



美国血液协会、国际血栓和止血学会、美国国家血友病基金会、世界血友病联盟 2021 年血管性血友病管理指南

Nathan T. Connell,^{1*} Veronica H. Flood,^{2*} Romina Brignardello-Petersen,³ Rezan Abdul-Kadir,⁴ Alice Arapshian,⁵ Susie Couper,⁶ Jean M. Grow,⁷ Peter Kouides,⁸ Michael Laffan,⁹ Michelle Lavin,¹⁰ Frank W. G. Leebeek,¹¹ Sarah H. O'Brien,¹² Margareth C. Ozelo,¹³ Alberto Tosetto,¹⁴ Angela C. Weyand,¹⁵ Paula D. James,¹⁶ Mohamad A. Kalot,¹⁷ Nedaa Husainat,¹⁷ and Reem A. Mustafa¹⁷

¹Hematology Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA; ²Versiti Blood Research Institute, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI; ³Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University, Hamilton, ON, Canada; ⁴Department of Obstetrics and Gynaecology and Katharine Dormandy Haemophilia and Thrombosis Centre, Royal Free Foundation Hospital and Institute for Women's Health, University College London, London, United Kingdom; ⁵Middle Village, NY; ⁶Maylands, WA, Australia; ⁷Department of Strategic Communication, Marquette University, Milwaukee, WI; ⁸Mary M. Gooley Hemophilia Treatment Center, University of Rochester, Rochester, NY; ⁹Centre for Haematology, Imperial College London, London, United Kingdom; ¹⁰Irish Centre for Vascular Biology, Royal College of Surgeons in Ireland and National Coagulation Centre, St James's Hospital, Dublin, Ireland; ¹¹Department of Hematology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands; ¹²Division of Hematology/Oncology, Department of Pediatrics, Nationwide Children's Hospital, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, OH; ¹³Hemocentro UNICAMP, University of Campinas, Campinas, Brazil; ¹⁴Hemophilia and Thrombosis Center, Hematology Department, S. Bortolo Hospital, Vicenza, Italy; ¹⁵Department of Pediatrics, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI; ¹⁶Department of Medicine, Queen's University, Kingston, ON, Canada; and ¹⁷Outcomes and Implementation Research Unit, Division of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine, University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS

背景: 血管性血友病 (VWD) 是一种常见的遗传性出血性疾病。给患者的管理方案存在很大差异。

目标: 这些来自美国血液学会 (ASH)、国际血栓和止血学会 (ISTH)、美国国家血友病基金会 (NHF) 和世界血友病联盟 (WFH) 的循证指南旨在为患者、临床医生以及医疗保健专业人员在有关 VWD 管理的决策中提供支持。

方法: ASH、ISTH、NHF 和 WFH 组成了一个多学科专家指导小组。其中包括三名患者代表。专家指导小组保持平衡，以最大程度地减少利益冲突带来的潜在偏见。堪萨斯大学成果与实施研究单位和麦克马斯特推荐评估的分级、进展、评价 (GRADE) 中心为指南制定过程提供了支持，包括执行和更新系统性的证据审查 (至2019年11月)。专家指导小组基于临床问题和结局对临床医生和患者的重要性，对其进行了优先排序。专家指导小组根据 GRADE 方法 (包括 GRADE 证据至决策框架) 来评估证据并提出建议，这些建议需要征询公众意见。

结果: 专家指导小组就 12 条建议达成了共识，并概述了未来的研究重点。

结论: 这些指南针对以下方面提出了重要建议: 预防频繁复发的出血、去氨加压素试验以确定治疗、抗血小板药物和抗凝治疗的使用、大手术的 VWF 和 VIII 因子目标活性水平、小手术或侵入性手术中减少出血的策略、月经大量出血的管理选择、在产程和分娩期间进行神经麻醉情况下的 VWD 管理，以及产后管理。

*N.T.C. 和 V.H.F. 作为第一作者对这项研究做出了同等贡献。doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264>

建议摘要

这些指南是在堪萨斯大学医学中心 (KUMC) 结局与实施研究组的指导下基于对证据进行的最新和初始的系统性审查而制定的。专家指导小组遵循医学研究所和国际指南联盟 (G-I-N) 建议的指南制定最佳实践。¹⁻³ 专家指导小组使用推荐评估的分级、进展、评价 (GRADE) 方法评估证据的确定性并制定建议。⁴⁻¹⁰

血管性血友病 (VWD) 是最常见的遗传性出血性疾病。其存在多种亚型, 需要根据具体诊断、出血表型和具体临床情况进行个体化治疗。¹¹ 主要症状包括皮肤黏膜出血 (包括鼻出血、易瘀伤、月经大量出血) 以及外科手术和其他侵入性手术诱发出血。主要疗法包括使用去氨加压素诱导血管内皮释放已储存的血管性血友病因子 (VWF) 和 VIII 因子 (FVIII), 使用 VWF 浓缩物 (包括血浆来源和重组产品), 以及辅助疗法 (例如抗纤维蛋白溶解药氨甲环酸)。由于个体患者出血症状的广泛差异、临床实践中的广泛差异以及缺乏指导决策的高确定性证据, 因此管理仍然具有挑战性。

解释强烈建议和有条件建议

建议强度表示为强烈 (“专家指导小组 *推荐*”) 或有条件 (“专家指导小组 *建议*”), 并具有以下意义:

强烈建议

- 对于患者: 在这种情形下, 绝大多数都希望采用推荐的行动方案, 而只有一小部分不希望采用。
- 对于临床医生: 绝大多数应遵循推荐的行动方案。可能不需要正式的决策辅助工具来帮助个别患者做出与其价值观和偏好相一致的决策。
- 对于政策制定者: 这种建议可能在绝大多数情况下被用作政策。根据指南遵循这种建议可能被用作质量标准或执行指标。
- 对于研究人员: 这种建议得到可靠研究或其他令人信服的判断的支持, 使其他研究不太可能更改这种建议。有时, 强烈建议基于确定性低或非常低的证据。在这种情况下, 进一步研究可能会提供改变建议的重要信息。

有条件建议

- 对于患者: 在这种情形下, 多数患者都希望采用建议的行动方案, 但许多患者也不希望采用。决策辅助工具可能有助于帮助患者做出与其个人风险、价值观和偏好相一致的决策。
- 对于临床医生: 不同的选择适于不同的患者, 临床医生必须帮助每个患者做出与其价值观和偏好相一致的管理决策。决策辅助工具可能有助于帮助个人做出与其个人风险、价值观和偏好相一致的决策。
- 对于政策制定者: 政策制定将需要大量辩论和各利益相关者的参与。有关建议采取的行动方案的执行指标应侧重于是否适当记录了适当的决策过程。
- 对于研究人员: 这种建议可能会通过进一步研究得到加强 (供将来更新或更改)。评估确定有条件 (而非强烈) 建议的条件和标准 (及相关判断、研究证据, 和其他考虑因素) 将有助于识别可能的研究空白和不足。

*N.T.C. 和 V.H.F. 作为第一作者对这项研究做出了同等贡献。doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264>

解释良好实践声明

正如 GRADE 工作组所描述的那样, 良好实践声明认可了专家指导小组同意的干预措施或实践具有明确的净获益, 但尚未得到广泛认可或使用。¹² 这些指南中的良好实践声明并非基于对可用证据的系统审查。但是, 它们可能会被解释为强烈建议。

建议

预防。

建议1。

对于有严重出血和频繁出血史的 VWD 患者, 专家指导小组建议使用长期预防措施, 而不是不采取任何预防措施 (基于确定性低的疗效证据的有条件建议 ⊕⊕○○)。

备注:

- 应定期评估出血症状和预防需求。

去氨加压素刺激/试验和给药。

建议 2A。

对于去氨加压素为有效治疗选择 (主要是 1 型 VWD) 且基线 VWF 水平小于 0.30 IU/mL 的患者, 专家指导小组建议进行去氨加压素临床试验并根据结果进行治疗, 而不是不进行临床试验使用氨甲环酸或因子浓缩物治疗

(基于确定性非常低的疗效证据的有条件建议 ⊕○○○)。

建议 2B。

在这些患者中, 专家指导小组建议在没有去氨加压素试验结果的情况下不使用去氨加压素治疗 (基于确定性非常低的疗效证据的有条件建议 ⊕○○○)。

备注:

- 该建议不适用于去氨加压素不是合理治疗选择的患者 (例如, 3 型 VWD 患者)。去氨加压素禁用于 3 型 VWD (因为缺乏功效) 以及 2B 型 VWD, 因为血小板结合的增加, 随后会出现血小板减少症。
- 许多 2 型 VWD 患者对去氨加压素无反应, 需要其他治疗方式。然而, 去氨加压素试验可能有助于确诊, 并且在 2 型 VWD 患者轻度出血的某些情况下, 去氨加压素可能仍然有用。
- 接受大手术的患者, 包括即使少量出血也可能导致严重器官损伤的部位 (例如中枢神经系统手术), 都不应接受去氨加压素作为唯一疗法。
- 在使用去氨加压素进行治疗干预之前, 最好先确认去氨加压素的反应性, 但是由于这可能并不总是切实可行, 因此可以推定基线 VWF 水平小于 0.30 IU/mL 的 1 型 VWD 成年患者对去氨加压素有反应。尽管他们无需试验即可接受去氨加压素治疗, 但合理的做法是获得 VWF 水平以确认给药后的反应。1 型 VWD 并且 VWF 水平小于 0.30 IU/mL 的患者可能对去氨加压素无反应, 因此建议进行试验。

*N.T.C. 和 V.H.F. 作为第一作者对这项研究做出了同等贡献。doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264>

- 该建议不涉及在使用氨甲环酸和 VWF 浓缩物治疗之间进行选择。

良好实践声明通常禁止对 2B 型 VWD 患者施用去氨加压素，因为这可能会由于血小板结合增加而引发血小板减少症。

此外，去氨加压素通常禁用于活动性心血管疾病（例如冠心病、脑血管疾病和外周血管疾病）患者、癫痫发作患者、2 岁以下患者，以及在手术环境下的 1C 型 VWD 患者。去氨加压素已在许多孕妇中安全使用，包括出血性疾病和尿崩症患者。患有先兆子痫和心血管疾病的妇女应避免使用。在分娩过程中经常使用静脉输液和催产药物，这两者都会增加去氨加压素所致低钠血症的风险。

接受去氨加压素的患者因游离水滞留而存在低钠血症的风险；因此，如果需要静脉输液置换，则应接受生理盐水，并且应限制游离水摄入，以防止低钠血症。

患者咨询去氨加压素应包括降低与低钠血症相关风险的策略

（例如，游离水限制和对应立即进行医学评估的低钠血症的体征和症状进行教育）和心血管疾病。

抗血栓治疗。

建议 3。

对于需要使用抗血小板药物或抗凝治疗的 VWD 和心血管疾病患者，专家指导小组建议给予必要的抗血小板或抗凝治疗，而不是不治疗。（基于确定性低的疗效证据的有条件建议 ⊕⊕○○）。

备注：

- 有必要在整个治疗过程中重新评估出血风险。

良好实践声明：考虑接受治疗的患者需要与包括心血管医学专家和血液学家在内的多学科团队合作，对具体治疗计划的风险和益处进行个性化分析。

应对患者提供有关使用抗血小板药或抗凝疗法的风险和益处的教育，为共同决策提供信息。

具有严重出血表型（例如，严重的 1 型、2 型或 3 型 VWD）的患者在接受抗血小板或抗凝治疗时，可能需要用 VWF 浓缩液预防出血，类似的预防措施可能适用于 1 型 VWD 和有其他并发出血问题的患者。

去氨加压素治疗通常禁用于心血管疾病（例如冠心病、脑血管疾病和外周血管疾病）患者和/或血栓形成风险增加的患者。

大手术。

建议 4A。

专家指导小组建议至少手术后 3 天时间内 FVIII 和 VWF 的活性水平要维持在大于 0.50 IU/mL（基于确定性非常低的疗效证据的有条件建议 ⊕○○○）。

建议 4B。

专家指导小组建议不要仅使用 FVIII 大于 0.50 IU/mL 作为手术后至少 3 天的目标水平（基于确定性非常低的疗效证据的有条件建议 ⊕○○○）。

备注：

- 如果有可能在手术后临床指示的时间内或至少 3 天内将两个水平均维持在大于 0.50 IU/mL（而不是仅选择 1 个），这应该是优先选择的方案。

*N.T.C. 和 V.H.F. 作为第一作者对这项研究做出了同等贡献。doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264>

- 具体的目标水平应根据患者、手术类型和出血史以及 VWF 和 FVIII 测试的可用性进行个性化设置。
- 干预的持续时间可能因特定类型的手术而异。

小型手术/侵入性手术。

建议 5A。

在接受小型手术或微创手术的患者中, 专家指导小组 *建议* 在使用去氨加压素或因子浓缩物并加入氨甲环酸将 VWF 活性水平提高至 0.50 IU/mL 之上, 而不是单独使用去氨加压素或因子浓缩物将 VWF 水平升高至 0.50 IU/mL 之上 (基于确定性非常低的疗效证据的有条件建议 ⊕○○○)。

建议 5B。

专家指导小组 *建议* 对基线 VWF 活性水平大于 0.30 IU/mL、轻度出血表型且仅接受少量黏膜手术的 1 型 VWD 患者单独给予氨甲环酸, 而不是通过任何干预使 VWF 活性水平增至 0.50 IU/mL 之上 (基于确定性非常低的疗效证据的有条件建议 ⊕○○○)。

备注：

- 个性化的治疗计划应考虑有关特定手术的出血风险的变化。个性化的治疗计划对于那些因任何治疗并加入氨甲环酸 (例如, 浅表皮肤活检等皮肤手术) 而使 VWF 活性增至 0.50 IU/mL 之上时可能过度治疗的患者尤其重要。
- 3 型 VWD 患者将需要 VWF 浓缩物以实现 VWF 活性水平的显著增加。由于缺乏疗效, 在这些患者中禁用去氨加压素。
- 许多 2 型 VWD 患者 (包括 2B 型 VWD 患者) 也需要使用 VWF 浓缩物而不是去氨加压素治疗。
- 对于具有较高血栓形成风险的患者, 可能需要避免合用延期增加 VWF 和 FVIII 水平 (大于 1.50 IU/mL) 以及延期使用氨甲环酸。
- 牙科手术医生可以考虑使用局部止血措施 (例如, 明胶海绵或纤维蛋白胶、氨甲环酸冲洗液) 作为个性化手术计划的一部分。

妇科: 月经大量出血。

建议 6A。

专家指导小组 *建议* 使用激素疗法 (复方激素避孕 (CHC) 或左炔诺孕酮宫内释放系统) 或氨甲环酸加去氨加压素治疗无意怀孕的月经大量出血的 VWD 妇女 (基于确定性非常低的疗效证据的有条件建议 ⊕○○○)。

建议 6B。

专家指导小组 *建议* 使用氨甲环酸而非去氨加压素治疗有意受孕的 VWD 及月经大量出血患者 (基于确定性非常低的证据的有条件建议 ⊕○○○)。

*N.T.C. 和 V.H.F. 作为第一作者对这项研究做出了同等贡献。doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264>

备注：

- 该建议并不意味着所考虑的干预措施只能以单一疗法的形式采用。在某些情况下，可以组合使用多种选择，尤其是如果初始治疗对月经大量出血的控制效果不佳时。
- 去氨加压素对 3 型和 2 型 VWD 患者无效，禁用于 2B 型 VWD 患者。
- 放置左炔诺孕酮宫内释放系统后的头几次月经周期中，患者可能需要针对出血症状的其他治疗。

良好实践声明.在可行的情况下，专家指导小组鼓励建立多学科诊所，由妇科医生和血液科医生共同诊断患者，以有助于出血性疾病患者管理月经大量出血。

关于使用左炔诺孕酮宫内释放系统的决策，应由多学科（例如妇科和血液学）团队和患者共同制定。

对于某些患者，使用激素疗法可能还有其他好处，例如治疗痛经以及管理与子宫内膜异位症和多囊卵巢综合征-相关的症状。

铁缺乏症和由铁缺乏症引起的贫血均与不良结局相关，包括与健康相关的生活质量下降。月经出血严重患者应定期评估并治疗铁缺乏症和/或贫血。

已知出血性疾病和月经大量出血女性患者应该进行普通人群中月经大量出血女性实施的标准妇科评估，以排除常见的盆腔病变，例如肌瘤和息肉，尤其是对一线治疗无反应的女性。

对于那些患子宫内膜增生/恶性肿瘤风险高的人群（例如 35 岁以上女性、多囊卵巢患者、身体质量指数高的人以及糖尿病和高血压合并症患者，需要特别考虑治疗的不良反应。

产科：神经麻醉。

建议 7。

对于在分娩时适合进行神经麻醉的 VWD 患者，专家指导小组建议将 VWF 目标活性水平定为 0.50 至 1.50 IU/mL，而不是将其定为大于 1.50 IU/mL，以允许神经麻醉（基于确定性非常低的疗效证据的有条件建议 ⊕○○○）。

备注：

- 神经外科麻醉是指为手术分娩麻醉或分娩过程中减轻疼痛而实施的脊髓麻醉、硬膜外麻醉或脊髓硬膜外联合麻醉。
- 该建议的重点是麻醉手术本身的结局，而不是 VWF 水平对产后出血 (PPH) 的影响；在某些产后出血情况下，建议的 VWF 活性水平可能要大于 1.50 IU/mL。
- 应在考虑患者诊断和病史的情况下进行个体风险评估，因此，专家指导小组提倡在孕晚期进行访视，以检查 VWF 和 FVIII 的活性水平，并制定麻醉和分娩的前瞻性计划。
- 该建议适用于需要或要求神经麻醉的女性，但不涉及神经麻醉本身的适用性。
- 硬膜外麻醉时，VWF 活性水平应保持大于 0.50 IU/mL，并应在移除后至少保持 6 个小时。
- 对每个患者是否需要进行神经麻醉的评估是一个复杂的决定，其包括对超出本指南范围的因素进行评估。对于个别患者是否适合进行这些手术，产科麻醉师或其他执行该手术的临床医生具有最终决定权。应在经麻醉、血液学和产科等多学科团队成员讨论后与患者共同作出关于麻醉和分娩的决策。这些讨论应在患者预产期之前进行。
- 分娩后也应评估患者的血栓风险，并在需要时采取防范措施（例如加压袜或低分子量肝素）。

*N.T.C. 和 V.H.F. 作为第一作者对这项研究做出了同等贡献。doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264>

产科: 产后管理

建议 8。

专家指导小组建议 1 型 VWD 或 VWF 水平低的女性在产后使用氨甲环酸, 而不是不使用这种方法 (这也适用于 2 型和 3 型 VWD)。

(基于确定性低的疗效证据的有条件建议 ⊕⊕○○)。

良好实践声明 氨甲环酸可以通过口服或静脉途径全身给药。如果失血仍然很严重, 则口服剂量为 25mg/kg (通常为 1000-1300mg), 每天 3 次, 持续 10 到 14 天或更长时间。

打算母乳喂养的患者应接受母乳喂养期间氨甲环酸安全性以及其减少出血益处等教育。

价值观和偏好

从患者角度考虑了这些指南的价值观和偏好, 并征询了包括患者代表在内的所有小组成员的意见。专家指导小组将死亡率、严重出血、严重不良事件、关节功能、血栓形成事件、无法进行手术、需要住院治疗、输血、额外手术或其他止血剂以及原发或继发性产后出血作为决策关键因素, 并高度重视这些结局以及使用经评估的干预措施避免它们。这些建议高度重视以确保患者能获得相应的治疗。

解释和其他考虑因素

这些建议考虑了成本和成本效益、资源需求、对健康公平的影响、可接受性和可行性。

*N.T.C. 和 V.H.F. 作为第一作者对这项研究做出了同等贡献。doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264>