, Paciucci PA, Holland JF. Myonecrosis as a complication of the use of epsilon amino-caproic acid: a case report and review of the literature. *Am J Med* 1988 Dec;85(6):861-3.
36. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998 Jul 23;339(4):245-53.
37. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504–9.
38. Vinall C, Stassen LF. The dental patient with a congenital bleeding disorder. *J Ir Dent Assoc* 2008 Feb-Mar;54(1):24-8.
39. D'Young AI. Domiciliary application of CryoCuff in severe hemophilia: qualitative questionnaire and clinical audit. *Haemophilia* 2008; 14:823-7.

6 血友病之併發症

6.1 肌肉骨骼併發症

1. 最常見的出血部位是四肢的關節與肌肉。
2. 端看疾病的嚴重程度為何，出血的發生可能會是頻繁而沒有明確原因的(請見**表1-1**)。
3. 在患有重度血友病的兒童中，一般最初發生關節血腫的時間是在兒童開始爬行和走路時，通常會在2歲之前，但偶爾也會更遲才發生。
4. 如果治療不當，在孩子生命的頭10至20年內，反覆出血將導致關節與肌肉逐漸惡化，且由於喪失運動能力、肌肉萎縮、疼痛、關節畸形與肌肉攣縮會造成嚴重喪失功能^[1,2]。

滑膜炎

1. 發生急性關節血腫後，滑膜會發炎、充血，且變得十分脆弱。

2. 如果急性滑膜炎未治療，會導致關節血腫的反覆發生^[1,2]。
 3. 在此階段，需要用可移動式夾板或加壓繃帶來保護關節。
 4. 應限制患者的活動，直至關節的腫脹與溫度恢復到基期狀態為止。
 5. 對於某些病例，COX-2抑制劑可能會有幫助。
 6. 在發病早期，活動範圍可被保留。應通過仔細的關節檢查來鑑別診斷關節血腫與滑膜炎。
 7. 可經過超音波檢查或核磁共振攝影(MRI)確認滑膜肥大的存在。一般的放射線診斷，尤其是MRI，可確定軟骨變化的範圍。
 8. 如果反覆出血，滑膜會長期發炎並肥大，關節會出現腫脹(這種腫脹通常不引起緊繃，也不會特別疼痛)；這屬於慢性的滑膜炎。
 9. 隨著腫脹的繼續惡化，將出現關節損傷、肌肉萎縮並喪失活動能力，進而發展為慢性血友病關節病變。
- 10. 治療的目的是盡快抑制滑膜的發炎並保護關節功能(第5級)^[3,4]。治療選擇包括：**
- **凝血因子替代療法**，給藥的頻率與劑量應足以預防反覆出血的發生(第2級)^[5-8]如果能以足夠的劑量提供濃縮劑，配合強化物理治療的短期次級預防治療(6-8週)會有效益。
 - **物理治療(第2級)^[9,10]**，包括：
 - ▲ 每日運動以改善肌肉力量並維持關節活動。
 - ▲ 使用各種可得之治療方式，降低繼發性發炎的機曾^[11]
 - ▲ 功能性訓練^[12]
 - **給予NSAIDs(COX-2抑制劑)**，可用來減輕發炎。(第2級)^[13,14]

■功能性支具，使關節可活動但限制活動範圍，以防滑膜受到擠壓，藉此可能防止新的出血^[15]。

■滑膜切除術

滑膜切除術

1. 如果慢性滑膜炎持續存在，且經常反覆出血，用其他方法均無法控制，則應考慮滑膜切除術。滑膜切除術的選擇，包括化學性或放射性同位素滑膜切除術，以及關節鏡手術或開放性的外科滑膜切除手術。(第4級)^[16,17]
2. 非手術之滑膜切除術為首選。
3. 使用純 β 發射體(磷-32或釷-90)的放射性同位素滑膜切除術，高度有效且副作用少，可於門診進行。

(第4級)^[18,19]

■對於注射單次的同位素，給予單一劑量的凝血因子通常就足夠了。

■這種切除術的術後復健比手術相對容易些，但仍需復健來幫助患者恢

復力量、本體感覺與關節的正常功能。

4. 如果無法取得放射性同位素，使用rifampicin或oxytetracycline的化學性滑膜切除術是一種適當的替代方法^[20,21]。

■化學性滑膜切除術需要每週注射一次，直到滑膜炎得到控制為止。

■這些注射所引起的疼痛，需要在硬化劑注射之前的數分鐘給予關節內的xilocaine注射和口服止痛劑(acetaminophen/paracetamol 與鴉片類藥物的複方藥物)，並在每次注射前給予一個劑量的凝血因子濃縮劑。

■需要多次注射凝血因子濃縮劑的花費將抵消化學性藥物的低成本。

■建議採用與放射性滑膜切除術相同的復健方式。

5. 外科滑膜切除手術，無論是開放性或關節鏡手術，在手術過程中與長期復健期間都需要使用大量的凝血因子。手術必須由有經驗的團隊在血友病治療中心進行。此方式只有在其他侵入性較小而療效相同的方式無效時才予以考慮。
4. 在攣縮後發生的肌肉出血或神經病變，都可能加重畸形。
5. 屈肌攣縮所引起最嚴重的功能喪失，使得患者常常失去活動能力。
6. 關節活動與負重都會引起劇痛。
7. 隨著關節的退化，腫脹會由於滑膜與關節囊的逐步纖維化而消退。

慢性血友病關節病變

1. 慢性血友病關節病變從10歲開始(有時甚至更早)隨時可能發生，取決於出血的嚴重程度與其治療情況。
2. 在關節血腫期間，血液對關節軟骨的直接影響^[1,2]使關節病變開始發展。再加上持續的慢性滑膜炎與反覆的關節血腫加劇了病情，導致關節軟骨發生不可逆轉性損傷，從而引起慢性血友病關節病變。
3. 隨著病情進展至軟骨消失，會出現惡化的關節病變，伴有下列症狀：
 - 繼發性軟組織攣縮
 - 肌肉萎縮
 - 成角畸形
8. 如果關節變得僵直，疼痛可能減輕或者消失。
9. 在病情的不同階段，慢性血友病關節病變有不同的放射學影像特徵。
 - 放射學影像只能顯示晚期的軟骨變化^[22, 23]。
 - 超音波或核磁共振攝影的檢查將能夠顯示早期的軟骨組織和軟骨變化^[24-26]。
 - 軟骨間隙狹窄可以是很輕微，也可能完全消失。
 - 患者會發展出骨侵蝕與軟骨下骨囊腫，引起關節表面不規則，進而導致成角畸形。

- 纖維性/骨性的僵直可能會出現^[27]。
10. 治療目的是改善關節功能、減緩疼痛、並幫助患者繼續/恢復正常的日常活動。
 - 以支具和矯形器幫助支持疼痛且不穩定的關節^[15]。
 - 助行器或助動器可減輕負重關節的受力。
 - 改變家庭、學校或者工作的環境以讓患者適應，使他們便於參與社區活動及就業，並促進各種日常生活^[30]。
 11. 慢性血友病關節病變的治療選擇取決於：
 - 疾病的階段
 - 患者的症狀
 - 對患者生活方式與身體機能的影響
 - 可得之各種資源
 12. 應使用適當的止痛藥物來控制疼痛。可用某種COX-2抑制劑來減輕關節的疼痛（請見第15頁的“疼痛處理”部分）。（第2級）^[13,14]
 13. 在此階段的治療，旨在保護肌肉的力量及功能，經指導的物理治療是非常重要的部份。如果物理治療造成反覆出血，有必要進行次級預防。（第2級）^[9,10]
 - 關節外軟組織放鬆術以治療攣縮。
 - 以關節鏡放鬆關節內的沾黏並矯正夾擊^[31]。
 - 以截骨術矯正成角畸形。
 - 涉及大關節（膝、髖、肩、肘）的嚴重疾病，需要採取義肢替代治療^[32]。
 - 肘關節滑膜切除術加上橈骨頭切除術^[33]。
 - 踝關節固定術可顯著減輕疼痛、矯正畸形，並明顯改善功能。最近在踝關節替代手術方面的
 14. 其他保守之療法包括：
 - 連續使用石膏以幫助矯正畸形^[28,29]。
 15. 如果這些保守措施無法有效減輕疼痛和改善功能，可以考慮外科介入療法。根據需要矯正的特定病情，外科手術可包括：
 - 關節外軟組織放鬆術以治療攣縮。
 - 以關節鏡放鬆關節內的沾黏並矯正夾擊^[31]。
 - 以截骨術矯正成角畸形。
 - 涉及大關節（膝、髖、肩、肘）的嚴重疾病，需要採取義肢替代治療^[32]。
 - 肘關節滑膜切除術加上橈骨頭切除術^[33]。
 - 踝關節固定術可顯著減輕疼痛、矯正畸形，並明顯改善功能。最近在踝關節替代手術方面的

進展，可為今後血友病患者提供一個替代方案。

16. 為了進行任何的手術治療，必須具備應有的資源，包括充足的凝血因子濃縮劑及術後的復健方式。(第3級)^[36-38]

血友病的物理治療原則

1. 物理治療師、職能治療師和/或復健科醫師應該是血友病核心治療團隊的一部分。從診斷開始，他們就應該與患者及其家庭成員一同參與治療，他們在患者的整個生命中都十分重要。
2. 他們在血友病患者治療中的職責包括^[9,39-41]：

■ 評估

- ▲ 確定急性出血的部位
- ▲ 為患者終身做定期評估
- ▲ 術前評估

■ 教育

對患者及其家庭成員進行有關肌肉骨骼併發症及其治療方面的教育對

學校職員進行有關對兒童適宜的活動、出血時的緊急照護，以及出血發生後所需的修改活動方面的教育

- 採用各種技術，包括水療、熱療、冰敷、電神經刺激、脈衝式治療、超音波以及不同的矯具，對急性出血、慢性滑膜炎與慢性關節病變進行治療，以減緩疼痛並恢復功能

假性腫瘤

1. 對血友病來說，假性腫瘤是一種潛在可能損傷肢體並威脅生命的獨特病症，其產生的原因是軟組織出血的治療不當，通常是鄰近骨骼的肌肉出血治療不足，可能為繼發性所影響的。這種病症最常見於長骨與骨盆腔。
2. 如果不予治療，假腫瘤可形成巨大的腫塊，壓迫鄰近的神經血管並引起病理性骨折。若穿過覆蓋其之皮膚，可形成瘻管。

3. 可經由局部腫塊的檢查確診。
4. 放射線影像上的發現包括軟組織腫塊與鄰近的骨破壞。
5. 電腦斷層掃描與核磁共振攝影(MRI)可對假性腫瘤做出更為詳細與準確的評估。
6. 治療取決於假性腫瘤的部位、大小、生長速度及對周圍結構的影響。治療選擇包括凝血因子替代與監測、抽吸與手術切除。

■建議給予6週療程的凝血因子治療，接著再做一次MRI檢查。如果腫瘤縮小，便繼續以凝血因子治療再做MRI，如此重複3次。(第4級)^[42,43]

■如有必要，可進行手術治療。如果腫瘤已縮小，手術的進行會容易得多。

■可先對假性腫瘤進行抽吸，然後再注射纖維蛋白凝膠、進行動脈栓塞

術或使用放射性療法，如此可治癒某些病灶。對於其他病灶可能需要手術。(第4級)^[44,45]

■對一些大型假性腫瘤，尤其當它們侵蝕到長骨時，可能需要手術切除，包括截肢。在以手術治療血友病患者時，大型的腹部假性腫瘤特別有難度；此類手術必須由有治療血友病經驗的團隊進行。

骨折

1. 骨折在血友病患者中並不多見，可能是活動程度與強度較低的緣故^[46]。然而，血友病關節病變的患者可能在嚴重喪失活動能力的關節與骨質疏鬆的骨骼附近，有發生骨折的風險。
2. 骨折的治療需要立即進行凝血因子濃縮劑替代療法。(第4級)^[46-48]
3. 凝血因子的濃度應提高至少50%，並維持3至5天。(第4級)^[3,46-48]

4. 在骨折穩定後，可維持較低的凝血因子濃度長達10-14天，以預防軟組織出血。
 5. 治療方案應該考慮骨折的特定情況，包括在適當劑量的凝血因子濃縮劑保護下進行手術治療。
 6. **應避免使用環形石膏；最好使用夾板。(第4級)**^[46]
 7. 複雜性/感染性骨折可能需要外部固定器^[49]。
 8. **長時間的固定會引起鄰近關節的嚴重活動受限，應該避免。(第4級)**^[46,47]
 9. 骨折病情穩定後就應立即開始物理治療，以便恢復活動範圍、肌肉力量與功能^[39]。
2. **同時或分階段地進行多部位的非急需手術時，應考慮明智地使用凝血因子濃縮劑。(第3級)**^[50]
 3. 可使用局部的凝血增強劑。在大範圍手術時，可用纖維蛋白凝膠有效控制滲血。**(第3級)**^[36,51,52]
 4. 對於血友病患者的術後護理，需要密切監測疼痛狀況，且在手術結束後期間通常需要較高劑量的止痛藥。**(第5級)**^[36]
 5. 與術後復健團隊的良好溝通至關重要^[39]。詳細瞭解所做手術與手術中關節的狀況，將有助於制定一個適當的復健計劃。
 6. 術後的復健應在有血友病治療經驗的物理治療師指導下進行。
 7. 血友病患者的復健必須進行較為緩慢。
 8. 為了能進行適度的運動和活動，必須適當地控制疼痛。
 9. 這些原則也適用於骨折固定與假性腫瘤切除術。

血友病的骨外科手術原則

對血友病患者實施手術應考慮的重要事項(請參看第16頁的“外科手術和侵入性治療或檢查”部分)。與骨外科手術有關的特定議題包括：

1. 骨外科醫師應接受過血友病患者手術治療方面的特殊培訓^[3]。

6.2 抗體

1. 血友病中的“抗體”指的是中和凝血因子的IgG抗體。
2. 現今凝血因子濃縮劑都經過適當的去活化處理，對FVIII和FIX產生有抵抗作用的抗體，被認為是血友病治療中最嚴重的併發症。
3. 如果患者對凝血因子無臨床反應，應懷疑其體內是否有新的抗體出現，尤其是當該患者過去曾對治療有過反應。在這種情況下，對輸注的凝血因子所預期的恢復率及半衰期都會顯著降低。
4. 與輕度或中度血友病患者相比，重度血友病患者中存有抗體的情況更為常見。
5. 在A型血友病患者中，發展出抗體的累積發生率(也就是終生的風險)，在重度患者中大約為20-30%，在中度或輕度患者中則約為5-10%^[53-54]。
6. 在已發展國家中，重度A型血友病患者產生抗體的年齡中位數為3歲或以下。在中度/輕度A型血友病患者中，其年齡中位數則接近30歲，常見於手術時暴露於大量FVIII的情況下^[55,56]。
7. 在重度血友病患者中，抗體不會改變出血的部位、頻率或嚴重程度。而在中度或輕度血友病患者中，抗體可能會中和內源性所生成的FVIII，因而使患者的表現型轉變為重度。
8. 在中度/輕度血友病患者中，因抗體而加劇的出血表現常使人聯想到那些在後天性A型血友病患者(因發生針對FVIII的自體抗體)中所看到的情況，出血部位更多發生在皮膚黏膜、泌尿生殖器官與胃腸道^[57]。因此，在這些患者中，因出血引起的嚴重併

發症或甚至死亡的風險很大。

9. B型血友病患者中出現抗體的比例較小，僅不到5%^[58]。
10. 在所有病例中，抗體均導致凝血因子濃縮劑的替代療法進行困難。因此，應對接受凝血因子治療的患者篩檢抗體的產生情況。
11. 確認抗體的存在與效價的量化應於實驗室中進行，最好使用改良的Nijmegen或Bethesda分析法(請見第40頁的“抗體檢測”部分)。(第1級)^[59,60]
12. 對兒童而言，應按下列條件篩檢其抗體：在前20天暴露於藥物下期間，每5天檢測一次；在第21天到第50天暴露於藥物下期間，每10天檢測一次；一年至少檢測二次，直到達150天都暴露於藥物下。(第5級)^[61]
13. 對暴露天數超過150天的成年人，除了6-12次每個月的評估之外，對於先前用適量的

凝血因子濃縮劑替代療法曾有反應，但現在卻無反應的患者，有必要做抗體評估。

(第3級)^[56,62-64]

14. 對於所有接受強化療法超過5天的患者，在最後一次輸注後4週內，也應對其進行抗體檢測。(第4級)^[63,65]
15. 在手術前或恢復率分析結果不如預期，以及在術後對出血治療的臨床反應不理想時，也應對抗體進行評估。(第2級)^[53,63,66]
16. 低反應性抗體是指抗體濃度持續 < 5 BU/ml，而抗體濃度 ≥ 5 BU/ml即為高反應性抗體。
17. 高反應性抗體傾向於持續存在。如果很長一段時間未接受治療，效價濃度可能會下降甚至到無法檢測的程度，但當再次輸注特定凝血因子產品時，3到5天內便會再出現免疫記憶性反應。
18. 有些低反應性抗體可能是暫時性的，儘管最近使用了凝血因子濃縮劑，抗體仍會在

初始臨床記錄後的6個月內消失。

19. 用Bethesda抗體分析法可能檢測不到效價極低的抗體，但可經由輸注凝血因子後半衰期(-1/2)縮短和/或恢復不良來反應。

出血處理

1. 有抗體之患者所發生的出血處理，必須諮詢有這方面治療經驗的照護中心。
(第5級)^[63,67]
2. 治療產品的選擇應取決於抗體的效價、對藥物的臨床反應記錄、出血的部位與性質。(第4級)^[63,68]
3. 如果可能，對有低反應性抗體的患者可用更高劑量的特定凝血因子替代治療，過量的凝血因子活性可中和抗體，使出血停止。(第4級)
^[63,68]
4. 有高反應性抗體病史但低效價的患者，在緊急狀況下可使用類似方式治療，直到3至5天後免疫記憶性反應的出現，再使用只含所缺凝血

因子的濃縮劑做進一步治療。(第4級)^[63,68]

5. 用豬血漿製備的豬凝血因子VIII可有效用於某些患者的止血。在目前的臨床試驗中，血漿來源製劑正在被基因重組之豬凝血因子VIII濃縮劑所取代。
6. 當抗體濃度>5 BU時，如果不進行超高劑量持續輸注治療的話，用特定凝血因子替代治療來抵抗抗體的效果可能很差。
7. 可作為替代的製劑包括如基因重組凝血因子VIIa(rFVIIa)的bypassing agent，和凝血酶原複合濃縮劑(PCC)，包括其活化形式製劑(APCC)。
8. 關節出血的治療證實，二個劑量的rFVIIa和一個劑量的APCC療效上基本是相當的。(第2級)^[69]。
9. 然而，值得注意的是，某些患者對某種製劑的反應比對其他製劑的反應還好，這一點強調了個別化

治療的需要。(第2級)^[69,70]

10. 使用凝血酶原複合濃縮劑(無論活化與否)治療B型血友病並存在FIX抗體的患者，都應該會出現免疫記憶性反應，因為這些濃縮劑都含有FIX 凝血因子。
11. 另一方面，使用活化的凝血酶原複合濃縮劑治療A型血友病患者，出現免疫記憶性反應的風險取決於濃縮劑種類及其FVIII的含量，風險通常不大。據估計，APCC可在大約30%有FVIII抗體的患者中引起免疫記憶性反應。
12. 儘管人們對採用免疫抑制療法治療有抗體的患者一直有興趣，但是它們的作用尚不明確。對這種療法是否能在患者治療中佔有一席之地，尚未有一致的看法。

B型血友病患者的過敏反應

1. 在產生抗體的B型血友病患者中，有高達50%可能

有嚴重過敏反應，包括對FIX輸注的全身性過敏反應(anaphylaxis)。這種反應可能是抗體產生的初始症狀。

2. 對於新診斷的B型血友病患者，特別是那些有家族史和/或基因缺陷而易於產生抗體的患者，以FIX濃縮劑療的最初10-20次應該在能治療嚴重過敏反應的診所或醫院內進行。過敏反應也可能會在之後發生，但嚴重程度會輕一些。(第4級)^[71-72]

免疫耐受性的誘導

1. 對於產生抗體的重度A型血友病患者，通常可經由對其進行免疫耐受性的誘導(ITI)治療來清除抗體。(第2級)^[73,74]
2. 在ITI治療之前，高反應性患者應避免使用FVIII製劑，以便使抗體效價下降，並避免抗體持續地記憶性回升。一些患者也可能會對APCC中失去活性的

FVIII分子產生免疫記憶性反應。(第2級)^[75]

3. ITI治療的理想藥物療程(產品或劑量)仍有待確定。最近一項比較一週三次50 IU/kg和每日200 IU/kg的國際性試驗被暫停了，原因是在使用小劑量的受試者中有安全性擔憂 (較多間發性的出血案例)，目前正在等待詳細的分析結果及對分析數據的解釋^[76]。
4. 中度/輕度血友病患者對ITI治療的反應較不有利^[63]。
5. 對有抗體的B型血友病患者進行ITI治療的經驗有限。治療原則與上述治療A型血友病所提及的相似，但成功率卻低得多，尤其是那些產生與過敏體質相關抗體的患者。

6. 在對FIX有嚴重過敏史的B型血友病患者在進行ITI治療期間，可能會發生腎病症候群，且在停止ITI治療後未必能逆轉。替代的治療方案，包括免疫抑制療法，都有成功的案例報告。

患者轉換使用新的濃縮劑

1. 絕大多數的患者在轉換所使用之藥品後不會導致抗體的產生。
2. 但也有極少數以前治療過的患者，在輸注了新的FVIII濃縮劑後產生了抗體。
3. 在這些患者中，停止使用新產品後抗體通常會消失。
4. **對於轉換使用新凝血因子濃縮劑的患者，應監測其抗體產生的情況。(第2級)^[53]**

6.3 血液傳播性感染及其他與感染有關的併發症

1. 在1980年代與1990年代初期，經凝血因子產品所產生及傳播的HIV、HBV和HCV，導致了血友病患者的高死亡率^[78,79]。
2. 在全世界進行的許多研究顯示，經凝血因子濃縮劑所傳播的HIV、HBV和HCV目前幾乎已經完全消除^[80,81]。
3. 這是實施多項降低風險措施的結果，這些措施包括小心篩選捐血者及血漿、製造過程中有效的殺病毒步驟，以及用於檢測各種病原體的敏感診斷技術不斷進步^[82]。
4. 基因重組的凝血因子濃縮劑已在過去20多年中得到採用，特別是在已發展國家中。它們對於降低感染風險做出了極大的貢獻。
5. 新的挑戰與各種感染仍不斷在出現，有許多新型感染無法以目前的降低風險措施控制，包括無脂質包膜病毒及普里昂蛋白，其診斷與滅除方式仍是一個挑戰^[81,83,84]。
6. 在這個快速變化的領域中，隨著新治療方法不斷出現，血友病患者的血液傳播性感染最好由專業人員治療。

血友病患者感染HIV 處理原則

1. 在治療感染HIV的血友病患者方面的知識和專業技能，目前還僅限於系列病例報告與個別案例報告。因此，對於感染HIV的血友病患者治療的資訊，目前仍主要來自用於非血友病患者的各項治療指引。
2. 作為血液成品安全回報作業(hemovigilance)的一部份，對於所有使用未經適當病毒去活化的血漿來源產品治療的血友病患者，

應至少每6-12個月或於臨床上需要時進行HIV檢查。(第4級)^[85]

3. 對血友病患者HIV的診斷、諮詢、開始治療與監測，以及對HIV相關併發症的治療，應該與非血友病患者相同。(第2級)^[86,87]
4. 目前在可使用的抗HIV藥物中尚無對血友病患者出現禁忌症。(第5級)^[88-90]

血友病患者感染HCV 處理原則

1. 血友病患者的HCV評估應包括：
 - 抗HCV血清學研究，以確定是否感染
 - 抗HCV陽性患者應進行HCV聚合酶鏈鎖反應檢測 (PCR)
 - HCV PCR陽性患者的HCV基因型
 - 肝功能檢查以及對纖維化與肝臟結構進行非侵入性的評估。
2. 目前對HCV治療的標準藥物是長效型干擾素(pegylated interferon, PEG-INF)和

ribavirin，能給予61%的血友病患者持久的病毒學反應。(第1級)^[91-96]

3. 結合這些藥物與各種新的抗病毒治療，可能改善持久的病毒學反應率^[97]。
4. HCV基因型1與合併感染HIV者，可預估對於抗HCV治療所產生的反應較差。
5. 在無法完全消滅HCV的情況下，建議對患有末期肝臟併發症者做定期(每6-12個月)的監測。(第3級)^[98]

血友病患者感染HBV的 處理原則

1. 對於所有使用未經適當病毒去活化的血漿來源產品治療的血友病患者，應至少每6-12個月或於臨床上需要時，進行B型肝炎抗原和B型肝炎抗體的檢測。(第4級)
2. 活動性的HBV感染應依照當地的傳染病指引與規程處理。
3. 應對無HBV免疫性的患者接種疫苗。在接種疫苗後

- ，應重新檢查是否有保護性血清轉化。(第4級)^[99-101]
4. 沒有血清轉化的血友病患者應用B型肝炎疫苗的2倍劑量重新接種疫苗。(第4級)^[99,102]

血友病患者細菌感染的處理原則

1. 血友病患者細菌感染的風險因素包括靜脈導管的插入、外科關節成形術與其他手術的介入治療。^[103-105]
2. 一般來說，應避免使用關節抽吸法治療關節血腫，除非在適當的凝血因子替代療法與嚴格的無菌條件下早期實施，以防感染^[106,107]。
3. 出血會延誤痊癒並加重感染，所以應很好地加以控制^[108]。
4. 感染HIV的患者(PWH)中控制感染源極為重要^[109,110]。

參考文獻

1. Llinás A. Haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010 Jul;16(Suppl 5):121.
2. Rodríguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010 Feb; 6(1): 37-42.
3. Rodríguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia* 2012;18(1):8-16.
4. Seuser A, Berdel P, Oldenburg J. Rehabilitation of synovitis in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13 Suppl 3:26-31.
5. Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR, et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol* 1976;33(1):81-90.
6. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, et al; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada Prophylaxis Study Group. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006 Jun;4(6):1228-36.
7. Gringeri A, Lundin B, Mackensen SV, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011;9(4):700-10.
8. 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;357:535-544.
9. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, Short L, Jankovic N, De Kleijn P, Flannery T. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia - a global perspective. *Haemophilia* 2010;16 Suppl 5:136-45.
10. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia* 2009;15(1):43-54.
11. Watson T. Current concepts in electrotherapy. *Haemophilia* 2002;8:413-418.
12. De Kleijn P, Gilbert M, Roosendaal G, Poonnose PM, Narayan PM, Tahir N. Functional recovery after bleeding episodes in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10:157-160.
13. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia* 2006;12(5):514-7.
14. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood* 2006;107(5):1785-90.
15. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia* 2002;8(3):407-12.
16. Llinás A. The role of synovectomy in the management of a target joint. *Haemophilia* 2008;14 (Suppl 3):177-80.
17. Yoon KH, Bae DK, Kim HS, Song SJ. Arthroscopic synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee. *Int Orthop* 2005;29(5):296-300.

18. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, Barboza M, Perri ML, Land MG, et al. Radioactive synovectomy with Yttrium90 citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia* 2011;17(1):e211-e216.
19. van Kasteren ME, Nováková IR, Boerbooms AM, Lemmens JA. Long term follow up of radiosynovectomy with yttrium-90 silicate in haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1993;52(7):548-50.
20. Bernal-Lagunas R, Aguilera-Soriano JL, Berges-Garcia A, Luna-Pizarro D, Perez-Hernandez E. Haemophilic arthropathy: the usefulness of intra-articular oxytetracycline (synoviorthesis) in the treatment of chronic synovitis in children. *Haemophilia* 2011 Mar;17(2):296-9.
21. Caviglia HA, Fernandez-Palazzi F, Galatro G, Perez-Bianco R. Chemical synoviorthesis with rifampicin in haemophilia. *Haemophilia* 2001 Jul;7 Suppl 2:26-30.
22. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59(3):287-305.
23. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1980;(149):153-159.
24. Doria AS, Lundin B, Miller S, Kilcoyne R, Dunn A, Thomas S, Rivard G, Moineddin R, Babyn PS; Expert Imaging Working Group of The International Prophylaxis Study Group. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of elbows in haemophilic children. *Haemophilia* 2008 Mar;14(2):303-14.
25. Keshava S, Gibikote S, Mohanta A, Doria AS. Refinement of a sonographic protocol for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2009 Sep;15(5):1168-71.
26. Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS, Carcao M, Pazmino- Canizares J, Stain AM, Doria AS. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia* 2007 May;13(3):293-304.
27. Solimeno L, Goddard N, Pasta G, Mohanty S, Mortazavi S, Pacheco L, Sohail T, Luck J. Management of arthrofibrosis in haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010 Jul;16 Suppl 5:115-20.
28. Fernandez-Palazzi F, Battistella LR. Non-operative treatment of flexion contracture of the knee in haemophilia. *Haemophilia* 1999 Mar;5(Suppl 1):20-4.
29. Gilbert MS, Radomislil TE. Management of fixed flexion contracture of the elbow in haemophilia. *Haemophilia* 1999 Mar;5(Suppl 1):39-42.
30. Spilsbury M. Models for psychosocial services in the developed and developing world. *Haemophilia* 2004 Oct;10(Suppl 4):25-9.
31. Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy: state of the art. *Haemophilia* 2002; 8:372-4.
32. Goddard NJ, Mann HA, Lee CA. Total knee replacement in patients with end-stage haemophilic arthropathy: 25-year results. *J Bone Joint Surg Br* 2010 Aug;92(8):1085-9.
33. Silva M, Luck JV Jr. Radial head excision and synovectomy in patients with hemophilia. Surgical technique. *J Bone Joint Surg Am* 2008 Oct;90 Suppl 2 Pt 2:254-61.
34. Barg A, Elsner A, Hefti D, Hintermann B. Haemophilic arthropathy of the ankle treated by total ankle replacement: a case series. *Haemophilia* 2010;16(4):647-55.
35. Tsailas PG, Wiedel JD. Arthrodesis of the ankle and subtalar joints in patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010 Sep 1;16(5):822-31.
36. Hermans C, Alltisent C, Batorova A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009;15(3):639-58.
37. Lobet S, Pendeville E, Dalzell R, et al. The role of physiotherapy after total knee arthroplasty in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2008;14(5):989-98.
38. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):538-43.
39. De Kleijn P, Blamey G, Zourikian N, Dalzell R, Lobet S. Physiotherapy following elective orthopaedic procedures. *Haemophilia* 2006;12 Suppl 3:108-12.
40. Heijnen L, Buzzard BB. The role of physical therapy and rehabilitation in the management of hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(5):513-7.
41. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011 May;17(3):383-92.
42. D'Young AI. Conservative physiotherapeutic management of chronic haematotoma and haemophilic pseudotumours: case study and comparison to historical management. *Haemophilia* 2009;15(1):253-60.
43. Rodriguez-Merchan EC. The haemophilic pseudotumour. *Int Orthop* 1995;19(4):255-60.
44. Alcalay M, Deplas A. Rheumatological management of patients with hemophilia. Part II: Muscle hematomas and pseudotumors. *Joint Bone Spine* 2002 Dec;69(6):556-9.
45. Espandar R, Heidari P, Rodriguez-Merchan EC. Management of haemophilic pseudotumours with special emphasis on radiotherapy and arterial embolization. *Haemophilia* 2009;15(2):448-57.
46. Rodriguez-Merchan EC. Bone fractures in the haemophilia patient. *Haemophilia* 2002; 8(2):104-11.
47. Lee VN, Srivastava A, Nithyananth M, Kumar P, Cherian VM, Viswabandya A, et al. Fracture neck of femur in haemophilia A - experience from a cohort of 11 patients from a tertiary centre in India. *Haemophilia* 2007;13(4):391-4.
48. Mortazavi SM, Heidari P. Retrograde intramedullary nailing of supracondylar femoral fractures in haemophilic patients. *Haemophilia* 2008;14(3):661-664.
49. Lee VN, Srivastava A, PalaniKumar C, Daniel AJ, Mathews V, Babu N, Chandy M, Sundararaj GD. External fixators in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(1):52-57.
50. Schild FJ, Mauer-Bunschoten EP, Verbout AJ, Van Rinsum AC, Roosendaal G. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy: efficiency of clotting factor usage in multijoint procedures. *J Thromb Haemost* 2009;7(10):1741-3.
51. Kavakli K. Fibrin glue and clinical impact on haemophilia care. *Haemophilia* 1999;5(6):392-6.
52. Serban M, Poenaru D, Pop L, Schramm W, et al. Surgery—a challenge in haemophiliacs with inhibitors. *Hamostaseologie* 2009;29(Suppl 1):S39-41.

53. Astermark J, Altisent C, Batorova A, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia* 2010;16(5):747-66.
54. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003;9(4):418-35. 55. Eckhardt CL, Menke LA, Van Ommen CH, et al. Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593->Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009;7:930-37.
55. Eckhardt CL, Menke LA, Van Ommen CH, et al. Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593->Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009;7:930-37.
56. Kempton CL, Soucie JM, et al. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *JTH* 2010 Oct;8(10):2224-31.
57. Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia* 1998;4(4):558-63.
58. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* 2003 May 24;361(9371):1801-9.
59. Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(8):786-93.
60. Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: from Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:752-9.
61. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, Rocino A, Astermark J, Hermans C. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012 May; 18(3): 319-25.
62. Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, et al. Identifying non-responsive bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors: a consensus definition. *Haemophilia* 2011;17(1):e202-10.
63. Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* 2006;133:591-605.
64. McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, et al. The natural history of factor VIII:C inhibitors in patients with hemophilia A: a national cooperative study. II. Observations on the initial development of factor VIII:C inhibitors. *Blood* 1988;71(2):344-8.
65. Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette VS, et al. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2003;1(6):1228-36.
66. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia* 2009; 15(1):227-39.
67. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14(2):361-74.
68. Teitel JM, Berntorp E, Collins P, et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* 2007;13: 256-63.
69. 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. *Blood* 2007;109(2):546-51.
70. Berntorp E, Shapiro A, Astermark J, et al. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 6):1-7.
71. Chitlur M, Warrier I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). *Haemophilia* 2009;15(5):1027-31.
72. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, et al. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia* 2011;17(3):494-9.
73. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol* 2010;150(5):515-28.
74. DiMichele DM, Hoots WK, Pike SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* 2007;13 Suppl 1:1-22.
75. DiMichele DM. Immune tolerance induction in haemophilia: evidence and the way forward. *J Thromb Haemost* 2011 Jul;9 Suppl 1:216-25.
76. Hay CR, Dimichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012;119:1335-1344.
77. Beutel K, Hauch H, Rischewski J, Kordes U, Schneppenheim J, Schneppenheim R. ITI with high-dose FIX and combined immunosuppressive therapy in a patient with severe haemophilia B and inhibitor. *Hamostaseologie* 2009 May;29(2):155-7.
78. Arnold DM, Julian JA, Walker IR, et al; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Mortality rates and causes of death among all HIV-positive individuals with hemophilia in Canada over 21 years of follow-up. *Blood* 2006;108(2):460-4.
79. Lee CA, Sabin CA, et al. Morbidity and mortality from transfusion-transmitted disease in haemophilia. *Lancet* 1995;345(8960):1309.
80. Farrugia A, Evers T, Falcou PF, Burnouf T, Amorim L, Thomas S. Plasma fractionation issues. *Biologicals* 2009 Apr;37(2):88-93.
81. Mauser-Bunschoten EP, Posthouwer D, Fischer K, van den Berg HM. Safety and efficacy of a plasma-derived monoclonal purified factor VIII concentrate during 10 years of follow-up. *Haemophilia* 2007 Nov;13(6):697-700.
82. Ludlam CA, Mannucci PM, Powderly WG; European Interdisciplinary Working Group. Addressing current challenges in haemophilia care: consensus recommendations of a European Interdisciplinary Working Group. *Haemophilia* 2005;11(5):433-7.
83. Farrugia A, Manno CS, Evatt BL. Emerging and receding risks of therapeutic regimens for haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 4):47-54.
84. Tapper ML. Emerging viral diseases and infectious disease risks. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 1):3-7.

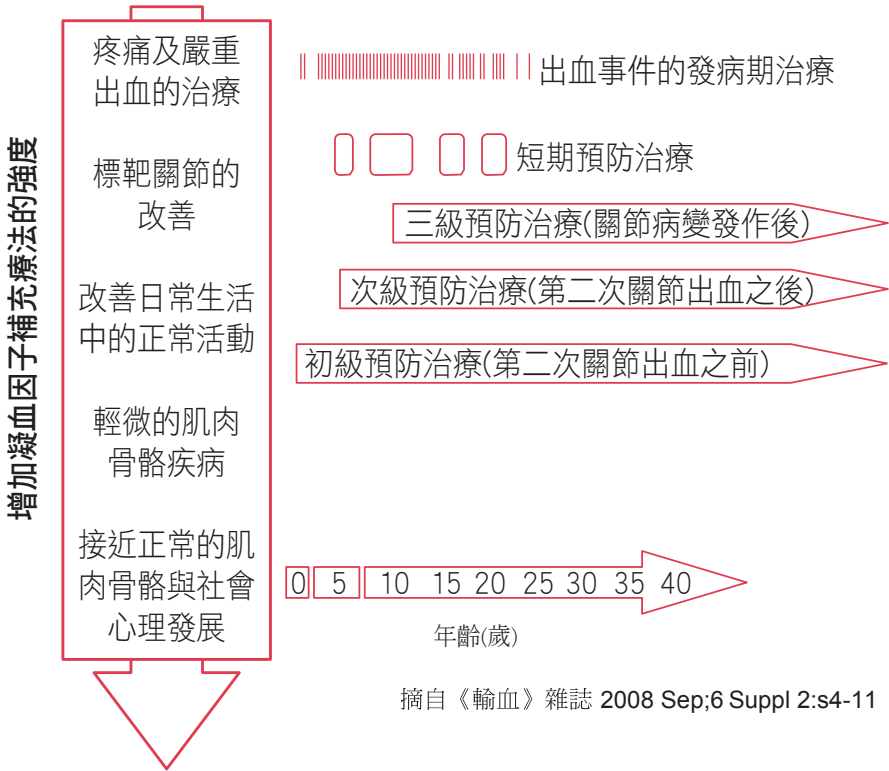
85. Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Sáez A, de Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999;5(5):295-300.
86. Mannucci PM, Gringeri A, Savidge G, et al; European-Australian Haemophilia Collaborative Study Group. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of twice-daily zidovudine in asymptomatic haemophiliacs infected with the human immunodeficiency virus type 1. *Br J Haematol* 1994;86(1):174-9.
87. Ragni MV, Amato DA, LoFaro ML, et al. Randomized study of didanosine monotherapy and combination therapy with zidovudine in hemophilic and nonhemophilic subjects with asymptomatic human immunodeficiency virus-1 infection. *Blood* 1995;85(9):2337-46.
88. Humphreys EH, Chang LW, Harris J. Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail first-line antiretroviral therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jun 16;(6):CD006517.
89. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Oct 6;(10):CD008740.
90. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Aug 4;(8):CD008651.
91. Denholm JT, Wright EJ, Street A, Sasadeusz JJ. HCV treatment with pegylated interferon and ribavirin in patients with haemophilia and HIV/HCV co-infection. *Haemophilia* 2009;15(2):538-543.
92. Franchini M, Mengoli C, Veneri D, Mazzi R, Lippi G, Cruciani M. Treatment of chronic hepatitis C in haemophilic patients with interferon and ribavirin: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(6):1191-200.
93. Hartwell D, Jones J, Baxter L, Shepherd J. Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011 Apr;15(17):i-xii, 1-210.
94. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011 Mar;8(1):12-22.
95. Posthouwer D, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K, Makris M. Treatment of chronic hepatitis C in patients with haemophilia: a review of the literature. *Haemophilia* 2006;12(5):473-8.
96. Schulze Zur Wiesch J, Pieper D, et al. Sustained virological response after early antiviral treatment of acute hepatitis C virus and HIV coinfection. *Clin Infect Dis* 2009;49(3):466-72.
97. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al. Preliminary Study of Two Antiviral Agents for Hepatitis C Genotype 1. *NEJM* 2012;366(3):216-224.
98. Santagostino E, Colombo M, Rivi M, et al. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood* 2003;102(1):78-82.
99. Steele M, Cochrane A, Wakefield C, Stain AM, Ling S, Blanchette V, et al. Hepatitis A and B immunization for individuals with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2009;15:437-447.
100. Miller EJ, Lee CA, Karayiannis P, Holmes S, Thomas HC, Kernoff PB. Immune response of patients with congenital coagulation disorders to hepatitis B vaccine: suboptimal response and human immunodeficiency virus infection. *J Med Virol* 1989;28:96-100.
101. Pillay D, Pereira C, Sabin C, Powell L, Zuckerman AJ, Lee CA. A long-term follow-up of hepatitis B vaccination in patients with congenital clotting disorders. *Vaccine* 1994;12:978-83.
102. Mannucci PM, Gringeri A, Morfini M, et al. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in hemophiliacs. *Am J Hematol* 1988;29(4):211-4.
103. Buehrer JL, Weber DJ, Meyer AA, et al. Wound infection rates after invasive procedures in HIV-1 seropositive versus HIV-1 seronegative hemophiliacs. *Ann Surg* 1990;211(4):492-8.
104. Monch H, Kosterling H, Schuff-Werner P, et al. Hemophilia A, idiopathic thrombocytopenia and HTLV-III-infection impressive remission after splenectomy: a case report. *Onkologie* 1986;9(4):239-40.
105. Trieb K, Panotopoulos J, Wanivenhaus A. Risk of infection after total knee arthroplasty in HIV-positive hemophilic patients. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A(5):969-70.
106. Ashrani AA, Key NS, Soucie JM, Duffy N, Forsyth A, Geraghty S; Universal Data Collection Project Investigators. Septic arthritis in males with haemophilia. *Haemophilia* 2008;14:494-503.
107. Zuber TJ. Knee joint aspiration and injection. *Am Fam Physician* 2002;66(8):1497-500.
108. Tourbaf KD, Bettigole RE, Southard SA. Infection in hemophilia. Local bleeding and prophylactic treatment. *NY State J Med* 1976;76(12):2034-6.
109. Heyworth BE, Su EP, Figgie MP, Acharya SS, Sculco TP. Orthopedic management of hemophilia. *Am J Orthop* 2005 Oct;34(10):479-86.
110. Rodriguez-Merchan EC. Orthopaedic surgery of haemophilia in the 21st century: an overview. *Haemophilia* 2002 May;8(3):360-8.

7 凝血因子濃度和治療療程

7.1 凝血因子替代治療方案的選擇

1. **圖7-1**顯示出可能的凝血因子替代治療方案與整體疾病結果之間的相互關係，描述了在選定凝血因子濃縮劑劑量與治療方案時，所需做出的各種選擇。
2. 儘管擁有完全正常的生活應是凝血因子替代療法的最終目標，但這對所有情況的血友病患者來說並無法立即實現。
3. 在全世界各地，可得的治療藥物產品差別很大，因此對於血友病患者的治療，用藥的劑量永遠都會是一個範圍。當全球治療藥品可獲取之量隨著時間改善時，所建議的較低劑量可能會增加。

圖7-1 對不同齡患者的凝血因子替代療法策略及其對疾病結果的影響



4. 表7-1與表7-2說明了在血漿凝血因子最高濃度與替代療法療程方面一般遵守的原則，反應了在各個國家的不同做法。表7-1說明了沒有嚴重資源財力限制國家的做法，而表7-2則反應了治療藥物有限國家的做法。
5. 表7-2中列出治療肌肉骨骼出血的較低劑量，只能做到避免大關節成為標靶關節與致殘性畸形。
6. 表7-1中所列出的較高劑量可避免關節損傷，但能達到此目標的最佳劑量仍有待確定。

7. 對於凝血因子替代療法之劑量及方案所造成的肌肉骨骼出血結果，能加以證明的觀察性研究，在解釋這些議題時有極其重要的作用。
8. 在不同國家或甚至同一個國家裡的不同治療中心，預防性凝血因子濃縮劑替代療法的劑量是不同的。
9. 在資源較少受限的國家，預防性凝血因子替代療法的常用劑量為每次25-40 IU/kg，每週2-3次（詳細資料請見第1部分）。^[1-3]
10. 在凝血因子濃縮劑供應受到較大限制的情況下，預防性治療可用每週2-3次，每次 10-20 IU/kg 的較低劑量開始治療。（第2級）^[4,5]

表7-1 推薦的血漿凝血因子最高濃度與治療療程
(對於無嚴重資源財力限制之處) [6]

出血類型	A型血友病		B型血友病	
	預期濃度 (IU/dl)	療程 (天)	預期濃度 (IU/dl)	療程 (天)
關節	40 - 60	1 - 2, 若反應不足時可延長	40 - 60	1 - 2, 若反應不足時可延長
表層肌/無神經血管損傷 (除髂腰肌之外)	40 - 60	2 - 3, 若反應不足有時會延長	40 - 60	2 - 3, 若反應不足有時會延長
髂腰肌與深層肌, 有神經血管損傷或大量失血				
■ 起始	80 - 100	1 - 2	60 - 80	1 - 2
■ 維持	30 - 60	3 - 5, 有時延長以作為物理治療期間的次級預防	30 - 60	3 - 5, 有時延長以作為物理治療期間的次級預防
中樞神經系統/頭部				
■ 起始	80 - 100	1 - 7	60 - 80	1 - 7
■ 維持	50	8 - 21	30	8 - 21
咽喉和頸部				
■ 起始	80 - 100	1 - 7	60 - 80	1 - 7
■ 維持	50	8 - 14	30	8 - 14
胃腸道				
■ 起始	80 - 100	7-14	60 - 80	7 - 14
■ 維持	50		30	
腎臟	50	3 - 5	40	3 - 5
深撕裂傷	50	5 - 7	40	5 - 7
手術 (重大)				
■ 起始	80 - 100		60 - 80	
■ 維持	60 - 80	1 - 3	40 - 60	1 - 3
	40 - 60	4 - 6	30 - 50	4 - 6
	30 - 50	7 - 14	20 - 40	7 - 14
手術 (重大)				
■ 起始	50 - 80		50 - 80	
■ 維持	30 - 80	1-5, 取決於手術類型	30 - 80	1-5, 取決於手術類型

表7-2 推薦的血漿凝血因子最高濃度與治療療程
(對於有嚴重資源財力限制之處)

	A型血友病		B型血友病	
出血類型	預期濃度 (IU/dl)	療程 (天)	預期濃度 (IU/dl)	療程 (天)
關節	10 - 20	1 - 2, 若反應不足時可延長	10 - 20	1 - 2, 若反應不足時可延長
表層肌/無神經血管損傷 (除髂腰肌之外)	10 - 20	2 - 3, 若反應不足有時會延長	10 - 20	2 - 3, 若反應不足有時會延長
髂腰肌與深層肌, 有神經血管損傷或大量失血				
■ 起始	20 - 40		15 - 30	
■ 維持	10 - 20	3 - 5, 有時延長以作為物理治療期間的次級預防	10 - 20	3 - 5, 有時延長以作為物理治療期間的次級預防
中樞神經系統/頭部				
■ 起始	50 - 80	1 - 3	50 - 80	1 - 3
■ 維持	30 - 50 20 - 40	4 - 7 8 - 14	30 - 50 20 - 40	4 - 7 8 - 14
咽喉和頸部				
■ 起始	30 - 50	1 - 3	30 - 50	1 - 3
■ 維持	10 - 20	4 - 7	10 - 20	4 - 7
胃腸道				
■ 起始	30 - 50	1 - 3	30 - 50	1 - 3
■ 維持	10 - 20	4 - 7	10 - 20	4 - 7
腎臟	20 - 40	3 - 5	15 - 30	3 - 5
深撕裂傷	20 - 40	5 - 7	15 - 30	5 - 7
手術 (重大)				
■ 起始	60 - 80		50 - 70	
■ 維持	30 - 40 20 - 30 10 - 20	1 - 3 4 - 6 7 - 14	30 - 40 20 - 30 10 - 20	1 - 3 4 - 6 7 - 14
手術 (重大)				
■ 起始	40 - 80		40 - 80	
■ 維持	20 - 50	1-5, 取決於手術類型	20 - 50	1-5, 取決於手術類型

參考文獻

1. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999 Jun;105(4):1109-13.
2. Blanchette VS. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):181-8.
3. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011 Apr;9(4):700-10.
4. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, Grobbee DE, van den Berg HM. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia* 2001 Sep;7(5):446-52.
5. Wu R, Luke KH, Poon MC, Wu X, Zhang N, Zhao L, Su Y, Zhang J. Low dose secondary prophylaxis reduces joint bleeding in severe and moderate haemophilic children: a pilot study in China. *Haemophilia* 2011 Jan;17(1):70-4.
6. Rickard KA. Guidelines for therapy and optimal dosages of coagulation factors for treatment of bleeding and surgery in haemophilia. *Haemophilia* 1995;1(S1):8-13.

附錄1：牛津實證醫學中心 (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine) 2011 年之證據等級

問題	第1步 (第1級*)	第2步 (第2級*)	第3步 (第3級*)	第4步 (第4級*)	第5步 (第5級)
這個問題常見嗎？	當地與最新的隨機抽樣調查(或人口普查)	切合當地環境調查的系統性回顧**	當地的非隨機抽樣調查**	系列病例報告	不適用
這個診斷用或監測用之檢測準確嗎？(診斷)	使用一致的參考標準及盲化，橫斷性研究的系統性回顧	使用一致的參考標準及盲化的個別橫斷性研究	非連續性研究或未使用一致參考標準的研究**	病例對照試驗、或低品質或無獨立參考標準之試驗**	基於機制的推斷
如果不治療會發生什麼結果？(預後)	初期(inception)世代研究的系統性回顧	初期(inception)世代研究	世代研究或隨機分配試驗的對照組*	系列病例報告或病例對照試驗、或低品質預後之世代研究**	不適用
介入治療常見的傷害是什麼？(治療引起之傷害)	隨機分配試驗或隨機序列治療試驗(n-of-1)的系統性回顧	隨機分配試驗或有戲劇性效果的觀察型研究	非隨機對照之世代研究/追蹤研究**	系列病例報告、病例對照試驗或歷史對照試驗**	基於機制的推斷
介入治療罕見的傷害是什麼？(治療引起之傷害)	隨機分配試驗的系統性回顧、巢式病例對照研究、系統性回顧、以您提出問題相關的患者所做的隨機序列治療試驗(n-of-1)、或是有戲劇性效果的觀察型研究	個別隨機分配試驗、或有(特別)戲劇性效果的觀察型研究	非隨機對照之世代研究/追蹤研究(藥品上市後監測)，要能提供足夠的樣本數以排除常見之危害(關於長期危害必須要有足夠的追蹤時間)**	系列病例報告、病例對照試驗或歷史對照試驗**	基於機制的推斷
值得進行這個早期檢測嗎？(篩檢)	隨機分配試驗或隨機序列治療試驗(n-of-1)的系統性回顧	隨機分配試驗或有(特別)戲劇性效果的觀察型研究	非隨機對照之世代研究/追蹤研究**		
值得進行這個早期檢測嗎？(節檢)	隨機分配試驗的系統性回顧	隨機分配試驗		系列病例報告、病例對照試驗或歷史對照試驗**	基於機制的推斷

* 如果研究品質差、不精確或不直接相關(研究中的PICO與我們問題的PICO不盡相符)，因為試驗間沒有一致性或絕對效果量(absolute effect size)非常小，證據等級需酌量下降；相反的，如果絕對效果量非常顯著，可考慮將證據等級升級。

** 一般而言，系統性回顧文獻貢獻於單一研究文獻。

牛津實證醫學中心，OCEBM 證據品質分級工作小組。*牛津2011年之證據等級" <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5655>

社團法人台灣省關懷血友病協會
Taiwan Hemophilia Society

立案字號：八四社二字第七〇〇六三號
郵政劃撥：22015198

會 址：406-54 台中市北屯區文心路四段890號
電 話：886-4-22368787
傳 真：886-4-22362727
網 址：www.hemophilia.org.tw
E-mail：ths70063@ms16.hinet.net