

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 年血管性血友病诊断指南

Paula D. James,¹ Nathan T. Connell,² Barbara Ameer,^{3,4} Jorge Di Paola,⁵ Jeroen Eikenboom,⁶ Nicolas Giraud,⁷ Sandra Haberichter,⁸ Vicki Jacobs-Pratt,⁹ Barbara Konkle,^{10,11} Claire McLintock,¹² Simon McRae,¹³ Robert R. Montgomery,¹⁴ James S. O'Donnell,¹⁵ Nikole Scappe,¹⁶ Robert Sidonio Jr,¹⁷ Veronica H. Flood,^{14,18} Nedaa Husainat,¹⁹ Mohamad A. Kalot,¹⁹ and Reem A. Mustafa¹⁹

¹Department of Medicine, Queen's University, Kingston, ON, Canada; ²Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA; ³Pharmacology Consulting, Princeton Junction, NJ; ⁴Rutgers–Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ; ⁵Department of Pediatrics, Washington University in St. Louis, St. Louis, MO; ⁶Division of Thrombosis and Hemostasis, Department of Internal Medicine, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ⁷Marseille, France; ⁸Diagnostic Laboratories, Versiti Blood Research Institute, Milwaukee, WI; ⁹Auburn, ME; ¹⁰Bloodworks Northwest, Seattle, WA; ¹¹Division of Hematology, University of Washington, Seattle, WA; ¹²National Women's Health, Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand; ¹³Northern Cancer Service, Launceston General Hospital, Launceston, TAS, Australia; ¹⁴Versiti Blood Research Institute, Milwaukee, WI; ¹⁵Irish Centre for Vascular Biology, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland; ¹⁶Coraopolis, PA; ¹⁷Aflac Cancer and Blood Disorders, Children's Healthcare of Atlanta, Emory University, Atlanta, GA; ¹⁸Department of Pediatrics, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI; and ¹⁹Outcomes 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) 是人类最常见的遗传性出血性疾病。准确及时的诊断该疾病有许多挑战。

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、临床医生以及其他医疗保健专业人员在有关 VWD 诊断的决策中提供支持。

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 4 位患者代表, 并保持平衡以最大程度地减少因利益冲突引起的潜在偏见。堪萨斯大学结局与实施研究组 (KUMC) 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 2020 年 1 月 8 日)。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。专家指导小组使用推荐评估的分级、进展、评价 (GRADE) 方法 (包括 GRADE 证据至决策框架) 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 11 条建议达成了共识。

结论: 这些指南的主要建议包括: 出血评估工具在可疑 VWD 患者评估中的作用、1 型和 2 型 VWD 的诊断测定和实验室临界值、如何处理随年龄增长 VWD 水平正常化的 1 型 VWD 患者, 以及 2B 型和 2N 型基因测试与表型测定的作用。还确定了未来的关键研究重点。

2020 年 9 月 3 日提交; 2020 年 10 月 23 日接受; 2021 年 1 月 12 日在线发布。DOI 10.1182/bloodadvances.2020003265.

证据到决策框架的数据可通过 Web 链接从文档的在线版本公开获得。

本文章的完整文本包含数据补充。美国血液学会©2021

2021 年 2 月 5 日前访问 <http://ashpublications.org/bloodadvances/article-pdf/5/1/280/1796783/advancesadv2020003265c.pdf> 下载

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

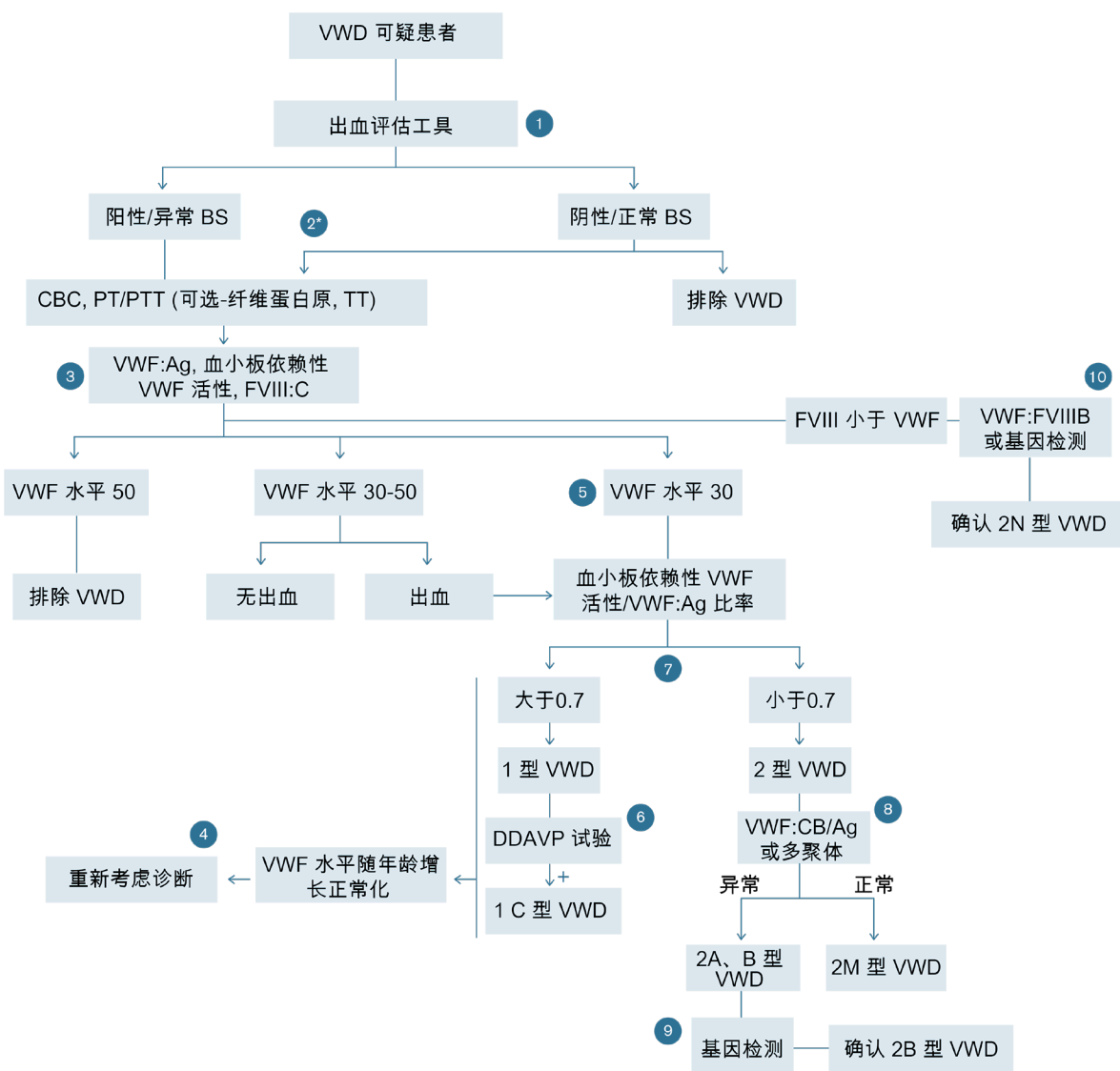


图 1 解决 VWD 诊断的整体算法。黄色圆圈中的数字对应于指南问题。VWF 水平是指 VWF 抗原 (VWF:Ag) 和/或血小板依赖性 VWF 活性。为了简便起见, 该算法将 VWF 水平设置为 30 到 50。这是指 VWF 的水平为 0.30 至 0.50 IU/mL, 但需要注意的是, 如果其小于 0.50 IU/mL, 则应使用当地实验室确定的正常范围的下限。*男性和儿童, 转诊给血液学家和/或患 VWD 的一级亲属。BS, 出血评分; CBC, 全血细胞计数; DDAVP, 去氨加压素; FVIII, 因子 FVIII; FVIII:C, 凝血因子 VIII 活性; PT, 凝血酶原时间; PTT, 部分凝血活酶时间; r/o, 排除; TT, 凝血酶时间; VWF:CB/Ag, VWF 胶原蛋白结合与抗原的比率; VWF:FVIII, VWF 的 FVIII 结合。

血管性血友病 (VWD) 是一种常见的遗传性出血性疾病。当前的分类包括 1 型和 3 型, 其特征是血管性血友病因子 (VWF) 的定量缺陷; 以及 2A、2B、2M 和 2N 型, 其特征是定性变异。在临床上, VWD 患者出现严重的皮肤黏膜出血 (包括月经大量出血、鼻出血、容易瘀伤、轻微伤口和口腔长期出血、胃肠道出血) 以及牙科手术、分娩和外科手术出血, 在最严重的情况下也可见肌肉骨骼出血。治疗包括辅助治疗, 例如氨甲环酸; 以及直接增加 VWF 水平的治疗,

例如去氨加压素和 VWF 浓缩物。对 VWD 进行准确、及时的诊断仍然是临床医生和患者面临的挑战。

有关解决 VWD 诊断的整体算法, 请参见图1。

解释强烈建议和有条件建议

建议强度表示为强烈 (“*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: 在大多数情况下, 该建议可作为政策采纳。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。

解释良好实践声明

正如 GRADE 专家指导小组所描述的那样, 良好实践声明认可了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。¹¹ 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。

建议

出血评估工具

建议 1。

对于 VWD 可能性低的患者 (例如, 在基层医疗机构中就诊的患者), 专家指导小组建议使用经过验证的出血评估工具 (BAT) 作为初始筛查测试, 而不是非标准化临床评估。以确定谁需要进行特定的血液测试, (基于诊断准确性研究的中等确定性证据的强烈建议 ⊕⊕⊕○)。

备注：

- 该建议主要适用于成年女性, 因为在该患者组中, 支持使用 BAT 作为筛查工具的数据最强。
- 在这些指南的使用者之间, 非标准化临床评估的质量会有所不同。
- VWD 特异性血液检查是指 VWF 抗原 (VWF: Ag)、血小板依赖性 VWF 活性 (例如 VWF 糖蛋白 IbM [VWF:GPIbM]) 和因子 VIII (FVIII) 凝血活性 (FVIII:C)。

建议 2。

对于 VWD 可能性中等的患者 (例如, 转诊给血液科专家的患者), 专家指导小组建议不要依靠 BAT 来决定是否要进行特异性血液检测 (基于诊断准确性研究的中等确定性证据的有条件建议 ⊕⊕⊕○)。

备注：

- 该建议针对 VWD 验前概率中等 (约20%) 的患者, 通常指由于异常个人出血史或初始实验室检查异常 (例如, 活化部分凝血活酶时间延长[aPTT]) 而转诊血液学评估的那些患者 (包括男性和儿童)。
- BAT 除了在基层医疗机构中用作筛查测试外, 还可以在转诊机构中用于评估和记录出血的严重程度, 并且可以与特异性血液测试结合使用, 作为初始诊断方法的一部分。
- VWD 特异性血液检查是指 VWF:Ag、血小板依赖性 VWF 活性 (例如 VWF:GPIbM) 和FVIII:C。

建议 3。

对于 VWD 可能性高的患者 (例如, 一级亲属患 VWD 的患者), 专家指导小组 **建议不要依靠 BAT 来决定是否要进行特异性血液检测** (基于诊断准确性研究的中等确定性证据的强建议 ⊕⊕⊕○)。

备注：

- 该建议针对 VWD 验前概率高 (约50%) 的患者, 通常指由于一级亲属患 VWD 而转诊血液学评估的那些患者 (包括男性和儿童), 无论其出血症状或初始实验室检查。
- BAT 除了在基层医疗机构中用作筛查测试外, 还可以在转诊机构中用于评估和记录出血的严重程度, 并且可以与特异性血液测试结合使用, 作为初始诊断方法的一部分。
- VWD 特异性血液检查是指 VWF:Ag、血小板依赖性 VWF 活性 (例如 VWF:GPIbM) 和 FVIII:C。

VWF 的血小板结合活性测定。

建议 4。

专家指导小组 **建议采用较新的测定方法而不是 VWF 瑞斯托霉素辅助因子测定 (VWF:RCO) (自动或非自动测定) 来测定 VWF 的血小板结合活性** (例如 VWF:GPIbM, VWF:GPIbR), 以诊断 VWD (基于诊断准确性研究的低确定性证据的有条件建议 ⊕⊕○○)。

良好实践声明.VWF 活性测定应在具有适当专业知识的实验室中进行。

VWF 水平随着年龄增长正常化

建议 5。

专家指导小组 **建议考虑重新诊断而不是取消诊断 VWF 水平已随年龄恢复正常的先前已确诊的 1 型 VWD 患者** (基于确定性非常低的疗效证据的有条件建议 ⊕○○○)。

备注：

- 这一建议的前提是专家指导小组假设 1 型 VWD 的初始诊断准确。
- 已知衰老和合并症会增加 VWF 水平。但是, 尚未确定增加的 VWF 水平与出血症状之间的关联。
- 关于考虑重新诊断或消除诊断的决定应考虑患者的价值观和偏爱, 并应通过共同决策过程来告知。

1 型 VWD

建议 6。

专家指导小组建议不考虑出血情况将 VWF 水平设小于 0.30 IU/mL, 将异常出血患者的 VWF 水平设小于 0.50 IU/mL, 以确诊 1 型 VWD (基于确定性低的疗效证据的强建议 ⊕⊕○○)。

备注：

- VWF 水平是指 VWF: Ag 和/或血小板依赖性 VWF 活性 (例如 VWF : GPIbM)。
- 如果其小于 0.50 IU/mL, 则应使用当地实验室确定的正常范围下限。不需要特定于 ABO 的参考范围。
- VWF 是一种急性期反应物, 可因对多种刺激 (例如出血、创伤、怀孕) 作出反应而增加。当患者处于基线健康状态时, 应进行 VWD 诊断性检查。

1C 型 VWD

建议 7。

专家指导小组建议不要使用 VWF 前肽 (VWFpp)/ VWF: Ag (VWF 前肽与抗原之比), 而应采用去氨加压素试验, 在输注后 1 至 4 小时进行血液检查, 以确认 1C 型 VWD 可疑患者的 VWF 清除率增加 (基于诊断准确性研究的低确定性证据的有条件建议 ⊕⊕○○)。

2 型 VWD

建议 8。

专家指导小组建议对于初始 VWD 筛查异常的患者, 不使用血小板依赖性 VWF 活性/VWF: Ag 之比的临界值小于 0.5 而使用较高的临界值小于 0.7 来确认 2 型 VWD (2A、2B 或 2M)。

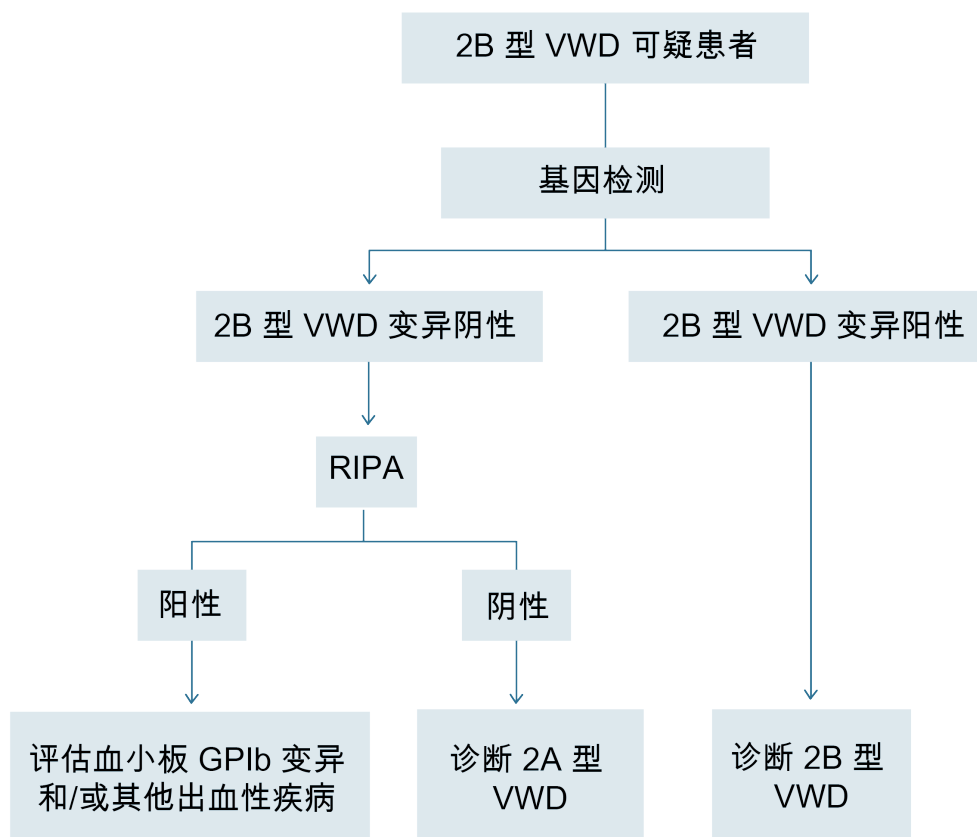


图 2 诊断 2B 型 VWD 的算法。GPIIb, 糖蛋白 IIb; RIPA, 瑞斯托霉素诱导血小板聚集。

VWD 筛查 (基于诊断研究的确定性非常低证据的有条件建议 ⊕○○○)。

备注：

- 一些 2 型 VWD 患者的 VWF: Ag 和血小板依赖性 VWF 活性均正常, 但血小板依赖性 VWF 活性/VWF: Ag 的比率较低。

建议 9。

专家指导小组建议对需要进一步检查的 2A、2B 或 2M 型可疑患者进行 VWF 多聚体分析或利用 VWF 胶原蛋白结合 (VWF: CB) /VWF: Ag (VWF 胶原蛋白与抗原的比率) 诊断 2 型 VWD。(基于诊断准确性研究的确定性非常低证据的有条件建议 ⊕○○○)。

备注：

- 绝大多数执行 VWF: CB 测定的实验室都使用 I 型和/或 III 型胶原蛋白, 其已知是存在高分子量 VWF 的替代物。

建议 10。

专家指导小组建议对需要进一步检查的 2A 或 2B 型可疑患者采用有针对性的基因检测而不是低剂量的瑞斯托霉素诱导血小板聚集 (RIPA) 来诊断 2B 型 VWD (图2) (基于诊断准确性研究的低确定性证据的有条件建议 ⊕⊕○○)。

建议 11.

专家指导小组建议对需要进一步检查的 2N 型 VWD 可疑患者使用 VWF FVIII 结合 (VWF:FVIII) 或有针对性的基因检测 (如果可用) (图3) (基于诊断准确性研究的低确定性证据的有条件建议 ⊕⊕○○)。

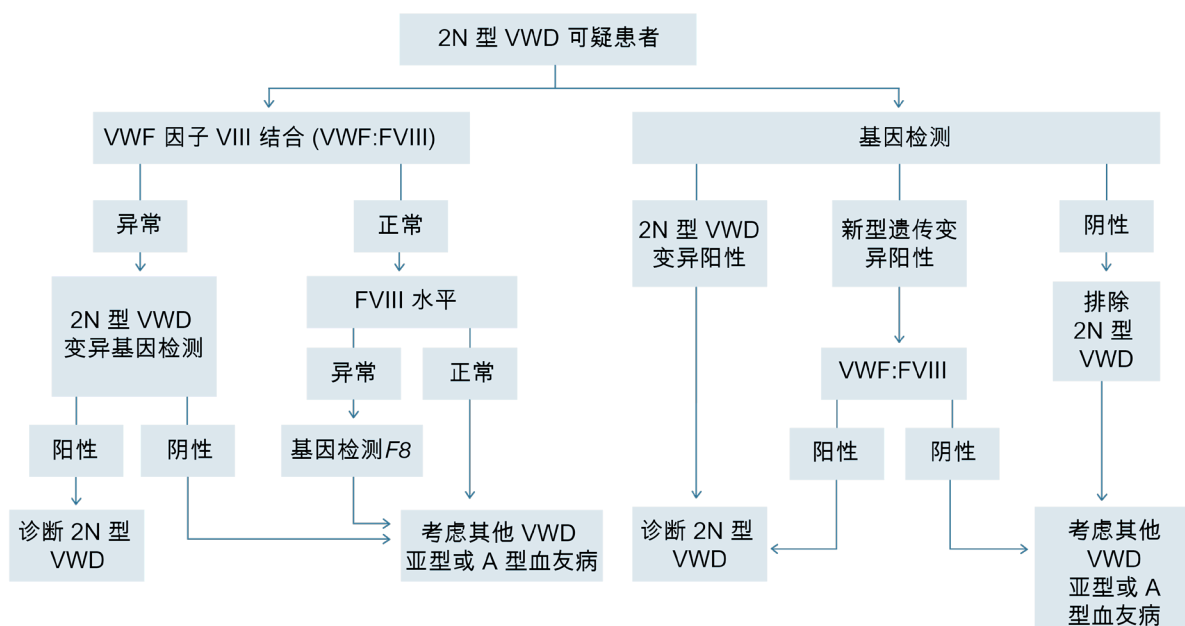


图3 诊断 2N 型 VWD 的算法。

价值观和偏好

这些建议极其重视不遗漏患者的诊断, 以确保其获得医护。专家指导小组认为以下结局对于各问题的临床决策至关重要: 大出血、输血和治疗、胃肠道出血、失血、症状严重、轻度出血、死亡率和不必要的检查。这些结局将受到对 VWD 不同亚型的准确诊断及避免不准确诊断患者的影响。

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。由于缺乏明确的参考标准和患者选择问题, 许多纳入研究的偏倚风险很高。