台灣血栓暨止血學會
Taiwan Society of Thrombosis and Hemostasis

2023

112年度Post-ISTH會後研討會
Highlights of ISTH 2023 Post-ISTH

台灣血栓暨止血學會
Taiwan Society of Thrombosis Hemostasis

AUGUST 12, 2023
臺灣大學醫學院302講堂
Room 302, National Taiwan University
College of Medicine (NTUCM)

結合基因重組第九凝血因子和 Fc 融合技術，
能夠延長艾波利半衰期。

艾波利可用於成人和兒童 B 型血友病患者：

- ✓ 控制和預防出血
- ✓ 手術療程處置
- ✓ 常規的預防或減少出血頻率

ALPROLIX®
[Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion Protein]

Reference: 艾波利中文仿單（仿單版本：USPI_v.202010）。

北市衛藥廣字第 111030192 號

艾波利凍晶注射劑 250, 500, 1000, 2000, 3000 IU（第九凝血因子（重組），Fc 融合蛋白）

衛部菌疫輸字第 001018、001017、001019、001020、001016 號　本藥限由醫師使用

[適應症] 用於成人和兒童 B 型血友病患者之：控制和預防出血；手術療程處置（perioperative management）；常規的預防或減少出血頻率。ALPROLIX 不適用於誘發 B 型血友病患者的免疫耐受性。**[用法用量]** 只能於配製後靜脈注射。

表 1：用於控制和預防出血的劑量

出血種類	需要的第九因子血液循環濃度 [IU/dL 或正常值 %]	給藥間隔（小時）
輕度和中度 例如：照合併症的關節出血、淺層肌肉出血（除了髂腰肌）未合併神經血管損傷、表層軟組織、黏膜	30 - 60	若有出血的進一步證據則每 48 小時重複。
嚴重 例如：髂腰肌和深部肌肉併神經血管損傷、或大量失血、顱、頸後、腹膜後、中樞神經系統	80 -100	在前三天，考慮在 6 - 10 小時後以及之後每 24 小時重複。 由於 ALPROLIX 的長半衰期，第 3 天後可減低劑量並降低給藥頻率至每 48 小時或更久，直到停止出血並且傷口癒合。

表 2：用於手術療程處置的劑量

手術種類	需要的第九因子血液循環濃度 [IU/dL 或正常值 %]	給藥間隔（小時）
輕度 （包含照併發症拔牙）	50 - 80	單次的注射即可能足夠。需要時 24 - 48 小時後重覆直到停止出血並且傷口癒合。
嚴重	60 - 100 （初始值）	在前三天，考慮在 6 - 10 小時後以及之後每 24 小時重複。 由於 ALPROLIX 的長半衰期，第 3 天後可減低劑量並降低術後給藥頻率至每 48 小時或更久，直到停止出血並且傷口癒合。

常規的預防：成人及 12 歲以上青少年的建議起始劑量為每週一次 50 IU/公斤或是每 10 天一次100 IU/公斤；小於 12 歲兒童，起始劑量為每週一次 50 - 60 IU/公斤。依據個人反應來調整劑量，小於 12 歲的兒童可能需要更高的給藥頻率或劑量，特別是小於 6 歲的兒童。**[劑型和劑量]** ALPROLIX 為白色到灰白色的凍晶粉末，裝於一次性使用小瓶內，每瓶含有第九因子效價表定（接近）250、500、1000、2000 或 3000 國際單位（IU）。實際第九因子效價標示在每個 ALPROLIX 小瓶上。**[禁忌症]** ALPROLIX 不可使用於已知對本產品以及其賦形劑（sucrose, mannitol, sodium chloride, L-histidine 及 polysorbate 20）會產生過敏包含過敏性反應（anaphylaxis）之病人。**[警語及注意事項] 過敏反應：**ALPROLIX 曾報告發生敏感性過敏反應（allergic-type hypersensitivity reactions）包含全身過敏性反應（anaphylaxis）。第九因子替代療法，包括 ALPROLIX，抑制劑生成與過敏反應相關。對發生過敏反應病人評估抑制劑生成，可能發展為過敏性反應的早期症狀可能包括血管性水腫，胸悶、低血壓，紅疹，噁心，嘔吐，感覺異常，癢躁不安，嘶鳴和呼吸困難。若出現過敏症狀，停止 ALPROLIX 並開始適當治療。**中和性抗體：**曾有接受 ALPROLIX的病人。產生第九因子中和抗體（抑制劑）的情形。應對所有病人以適當臨床觀察和實驗室檢驗定期監測抑制劑的產生。應評估有過敏反應的病人是否產生抑制劑。須密切觀察病人急性過敏反應的徵象和症狀，尤其是在使用產品的初期階段。產生第九因子抑制劑的病人**纖瘤**使用 ALPROLIX 可能會增加過敏性反應的風險。**血栓栓塞併發症：**使用第九因子產品與血栓栓塞併發症的發生有關，特別是使用中央靜脈導管接受連續輸注的病人。ALPROLIX 應使用靜脈注射（bolus infusion）數分鐘的方式給藥（見用法用量（2.3））。尚無 ALPROLIX 以連續靜脈輸注給藥的安全性研究。**實驗室檢驗監測：**為確認已達到並維持血中第九因子濃度，使用確效過的單步驟凝血分析法（one-stage clotting assay）來監測病人血標第九因子的濃度。第九因子的檢測結果會受使用的 aPTT 試劑影響。使用白陶土（kaolin-based）aPTT 試劑的單步驟凝血分析法會使第九因子濃度被低估。若病人血漿中預期的第九因子濃度無法達到，或是建議的 ALPROLIX 劑量無法止血時，監測是否產生第九因子的抑制劑。執行 Bethesda assay 來測定第九因子抑制劑是否存在。**腎病症候群：**對第九因子產生抑制劑及曾有第九因子過敏史的 B 型血友病病人中，在進行誘導產生免疫耐受性後，曾有發生腎病症候群的報告。ALPROLIX 的免疫耐受誘導的安全性和有效性尚未確立。**[不良反應]**在先前未曾接受治療的病人，最常見不良反應為注射部位紅斑、過敏及第九因子抑制。在曾接受治療的病人，最常見不良反應為搔癢、口腔感覺異常和阻塞性尿路疾病。**[懷孕]** 沒有 ALPROLIX 用於懷孕婦女而得知藥物相關風險的研究。這個族群的重大出生缺陷及早產的背景風險未知，但在美國一般族群中，臨床確認之懷孕的重大出生缺陷和流產的背景風險估計值分別為 2% - 4% 和 15% - 20%。ALPROLIX 用於孕婦是否會傷害胎兒或影響生育能力尚不清楚，若明確需要以 ALPROLIX 治療孕婦，應告知病人其對母體及胎兒的風險尚不清楚。**[授乳]** 目前尚不清楚 ALPROLIX 是否會分泌於母乳中。沒有資料可評估 ALPROLIX 對泌乳或哺乳幼兒的影響。考量授乳對幼兒發育和健康好處的同時，亦應考慮母體對 ALPROLIX 的臨床需要以及 ALPROLIX 與母體潛在疾病對哺乳幼兒的所有潛在不良影響。**[兒童使用]** 已在曾經接受治療的成人及青少年病人及兒童病人中評估 ALPROLIX 的安全性、有效性和藥物動力學。青少年不須劑量調整。12 歲以下兒童病人對於第九因子可能有較高的體重調整察清率及較低的回復率。小於 12 歲的兒童病人可能需要更高的給藥頻率或劑量。6 歲以下兒童，以體內回復率的平均值 0.6 IU/dL 每 IU/kg，或依個體決定的體內回復率，去計算治療出血或手術時所需要的最高劑量。**[老年使用]** ALPROLIX 臨床研究並未包含足夠人數的 65 歲以上受試者來判斷是否會有不同於年輕病人的反應。**[藥理學特性]** ALPROLIX 是一基因重組融合蛋白，可暫時取代有效凝血所需的第九凝血因子。ALPROLIX 含有人體 IgG1 的 Fc 端，並與新生兒 Fc 受體（FcRn）結合。FcRn 是天然途徑的一部分，可使免疫球蛋白留在循環中而延遲溶酶體降解（lysosomal degradation）。並延長其血漿半衰期。**[藥理療效分類]** 凝血因子 IX [ATC 碼] B02BD04

處方前請參閱衛生福利部核准之完整說明書內容。簡易仿單版本日期：USPI_v.202010。

sanofi
賽諾菲股份有限公司
地址：台北市 11010 松仁路 3 號 7 樓
電話：(02)2176-5588 傳真：(02)2176-5590

天行貿易股份有限公司
TIAN SHING TRADING CO., LTD
經銷商
地址：台北市中山區長安東路一段 21 號 2 樓
電話：(02) 2511-0101

MAT-TW-2200006-1.0-03/2022

台灣血栓暨止血學會 Post-ISTH 會後研討會
Highlights of ISTH 2023 Post-ISTH

時間 : 112 年 08 月 12 日 (週六) 13:00~17:00
地點 : 台灣大學醫學院 302 講堂 (台北市中正區仁愛路一段 1 號)
大會主席 : 邱世欣理事長

時間	題目	演講者
12:30~13:00	註冊	
13:00~13:05	開幕致詞	邱世欣 理事長
13:05~13:10		Moderator : 王建得 醫師 中榮
13:10~13:35	Post-ISTH 2023 Hemophilia-1 factor therapy and current clinical management	張家堯 醫師 北醫
13:35~13:40	討論	
13:40~14:05	Post-ISTH 2023 Hemophilia-2 non-factor therapy	翁德甫 醫師 中山
14:05~14:10	討論	
14:10~14:35	Post-ISTH 2023 Hemophilia-3 gene therapy	林佩瑾 醫師 高醫
14:35~14:40	討論	
14:40~14:50	Coffee Break	
14:50~14:55		Moderator : 陳宇欽 醫師 三總
14:55~15:20	Post-ISTH 2023 Rare bleeding disorder	王建得 醫師 中榮
15:20~15:25	討論	
15:25~15:50	Post-ISTH 2023 Von Willebrand disease	賴學緯 醫師 三總
15:50~15:55	討論	
15:55~16:20	Post-ISTH 2023: thrombotic thrombocytopenic purpura	林炫聿 醫師 彰基
16:20~16:25	討論	
16:25~16:50	Post-ISTH 2023 Cancer associated thrombosis and thrombophilia	周聖傑 醫師 台大
16:50~16:55	討論	
16:55~17:00	閉幕致詞	沈銘鏡榮譽理事長

張家堯 醫師

現職
臺北醫學大學醫學系小兒學科專任助理教授
臺北醫學大學附設醫院小兒血液科主任
臺北醫學大學附設醫院血友病中心主任
臺灣血栓暨止血學會理事
中華民國血液病學會專科醫師指導醫師

學歷
國立陽明大學醫學系畢業

經歷
台北榮民總醫院兒童醫學部主治醫師
台北榮民總醫院兒童醫學部小兒血液腫瘤科研究醫師、住院醫師

教職
教育部定小兒科助理教授

進修
英國愛丁堡大學 Haemophilia Academy 及 Royal Infirmary Edinburgh 血友病整體醫療中心研習

獲獎
東亞血友病論壇 (EAHF) 口頭發表：旅行獎 (2015 日本東京)
國際血栓止血學會大會 (ISTH congress) 口頭發表：世界展望獎 (2017 德國柏林)
亞太血栓止血學會大會 (APSTH) 口頭報告：研究論文獎 (2021 韓國光州線上會議)

Post-ISTH：Hemophilia I — Update Factor therapy, Clinically relevant

血友病治療新知Ⅰ：因子治療與相關臨床議題

張家堯 醫師 助理教授
(1) 台北醫學大學 醫學院 醫學系 小兒學科
(2) 台北醫學大學附設醫院 兒科部 小兒血液腫瘤科

Chia-Yau Chang, M.D., assistant professor1,2
(1)Taipei Medical University, School of Medicine, College of Medicine, Department of Pediatrics
(2)Taipei Medical University Hospital, Division of Pediatric Hematology/Oncology, Hemophilia Center

There has been great advancement in hemophilia care during decades. In the recent years, novel non-factor therapies and gene therapy for PWH have opened new horizons for potentially promising therapy for treatment of PWH. However, factor therapy for PWH, including EHL products, were still playing important roles for hemophilia care, and new generation of the factor product—Efanesoctocog Alfa (Efan) was just approved and launched for adults and children with hemophilia A, with a great leap on half life and a further decrease in the burden of disease and treatment, compared with EHL products. More relevant reports were presented in ISTH 2023. It's noteworthy for comparison between Efan and other products including non-factor in effectiveness, joint outcomes, and medical costs.

On the other hand, relevant issues of hemophilia care, including musculoskeletal (MSK) health of PWH and risks of venous thrombosis and use of thromboprophylaxis after major orthopedic surgery were discussed. The application of POCUS (point-of-care ultrasound) to monitor subclinical joint bleeding and bone biomarkers monitoring for musculoskeletal health of PWH were quite highlighted. Joint outcomes and health of non-severe type hemophilia were also more discussed. In this post-ISTH meeting, we will review and talk about the above relevant topics in details.

翁德甫 醫師

現職

中山醫學大學附設醫院 兒童血液科主任
台灣血栓暨止血學會理事
中華民國血液病學會會員
台灣兒科醫學會會員
中華民國兒童癌症基金會 台灣兒童癌症研究群 顧問醫師

學歷

中國醫藥大學醫學系畢業

經歷

中國醫藥大學附設醫院兒科部住院醫師
中國醫藥大學附設醫院兒童血液腫瘤科研究醫師
彰化基督教醫院血友病中心見習
中國醫藥大學附設醫院兒科部血液腫瘤科主治醫師
中國醫藥大學附設醫院血友病中心主治醫師
中國醫藥大學兒童醫院血液腫瘤科主治醫師
台灣血栓暨止血學會第三屆秘書長
中國醫藥大學兒童醫院血友病中心主治醫師
亞洲大學附設醫院兒科部主治醫師
亞洲大學附設醫院血友病中心主治醫師

專科醫師

台灣兒科醫學會專科醫師
中華民國血液病專科醫師

專長

成人及兒童血友病與出血性疾病、血栓性疾病
各種血液病（各型地中海貧血、紅血球、白血球與血小板疾病）
兒童癌症（血液癌症與各種實體腫瘤）
兒童血管瘤及其他良性腫瘤
兒童骨髓移植及併發症（排斥、感染）治療

Post-ISTH 2023 Highlights
The Role of Non-factor therapies in Bleeding Disorders

翁德甫醫師
中山醫學大學附設醫院 血友病中心

過去血友病的定義為缺少凝血因子而引起的出血，而治療目的則是補充凝血因子來避免出 血。新的血友病定義則是由於「內路徑」(Intrinsic pathway) 缺陷導致的凝血酶 (Thrombin) 不足，導致出血。因此治療目的就是恢復凝血酶的產生，來避免出血。

傳統凝血因子治療在數十年的發展後，持續往更長效的凝血因子 (Efanesoctocog Alfa) 前 進，然而半衰期、靜脈注射與抗體的發生仍然是持續需要面對的問題。非凝血因子治療的目 的就是為了解決傳統凝血因子在預防治療上所遇到的難題 : 靜脈注射困難、藥效短、有抗體 的患者無法使用等。而綜觀目前非凝血因子治療的發展，主要可以區分為兩大類 : 一類以 Emicizumab 為首的模擬第八因子產品 (Factor VIII mimics)，其還包括了進行三期研究中的 MIM8，此類產品的安全性與有效性都已經在國內外使用經驗中獲得證實，而其在與凝血因 子、NOAC、又或其他非因子治療藥物併用，則是一個值得分享的議題。

而另一大類非因子治療則屬於「再平衡」(Re-balance) 類的治療。目的就是藉由減少人體原 本的抗凝血功能來增加血友病患者體內凝血酶的產生。目前以 anti-TFPI、siNRA、serpinPC 三 大類藥物分別作用在 TFPI、anti-thrombin III 與 activated Protein C 上。而屬於 Anti-TFPI 類的 藥物，包括 Concizumab 與 Marstacimab。TFPI 為人體用來抑制 Extrinsic pathway(外路徑) 過度活化的調控蛋白，藉由抑制 FactorVIIa-TF 形成 FXa 來控制。而 anti-TFPI antibodies 則可 以抑制 TFPI 的效果，在血友病患者身上藉由外路徑持續產生 FXa 來恢復 thrombin 的製造。 而目前兩家 anti-TFPI 的產品均阻斷 TFPI 中與 FXa 結合的 K2 部位來作用。臨床試驗證實其 anti-TFPI 的效果與劑量相關，然而在研究初期仍有血栓的發生，因此必須在治療四週後監測 Concizumab 濃度進行劑量調整，經過這樣的調整後，Phase III 研究沒有血栓事件發生。而在 Phase III 研究顯示 median ABR 可以達到 1.1 (0.0-3.2)。而 Phase II 的 Martacimab 的 median ABR 同樣可以達到 1.0 (0, 14.4)。而 anti-TFPI 目前仍需要面對 anti-drugs antibodies 與 thrombosis risk 的問題，然而這也是所有非因子治療所必須面對的問題。而 Fitusiran 與 SerpinPC 則繼續在 Phase III extended 與開始 Phase III 研究中，其有效的減少出血與預防效果都已獲得證實，而安全性與副作用則必須等待更多的研究。

而非凝血因子治療除了可用於血友病患者外，其在類血友病 VWD 與 Rare bleeding disorder 也扮演角色，尤其 Emicizumab 證實可用於 VWD type 3 與 VWD 2B 的患者來避免出血。而在 in vitro 研究中，anti-TFPI 藥物可以用於 FXI 與所有類血友病分型患者血漿的凝血酶恢復，然 而無法恢復 FV 與 FVII 缺乏血漿的凝血酶製造。而在 siRNA target AT 的 in vitro 研究中，即使 AT-III 降到 20%，也無法增加凝血因子缺乏血漿的凝血酶生成，然而只要給予 1-10% 少量缺少 的凝血因子，則可以產生明顯的凝血酶製造。

非因子治療一直都是革命性的新治療方式，然而由於其革命性的機轉 (無論模擬第八因子或 再平衡治療)，顛覆所有血友病治療的觀念與檢驗。而再平衡治療則帶來許多複雜的新問 題，包括血栓風險、手術時的使用、實驗室的監測與缺少共識等，舉例而言，患者在正常狀 況下接受再平衡藥物進行預防治療時，恢復 thrombin 的產生或許非常安全。然而倘若合併 嚴重發炎、敗血症或癌症時，失去調控能力的 TFPI、anti-thrombin 等 anticoagulant factor 是否會造成嚴重的影響，則需要更多的研究。

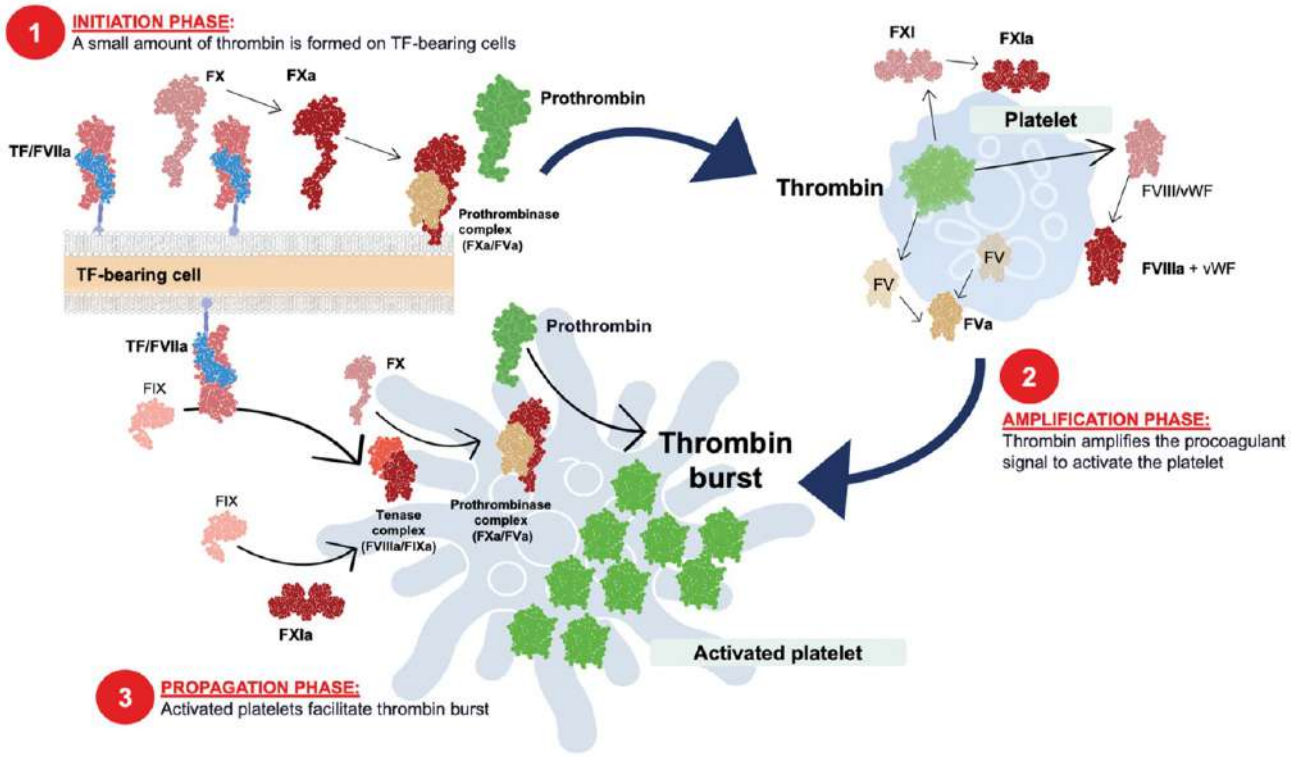


FIGURE 1 Overview of a cell-based model of coagulation: (1) initiation, (2) amplification, and (3) propagation leading to thrombin generation. FVIIIa, activated factor VIII; FXIa, activated factor XI; TF, tissue factor; VWF, von Willebrand factor

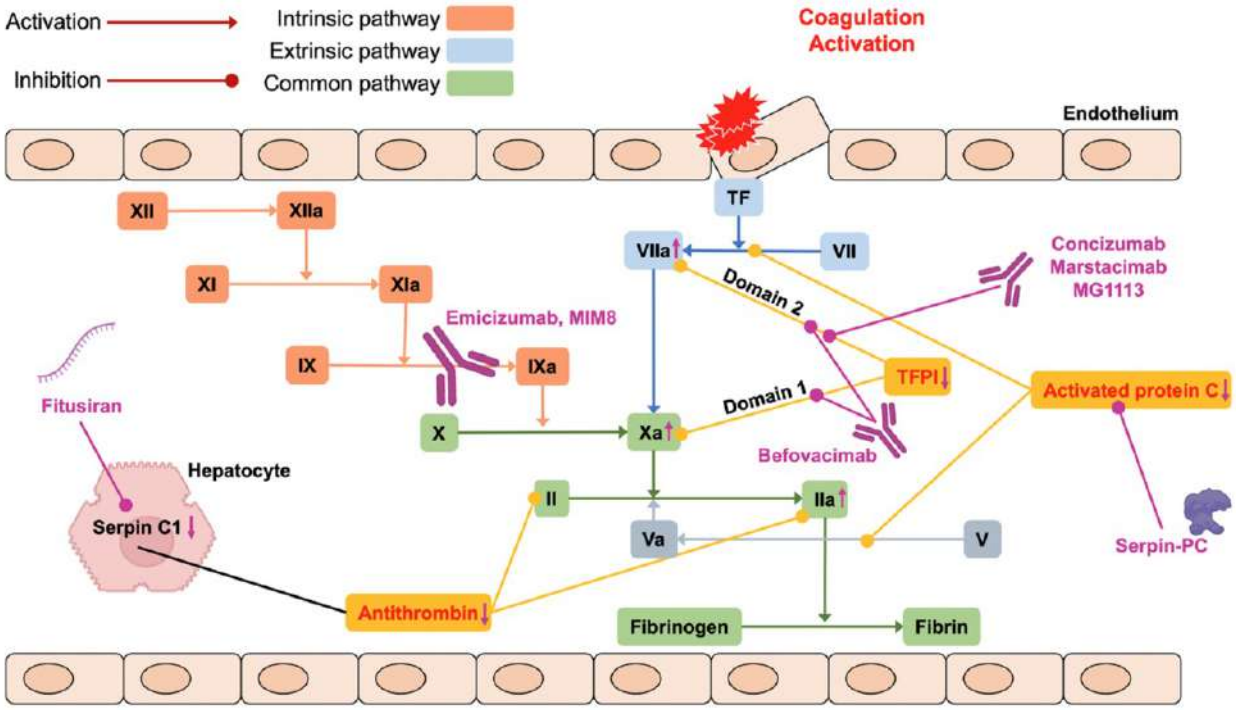


Figure 1. The mechanism of action of novel non-replacement treatments. PC = protein C; TF = tissue factor, TFPI = TF pathway inhibitor.

林佩瑾 醫師

現職
高雄醫學大學附設醫院小兒分子生物檢查室主任
高雄醫學大學附設醫院小兒血液腫瘤科主治醫師
高雄醫學大學小兒科醫學系助理教授

學歷
高雄醫學大學醫學系
高雄醫學大學醫學研究所碩士
高雄醫學大學臨床醫學研究所博士候選人

經歷
高雄醫學大學附設醫院小兒部主治醫師
高雄醫學大學附設醫院小兒部總醫師
高雄醫學大學附設醫院小兒部住院醫師

專科執照與學會
台灣兒科醫學會
中華民國血液病學會
中華民國血液及骨髓移植學會
台灣血栓暨止血學會

專長
小兒腫瘤
小兒血液
血液凝固異常疾患
癌症分子醫學

Post-ISTH 2023
On the progression of hemophilia gene therapy: from clinical trials to extremely costly clinical practice

林佩瑾 醫師

Pei-Chin Lin, M.D, Ph.D
Division of Hematology/oncology, Department of Pediatrics
Kaohsiung Medical University Hospital

Since the very first one successful hemophilia B gene therapy published by Nathwani et al in 2011, numerous clinical trials in the field of hemophilia A and B were conducted. Not only abundant data retrieved from these trials, but also two of gene therapy products have FDA approvals, Hemgenix (etranacogene dezaparvovec, Pfizer) for hemophilia B and Roctavian (valoctocogene roxaparvovec, BMRN) for hemophilia A in late 2022 and middle 2023, respectively. Although there is no doubt that intravenous single infusion adeno-associated viral (AAV) vectors-based gene therapy can achieve significant factor activity increments lasting for years, many problems remained unresolved. Several critical issues included hepatic toxicities/carcinogenesis, steroid/immune suppressors treatment, genome integration, and long-term unknown health impacts. Besides, the decision making for hemophilia gene therapy after it becomes available for more and more individuals will be a brand-new field in management of hemophilia. Also, the side effects of steroid treatment are unfamiliar to patients with hemophilia and how to administer steroid more precisely will be a challenge for physicians.

In ISTH 2023, follow up reports of gene therapy trials, were presented. As expected, factor activities raised with free of factor replacement treatment in most of the patients with various degrees of hepatic toxicities. The patient-reported physical and psychological outcomes showed many positive views, such as improved joint conditions, reduced disease burden and more school/work attendance. However, the negative view of points was also presented,

especially the impacts of steroid treatment. WFH initiated a registry of hemophilia gene therapy. While the framework and database infrastructure are completed, WFH encourage patients, pharmaceuticals, and physicians to provide the formations. In terms of standardization, the SSC gene therapy working group organized a section discussing many aspects, including vector manufacturing, protein expression assessment, factor and inhibitor measurements, immugenicities monitoring, and anti-AAV antibodies detection and related publications.

Finally, novel approaches of hemophilia gene therapy other than AAV-vector based methods are still ongoing. We can look forward to a promising vision of hemophilia gene therapy in the near future.

王建得 醫師

現職
臺中榮總罕見疾病暨血友病中心主任
臺中榮總兒童醫學部一般兒科主任

學歷
中山醫學大學醫學士
中山醫學大學生化暨生物科技研究所博士
教育部部定副教授

專科
小兒專科醫師
兒童腸胃專科醫師
兒童急診專科醫師
中華民國血液專科醫師

重要經歷 / 進修訓練
英國牛津大學實證醫學中心訓練
出血及凝血功能障礙
台灣急診醫學會兒童急救訓練指導員

專長
1. 血友病及類血友病、先天性血栓症
2. 血小板低下症

Post ISTH 2023 Rare bleeding disorder

王建得 醫師

Jiaan-Der Wang
Center for Rare Disease and Hemophilia, Taichung Veterans General Hospital

The rarity of rare bleeding disorder (RBD) has resulted in limited knowledge with decreased focus on etiologic and pathogenetic research and difficulty describing natural history and variants. Each RBD can have several bleeding symptoms ranging from minor post-traumatic to severe episodes appearing at birth or later in life. In some deficiencies, residual coagulant activity is directly related to hemorrhagic risk, yet this is not true for all. Some studies documented a strong association between residual coagulant activity and clinical bleeding severity for deficiencies of fibrinogen, combined FV + VIII, FX, and FXIII, with a weak association for FV and FVII deficiencies; residual FXI activity did not predict clinical bleeding severity. Thus, RBDs cannot be considered as a single class of disorders; instead, studies should focus on evaluation of specific aspects of each individual RBD.

RBD laboratory diagnosis is initially investigated via coagulation screening tests including the APTT and PT. All coagulation tests depending on the formation of fibrin as the end point are necessary to evaluate fibrinogen deficiency; hence, beside the PT and APTT, the TT is performed. Factor antigenic assays are essential for diagnosis of quantitative deficiencies of fibrinogen or FII to appropriately classify and treat patients with dysfibrinogenemia and dysprothrombinemia, both associated with an increased thrombotic risk. The screening clotting tests (PT, APTT, fibrinogen, platelet count, and bleeding time) are normal in FXIII deficiency; diagnosis is established via specific assays.

Molecular diagnosis is based on causative mutation identification in genes encoding corresponding coagulation factors. Inheritance pattern is autosomal recessive for all RBDs, except for some cases of FXI and of hypo- and dysfibrinogenemia. Information on RBD identified mutations is available through the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)

mutation database. Missense mutations are most frequent. Insertion/deletion mutations represent 20% to 30% of gene variations of the fibrinogen, FV, MCFD2, and FXIII genes and <15% of remaining coagulation factor mutations. Variants located in the 3′ and 5′ untranslated regions of the genes are least frequent (<5%) and found only in fibrinogen, FVII, FXI, and FXIII. Despite significant advances in knowledge, 5% to 10% of affected patients with severe deficiencies have no identifiable genetic defect; here the use of next-generation sequencing, correlated with additional investigation on the deleterious/causative role of identified sequence variations, may elucidate novel genetic pathways. The molecular aspects of RBDs based on naturally occurring mutations are growing, especially studies highlighting potential genotype/phenotype correlations.

賴學緯 醫師

現職
國防醫學院內科學系 助理教授
三軍總醫院內科部血液腫瘤科 主治醫師

學歷
台北醫學大學 臨床醫學研究所博士班畢業
國防醫學院 醫學系醫學士畢業

經歷
內科專科醫師
血液病科專科醫師
腫瘤內科專科醫師
安寧緩和醫學專科醫師
血液及骨髓移植專科醫師
整合醫學專科醫師

進修
美國威克佛斯特大學 (Wake Forest)) 附設醫學院癌症生物學部 研究員

專長學科
1. 腸胃道腫瘤 (食道癌、胃癌、大腸直腸癌、膽管及胰臟癌) 化療與標靶治療及其他各式癌症治療。
2. 血液良性及惡性疾病 (貧血、白血病血癌、淋巴瘤及骨髓瘤) 等治療。
3. 安寧緩和醫療。

Post-ISTH 2023 Von Willebrand disease

賴學緯 醫師

Von Willebrand disease (VWD) is associated with heterogeneous, difficult to quantify bleedings but limited treatment options are currently available. While clinicians generally appreciate that available treatments are quite effective in controlling the bleeding episodes, VWD patients perceive the burden of invasive, mostly on-demand treatments. New therapeutic strategies are under investigation for patients with similar phenotypes, with the hope of better fulfilling their needs. BT200 (rondoraptivon pegol) is a pegylated aptamer inhibiting VWF/GPIb α interaction
that increases VWF/FVIII levels and, in thrombocytopenic patients, also rises platelet counts. KB- V13A12 is a bispecific nanobody simultaneously binding albumin and VWF, which corrects haemostasis in a VWD-type 1 mouse model. Emicizumab, has been efficiently used in VWD-type 3 patients and mice, but has no beneficial effects in a VWD-type 2A mouse model. Synthetic platelet nanoparticles that collaborate withendogenous platelets, have been successfully tested in VWD- type 3 and -2B mouse models.

林炫聿 醫師

現職
彰化基督教醫院內科部血液腫瘤科主治醫師

學歷、經歷
私立中山醫學院醫學系畢業
彰化基督教醫院內科部住院醫師
彰化基督教醫院內科部血液腫瘤科主治醫師

專長
血癌、淋巴瘤、貧血、不明原因的出血

Characterization of hereditary factor XI deficiency in Taiwanese patients: identification of three novel and two common mutations. Lin HY, Lin CY, Hung MH, Kuo SF, Lin JS, Shen MC.Int J Hematol. 2020 Aug;112(2):169-175.

Effects of Prevalent and Incident Chronic Kidney Disease on Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation. Lin HY, Kor CT, Hsieh YP, Chiu PF.J Clin Med. 2019 Aug 7;8(8):1184.

Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: Post-transplant outcomes of Taiwan Blood and Marrow Transplantation Registry.Huang TC, Huang SY, Yao M, Lin CY, Hwang WL, Gau JP, Tan TD, Wang PN, Liu YC, Lin SC, Kao RH, Pei SN, Yu MS, Lin HY, Su YC, Chen CC, Li SS, Wu YY.J Formos Med Assoc. 2019 Jan;118(1 Pt 3):471-480.

Pharmacokinetic study of bortezomib administered intravenously in Taiwanese patients with multiple myeloma.Huang SY, Chang CS, Liu TC, Wang PN, Yeh SP, Ho CL, Kuo MC, Lin HY, de Jong J, Chen JY, Yang YW.Hematol Oncol. 2018 Feb;36(1):238-244.

A noninterventional observational registry of patients with multiple myeloma treated with lenalidomide in Taiwan. Huang SY, Yu YB, Yeh SP, Chen TY, Kao WY, Chen CC, Wang MC, Lin HY, Lin SF, Lin TH, Hua Y, Puccio-Pick M, DeMarco D, Jacques C, Dunn P.J Formos Med Assoc. 2017 Sep;116(9):705-710.

Eltrombopag enhances platelet adhesion by upregulating the expression of glycoprotein VI in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura.Chiou TJ, Chang YF, Wang MC, Kao CW, Lin HY, Chen TY, Hsueh EJ, Lan YJ, Sung YC, Lin SF, Bai LY, Chen CG.Transl Res. 2015 Dec;166(6):750-761.e4.

Pure red cell aplasia caused by pegylated interferon-α-2a plus ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. Chang CS, Yan SL, Lin HY, Yu FL, Tsai CY.World J Gastroenterol. 2011 Apr 28;17(16):2155-8.

Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen in the treatment of breakthrough pain in cancer patients. Ho ML, Chung CY, Wang CC, Lin HY, Hsu NC, Chang CS.Saudi Med J. 2010 Dec;31(12):1315-9.

Superwarfarin intoxication: hematuria is a major clinical manifestation. Wu YF, Chang CS, Chung CY, Lin HY, Wang CC, Shen MC.Int J Hematol. 2009 Sep;90(2):170-173.

Hyperhomocysteinemia, deep vein thrombosis and vitamin B12 deficiency in a metformin-treated diabetic patient.Lin HY, Chung CY, Chang CS, Wang ML, Lin JS, Shen MC.J Formos Med Assoc. 2007 Sep;106(9):774-8.

Expression of CD80 and CD86 costimulatory molecules are potential markers for better survival in nasopharyngeal carcinoma. Chang CS, Chang JH, Hsu NC, Lin HY, Chung CY.BMC Cancer. 2007 May 24;7:88.

Post-ISTH 2023: thrombotic thrombocytopenic purpura

林炫聿 醫師
彰化基督教醫院

Thrombotic thrombocytopenia purpura (TTP) is a rare, life-threatening disease, which is characterized by severe deficiency of the von Willebrand cleaving protease, ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13), leading to formation of platelet-rich thrombi in the microvasculature. Prompt diagnosis with initiation of appropriate therapy, particularly plasma exchange, may be life-saving. Diagnosis of TTP is challenging, due to varying clinical manifestations as well as the accessibility to ADAMTS13 testing. An ADAMTS13 activity level of less than 10% supports the diagnosis of TTP in appropriate clinical contexts. This talk would summarize new data on TTP released in ISTH 2023.

周聖傑 醫師

現職
台大醫院內科部血液科主治醫師

學、經歷
慈濟大學醫學系醫學士
台大醫院內科部住院醫師
台大醫院內科部血液科總醫師

專長
血液疾病
血液凝固學
出血性疾病
靜脈血栓症

Post-ISTH 2023: Cancer associated thrombosis and thrombophilia

周聖傑 醫師
Sheng-chieh Chou MD.
Hemophilia center, National Taiwan University Hospital

Abstract

1. Thrombophilia: to test or not to test?
There is one debate about thrombophilia testing this year in ISTH:
The value of thrombophilia testing might include: finding the etiology of their thrombosis, influencing the early anticoagulant management of AT deficient patients, establishing overall recurrence risk, planning for secondary prevention or even tailoring primary prevention.
The reasons against thrombophilia testing include: inappropriate interpretation of results, raising unnecessary worries, non-standardized tests, false positivity, and the fact that nearly 50% of thrombophilia cannot be found by available tests.

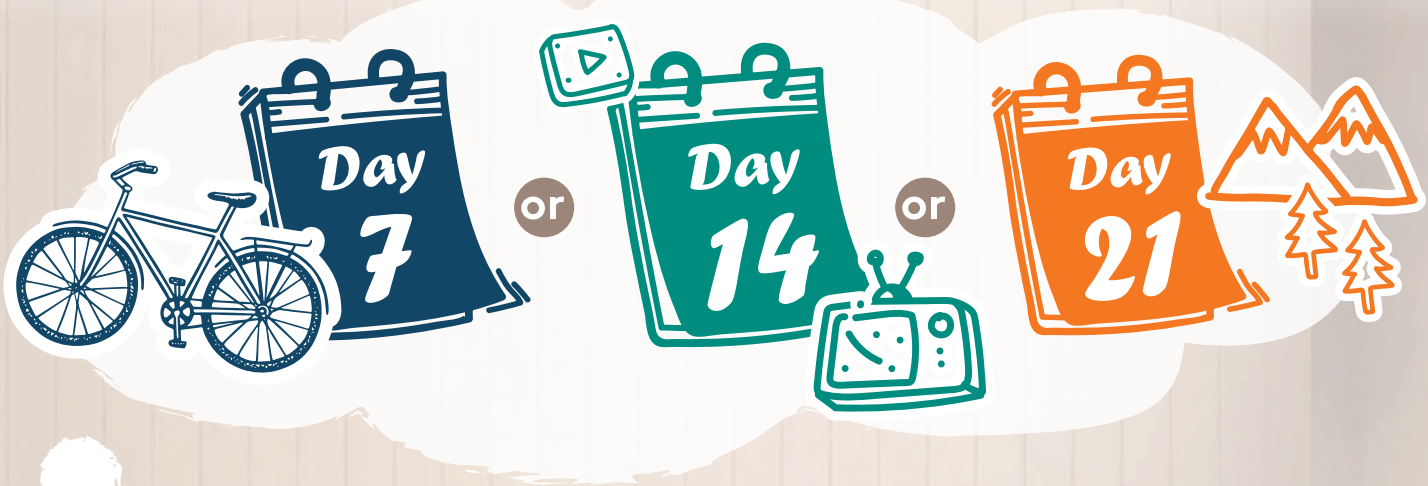
2. Bleeding risk of anticoagulation in patients with brain tumors:
There were three consecutive abstracts addressing this issue. Two of them are meta-analysis using mostly retrospective studies. Both concluded that DOAC seems to have fewer bleeds than LMWH among patients with primary brain tumor, while the bleeding risk are equally high using either DOAC or LMWH among patients with metastatic brain tumor. The third abstract is a large cohort study with 745 patients with brain tumor, by which they did not find significant difference of bleeding risk between DOAC and LMWH in overall or subgroups.

In short, it seems that using DOAC on patients with brain tumor will not cause more bleeding, however, patients with brain tumor will have high bleeding risk nevertheless.

3. Minor drug-drug interactions (DDI) of DOAC might not be important in cancer patients:
A study reported in ISTH using Canadian health database that try to analysis the bleeding or VTE recurrence risk of DOAC using cancer patients with DDI. According to Lexicomp®, DOAC related DDI are categorized as A, B, C, D, and X. Class A or B are negligible DDI, class C or D are more significant DDI, while class X is absolute contraindicated. They found 111 with DDI among 267 patients, and all are class C or D. However, neither VTE recurrence nor bleeding is significantly different between DDI and non-DDI groups. It indicates DDI could be clinically irrelevant except those are absolute contraindicated.

IDELVION®

Coagulation Factor IX (Recombinant), Albumin Fusion Protein



12 歲以上

每 7 天或每 10、14、21 天一次常規預防

單次注射維持 FIX 活性 5% 以上達 11-12.5 天*

未滿 12 歲

每 7 天或每 10、14 天一次常規預防

單次注射維持 FIX 活性 5% 以上達 7-9 天*

*單次注射50 IU/kg

Reference: Idelvion TFDA核准仿單
TWN-IDL-0014

CSL Behring
Biotherapies for Life™

傑特貝林有限公司
(02)2757-6970
台北市信義區基隆路一段333號16樓1612室

愛必凝基因工程第九凝血因子注射劑 Idelvion 簡易仿單　北市衛食藥字第1123000764號

適應症：適用於預防及治療 B 型血友病患者 (先天性第九凝血因子缺乏症) 之出血，包括接受外科手術時出血的控制與預防。
治療監測：當使用含高嶺土 (Kaolin) 之 aPTT 試劑或 Actin FS aPTT 試劑的單步驟凝血分析法測量時，將可能造成活性濃度被低估。
預防治療建議起始劑量：12 歲以上：每次 35-50 IU/kg，每週 1 次；穩定控制者可能可更換至每 10 或 14 天一次，每次 50-75 IU/kg。每 14 天一次經 6 個月穩定者可能更換至每 21 天一次，每次 100 IU/kg。 未滿 12 歲：每週一次 35 至 50 IU/kg。經 6 個月穩定者可能可更換至每 10 或 14 天一次，每次 75 IU/kg。
禁忌症：對有效成分、倉鼠蛋白質或賦形劑 (檸檬酸三鈉、聚山梨醇酯 80、甘露醇、蔗糖、醋酸) 過敏者。
警語：應告知病人過敏反應的早期症狀，包括蕁麻疹 (hives)、全身性蕁麻疹 (urticarial)、胸悶、喘鳴、低血壓和過敏性反應 (anaphylaxis)，若出現過敏症狀，建議病人應立即中止使用本藥品，並與其醫師聯繫。所有接受第九凝血因子藥品治療的病人應讓病患監測，以適當的臨床觀察和實驗室檢測是否形成抑制劑。患有肝臟疾病患者、手術後患者、新生嬰兒，或是有血栓或溶漫性血管內凝血 (DIC) 風險的患者使用本藥品時，應採取適當的生物檢驗，進行血栓及消耗性凝血病變早期徵象的臨床監視。如果需要放置中心靜脈導管裝置 (CVAD)，應考量 CVAD 相關併發症，包括局部感染、菌血症及導管部位血栓。如果使用最高劑量 (15 毫升 = 6000 IU)，本藥品每劑含鈉最多 25.8 毫克 (1.13 mmol)(體重 70 公斤)。對於控制鈉飲食的患者應列入考量。常見不良反應 (≥1%) 包括注射部位反應、頭痛。

衛部菌疫輸字第001059、001060、001061號　本資訊僅供醫護人員參考 處方前請參照仿單

AFSTYLA®
Antihemophilic Factor
(Recombinant), Single Chain

穩定單鏈結構
較高的VWF親合力

北市衛藥廣字第 111110087 號

安友凝基因工程第八凝血因子凍晶注射劑 Afstyla簡易仿單

適應症：罹患 A 型血友病（先天性第八凝血因子缺乏症）病患的出血治療和預防法。

治療監測：呈色分析法的結果最能精確反映Afstyla的臨床止血效能。單步驟凝固測定法的結果會低估約48%的第八凝血因子活性濃度。若使用單步驟凝固測定法，必須將該結果乘以轉換係數2，以確定病人第八凝血因子的活性濃度。

預防治療建議起始劑量：12歲以上：每次**30-50 IU/kg**，每週**2**至**3**次
未滿**12**歲：每次**30-50 IU/kg**，每週**2**至**3**次 (兒童藥物清除率較高，可能需要更頻繁給藥或更高給藥劑量。)

禁忌症：對Afstyla活性物質、已知對倉鼠蛋白質或賦形劑L-組胺酸、聚山梨酯80、氯化鈣二水合物、氯化鈉、麻醉過敏者

警語：潛在知病人過敏反應的早期症狀，包括蕁麻疹 (hives)、全身性蕁麻疹 (urticaria)、胸悶、喘鳴、低血壓和過敏性反 (anaphylaxis)。若出現過敏症狀，建議病人應立即中止使用本藥品，並與其醫師聯繫。所有接受第八凝血因子藥品治療的病人應該慎接受監測，以調查的臨床觀察和實驗室檢測是否形成抑制劑。本藥回溶後，含鈉量每毫升7 毫克（0.3 毫莫耳）。常見不良反應(>1%)包括過敏、頭暈、感覺異常、皮疹、發燒。

衛部菌疫輸字第001102、001103、001104號

本資訊僅供醫護人員參考　處方前請參照仿單

CSL Behring
Biotherapies for Life™

傑特貝林有限公司
台北市信義區基隆路一段333號16樓1612室　(02)2757-6970

Reference: Afstyla TFDA核准仿單
TWN-AFS-0004

發 行 所 / 台灣血栓暨止血學會
電　　話 / 02-33653788
網　　址 / www.tsth.org.tw
信　　箱 / tsth.tw@gmail.com

【適應症】Hemlibra 適用於帶有或未帶有第八凝血因子抗體的 A 型血友病 (先天性第八凝血因子缺乏) 病人之出血事件常規性預防。**劑量及用法** 應在有血友病及/或出血性疾病治療經驗之醫師的監督下開始進行治療。劑量：應於開始使用 Hemlibra 治療的前一天停止使用繞道治療劑 (如 aPCC 與 rFVIIa) 治療 (包括常規性預防治療)。建議劑量為於最初 4 週每週一次投予 3 mg/kg (負荷劑量)，之後改為每週一次 1.5 mg/kg、每 2 週一次 3 mg/kg 或每 4 週一次 6 mg/kg 的維持劑量，且所有劑量皆應皮下注射給藥。用法：Hemlibra 僅供皮下注射使用，且應採用適當的無菌技術投藥。僅限注射於建議的注射部位：腹部、上臂外側及大腿。將 Hemlibra 皮下注射劑注射於上臂外側時，應由照顧者或健康照護專業人員來進行。輪換注射部位可能有助於預防或減輕注射部位反應。Hemlibra 皮下注射劑不可注入皮膚有發紅、瘀傷、觸痛或硬化等現象的區域，或是有痣或疤痕的區域。**【禁忌】**對活性成分或 Hemlibra 賦形劑過敏。**【警語及注意事項】**可追溯性 (traceability)：為了提高生物醫藥產品的可追溯性，應清楚記錄所投予產品的名稱和批號。與 Hemlibra 及活化凝血酶原複合濃縮物 (aPCC) 相關的血栓性微血管病變 (TMA)：對接受 Hemlibra 預防性治療的病人投予 aPCC 時，應監視是否發生 TMA。如果出現與 TMA 相符合的臨床症狀及/或實驗室檢驗發現，醫師應立即停用aPCC，中斷 Hemlibra 的治療，並視臨床需要進行處置。與 Hemlibra 及活化凝血酶原複合濃縮物相關的血栓栓塞：對接受 Hemlibra 預防性治療的病人投予 aPCC 時，應監視是否發生血栓栓塞。如果出現與血栓事件相符合的臨床症狀、造影檢查結果及/或實驗室檢驗發現，醫師應立即停用 aPCC，中斷 Hemlibra 的治療，並視臨床需要進行處置。接受 Hemlibra 預防性治療之病人的繞道治療劑使用指引：應於開始使用 Hemlibra 治療的前一天停止使用繞道治療劑。如果在進行 Hemlibra 預防性治療期間須使用繞道治療劑，醫師應向所有病人及/或照顧者說明準備使用之繞道治療劑的確切劑量與用藥時程。Hemlibra 會提高病人的凝血能力。因此，所需要的繞道治療劑劑量可能要低於未合併進行 Hemlibra 預防性治療之情況下所使用的劑量。使用繞道治療劑治療的劑量與療程須視出血的位置與程度及病人的臨床狀況而定。除非沒有其他的治療選擇/替代藥物，否則應避免使用 aPCC。Emicizumab 對凝血試驗的影響：Emicizumab 會取代活化態第八凝血因子 (FVIIIa) 的 tenase 輔因子活性。以內源性凝血 (包括活化凝血時間 [ACT]、活化部份凝血活酶時間 [如 aPTT]) 為基礎的凝血實驗室試驗可檢測總凝血時間，包括透過凝血酶 (thrombin) 將 FVIII 活化成 FVIIIa 所需要的時間。使用 emicizumab 時，這類以內源途徑為基礎的試驗就不須經過凝血酶的活化，因此會測得過度縮短的凝血時間。**【不良反應】**在安全性概況摘要：最嚴重的藥物不良反應 (ADRs) 為血栓性微血管病變 (TMA) 與血栓事件，包括海綿竇血栓 (CST) 與表淺性靜脈血栓合 併皮膚壞死。使用至少 1 劑 Hemlibra之病人發生最常見且有 ≥10% 通報的 ADRs 為：注射部位反應、頭痛與關節痛。

兒科族群目前尚無任何用於< 1 歲之幼童的資料。

參考仿單：HEMLIBRA SmPC 202203+Taiwan format 藥商仿單版次: 6.0　使用前詳閱說明書，警語及注意事項

北市衛藥廣字第112050225號

血甯博®皮下注射劑150毫克/毫升
HEMLIBRA® SC Injection 150 mg/mL
包裝：150 mg/1.0 mL、105 mg/0.7 mL、60 mg/0.4 mL
衛部菌疫輸字第001087號

血甯博®皮下注射劑30毫克/毫升
HEMLIBRA® SC Injection 30 mg/mL
包裝：30 mg/1 mL
衛部菌疫輸字第001086號

Innovation all for the patients
台灣中外製藥股份有限公司
電話：(02)2715-2000
10548 台北市松山區敦化北路 260 號 3 樓
傳真：(02)2715-2100

2023HEM015-R1-A