

الدليل التوجيهي للتعامل مع مرض الهيموفيليا الصادر عن الاتحاد العالمي للهيموفيليا

الطبعة الثالثة

نُشرت من قبل الاتحاد العالمي للهيموفيليا (WFH) 2020. حقوق الطبع محفوظة للاتحاد العالمي للهيموفيليا. 2020. جون وايلي وأولاده ليميتد.

طريقة اقتباس هذه المطبوعة:

Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020; 26(Suppl 6): 1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>

وللحصول على إذن لإعادة طبع، أو إعادة توزيع، أو ترجمة هذه المطبوعة، يُرجى الاتصال بقسم التثقيف والأبحاث على العنوان التالي.

بالنسبة إلى الأسئلة بشأن دليل العلاج، يُرجى الاتصال بنا على: TreatmentGuidelines@wfh.org.

تجدد الإشارة إلى أن هذه المواد مُعدّة للتزويد بمعلومات عامة ليس إلا. لا يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا (WFH) بأي منتجات معالجة محددة أو مصنّعين معيّنين. ولا تعني أي إشارة إلى اسم أي منتج ما أنها توصية من الاتحاد. ليس الاتحاد وكالة تنظيمية وليس باستطاعه إعداد توصيات خاصة بسلامة تصنيع منتجات دموية مُحدّدة. وبالنسبة للتوصيات بشأن منتج محدّد، يقع على عاتق السلطة التنظيمية في الدول أن تصدر هذه الأحكام على أساس التشريعات المحليّة، وسياسات الصحة الوطنيّة، والممارسات السريريّة الفضلى.

يتقدّم الاتحاد العالمي للهيموفيليا (WFH) بالشكر إلى هديل صالح، ومحمد الشهراني، وتهاني العلي، وأحمد تاراوا، وعدلي صبور، ونوال الطيّب على مراجعتهم هذه المطبوعة.

World Federation of Hemophilia

1425, boul. René-Lévesque O., bureau 1200

Montréal, Québec

H3G 1T7 Canada

هاتف: 875-7944 (514)

فاكس: 875-8916 (514)

البريد الإلكتروني: wfh@wfh.org

www.wfh.org

مقال مُكَمَّل

الدليل التوجيهي للتعامل مع مرض الهيموفيليا الصادر عن الاتحاد العالمي للهيموفيليا، الطبعة الثالثة

ألوك سريفاستافا (1) – إيلينا سانتاغوستينو (2) – أليسون دوغال (3) – ستيف كتشين (4) – ميغان ساذيرلاند (5) – ستيفين و. بايب (6) – مانويل كاركاو (7) – جوني مالانغو (8) – مارغريت ف. راغني (9) – جيرزي وينديغا (10) – أدولفو ليناس (11) – نيكولاس ج. غودار (12) – ريشا موهان (13) – براديب م. بونوز (14) – براين م. فالدمان (15) – ساندر زيلمان لويس (16) – ه. ماريكي فان دن برغ (17) – غلان ف. بيرس (18) – بالنيابة عن المؤلفين المشاركين وخبراء الدليل التوجيهي للتعامل مع مرض الهيموفيليا الصادر عن الاتحاد العالمي للهيموفيليا*.

(1) قسم أمراض الدم، كلية طب كريستيان، فيلور، الهند

(2) مركز A. Bianchi Bonomi للبحوث والهيموفيليا، IRCC Cà Granda Foundation، مستشفى Policlinico Maggiore، ميلانو، إيطاليا، وسوبي، بازل، سويسرا

(3) قسم طب الأسنان للرعاية الخاصة للأطفال وصحة الأسنان العامة، كلية علوم الأسنان، كلية Trinity - دابلن، المستشفى الجامعي لطب الأسنان في دبلن، دبلن، إيرلندا

(4) قسم التخثير، مركز شيفيلد للهيموفيليا والتخثر، أمانة هيئة الخدمات الصحية الوطنية للمستشفيات الجامعية في شيفيلد، شيفيلد، المملكة المتحدة.

(5) أمانة هيئة الخدمات الصحية الوطنية للمستشفيات الجامعية في مانشستر، مانشستر، المملكة المتحدة

(6) أقسام الأمراض وطب الأطفال، جامعة ميشيفان، آن آربر، ميشيفان، الولايات المتحدة الأمريكية

(7) قسم طب الأطفال، جامعة تورونتو، قسم أمراض الدم/أمراض الأورام، مستشفى الأطفال المرضى، تورونتو، أونتاريو، كندا

(8) قسم أمراض الدم والطب الجزيئي، جامعة ويتواتسراند، قسم مختبر الصحة الوطني، جوهانسبرغ، جنوب أفريقيا

(9) قسم أمراض الدم/الأورام، قسم الطب، المركز الطبي لجامعة بيتسبورغ، بيتسبورغ، بانسيلفانيا، الولايات المتحدة الأمريكية

(10) قسم الطب الداخلي والاضطرابات الإرقائية، مختبر أمراض الأيض والإرقاء، معهد طب الحقن وأمراض الدم، وارسو، بولندا

(11) مؤسسة سانتا في وجامعة لوس أنديس، بوغوتا، كولومبيا

(12) قسم جراحة العظام والكسور، المستشفى الملكي المجاني، لندن، المملكة المتحدة

(13) مجتمع تمكين الأذهان للبحوث والتطوير، نيو دلهي، الهند

(14) قسم طب جراحة العظام، كلية طب كريستيان، فيلور، الهند

(15) فرع أمراض الروماتيزم، قسم طب الأطفال، جامعة تورونتو، مستشفى الأطفال المرضى، تورونتو، أونتاريو، كندا

(16) الشركة الاستشارية EBQ Consulting LLC، نورث بروك، إيلينو، الولايات المتحدة الأمريكية

(17) مؤسسة الأبحاث في الهيموفيليا PedNet، بارن، هولندا

(18) الاتحاد العالمي للهيموفيليا، مونتريال

العنوان: الاتحاد العالمي للهيموفيليا،

1425, boul. René-Lévesque Ouest, Suite 1200, Montreal, QC, H3G 1T7, Canada

البريد الإلكتروني: TreatmentGuidelines@WFH.org

* عبد العزيز الشريف (عمان، الأردن)، مانويل أ. براسلغ (بمبيل، هولندا)، ليزا باغليه (لندن، المملكة المتحدة)، إيريك بارتوتوب (مركز مالمو للتخثر والإرقاء، جامعة لوند، مالمو، السويد)، غرايغ بلايمي (عيادة اضطرابات النزف لدى البالغين، مركز علوم الصحة في وينبيغ، مانيتوبا، كندا)، مارك بروكر (الاتحاد العالمي للهيموفيليا سابقاً، مونتريال، كيبك، كندا)، فرانسيسكو دي بولا كاريتا (قسم الصيدلة والتغذية، الجامعة الفيدرالية *Espirito Santo Alegre*، سيريتو سانتو، البرازيل)، كيم تشو (كوالا لومبور، ماليزيا)، دونا كوفين (الاتحاد العالمي للهيموفيليا، مونتريال، كيبك، كندا)، كارلوس د. دي برازي (معهد التحقيقات في أمراض الدم ومعهد الطب الاختياري، CONICET - أكاديمية الطب الوطنية، بوينس آيرس، الأرجنتين)، بيت دي كلاين (عيادة كريفيلدكليفينك، المركز الطبي لجامعة أوتريخت، أوتريخت، هولندا)، جيرارد دولان (أمانة هيئة الخدمات الصحية الوطنية في مستشفيات *Guy's and St Thomas' Hospitals*، لندن، المملكة المتحدة)، فينسنت دوميز (مركز الامتياز حول الشراكة مع المرضى والرأي العام، جامعة مونتريال، مونتريال، كيبك، كندا)، غايتان دوبور (ليون، فرنسا)، كارمن إسكوريولا إيتينغرهاوزين (مركز رابن ماين للهيموفيليا، فرانكفورت - مورفيلدين، ألمانيا)، ميلاني م. غولوب (شركة *EBQ Consulting LLC*، أولامبيا، واشنطن، الولايات المتحدة الأمريكية)، إيمنا غويدر (جامعة تونس المنار، مستشفى عزيزة عثمانة، تونس العاصمة، تونس)، لوسي ت. هنري (أوتاوا، أونتاريو، كندا)، ديبى هام (الاتحاد العالمي للهيموفيليا، مونتريال، كيبك، كندا)، ماثيو جاكسون (مركز الامتياز حول الشراكة مع المرضى والرأي العام، جامعة مونتريال، مونتريال، كيبك، كندا)، رادوسلو كازماريك (قسم طب الأطفال، كلية الطب في جامعة إنديانا، إنديانابوليس، الولايات المتحدة الأمريكية)، كايت خاير (مستشفى *Great Ormond Street* للأطفال، لندن، المملكة المتحدة)، باربرا أ. كونكلية (*Bloodworks Northwest* وفرع أمراض الدم، جامعة واشنطن، سياتل، واشنطن، الولايات المتحدة الأمريكية)، رولف ك. ر. ليونغ (قسم العلوم السريرية - طب الأطفال، جامعة لوند، لوند، السويد)، سيلمارا أ. دي ليما مونتالفاو (*INCT do Sangue Hemocentro*، جامعة كامبيناس، كامبيناس، ساو باولو، البرازيل)، أوغوستاس نينديزنسكاس (أريوغالا، ليتوانيا)، صونيا أو هارا (*HCD Economics*، تشيستير، المملكة المتحدة)، مارغريت ك. أوزيلو (*INCT do Sangue Hemocentro*، جامعة كامبيناس، كامبيناس، ساو باولو، البرازيل)، جيان لويجي باستا (*Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia*، بافيا، إيطاليا)، دايفيد إنريكي بريزا هيرنانديز (مكسيكو، المكسيك)، برادلي راينر (كايب تاون، جنوب أفريقيا)، فيونا روبينسون (الاتحاد العالمي للهيموفيليا، مونتريال، كيبك، كندا)، ر. سانيانارايانان (شينا، الهند)، طوماس ج. شوفيلد (*EBQ Consulting LLC*، سانتا مونيكا، كاليفورنيا، الولايات المتحدة الأمريكية)، أندرو سالفاجي (مالبورن، أستراليا)، شريماتي شيتي (*ICMR - المعهد الوطني لأمراض الدم والمناعة، مستشفى KEM، مومباي، الهند*)، مورا سوستاك (*Consulting LLC EBQ*، فيلادلفيا، الولايات المتحدة الأمريكية)، أليسون سترين (جامعة موناش، مالبورن، أستراليا)، إيكوات سوانتاروج (بانكوك، تايلند)، كلود تايو تاني (قسم أمراض الدم، جامعة ياوندي 1 ومستشفى ياوندي الجامعي، ياوندي، الكامرون)، بيار تولون (جامعة الكوت دا زور ومستشفى باستور - مركز المستشفى الجامعي في نيس، نيس، فرنسا).

الملخص

تمّ إعداد التوصيات الواردة في هذه الطبعة كلّها من خلال منهجية قائمة على الاجماع ومطلّعة على الأدلّة يُشارك فيها خبراء رعاية صحّيّة متعدّدو الاختصاصات ومرضى هيموفيليا مطّلعون جيّدًا على جوانب المرض كافة. يجب أن يكون هذا الدليل التوجيهي مفيدًا جدًّا لمرضى الهيموفيليا بالإضافة إلى منظمّات المناصرة، وإن كانت موجّهًا بشكل أساسي إلى متخصّصين في الرعاية الصحيّة متعدّدي الاختصاصات.

الكلمات - المفتاح

اضطرابات النزف، الهيموفيليا، الدليل التوجيهي للتعامل مع الهيموفيليا، منتجات الإرقاء الجديدة، النتائج، العلاج

اعتمدت جمعية آسيا والمحيط الهادئ للتخثر والارقاء والاتحاد الأوروبي للهيموفيليا ومؤسسة الهيموفيليا الوطنية (الولايات المتحدة الأميركية) الطبعة الثالثة للدليل التوجيهي للتعامل مع مرض الهيموفيليا الصادر عن الاتحاد العالمي للهيموفيليا.

تصدر هذه الطبعة الجديدة للدليل التوجيهي للتعامل مع الهيموفيليا عن الاتحاد العالمي للهيموفيليا في لحظة حاسمة من تقدّم التشخيص والعلاج لهذه الحالة. منذ نشر الطبعة الثانية للدليل في العام 2102، حققت أوجه عدّة من التعامل مع الهيموفيليا إنجازات ملحوظة، منها التقييم الوراثي، بالإضافة إلى العلاج بواسطة منتجات علاجية ابتكارية عديدة، بما في ذلك منتجات العامل الثامن (FVIII) والعامل التاسع (FIX) ذات نصف العمر الممدّد، وجسم مضاد ثنائي الخصوصية، وأدوية لإعادة توازن الارقاء قيد الإعداد سريريًّا، ممّا يسمح بإرقاء أكثر فاعليّة مقارنةً مع الماضي. الرقابة المخبريّة للعلاجات مُحدّدة بشكل أفضل والعلاج الوقائي مقبول على أنّه الطريقة الوحيدة لتبديل التاريخ الطبيعى للنزف. ثمة علاجات للمرضى فاعلة إلى حدّ كبير بواسطة المثبّطات. وتتمّ المطالبة بتقييم النتائج بواسطة أدوات عيادية متريّة على نطاق واسع واعتمادها. هذه التقدّمات معروضة كلّها في هذه الطبعة الثالثة من الدليل التوجيهي للتعامل مع مرض الهيموفيليا، الصادر عن الاتحاد العالمي للهيموفيليا، مع تركيز فصول جديدة إلى بعض هذه المواضيع وإضافة فصل جديد حول مبادئ الرعاية التي تهدف إلى تأمين إطار لتطوير نظام رعاية صحّيّة شاملة للهيموفيليا، بما في ذلك مناصرة مرضى الهيموفيليا وتمكينهم.

إخلاء المسؤولية عن الدليل التوجيهي الصادر عن الاتحاد العالمي للهيموفيليا

الدمج المُحدّدة مُسبقًا للدليل التوجيهي، وقد اعتبر الاتحاد العالمي للهيموفيليا المحتوى العلمي هذا أفضل دليل متوفّرًا للحصول على معلومات سريريّة عامة عند إعداد الدليل التوجيهي، غير أن هذه الأدلّة تبقى ذات نوعيّة متفاوتة وذات صرامة منهجية متباينة.

يتنازل كل من الاتحاد العالمي للهيموفيليا، ومسؤوليه، ولجانه، أعضائه، وموظّفيه، ومؤلفي الدليل التوجيهي ومراجعيه («أطراف الاتحاد العالمي للهيموفيليا») عن أي مسؤولية عن الدقة أو الشموليّة، كما يتنازل عن الضمانات الضمنيّة أو الصريحة. وتتنازل الأطراف في الاتحاد العالمي للهيموفيليا عن أي مسؤولية عن أي ضرر كان (بما في ذلك، على سبيل المثال لا الحصر، سواءً كان ضررًا مباشرًا، أو غير مباشر، أو عرضيًا، أو عقابيًا، أو تبعيًا) ناتج عن الاستخدام، أو العجز عن الاستخدام، أو نتائج استخدام دليل توجيهي أو أي مرجع يتمّ استخدامه في دليل توجيهي، أو المواد، أو المعلومات، أو الإجراءات الواردة في دليل توجيهي، على أساس أي نظريّة قانونيّة أيًا كانت وفي حال توفّر النصائح حول احتمال التعرّض لمثل هذه الأضرار.

لا يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بأي منتجات معالجة أو مصنعين معينين؛ ولا تعني أي إشارة إلى اسم أي منتج ما أنّها توصية من الاتحاد. لا يتدخّل الاتحاد العالمي للهيموفيليا في الممارسة الطبيّة ولا يوصي بمعالجة خاصة لأفراد معيّنين مطلقًا. يهدف الدليل التوجيهي هذا إلى إعطاء معلومات عامة ليس إلا ويعتمد على الأبحاث على مستوى الناس بشكل عام، لا على الرعاية أو العلاج لأي فرد مُحدّد. ولا يحل مكان الرعاية الطبيّة المتخصصة والاستشارة الطبيّة و/أو معلومات المنتج المرفق به، إنّما يجب استخدامه من أجل التثقيف والتوعية وإغناء عمليّة صنع القرارات المشتركة بين المرضى، ومقدّمي الرعاية، ومؤمّني خدمات الرعاية الصحيّة.

إلى ذلك، قد لا يكون الدليل التوجيهي كاملاً أو دقيقًا نظرًا إلى احتمال نشر دراسات بحثيّة جديدة أو اعتماد علاجات، أو تجهيزات، أو تعليمات بعد انقضاء المهلة الزمنيّة اللازمة لإدراجها في الدليل التوجيهي هذا. من خلال استعراض شامل ومنهجي للأدبيات، يحتوي الدليل التوجيهي للممارسات السريريّة المطلّعة على الأدلّة والصادرة عن الاتحاد العالمي للهيموفيليا على بيانات من أدبيات استعراض النظراء المتوفّرة. صحيح أن هذه الأدبيات قد امتثلت لمعايير

المحتويات

17.....	إدارة الالتهابات المنقولة عبر الدم.....	9.....	المقدمة.....
18.....	1.12 المبدأ 12: تقييم النتائج.....	11.....	الفصل 1: مبادئ الرعاية.....
18.....	المراجع.....	11.....	المبدأ الأول: التنسيق الوطني وتأمين رعاية الهيموفيليا.....
20.....	الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا.....	12.....	رعاية الهيموفيليا الشاملة.....
20.....	2.1 المقدمة.....	12.....	شبكة مراكز معالجة الهيموفيليا.....
02.....	الهيموفيليا من نوع A و B.....	12.....	سجل المرضى الوطني.....
20.....	التشخيص السريري.....	12.....	التوريد الوطني أو الاقليمي لعلاجات الهيموفيليا.....
21.....	مظاهر النزف.....	12.....	المبدأ 2: الوصول إلى تركيزات عامل تخثر آمنة، ومنتجات إرقائية أخرى، وعلاجات دوائية.....
21.....	تثقيف المريض/مقدم الرعاية.....	12.....	تركيزات عامل تخثر فاعلة وآمنة.....
21.....	2.2 الرعاية الشاملة.....	13.....	العلاجات الناشئة والأدوية المحتملة.....
21.....	المكونات الأساسية للرعاية الشاملة.....	14.....	المبدأ 3: الخدمات المخبرية والتشخيص الوراثي للهيموفيليا....
22.....	فريق الرعاية الشاملة.....	14.....	الاختبار والتشخيص المخبري.....
23.....	وظائف برنامج الرعاية الشاملة.....	14.....	التقييم الوراثي للهيموفيليا.....
24.....	2.3 اللياقة والنشاط البدني.....	14.....	المبدأ 4: التثقيف والتدريب على رعاية الهيموفيليا.....
25.....	2.4 الرعاية المساعدة.....	14.....	توظيف الأخصائيين الطبيين.....
26.....	2.5 المعالجة المنزلية.....	15.....	المبدأ 5: الأبحاث السريرية والوبائية.....
26.....	علاج استبدال عامل التخثر.....	15.....	المبدأ 6: رعاية حالات النزف الحادة والطارئة.....
27.....	علاجات التخثر الجديدة.....	15.....	المبدأ 7: رعاية الهيموفيليا المتعددة الاختصاصات.....
27.....	الإدارة الذاتية.....	15.....	تمكين المرضى والإدارة الذاتية.....
28.....	أدوات إدخال القسطرة الوريدية المركزية.....	16.....	الانتقال من رعاية الأطفال إلى رعاية البالغين.....
28.....	2.6 التعامل مع الألم.....	16.....	المبدأ 8: علاج الاستبدال العادي (العلاج الوقائي).....
29.....	الألم الناجم عن الوصول إلى الوريد.....	16.....	المبدأ 9: إدارة المرضى مع مثبطات.....
29.....	الألم الناجم عن نزف المفاصل أو العضلات.....	16.....	المبدأ 10: إدارة مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي.....
29.....	ألم ما بعد العمليات الجراحية.....	17.....	المبدأ 11: التعامل مع حالات خاصة وحالات اعتلال.....
29.....	الألم الناجم عن الاعتلال المفصلي المزمن المصاحب للهيموفيليا.....	17.....	حاملات الهيموفيليا.....
30.....	ألم في الأسنان.....	17.....	الجراحة والعمليات الشاملة الأخرى.....
30.....	2.7 رعاية الأسنان ومعالجتها.....	17.....	إدارة حالات الاعتلال.....
30.....	رعاية الفم.....	17.....	المسائل الطبية مع التقدم في السن.....

62.....	السلامة والجودة	31.....	عمليات الأسنان الجراحية والعمليات الشاملة
64.....	الفعالية	32.....	2.8 الانتقال من رعاية الأطفال إلى رعاية البالغين
64.....	5.3 ركازات عامل التخثر	33.....	المراجع
64.....	ركازات عامل التخثر الثامن		
65.....	ركازات العامل التاسع (FIX)		
66.....	منتجات ذات عمر نصف مديد		
68.....	5.4 عوامل التجاوز		
68.....	العامل السابع المغعل المؤتلف (rFVIIa)		
68.....	ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة (aPCC)		
69.....	5.5 منتجات البلازما الأخرى		
69.....	الراسب القري		
70.....	5.6 خيارات دوائية أخرى		
70.....	الديسموبريسين (DDAVP)		
71.....	حمض الترانزيكساميك		
72.....	حمض الإيسيلون أمينوكابروييك		
72.....	5.7 العلاجات المعوضة بغير العامل		
72.....	المبرر وآليات العمل		
73.....	العلاج البديل		
73.....	عوامل إعادة التوازن الإرقائي		
73.....	المراجع		
76.....	الفصل 6: العلاج الوقائي في الهيموفيليا		
76.....	6.1 المقدمة		
77.....	علاج استبدال العامل ذي نصف العمر القياسي		
77.....	علاج استبدال العامل ذي نصف العمر الممدد		
77.....	(Extended half- life)		
77.....	علاج استبدال غير العامل		
77.....	المفاهيم والتعريفات الأساسية في العلاج الوقائي بواسطة		
77.....	تركيزات عامل التخثر		
77.....	بدء العلاج الوقائي: التوقيت والمقارنة		
79.....	حدّة العلاج الوقائي		
79.....	6.2 منافع العلاج الوقائي		
79.....	العلاج الوقائي بواسطة تركيزات عامل التخثر		
		36.....	الفصل 3: التشخيص المخبري والمراقبة
		36.....	3.1 المقدمة
		36.....	3.2 الفحص المخبري للتخثر
		36.....	مبادئ التشخيص
		36.....	الجوانب الفنية
			مراقبة ما بعد تسريب العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع
		41.....	(FIX)
		46.....	الكادر المدرب
		46.....	3.3 استخدام التجهيزات والكواشف الصحيحة
		46.....	التجهيزات
		47.....	الكواشف
		47.....	3.4 ضمان الجودة
		47.....	مراقبة الجودة الداخلية (IQC)
		47.....	تقييم الجودة الخارجي (EQA)
		47.....	المراجع
		52.....	الفصل 4: التقييم الوراثي
		52.....	4.1 المقدمة
		53.....	4.2 استطبابات التقييم الوراثي
		54.....	4.3 استراتيجيات الفحص الوراثي للمستلقتين
		55.....	4.4 تقنيات التقييم الوراثي
		57.....	4.5 تصنيف المتغيرات ووصفها
		57.....	4.6 التقارير التفسيرية
		57.....	4.7 الاستراتيجيات في حال عدم كشف المتغيرة السببية
		58.....	4.8 ضمان الجودة
		59.....	المراجع
		62.....	الفصل 5: العوامل المرقتة
		62.....	5.1 المقدمة
		62.....	5.2 اختيار المنتج

128.....	9.9 المسائل الطبية والتقدم في السن.....	112.....	الجراحة والجراءات الباضعة.....
128.....	ارتفاع ضغط الدم.....	113.....	تبديل المنتجات.....
128.....	مرض الشريان التاجي.....	113.....	المراجع.....
130.....	المسائل النفسية والاجتماعية مع التقدم في السن.....		
130.....	المراجع.....		
	الفصل 10: مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي.....133		الفصل 9: معالجة مسائل علاجية مخصصة.....115
133.....	10.1 المقدمة.....	115.....	9.1 المقدمة.....
133.....	تثقيف المريض/مقدم الرعاية.....	115.....	9.2 الحملات.....
133.....	10.2 التهاب الغشاء الزليلي.....	115.....	وراثة الهيموفيليا.....
134.....	معالجة التهاب الغشاء الزليلي المزمن.....	116.....	مستويات العامل لدى الحملات.....
135.....	10.3 الاعتلال المفصلي النزفي.....	116.....	اختبار مستوى العامل لدى الحملات.....
136.....	معالجة الاعتلال المفصلي النزفي المزمن.....	116.....	أعراض النزف.....
137.....	10.4 النزف العضلي.....	116.....	المشورة الوراثية.....
137.....	علاج استبدال عامل التخثر.....	116.....	الدعم النفسي والاجتماعي.....
137.....	الإدارة والمراقبة السريريتان.....	117.....	الاختبار الوراثي.....
138.....	متلازمة الحيّز.....	117.....	التشخيص ما قبل الولادة.....
138.....	العلاج الطبيعي وإعادة التأهيل للنزف العضلي.....	117.....	الحمل والتخطيط لما قبل الحمل.....
138.....	نزيف العضلة القطنية.....	117.....	المخاض والولادة.....
138.....	10.5 الأورام الكاذبة.....	118.....	الرعاية ما بعد الولادة.....
139.....	10.6 الكسور.....	118.....	اختبار المولود الحديث الولادة.....
140.....	10.7 جراحة العظام في الهيموفيليا.....	118.....	معالجة الإجهاد.....
140.....	10.8 استبدال المفاصل.....	118.....	9.3 الختان.....
141.....	الإرقاء في الفترة المحيطة بالجراحة.....	119.....	9.4 التلقيحات.....
141.....	الاعتبارات الجراحية.....	120.....	9.5 العمليات الجراحية والعمليات الشاملة.....
141.....	العلاج الطبيعي ما بعد الجراحة.....	122.....	9.6 النشاط الجنسي.....
141.....	المضاعفات والاعتبارات الطويلة الأمد.....	122.....	9.7 المسائل النفسية والاجتماعية.....
	10.9 الآثار النفسية والاجتماعية للمضاعفات في الجهاز	123.....	9.8 الاعتلالات المشتركة.....
141.....	العضلي والعظمي.....	123.....	السرطان.....
142.....	المراجع.....	124.....	السكتة الدماغية.....
	الفصل 11: تقييم النتائج.....146	124.....	الرجفان الأذيني (Atrial fibrillation).....
146.....	11.1 المقدمة.....	125.....	الانصمام الخثاري الوريدي/التخثر.....
146.....	أهداف تقييم النتائج.....	126.....	المتلازمة الأيضية.....
		127.....	داء السكري.....
		127.....	المرض الكلوي.....
		127.....	ترقق العظام.....
		127.....	الداء المفصلي التنكسي.....

157..... المنهجية 12.2	146..... تقييم النتائج في الهيموفيليا 11.2
158..... تركيبة فرق الخبراء: البنى والمراجعة	146..... وتيرة النزف
158..... طريقة سير عمل فريق الخبراء والمراقبة	147..... تقييم الألم في الهيموفيليا
158..... التمويل	مجالات تقييم أثر النزف على الجهاز العضلي والعظمي وعلى الأجهزة الأخرى 147.....
158..... إنتاج الأدلة 12.3	148..... بنى الجسم ووظيفته 11.3
159..... معايير أهلية الدراسة	148..... التدابير الموصى بها لبنى الجسم ووظيفته في الهيموفيليا
159..... استخراج البيانات وإعداد جداول الأدلة	11.4 الأنشطة والمشاركة 150.....
160..... تحقيق الإجماع الرسمي من خلال تقنيات «دالفي» Delphi	150..... الأدوات الموصى بها لقياس الأنشطة والمشاركة
160..... العمليات والقواعد المسبقة	11.5 العوامل البيئية والشخصية 150.....
160..... مسوحات «دالفي» Delphi	150..... العوامل البيئية
161..... الانحرافات عن العملية	150..... العوامل الشخصية
161..... وضع اللمسات الأخيرة على التوصيات وإعداد المخطوطات 12.5	11.6 العوامل الاقتصادية 153.....
161..... المراجعة ووضع اللمسات الأخيرة	153..... التكاليف المباشرة
161..... حدود المنهجية 12.6	153..... التكاليف غير المباشرة
162..... الخطط المستقبلية للتحديث 12.7	11.7 جودة الحياة المرتبطة بالصحة 153.....
162..... الخلاصة 12.8	153..... الأدوات الأكثر استخدامًا لقياس جودة الحياة المرتبطة بالصحة
162..... المراجع	11.8 النتائج الصادرة عن المريض 154.....
163 شكر وتقدير	11.9 مجموعة أساسية من التدابير لاستخدامها في العيادة أو في سياق بحث 154.....
163..... مساهمات المؤلف	154..... مراجع 155.....
163..... أعضاء الفريق	
163..... آخرون	
166 المختصرات	الفصل 12: المنهجية 157.....
	12.1 الخلفية 157.....

الجدول

الجدول 1-1 دور مراكز معالجة الهيموفيليا ومراكز الرعاية الشاملة للهيموفيليا 13.....	الجدول 1-1 دور مراكز معالجة الهيموفيليا ومراكز الرعاية الشاملة للهيموفيليا 13.....
الجدول 1-2: علاقة شدة النزف بالنسبة لمستوى عامل التخثر 21.....	الجدول 2-2: أماكن النزف في مرض الهيموفيليا 22.....
الجدول 2-3: عدد المرات التقريبي للنزف في أماكن مختلفة 22.....	الجدول 2-3: عدد المرات التقريبي للنزف في أماكن مختلفة 22.....
الجدول 4-2: استراتيجيات إدارة الألم للمرضى المصابين بالهيموفيليا 29.....	الجدول 3-1: تفسير الاختبارات المسحية 39.....
الجدول 3-2: منشورات تحوي بيانات تتعلق باستخدام مقاييس العامل الثامن (FVIII) المختلفة بوجود العامل الثامن (FVIII) المعدل والمؤتلف 42.....	
الجدول 3-3: منشورات تحوي بيانات تتعلق باستخدام مقاييس العامل التاسع (FIX) المختلفة بوجود العامل لتاسع (FIX) المعدل والمؤتلف 42.....	

الجدول 4-8 المعالجة بعوامل التجاوز المتعاقبة بالتناوب بين العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) وركازة مركبات البروثرومبين المفعلة (aPCC).....	الجدول 1-6 العلاج الوقائي بالعامل التقليدي للهيموفيليا A و B المحدد وفق تاريخ إطلاق العلاج الوقائي (1).....
106.....	78.....
الجدول 5-8 معالجة النزوف الحادة لدى مرضى الناعور B مع مثبّطات.....	الجدول 2-6 العلاج الوقائي بالعامل التقليدي مع عامل تخثّر ذي نصف العمر القياسي المُحدّد وفق حدّته.....
112.....	78.....
الجدول 9-1 تعريف كفاية الإرقاء للعمليات الجراحية.....	الجدول 3-6 المتغيّرات التي تؤثر على مستويات العامل (تنطبق على عوامل التخثّر ذي نصف العمر القياسي أو الممدّد) لدى مرضى الهيموفيليا.....
120.....	81.....
الرسم 1-11: نموذج التصنيف الدولي لتأدية الوظائف، والعجز، والصحة مع أدوات تقييم النتيجة بحسب كل مجال.....	الجدول 4-6 المنافع المؤكّفة لتركيزات عامل التخثّر ذي نصف العمر الممدّد.....
148.....	82.....
الرسم 2-11: مؤشّر صحة المفاصل في الهيموفيليا 2.1 - موجز مجموع العلامات متوقّراً على.....	الجدول 5-6 الايجابيات والسلبيات لنظم العلاج الوقائي الواحد بالعامل ذي نصف العمر القياسي.....
149.....	83.....
الجدول 1-11 مؤشّر بيتيرسون الإشعاعي.....	الجدول 6-6 تكييف العلاج الوقائي بحسب حاجات المريض.....
150.....	85.....
الجدول 2-11: سلم التصوير بالرنين المغناطيسي لمجموعة الدراسة الدولية حول العلاج الوقائي (ISPG MRI) من أجل تقييم الاعتلال المفصلي النزفي.....	الجدول 7-6 العوامل التي تؤثر على النمط الظاهر للنزف وتساهم في تغيير النمط الظاهر في ما بين المرضى.....
151.....	86.....
الجدول 3-11 طريقة احتساب المؤشّر بواسطة برنامج رصد الاعتلال المفصلي النزفي المبكر بواسطة الموجات فوق الصوتية (HEAD-US).....	الجدول 1-7 التعريفات للاستجابة للعلاج.....
152.....	92.....
الجدول 4-11: قائمة أنشطة الهيموفيليا 2005.....	الجدول 2-7 النماذج العملية: ذروة مستوى عامل البلازما ومدة إعطائه.....
152.....	98.....
الجدول 5-11 قائمة أنشطة الهيموفيليا للأطفال (PedHAL) الطبعة 11.....	الجدول 1-8 استطبابات فحص المثبّطات.....
152.....	102.....
الجدول 6-11: مؤشّر الاستقلال الوظيفي في الهيموفيليا (FISH).....	الجدول 2-8 عوامل الخطر المحتملة للمثبّطات.....
153.....	103.....
الجدول 7-11 استمارة جودة الحياة الحُماميّة الأبعاد EQ-5D.....	الجدول 3-8 معالجة النزوف الحادة لدى مرضى الناعور A مع المثبّطات.....
153.....	105.....
الجدول 8-11 أداة مسح الصحة القصير المؤلّف من 36 بنداً (SF-36).....	
154.....	

أوك سريفساتافا (1)، آلان فايل (2)، جلان ف. بيرس (2)

(1) قسم أمراض الدم، كلية طب كريستيان، فيلور، الهند
(2) الاتحاد العالمي للهيموفيليا، مونتريال، كيبك، كندا

التالية: التقييم الوراثي؛ والعلاج الوقائي بواسطة عوامل إرقائية للوقاية من النزف؛ وإدارة المثبّطات؛ وتقييم النتائج. كما يُحدّد فصل إضافي مبادئ التعامل مع الهيموفيليا من أجل إدراج العلامات الطموحية خلال تطوّر هذه الخدمات ضمن السياقات المحليّة للدول عبر العالم.

تجدر الإشارة إلى تغيير بعض المصطلحات في هذه الطبعة. تم استخدام مصطلح «عرضي» بدل «عند الطلب» للإشارة إلى أي علاج إرقائي بعد النزف، بما أن المصطلح الأول يعكس مفهوم هذه الممارسة بشكل أفضل. كما تمّ استبدال مصطلح «يوم تعرض» بـ«تعرض» ليشمل جرعات استبدال تركيزات عوامل التخثر كافة المُعطاة في غضون 24 ساعة حرصًا على ضمان الاتساق مع تعريف لجنة المواصفات العلميّة للجمعية الدوليّة للتخثر والإرقاء (ISTH).

حرصًا على تفادي الانحياز قدر المستطاع، تمّ اعتماد منهجية صارمة قائمة على الإجماع من أجل صياغة التوصيات النهائيّة في هذا الدليل التوجيهي. وتمّ تعيين خبير عمليّات ومنهجيات مستقل، لا صلة له بالمجال، إلى جانب أخصائيّ مطلع على الموضوع. كما اعتمدت التوصيات كلّها على مراجعة شاملة ومنهجية للأدبيّات العلميّة ذات الصلة وأعدت من خلال عملية «دالفي» Delphi معدّلة ومن دون إسم أدت إلى توصيات مطلّعة على أدلّة وقائمة على إجماع. وتجدر الإشارة إلى أنّه، بالإضافة إلى الخبراء في رعاية الهيموفيليا والاختصاصات السريريّة ذات الصلة، ضمّت فرق خبراء «دالفي» Delphi مرضى مطلّعين على المرض سنحت لهم الفرصة أيضًا لاستعراض المخطوطات والأدبيّات والتصويت على التوصيات. وجميع هذه الخطوات معروضة بالتفصيل في فصل المنهجية.

ومن المهم أيضًا الإشارة إلى مسودات الفصل النهائي التي تمّت مراجعتها داخليًا من قبل فريق الخبراء الكامل وضمن الاتحاد العالمي للهيموفيليا، بالإضافة إلى خبراء خارجيين قبل تقديمها للنشر. كما تم الاعراب عن الشكر والتقدير لهؤلاء المراجعين كافةً في نهاية الدليل التوجيهي، إلى جانب أشخاص آخرين كانت مساهمتهم في إعداد الدليل التوجيهي قيمة. في هذا السياق، أجرت المجلة العلميّة جولةً أخيرة من استعراض النظراء المستقل قبل النشر. كما تجدر الإشارة إلى أن الدليل التوجيهي هذا اعتمدته جمعية آسيا والمُحيط الهادئ للتخثر والإرقاء، الاتحاد الأوروبي للهيموفيليا، ومؤسسة الهيموفيليا الوطنيّة (الولايات المتحدة الأميركيّة).

ونتيجة لهذه التعديلات كلّها، أصبح الدليل التوجيهي في طبعته الحاليّة أكثر شموليّة مقارنةً مع الطبعة السابقة. لكن، من أجل ضمان قراءة سهلة للدليل، بقي النصّ مُصاغًا بواسطة جمل قصيرة على شكل نقاط متتابعة. وتمّ تفادي التوصيفات أو الشروحات التقنيّة المفصلة للبيانات الأصليّة التي تشكّل أساس التوصيات. لكن، تمّ ذكر المراجع ذات الصلة كلّها والتي أدرجت في نهاية كل فصل.

مع توزيع أكثر من مليون نسخة مطبوعة وإلكترونيّة في ست لغات وأكثر من 1000 اقتباس في مقالات لاستعراض النظراء منذ نشره في العام 2012، كان الدليل التوجيهي للتعامل مع مرض الهيموفيليا، الطبعة الثانية، -وهو مورد الممارسات السريريّة للاتحاد العالمي للهيموفيليا، مفيدًا لأسر ومقدمي الرعاية ومرضى الهيموفيليا إلى حدّ بعيد. كما شكّل هذا الدليل، الذي اعتمده الجمعية الدوليّة للتخثر والإرقاء (ISTH)، الدليل التوجيهي الأول للتعامل مع الهيموفيليا المقبول من قبل المركز الوطني لاعتماد الدليل التوجيهي (NGC)، الذي كان يداره وكالة النوعية والأبحاث حول الرعاية الصحيّة (AHRQ) لوزارة الصحة والخدمات الإنسانيّة في الولايات المتحدة الأميركيّة. (<http://www.ahrq.gov/gam/index.html>) سابقًا.

في خلال السنوات الخمس الماضية، سجّل تقدّم غير مسبوق لتطوير علاجات أحدث للهيموفيليا. كما حدث تغيير ملحوظ في الصيغ المُعتمدة في عدد كبير من المبادئ الراعية لتخطيط علاج الهيموفيليا وتنظيم العلاج. نظرًا إلى التقدّم المُحرز في تقنيات التحليل الوراثي، بالإضافة إلى الوصول إليها بشكل أكبر، أصبحت تطبيقات هذه التقنيات في الهيموفيليا تلعب دورًا أكبر بشكل متزايد، لا يقتصر على مجال البحث فحسب، إنما يطال إدارة المرضى وأسرههم أيضًا. حيث لم يؤدّ ظهور تركيزات عامل تخثر أجدّ مع نصف عمر أطول إلى تراجع في عبء رعاية المرضى المتراجعة أصلًا؛ والأهم من ذلك، بفضل تركيزات عوامل التخثر ذات نصف العمر الممدّد (Extended half-life)، أصبح من الممكن الإبقاء على مستويات عوامل أدنى أعلى بشكل ملحوظ في علاج الاستبدال العادي مقارنةً مع تركيزات عوامل التخثر ذات نصف العمر القياسي. كما ارتفع مستوى السلامة الإرقائية حتى بشكل أكبر مع اعتماد العوامل الإرقائية غير تركيزات عوامل التخثر، على غرار الجسم المضاد الأحادي المنشأ والثنائي الخصوصيّة الجديد. ومن شأن هذا العامل أن يُحقّق معدل إرقاء يُقابل حوالي 15% من مستويات العامل الثامن (FVIII)، يُعطى دون الجلد وبوتيرة أقل بكثير، مقارنةً مع تركيزات عوامل التخثر. وبالتالي، باستطاعة مرضى الهيموفيليا المعالجين بواسطة هذه العلاجات الأحدث اليوم المشاركة في أنشطة إضافيّة عديدة أكثر من أي وقت مضى من دون التخوّف من النزف. بالإضافة إلى ذلك، كان تقييم النتائج المنظّم جانبًا غير متطوّر نسبيًا للتعامل مع إدارة الهيموفيليا. مع التركيز بشكل أكبر في خلال السنوات القليلة الماضية على أهميتها في الإدارة الروتينيّة للهيموفيليا، يتم استخدام اليوم عدّة أدوات قياسية عياديّة للتقييم المعياري والتوثيق للنتائج الإرقائية والنتائج العظمية والعظمية.

اعتراقًا بهذه التقدّمات من أجل تثبيتها بشكل أكبر في الممارسة السريريّة، أُدخلت تعديلات عدّة إلى الطبعة الثالثة لهذا الدليل التوجيهي. فأضيفت فصول جديدة من أجل تأمين التفاصيل اللازمة بشأن المواضيع

وسيتّم تحديث الدليل التوجيهي أو الإضافة إليه أو تعديله مع توفّر بيانات جديدة مهمّة أو أدلّة تُبرّر التغيير، ممّا من شأنه أن يُبقي على محتوى الدليل التوجيهي مُحدّثًا، بشكل يأخذ بعين الاعتبار التقدّم المتوقّع في السنوات المقبلة، لا سيما في مجال العلاج الوراثي للهيموفيليا، والتي يجب إدراجها بتفصيل أكبر عند انتهاء التجارب السريريّة الجارية وتسجيل النتائج.

أعدّ الدليل التوجيهي هذا لأسرة الرعاية السريرية على أمل أن تجده مفيدًا بشكل أكبر، مقارنةً مع الطبعتيّن السابقتيّن. كما قد يشكّل الدليل التوجيهي مصدرًا لدعم التثقيف والمناصرة وصنع القرار بشأن علاج الهيموفيليا وتأمين الرعاية. إلى ذلك، عليه أن يُساعد في تحديد الفجوات في الأدلّة التي تعوّل التوصيات عليها من أجل المساهمة في توجيه الأبحاث السريريّة الملائمة. وكما جرت العادة في الماضي، النسخة الإلكترونيّة لهذا الدليل التوجيهي متوفّرة على الموقع الإلكتروني للاتحاد العالمي للهيموفيليا (<http://www.wfh.org>).

الفصل 1: مبادئ الرعاية

ألوك سريفاستافا (1) - جيرارد دولان (2) - ليزا باغليه (3) - مارغريت ك. أوزيلو (4) - إيما غويدر (5) - ديبي هام (6) - ستيف و. بايب (7) - برادلي راينر (8) - أليسون ستريت (9) - غلان ف. بيرس (10)

- (1) قسم أمراض الدم، كلية طب كريستيان، فيلور، الهند
 (2) أمانة هيئة الخدمات الصحية الوطنية في مستشفيات Guy's and St Thomas' Hospitals، لندن، المملكة المتحدة
 (3) لندن، المملكة المتحدة
 (4) INCT do Sanguie Hemocentro، جامعة كامبيناس، كامبيناس، ساوباولو، البرازيل
 (5) كلية الطب، جامعة تونس المنار، مستشفى عزيزة عثمانة، تونس العاصمة، تونس
 (6) الاتحاد العالمي للهِيموفيليا، مونتريال، كيبك، كندا
 (7) أقسام الأمراض وطب الأطفال، جامعة ميشيفان، آن آربر، ميشيفان، الولايات المتحدة الأمريكية
 (8) كيب تاون، جنوب أفريقيا
 (9) جامعة موناخ، ملبورن، أستراليا

المقدمة

الهِيموفيليا والأولويات المطلوبة لتحقيق أفضل المعايير الممكنة ضمن الموارد المتاحة.

- تهدف مبادئ الرعاية إلى إدارة مثالية للهِيموفيليا حرصاً على وصول المرضى لرعاية شاملة وخدمات طبية عالية الجودة ومستدامة وملائمة؛ لكن، تجدر الإشارة أيضاً إلى أن الأولويات والقدرات في كل بلد تحسم الجوانب العملية.

تهدف مبادئ الرعاية هذه إلى تأمين المشورة ذات الصلة عالمياً على أساس العلم الحالي والممارسات الفضلى في تشخيص الهِيموفيليا ومعالجتها، بحسب فريق خبراء الدليل التوجيهي للاتحاد العالمي للهِيموفيليا. تحتوي هذه المبادئ على مفاهيم أساسية، وشروط، وأولويات في تأمين رعاية الهِيموفيليا وإدارتها، التي تشكل كلها إطاراً لتنفيذ برامج علاج الهِيموفيليا وتحقيق التقدم بشأنها.

• تعتمد مبادئ الرعاية على المبادئ الأصلية التي حددها الاتحاد العالمي للهِيموفيليا ومنظمة الصحة العالمية في العام 1990 (1) والتوصيات والأدلة التوجيهية المُحدثة التي أعدها بشكل تعاوني كل من الاتحاد العالمي للهِيموفيليا، ومنظمة الصحة العالمية، والجمعية الدولية للتخثر والإرقاء (ISTH) في العام 2002 (2).

• تشمل مبادئ الرعاية المكونات الأساسية الواردة في الرعاية المتكاملة المبدئية (3) والرعاية الصحية الأولية، بما في ذلك: سدّ الحاجات الصحية طوال فترة حياة الأفراد من خلال خدمات تأهيلية، ودوائية، ووقائية، بالإضافة إلى الرعاية التعويضية؛ والتطرق إلى أوسع العوامل المُحددة للصحة من خلال الأنشطة والسياسة المتعددة القطاعات التي تُشرك الجهات المعنية ذات الصلة وتمكّن المجتمعات المحلية من تعزيز الرعاية الصحية الأولية؛ وتمكين الأفراد، والأسر، والمجتمعات من تحمّل مسؤولية صحتها (4).

• بالإضافة إلى ذلك، تتفق مبادئ الرعاية مع تركيز نموذج الرعاية المزمّنة على الحاجة إلى التحوّل من الرعاية المكثفة، والعرضية، والتفاعلية إلى الرعاية على أساس مقاربات متكاملة وأفقية، ووقائية، وقائمة على المجتمع (5).

• بالإضافة إلى توجيه الممارسة السريرية، يُمكن لمبادئ الرعاية أن تشكل أساساً مشتركاً للفهم بالنسبة إلى المنظمات التي تعنى بالمرضى، ومؤمني الرعاية الصحية، وإداريي الرعاية الصحية، وصانعي السياسات؛ ممّا سيسمح بنقاش وتعاون أفضل بشأن القرارات التي تُعنى بتخصيص الموارد لبرامج

1.1 المبدأ الأول: التنسيق الوطني وتأمين رعاية الهِيموفيليا

- من شأن برنامج مُنسّق لرعاية الهِيموفيليا، تتم إدارته من خلال وكالة مُعيّنة ويكون مدرجاً ضمن نظام رعاية صحية قائم، أن يُحسّن النتائج بالنسبة لمرضى الهِيموفيليا (2,6-8).
- تحتاج رعاية الهِيموفيليا المُثلى ضمن مثل هذا البرنامج إلى المكونات الأساسية التالية (2):
 - تأمين رعاية الهِيموفيليا الشاملة من قبل فريق أخصائيين متعدّدي الاختصاصات؛
 - شبكة وطنية أو إقليمية لمراكز معالجة الهِيموفيليا؛
 - سجل وطني لمرضى الهِيموفيليا؛
 - عمليات متبينة لتوريد علاجات فاعلة وآمنة وتوزيعها، لا سيما تركيبات عوامل التخثر (CFCs) وأنواع أخرى لمنتجات الإرقاء المستخدمة في علاج الهِيموفيليا؛
 - الوصول المتساوي إلى هذه الخدمات والمنتجات العلاجية (9)؛
 - الاعتراف بالتنوع الثقافي والاجتماعي الاقتصادي في أي مجتمع، أو إقليم، أو بلد.

المستتيرة من أجل جمع البيانات المرتبطة برعاية المريض (10،15) ومشاطرتها.

• راجع الفصل 2: رعاية الهيموفيليا الشاملة والفصل 11: تقييم النتائج.

التوريد الوطني أو الاقليمي لعلاجات الهيموفيليا

- التوقُّر المستدام لتركيزات عوامل التخثر بكميات كافية مرتبط بشكل وثيق بنتائج أفضل لمرضى الهيموفيليا (16). حرصًا على وصول مرضى الهيموفيليا بشكل موثوق إلى تركيبات عوامل التخثر الفاعلة والآمنة ومنتجات إرقائية أخرى، على البلدان أن تُعدَّ نظامًا وطنيًا أو إقليميًا صارمًا لتوريد علاجات الهيموفيليا وتوزيعها (2).
- يعتمد علاج الهيموفيليا على أدوية أساسية منقذة للحياة باهظة الثمن نسبيًا مقارنةً مع أدوية لحالات أخرى.
- يُمكن لإعداد نظام استدرج عروض وطني أو التعاون ضمن نظام متعدد الجنسيات لشراء تركيبات عوامل التخثر أن يُساهم في ضمان اختيار أفضل المنتجات بأفضل الأسعار (17).
- على عملية صنع القرار لمثل هذه العروض ضمن صلاحيات السلطة المتعاقدة (وزارة الصحة أو أي سلطة أخرى تُعنى بالصحة) أن تشمل ممثلين عن مرضى وأطباء سريريين مطلعين يُعْتَوْن بالهيموفيليا (9).
- يصف دليل المناقصات الوطنية لشراء تركيبات عوامل التخثر للاتحاد العالمي للهيموفيليا، نظم التوريد والعروض عبر العالم ويشرح كيفية إعداد نظام توريد وطني وإجراء استدرج عروض (17).
- راجع الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا والفصل 5: عوامل الإرقاء.

1.2 | المبدأ 2: الوصول إلى تركيبات عامل تخثر آمنة، ومنتجات إرقائية أخرى، وعلاجات دوائية

تركيزات عامل تخثر فاعلة وآمنة

- يجب أن يصل مرضى الهيموفيليا إلى علاج فاعل وآمن مع فاعلية قصوى للوقاية من النزف ومعالجة أي نزف تلقائي، أو مفاجئ أو بسبب إصابة. بالنسبة إلى عدد كبير منهم، يعني ذلك علاج بواسطة تركيبات عوامل تخثر مُحَدَّدة أو منتجات إرقائية أخرى.
- يُمكن استخدام تركيبات عوامل التخثر المركبة من أو المصنعة من البلازما المعطلة فيروسيًا، بالإضافة إلى منتجات إرقائية أخرى عند الاقتضاء، لمعالجة النزف وتأمين العلاج الوقائي لمرضى الهيموفيليا (16).
- يشكّل العلاج الوقائي الرعاية القياسية لمرضى الهيموفيليا الشديدة، ولبعض مرضى الهيموفيليا الخفيفة، أو للأفراد المصابين باضطراب نزفي وراثي آخر مرتبط بنمط ظاهر نزفي حاد و/أو بخطر مرتفع للتعرُّض لنزف تلقائي يُهدد حياتهم.
- يجب عدم اعتبار استبدال تركيبات عوامل التخثر العرضي خيارًا طويل الأمد لإدارة الهيموفيليا بما أنها لا تُعدّل تاريخها الطبيعي من النزف التلقائي والمضاعفات ذات الصلة (18،19).
- يجب مراجعة الدليل الشامل لتقييم تركيبات عامل التخثر الصادر عن الاتحاد العالمي للهيموفيليا بتأن في سياق نظام الرعاية الصحية في كل بلد وإدراجه في عمليات استدرج العروض لتوريد علاجات الهيموفيليا (16).

رعاية الهيموفيليا الشاملة

- يجب تأسيس مراكز معالجة قائمة على نموذج رعاية شاملة ومتعددة الاختصاصات حرصًا على تأمين وصول مرضى الهيموفيليا إلى مجموعة كاملة من الاختصاصات السريرية والخدمات المخبرية والملازمة (6).
- راجع المبدأ 7: رعاية الهيموفيليا المتعددة الاختصاصات والفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا.

شبكة مراكز معالجة الهيموفيليا

- تُؤمّن رعاية الهيموفيليا بأفضل طريقة من خلال مراكز معالجة وتشخيص مُعيّنة مع بروتوكولات علاج، ومعايير رعاية، وأنشطة تدقيق وجودة مُحَدَّدة بشكل واضح (2).
- المستشفيات التي تؤمّن الرعاية السريرية لمرضى الهيموفيليا ومرضى الاضطرابات ذات الصلة مدعومة إلى الحصول على تخصيص رسمي لها كمركز معالجة الهيموفيليا أو مركز رعاية شاملة للهيموفيليا، حسب الاقتضاء، من قبل سلطات الصحة المحلية (6،9) (راجع الجدول 1-1).
- كما يُمكن لمثل هذه المراكز أن تسدّ حاجات المرضى المُصابين باضطرابات نزفية وراثية أخرى.

سجل المرضى الوطني

- لكل بلد سجل وطني لمرضى الهيموفيليا، وتقوم سلطة مؤهلة وطنية بجمع بيانات قياسية من قبل مراكز الهيموفيليا كلها وإدارتها المركزية كما يشارك السجل في سجل دولي أو سجل متعدد الجنسيات (10-13).
- يشكّل السجل العالمي للاضطرابات النزفية للاتحاد العالمي للهيموفيليا برنامجًا إلكترونيًا لشبكة مراكز معالجة الهيموفيليا عبر العالم بهدف جمع بيانات قياسية وموحدة من أجل تتبّع العلاج وإدارة المرضى ورصد نتائج المرضى وتوجيه الممارسة السريرية (13). يُمكن استخدام السجل العالمي للاضطرابات النزفية كسجل للمرضى لبعض مراكز معالجة الهيموفيليا أو كلها في بلد واحد.
- تُستخدم سجلات المرضى من أجل جمع بيانات دقيقة حول مرضى الهيموفيليا من حيث العلاج والنتائج، بما في ذلك شدة المرض، ونوع العلاج، وأعراض النزف، والآثار الجانبية، ووضع المفاصل، ووضع المثبتات، ومعدلات الاعتلال المشترك، وجودة المعيشة.
- تسمح بيانات السجل بتحليل معايير الرعاية ويُمكن استخدامها كأداة من أجل تدقيق الخدمات المخبرية والعيادية، مما بدوره يُمكنه دعم تطوير جودة رعاية أفضل وتسهيل تخصيص الموارد والتخطيط لها (6).
- تساهم سجلات المرضى في تحسين فهم الاختلافات في علاج الهيموفيليا؛ ووصف نماذج الرعاية، بما في ذلك المواءمة والفوارق في تأمين الرعاية وجودتها؛ والإشارة إلى العوامل التي تؤثر على التنبؤ الكامل وجودة المعيشة؛ وتأمين أدلة حول استخدام الموارد (14).
- يجب تأمين الأحكام الملازمة من أجل حماية السرية، وخصوصية البيانات، واحترام حقوق الإنسان (10) وفق الأنظمة الوطنية والممارسات الأخلاقية المُفضلى (6).
- يجب الحرص على أن يفهم المريض و/أو أحد الوالدين أو الوصي القانوني (في حال الأحداث) هدف السجل وإستخدامه ويُعطي الموافقة الخطية

الجدول 1-1 دور مراكز معالجة الهيموفيليا ومراكز الرعاية الشاملة للهيموفيليا (6)

مراكز الرعاية الشاملة للهيموفيليا	مراكز معالجة الهيموفيليا
• تقديم خدمة على مدار 24 ساعة مع موظفين ذوي خبرة	• تقديم خدمة على مدار 24 ساعة، تغطية ملائمة في مجال الهيموفيليا
• تأمين رعاية المثبّطات وخدمات التحمّل المناعي	• تشغيل رعاية المثبّطات وخدمات التحمّل المناعي بالتعاون مع مراكز الرعاية الشاملة للهيموفيليا
• تأمين تركيزات عوامل تخثر فاعلة وآمنة ومنتجات إرقائية أخرى	• تأمين تركيزات عوامل تخثر فاعلة وآمنة ومنتجات إرقائية أخرى
• تأمين الاتصالات في المجتمع، بما في ذلك المدرسة والزيارات المنزلية	• تأمين الوصول إلى موظفي التمريض، وخدمات العلاج الطبيعي، والعاملين الاجتماعيين، وخدمات طب التوليد والطب النسائي
• تقديم خدمات معملية مع تغطية فحص على مدار 24 ساعة	• تقديم خدمات معملية مع تغطية فحص على مدار 24 ساعة
• تأمين النفاذ إلى موظفي التمريض في المستشفيات، وخدمات العلاج الطبيعي، والعاملين الاجتماعيين، وخدمات طب الأسنان، وخدمات الطب النسائي وطب التوليد، والدعم النفسي الاجتماعي	• تأمين النفاذ إلى رعاية التهاب الكبد C وفيروس نقص المناعة البشرية، من خلال مركز رعاية شاملة للهيموفيليا، عند الضرورة
• تأمين الرعاية إلى التهاب الكبد C وفيروس نقص المناعة البشرية	• تأمين معالجة منزلية ومتابعة منتظمة بالتعاون مع مركز معالجة شاملة للهيموفيليا
• تأمين النفاذ إلى مختبر وراثي ومشورة وراثية	• تأمين علاج وقائي بالتعاون مع مركز معالجة شاملة للهيموفيليا
• تأمين معالجة منزلية	• حفظ سجلات موثوقة
• حفظ سجلات موثوقة	• تنظيم التثقيف الطبي
• تنظيم التثقيف الطبي	• التعاون مع مراكز أخرى لمعالجة الهيموفيليا في الأبحاث وتبادل الممارسات الفضلى
• إطلاق الأبحاث والمشاركة فيها	

مرضى مصابين بالهيموفيليا A و B نجاحًا، تُرافقها موصفات سلامة مشجعة حتى هذا التاريخ (21,22).

- بفضل العلاج الوراثي، يجب أن يكون من الممكن بالنسبة لبعض مرضى الهيموفيليا التطلع إلى وتحقيق جودة معيشة ونتائج صحية أفضل بكثير مقارنةً مع ما كان يُمكن تحقيقه مع علاجات الهيموفيليا المتوفرة حاليًا. يقتضي ذلك تقييمًا من خلال متابعة طويلة الأمد كجزء من السجلات والاختبارات السريرية.
- نظرًا إلى التقدم الحالي و الذي يبذل ملامح علاج الهيموفيليا، من المهم وضع نظم من أجل رصد مستمر للتطورات في علاجات الهيموفيليا الناشئة والوراثية وتوفيرها في أسرع وقت ممكن إثر اعتمادها من قبل السلطات النظامية.
- راجع الفصل 5: عوامل الإرقاء، والفصل 6: العلاج الوقائي في الهيموفيليا، والفصل 8: مثبّطات عامل التخثر.

- يُدرج السجل الالكتروني لتركيزات عوامل التخثر للاتحاد العالمي للهيموفيليا كافة تركيزات عوامل التخثر المركبة أو المصنعة من البلازما المتوفرة حاليًا وتفاصيل منتجاتها. (20)
- راجع الفصل 5: عوامل الإرقاء والفصل 6: العلاج الوقائي في الهيموفيليا.

العلاجات الناشئة والأدوية المحتملة

- قد تتجاوز العلاجات الناشئة قيد الإعداد مع طرق إعطائها البديلة (مثلًا، حقنة تحت الجلد) والاهداف غير المألوفة حدود علاج استبدال تركيزات عوامل التخثر القياسية (مثلًا، الحاجة إلى إعطاء الدواء عبر الوريد، نصف عمر قصير، خطر تكوّن المثبّطات). تساهم هذه العلاجات الناشئة بشكل ملحوظ في تحسين موصفات الحركيات الدوائية، مع فرض عبء خفيف جدًا للإدارة (مثلًا، الجرعات الشهرية)؛ وبالتالي، قد يساهم ذلك في تقليص عبء العلاج وزيادة الامتثال. هذه العلاجات مناقشة في الفصل 5: عوامل الإرقاء، والفصل 6: العلاج الوقائي في الهيموفيليا، والفصل 8: مثبّطات عامل التخثر.
- حقق إعداد العلاجات الوراثية للهيموفيليا تقدمًا ملحوظًا، مع احتمال تسجيل المنتج في المستقبل القريب. وحققت تجارب سريرية عدّة لدى

1.3 المبدأ 3: الخدمات المخبرية والتشخيص الوراثي للهيموفيليا

الاختبار والتشخيص المخبري

- يقتضي تشخيص الهيموفيليا وعلاجها الوصول إلى مرافق مخبرية مجهزة بالخبرات والموارد الملائمة من أجل إجراء مقاييسات العوامل واختبارات تخثر أخرى بشكل دقيق.
- يُعتبر الكشف عن تكوّن المثبّطات واختبارها، وهو أبرز مضاعفات الهيموفيليا اليوم، أساسياً لأي برنامج علاج شامل للهيموفيليا ليكون قادراً على تأمين العلاج الطبي والقضاء على المثبّطات (23)؛ ولكن، لا تتمتع غالبية المراكز عبر العالم بالقدرات اللازمة لاختبار المثبّطات.
- في بلدان عدّة محدودة الموارد، تفتقر المراكز والمستشفيات إلى القدرات والتقنيات الملائمة لتشخيص الهيموفيليا. وبالتالي، يُعتبر إعداد المختبرات القائمة أو تزويدها بالقدرة على إجراء اختبارات تخثر وضمان جودتها أولويةً مهمّةً في هذه البلدان (8).
- على مختبرات التخثر أن تحظى بموظفين مخبريين مدربين بشكل جيد وموارد ملائمة، بما في ذلك الكواشف المتوفرة والملائمة.
- في أفضل الحالات، يجب أن تكون مختبرات التخثر قادرةً على تأمين الخدمات على مدى 24 ساعة لاختبارات التخثر ومقاييسات العامل وأن تكون قادرةً على إجراء مقاييسات المثبّطات في الوقت المناسب (6).
- لا بدّ من التواصل الجيد بين المختبر والفريق السريري الذي يطلب الاختبارات حرصاً على إجراء المقاييسات الملائمة وعلى أن تكون النتائج المبلّغ عنها مقيّمة بشكل صحيح ومفهومة بشكل جيد (24).
- يجب أن تشمل مختبرات التخثر برامج مراقبة الجودة وأن تخضع لتقييم خارجي للجودة.
- راجع الفصل 3: التشخيص المخبري والمراقبة - ضمان الجودة.

التقييم الوراثي للهيموفيليا

غير متوقّعة في الجينات غير العامل الثامن (FVIII) أو العامل التاسع (FIX)، حسب الطرق المستخدمة للتقييم.

- راجع الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا، والفصل 3: التشخيص المخبري والمراقبة، والفصل 4: التقييم الوراثي، والفصل 8: مثبّطات عامل التخثر، والفصل 9: مسائل الإدارة المُحدّدة.

1.4 المبدأ 4: التثقيف والتدريب على رعاية الهيموفيليا

توظيف الأخصائيين الطبيين

- بما إن الهيموفيليا اضطراب نادر حيث يشكّل توفير الرعاية المتخصصة عاملاً محدّداً حاسماً لعبء المرض (30)، يُعتبر اللجوء إلى الأخصائيين الطبيين في إدارة الهيموفيليا وتدريبهم أساسياً بالنسبة إلى إعداد، وحفظ، وتحقيق التقدّم في معايير الرعاية من أجل الحدّ من الاعتلال والوفيات في صفوف مرضى الهيموفيليا في البلدان التي تتمتع بالموارد والبلدان ذات الموارد المحدودة على حدّ سواء.
- يُعتبر اللجوء إلى الأطباء، وأطباء الدم، وعلماء التخثر والإرقاء وعلماء الهيموفيليا أساسياً لضمان الرعاية الطبية المستدامة والعالية الجودة، بالإضافة إلى استخدام أخصائيين مخبريين، وممرضين، وممرضات، ومعالجين طبيعيين، ومعالجين انشغاليين، وأخصائيين آخرين في الجهاز العضلي والعظمي (مثلاً جراح عظام وأطباء روماتيزم ومهنيي علاج طبيعي)، وأطباء أسنان، ومستشارين نفسيين اجتماعيين. كلّها اختصاصات متكاملة أساسية لرعاية شاملة متعدّدة الاختصاصات للهيموفيليا وتستلزم تثقيفاً مستمراً للأخصائيين وتطوير الممارسات في هذا المجال.
- يُعتبر التثقيف بشأن الهيموفيليا للأخصائيين المعنيين الضروري للتطرق إلى المسائل المرتبطة بالصحة والقضايا الطبية المُحدّدة التي قد تنشأ لدى بعض المرضى مهمّاً أيضاً.
- تُعتبر فرص التوجيه والزمانة وسائل قيّمة وفاعلة من أجل جذب مؤمني رعاية صحية جددٍ إلى عالم الهيموفيليا والمحافظة عليهم.
- من شأن مقارنة منسّقة لتحقيق التقدّم في الخبرات السريرية في الهيموفيليا (مثل، التعليم المستمر، والتدريب، وبرامج الزمانة) على أساس الأولويات والحاجات المحلية، والاقليمية، وأو الوطنية أن تشكل الأساس لاستدامة معايير الرعاية وتحسينها.
- يُعتبر التعاون بين مراكز الهيموفيليا في البلدان محدودة الموارد وتلك التي مواردها جيّدة والدعم من هيئات الخبراء طريقةً فاعلةً من أجل تحقيق التقدّم في مجال معرفة الهيموفيليا، والخبرات ذات الصلة، ومعايير الرعاية (8).
- يعمل الاتحاد العالمي للهيموفيليا في بلدان عدّة عبر العالم من أجل المساهمة في إعداد وتعزيز القدرات المحلية، والوطنية، والاقليمية في التشخيص المخبري ومعالجة الهيموفيليا من خلال برنامج التوأمة الطبي التابع له وبرنامج المساعدة الإنسانية (31)، بالإضافة إلى تنظيم ورش عمل حول التدريب والتثقيف المتعددة الاختصاصات لمؤمني الرعاية الصحية (32).

- على مراكز العلاج أن تُعدّ بروتوكولات للرعاية في الحالات الطارئة لمرضى الهيموفيليا، بما في ذلك البروتوكولات بواسطة المثبطات التي تشمل إدارة المضاعفات الحادة والخطرة، على غرار النزف داخل الجمجمة وأنواع أخرى من الإصابات والنزف الداخلي الأساسي(8). (راجع المبدأ 9: إدارة المرضى مع مثبطات).
- يجب ألا يبقى مرضى الهيموفيليا ينتظرون في أقسام الطوارئ ويجب تقييم وضعهم على الفور، وإن كانت المضاعفات أقل خطورةً إذ قد تتدهور عند الانتظار. التدخل الفوري إلزامي(8).
- يجب أن يكون الأطباء وموظفو مراكز معالجة الهيموفيليا مستعدين لحضور الحالات الطارئة وتأمين المشورة ودعم الأخصائيين من دون تأخير(6).
- يسمح استخدام قواعد بيانات إلكترونية وطنية أو السجل العالمي للاضطرابات النزيفية من أجل جمع بيانات المرضى المرتبطة بالصحة والعلاج بإدارة أفضل وطويلة الأمد لمرضى الهيموفيليا. كما يسمح استخدام الأجهزة النقالة الرقمية للمرضى بتدوين حالات النزف ونقل المعلومات إلى مراكز معالجة الهيموفيليا في الوقت الفعلي(8).
- راجع المبدأ 7: الرعاية المتعددة الاختصاصات للهيموفيليا والفصل 3: الرعاية الشاملة للهيموفيليا.

1.7 | المبدأ 7: رعاية الهيموفيليا المتعددة الاختصاصات

- تقتضي الرعاية المثالية لمرضى الهيموفيليا، لا سيما المرضى المُصابين بأشكال حادة من الاضطراب، العلاج والرعاية الشاملة على يد فريق أخصائيين متعدّد الاختصاصات.
- تشمل الأولويات في العلاج والرعاية لضمان أفضل النتائج بالنسبة إلى الصحة وجودة الحياة لمرضى الهيموفيليا ما يلي(6,8):
 - الوقاية من النزيف ومن إلحاق الضرر بالمفاصل؛
 - الإدارة الفورية لحالات النزيف، بما في ذلك إعادة التأهيل والعلاج الطبيعي للمتابعة؛
 - الرعاية الملائمة في الحالات الطارئة؛
 - إدارة الألم الملائمة؛
 - إدارة المضاعفات في الجهاز العضلي والعظمي وظهور المثبطات؛
 - إدارة حالات الاعتلال المشترك؛
 - التقييم النفسي والاجتماعي المنتظم والدعم عند الاقتضاء؛
 - التنقيح الجاري حول العلاج والرعاية الذاتية لمرضى الهيموفيليا وأفراد أسرهم.

تمكين المرضى والإدارة الذاتية

- تُعتبر الإدارة الذاتية، أي قدرة المرضى على الإدارة اليومية للصحة والرعاية الصحية(5)، أساسيةً في حالة الهيموفيليا. فيجب أن يكون مرضى الهيموفيليا قادرين على مراقبة عوارض النزف للمحافظة على صحة، وسلامة مفاصلهم، واستقلاليتهم الوظيفية(2). وتسمح الإدارة الذاتية لهم بالحد من انعكاسات الاضطراب على الأمدّين القصير والطويل ويُمكنها المساهمة في تأمين شعور بالسيطرة والحياة الطبيعية(35).

- راجع المبدأ 7: رعاية الهيموفيليا المتعددة الاختصاصات والفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا.

1.5 | المبدأ 5: الأبحاث السريرية والوبائية

- ثمة حاجة كبيرة لأبحاث في الهيموفيليا قائمة على أدلة، وهناك أيضا تحديات كبيرة بسبب عدد المرضى القليل.
- بما أن غالبية أوجه الإدارة السريرية للهيموفيليا تجريبية وتفتقر إلى أدلة عالية المستوى، لا بدّ من دراسات مُصمّمة بشكل جيّد تهدف إلى توليد النتائج الضرورية من أجل تقييم الممارسات الحالية(8). ويحرص المخطط الأساسي المتبادل، على غرار التصنيف الدولي لتأدية الوظائف، والعجز، والصحة (ICF)، على أن تكون الاختصاصات مترابطة مع بعضها البعض من خلال النموذج نفسه.
- نظرًا إلى الفوارق في الأولويات في الممارسة عبر العالم، من المهمّ تعزيز الأبحاث السريرية ذات الصلة على المستوى المحلي.
- من شأن توحيد معايير لقياس النتائج أن يسمح بمقارنة مُجدية عبر الدراسات العلمية(33).
- تشمل المجالات ذات الأولوية للأبحاث السريرية في الهيموفيليا الاستفادة من تمييز علاج استبدال عامل التخثر؛ وتأمين فهم أفضل لتكوّن المثبطات والوقاية منها؛ وجمع البيانات السريرية حول علاجات الهيموفيليا والممارسات السريرية القائمة، وحول علاجات أحدث، مثل تركيبات عوامل التخثر ذات نصف العمر الممدّد (Extended half-life) ومنتجات إرقائية غير العوامل؛ وعلاجات وراثية مُحتملة.
- تُعتبر سجلات المرضى، مع التعاون الدولي والوطني بين المراكز والبلدان، طريقةً فعالةً لجمع البيانات من أجل جمع العينة اللازمة لإجراء أبحاث سريرية حول الاضطرابات النادرة، مثل الهيموفيليا.
- يسمح السجل العالمي للاضطرابات النزيفية للاتحاد العالمي للهيموفيليا للباحثين بالتطرق إلى مسائل مهمّة بشأن رعاية المرضى، ومقارنة مستويات الرعاية الخاصة بالبلدان، واستخدام الأدلة من أجل المطالبة برعاية أفضل للهيموفيليا(13).
- راجع الفصل 5: عوامل الإرقاء، والفصل 6: العلاج الوقائي في الهيموفيليا، والفصل 8: مثبطات عامل التخثر، والفصل 11: تقييم النتائج.

1.6 | المبدأ 6: رعاية حالات النزف الحادة والطارئة

- في الحالات الحرجة، يحتاج مرضى الهيموفيليا إلى الوصول بشكل فوري إلى العلاجات والأدوية الطارئة، بالإضافة إلى الرعاية المتخصصة في أقسام طوارئ المستشفيات(6). قد يُؤدّي الافتقار إلى الخبرة والمعرفة في إدارة الهيموفيليا في صفوف المهنيين الطبيين، لا سيما في أقسام الطوارئ، إلى مضاعفات خطيرة مرتبطة بالعلاج(8,34).
- وبالتالي، من الضروري وضع أنظمة يُمكن الوصول إليها على مدار الساعة لإدارة مضاعفات الهيموفيليا الحادة المُهدّدة للحياة أو للأطراف(8).

1.8 | المبدأ 8: علاج الاستبدال العادي (العلاج الوقائي)

- تُعتبر الرعاية القياسية لكافة المرضى المصابين بالهيموفيليا الحادة علاج الاستبدال العادي (العلاج الوقائي) بواسطة تركيبات عامل التخثر أو منتجات إرقائية أخرى للوقاية من النزف، بدأت في سن مبكرة (قبل سن الثالثة) من أجل الوقاية من مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي بسبب حالات النزف المتكرر في المفاصل والعضلات.(40)
- يجب عدم اعتبار علاج استبدال عامل التخثر العرضي (عند الطلب) خيار علاج طويل الأمد.
- يزيد تطبيق برامج علاج وقائي منزلي من الامتثال ويسمح لمرضى الهيموفيليا بعيش حياة طبيعية نسبياً. كما يجب أن تترافق هذه البرامج بتثقيف المرضى، والأسر، ومؤمني الرعاية الصحية بشأن منافع العلاج الوقائي وأهمية الامتثال لنظم العلاج(35،37،41).
- قد يشكّل العلاج الوقائي للأطفال الشباب الطريقة الفضلى لبلد ما لبدء بتنفيذ العلاج الوقائي الشامل لمرضى الهيموفيليا (8).
- راجع الفصل 6: العلاج الوقائي في الهيموفيليا والفصل 10: مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي.

1.9 | المبدأ 9: إدارة المرضى مع مثبّطات

- يجب تنفيذ المراقبة المنهجية للمثبّطات والإدارة الشاملة للمثبّطات للمرضى المصابين بالهيموفيليا A،(23) لا سيما عندما يكون المرضى عرضة لأعلى خطر خلال حالات تعرّضهم العشرين الأولى لتركيبات عامل التخثر (مع تعريف حالة التعرّض الواحدة على أنها كمية تركيبات عامل التخثر الكاملة خلال فترة 24 ساعة (8،42)) وفي مرحلة لاحقة حتى 75 حالة تعرّض(43).
- يتمّ القضاء على المثبّطات في الوقت الحالي بأفضل طريقة من خلال معالجة استقرار التحمّل المناعي (ITI).
- على المرضى الذين يطوّرون مثبّطات أن يكون لديهم وصول إلى استقرار التحمّل المناعي (ITI) وإلى عوامل إرقائية ملائمة للسيطرة على النزيف، بالإضافة إلى العمليات الجراحية، عند الاقتضاء، في المراكز المتخصصة التي تتمتع بالخبرة اللازمة (9،23).
- يجب توفير العوامل العابرة ومنتجات علاجية ملائمة أخرى للمرضى الذين لا يستجيبون لجرعات العامل المعززة أو استقرار التحمّل المناعي(23،40،44).
- نظراً إلى التكاليف وإلى القيود الأخرى المفروضة على أنماط العلاج الحالية، لا بد من الأبحاث والابتكار في الوقاية من المثبّطات ومعالجتها(8).
- راجع الفصل 5: عوامل الإرقاء والفصل 8: مثبّطات عامل التخثر.

1.10 | المبدأ 10: إدارة مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي

- تُعتبر الوقاية من المضاعفات في الجهاز العضلي والعظمي ومعالجتها لدى مرضى الهيموفيليا مهمة لضمان صحتهم، واستقلاليتهم، وجودة حياتهم.

- تشمل المكونات الأساسية للإدارة الذاتية للهيموفيليا ما يلي(35):

- تحديد النزيف؛
- حفظ سجلات النزيف والعلاج؛
- الإدارة الذاتية لتركيبات عوامل التخثر ومنتجات إرقائية أخرى؛
- الرعاية الذاتية (مثلاً التغذية واللياقة البدنية) وإدارة الأدوية (مثلاً حفظ السجلات، وروتين العلاج، ومواصلة تأمين العلاج الملائم، والتخزين الملائم، وإعادة تكوين المنتجات العلاجية وإدارتها)؛
- التعامل مع الألم؛
- إدارة الخطر؛
- والمشاركة في توثيق النتائج والإبلاغ عنها.
- لعبت منظمات مناصرة المرضى دوراً مهماً في تقدّم رعاية الهيموفيليا عبر العالم. وبالتالي، يجب تشجيع هذه المنظمات ودعمها من أجل تغطية جوانب الرعاية غير المشمولة في نظام رعاية الصحة، بما في ذلك التركيز على تمكين المرضى والعمل مع وكالات أخرى من أجل تحسين الرعاية.
- راجع الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا، والفصل 7: معالجة أنواع محددة من النزف، والفصل 8: مثبّطات عامل التخثر، والفصل 9: مسائل الإدارة المُحددة، والفصل 10: مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي.

الانتقال من رعاية الأطفال إلى رعاية البالغين

- يُمكن أن يشكل الانتقال من رعاية الأطفال إلى رعاية البالغين، التي في خلالها يكون المراهقون والبالغون الشباب المصابون بالهيموفيليا يتحمّلون تدريجياً مسؤولية صحتهم الشخصية وإدارة مرضهم، تحدياً للمرضى وأسره(36).
- يُعتبر الامتثال للعلاج تحدياً أساسياً في نقطي تحوّل: عندما ينتقل الشباب المصابون بالهيموفيليا إلى الحقن الذاتي، ومرّة جديدة، عندما يُغادرون المنزل ويتحمّلون المسؤولية الكاملة للرعاية الذاتية(37).
- وبالتالي، يجب أن تشمل الرعاية الشاملة للهيموفيليا مقارنةً واعيةً لانتقال الرعاية الذي يبدأ في أوائل المراهقة(38) ويدعم تطوير مهارات الإدارة الذاتية والفعالية الذاتية للشباب، بما في ذلك التكيف النفسي الاجتماعي(37).
- على مقدمي الرعاية الصحية للأطفال والبالغين الالتزام بالنظر في الحاجات الفردية للمرضى والأسر حرصاً على ضمان انتقال سلس وحرصاً على تأمين أفضل رعاية ممكنة في خلال هذا الوقت(36).
- يُعطي إشراك المراهقين ومقدمي الرعاية إليهم في وقت مبكر في العملية الانتقالية الوقت لقبول الانتقال من نموذج الرعاية للأطفال إلى نموذج الرعاية للبالغين وفهمه بشكل أفضل، بالإضافة إلى إعادة تخصيص مسؤوليات اتخاذ القرارات الطبية وإدارة الصحة بشكل مناسب(39).
- راجع الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا- الانتقال من رعاية الأطفال إلى رعاية البالغين، والفصل 9: مسائل الإدارة المُحددة - المسائل النفسية والاجتماعية.

- وبالتالي، على المستشفيات ومراكز العلاج وضع بروتوكولات تحرص على أن يكون باستطاعة مرضى الهيموفيليا، مع مثبّطات أو من دونها، الوصول إلى هذه الخدمات، في حالات الجراحة الاختيارية والحادة.
- راجع الفصل 9: مسائل الإدارة المُحدّدة - الجراحة والعمليات الشاملة.

إدارة حالات الاعتلال

- أدى تحسين توقّعات الحياة بالنسبة لمرضى الهيموفيليا إلى اهتمام أكبر في الاضطرابات المرتبطة بالعمى، مع الإبلاغ عن مرض وعائي قلبي، وارتفاع في ضغط الدم، وعوامل خطر قلبي وعائي بشكل متزايد لدى البالغين المُصابين بالهيموفيليا (50-54).
- يُعتبَر علاج حالات الاعتلال، لا سيّما الأمراض القلبية الوعائية، من أبرز التحديات (50).
- صحيح أن غالبية الأدلّة تُشير إلى أن الهيموفيليا، على الأقل الشكل الحاد منها، تحمي بشكل جزئي من احتشاء عضلة القلب، والسكتة، والجلطات الدموية الوريدية، غير أن المخاطر القلبية الوعائية النموذجية قد لا تزال قائمة وتُسبب المرض، بالرغم من الخلل في التخثّر (55،50).
- مرضى الهيموفيليا عرضة للبدانة، وارتفاع الضغط، وداء السكري على قدم من المساواة مع السكان العاديين أو حتى أكثر منهم (50).
- الاستراتيجيات الوقائية ضرورية من أجل تحديد مرضى الهيموفيليا الأكثر عرضةً لأمراض قلبية وعائية في مرحلة البلوغ (56).
- راجع الفصل 9: مسائل الإدارة المُحدّدة - حالات مرضية

المسائل الطبية مع التقدّم في السنّ

- مع التقدّم في السن، يحتاج مرضى الهيموفيليا إلى التثقيف والاستراتيجيات الوقائية من أجل الحد من المخاطر وآثار حالات الاعتلال المرتبطة بالتقدّم في السن.
- يجب أن يكون فريق الهيموفيليا معنيًا بشكل كبير في التخطيط والإدارة لرعاية متخصصة لمرضى الهيموفيليا مع حالات الاعتلال وأي مضاعفات مرتبطة بالتقدّم في السن، من أجل تسهيل الاستشارة عن كثب والاتفاق على خطط العلاج.
- يجب إدارة مرضى الهيموفيليا الكبار في السن بالطريقة نفسها أسوأً بنظرائهم من السكان العاديين، باستثناء التصحيح الإضافي الضروري للإرقاء الناقص بواسطة تركيزات عامل التخثّر (50).
- يجب أن تكون الأقسام المتخصصة مطلعة على إدارة النزف وشروط العلاج المُحدّدة لمرضى الهيموفيليا (8).
- راجع الفصل 9: مسائل الإدارة المُحدّدة - المسائل الطبية مع تقدّم العمر.

إدارة اللتهابات المنقولة عبر الدم

- شكّلت اللتهابات المنقولة عبر الدم، لا سيما تلك المرتبطة بفيروس التهاب الكبد C وفيروس نقص المناعة البشرية، أبرز المضاعفات في علاج الهيموفيليا في الماضي.
- من الضروري أن تكون منتجات علاج الاستبدال الحالي مُختبَرَةً بشكل جيّد وغير منشّطة فيروسيًا من أجل تفادي أي خطر لنقل اللتهابات.
- بينما إدارة هذه الحالات لن تكون مشمولة في هذا الدليل التوجيهي، نظرًا إلى فاعلية العلاجات المضادة للفيروسات لهاتين الحالتين حاليًا، من المهمّ

- في الحالات كافة للنزف في الجهاز العضلي والعظمي، يستلزم العلاج الملائم بشكل عام توليفة من علاج استبدال عامل التخثّر وعلاج طبيعي على يد أخصائي علاج طبيعي يتمتّع بالخبرة من أجل تحقيق التعافي الوظيفي الكامل (45).
- كما يجب أن يكون لمرضى الهيموفيليا وصول إلى أخصائيي الجهاز العضلي والعظمي (مثلًا أخصائي علاج طبيعي، ومهني علاج طبيعي، وطبيب فيزيائي، وأخصائي طب طبيعي/إعادة تأهيل، وطبيب روماتيزم، وجراح عظام) ممن يتمتّعون بالخبرة في مجال الهيموفيليا، ويجرون تقييمات سنوية للجهاز العضلي والعظمي ومراقبة أفقية للنتائج على الجهاز العضلي والعظمي ويتخذون التدابير الوقائية والتصحيحية إذا اقتضى الأمر.
- قد تصبح العمليات الجراحية ضروريةً للمضاعفات في الجهاز العضلي والعظمي في حال عجزت التدابير غير الجراحية عن تخفيف الألم بشكل مرضٍ وتحسين الوظائف العملية. وعلى جراحي العظام الحصول على تدريب مُحدّد في الإدارة الجراحية لمرضى الهيموفيليا.
- راجع الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا والفصل 10: مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي.

1.11 | المبدأ 11: التعامل مع حالات خاصة وحالات اعتلال

- قد تؤثر مسائل إدارة ومضاعفات مُحدّدة على مرضى الهيموفيليا وأسرههم على مستويات مختلفة. يجب تحديد العلاج والرعاية لهذه الحالات كجزء من برامج الهيموفيليا الوطنية.

حاملات الهيموفيليا

- تعاني بعض حاملات الهيموفيليا مشاكل نزفية، بما في ذلك نزف في المفاصل، شبيهة بتلك التي يُعانيها الذكور؛ إلى ذلك، قد يعانون الحاملات للهيموفيليا مشاكل خاصة بالنساء، مثل نزيف حاد أو مطوّل خلال الدورة الشهرية (46،49). تُعتبَر حاملات المرض اللواتي لديهن عوارض مصابات بنوع خفيف أو معتدل من الهيموفيليا. وبالتالي، من المهم إشراك طبيب نسائي في فريق الرعاية الشاملة لإدارة حالات الحاملات.
- قد تختبر الحاملات أثرًا ملحوظًا على أوجه حياتهنّ المختلفة وبالتالي يحتجن إلى رعاية أخصائية خاصة بالقضايا الإنجابية، بما في ذلك المشورة الوراثية، والاختبار الوراثي، والتخطيط والتشخيص ما قبل الولادة، واختبار المولود الجديد، والمشورة النفسية والاجتماعية.
- راجع الفصل 9: مسائل الإدارة المُحدّدة - الحاملات.

الجراحة والعمليات الشاملة الأخرى

- تشكّل الجراحات والعمليات الشاملة الأخرى مخاطر مُحدّدة لمرضى الهيموفيليا؛ لكن، يُمكن أن تتمّ هذه العمليات بشكل آمن مع تأمين الدعم المخبري الملائم، والتخطيط المتأني قبل العملية، والإرقاء الملائم مع كميات كافية من تركيزات عامل التخثّر ومنتجات إرقائية أخرى خلال العملية وبعدها، وإعادة التأهيل والتعافي المثاليين بعد العملية.

- Organization; 2002. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67792>. Accessed January 14, 2020.
- World Health Organization. *The World Health Report 2003: Shaping the Future*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003. https://www.who.int/whr/2003/en/whr03_en.pdf?ua=1. Accessed January 14, 2020.
 - Global Conference on Primary Health Care. *Global Conference on Primary Health Care: Declaration of Astana*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018. <https://www.who.int/docs/default-source/primary-health/declaration/gcphc-declaration.pdf>. Accessed January 14, 2020.
 - WHO Regional Office for Europe, Health Services Delivery Programme. *Integrated Care Models: An Overview (Working Document)*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. <https://web-prod.who.int/primary-health/conference-phc/declaration>. Accessed January 14, 2020.
 - Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia*. 2008;14(2):361-374.
 - Evatt BL, Robillard L. Establishing haemophilia care in developing countries: using data to overcome the barrier of pessimism. *Haemophilia*. 2000;6(3):131-134.
 - Dunkley S, Lam JCM, John MJ, et al. Principles of haemophilia care: the Asia-Pacific perspective. *Haemophilia*. 2018;24(3):366-375.
 - Council of Europe, Committee of Ministers. *Resolution CM/Res(2017)43 on Principles Concerning Haemophilia Therapies (Replacing Resolution CM/Res(2015)3)*. Council of Europe, Committee of Ministers: Strasbourg, France; 2017. https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2017_43_on_principles_concerning_haemophilia_therapies.pdf. Accessed November 14, 2019.
 - Evatt B. *Guide to Developing a National Patient Registry*. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2005. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1288.pdf>. Accessed November 14, 2019.
 - Keipert C, Hesse J, Haschberger B, et al. The growing number of hemophilia registries: quantity vs. quality. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(5):492-501.
 - Coffin D, Herr C, O'Hara J, et al. World bleeding disorders registry: the pilot study. *Haemophilia*. 2018;24(3):e113-e116.
 - World Federation of Hemophilia. *World Bleeding Disorders Registry*. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia website; 2019. <https://www.wfh.org/en/our-work-research-data/world-bleeding-disorders-registry>. Accessed October 22, 2019.
 - Stoffman J, Andersson NG, Branchford B, et al. Common themes and challenges in hemophilia care: a multinational perspective. *Hematology*. 2019;24(1):39-48.
 - European Medicines Agency, Pharmacovigilance and Epidemiology and Regulatory and Science Management Departments. *Report on Haemophilia Registries—Workshop 8 June 2018*. London, UK: European Medicines Agency; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-haemophilia-registries-workshop_en.pdf. Accessed April 18, 2020.
 - Farrugia A. *Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates*. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2017. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1271.pdf>. Accessed November 14, 2019.
 - O'Mahony B. *Guide to National Tenders for the Purchase of Clotting Factor Concentrates*. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2015. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1294.pdf>. Accessed October 24, 2019.
 - Poonnoose P, Carneiro JDA, Cruickshank AL, et al. Episodic replacement of clotting factor concentrates does not prevent bleeding or musculoskeletal damage—the MUSFIH study. *Haemophilia*. 2017;23(4):538-546.
 - van den Berg HM. From treatment to prevention of bleeds: what more evidence do we need? *Haemophilia*. 2017;23(4):494-496.
 - World Federation of Hemophilia. *WFH Online Registry of Clotting Factor Concentrates*. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2019.

أن تكون الخدمات ذات الصلة في تناول مرضى الهيموفيليا كافة الذين يحتاجون إليها أينما كانوا(57).

1.12 | المبدأ 12: تقييم النتائج

- في إدارة الهيموفيليا، يُشير تقييم النتائج إلى استخدام أدوات مُحدّدة تمّ تصميمها من أجل رصد مسار المرض لفرد ما وقياس انعكاسات المرض وعلاجه (مثلاً، فاعليّة العلاج الإرقائي والمضاعفات ذات الصلة)(33).
- حرصاً على تقييم جميع انعكاسات الاضطراب، يجب أن يتّبع تقييم النتائج نموذج التصنيف الدولي لتأدية الوظائف والعجز والصحة (ICF) لمنظمة الصحة العالميّة(58،59).
- يُعتبر تقييم النتائج المُعتمد القياسي ضرورياً للإدارة السريريّة للمرضى الأفراد، من أجل تقييم نوعيّة الرعاية المقدّمة ولأهداف البحث أو المناصرة(33).
- تُعتبر وتيرة النزف، لا سيما نزف العضلات والمفاصل، المؤشّر الأبرز لفاعلية العلاج الإرقائي. إذ تشكل العامل الأولي لقرارات العلاج ويتمّ استخدامها كمؤشّر يدلّ على النتائج الطويلة الأمد على الجهاز العضلي والعظمي(6).
- في رعاية الهيموفيليا، يتمّ قياس أثر النزيف على الجهاز العضلي والعظمي وعلى أجهزة أخرى عبر مجالات مختلفة، بما في ذلك بُنى الجسم، ووظيفته، وأنشطته، ومشاركته. قد تؤثر العوامل الأخرى، بما في ذلك العوامل الاقتصاديّة والشخصيّة، والبيئيّة، على هذه المجالات كلّها(33).
- يتمّ استخدام أدوات إشعاعيّة وسريّة عدّة من أجل تقييم وضع المفاصل ومجموعات عضلات مُحدّدة. ويتمّ الإبلاغ عن قياسات الأنشطة والمشاركة بشكل ذاتي أو تتم مراقبتها(6،60).
- يُعطي التقدّم الجاري لأدوات التقييم والقياس الخاصة بالهيموفيليا فرصاً إلى المرضى والأطباء السريريين من أجل فهم وتقييم أفضل طبيعة الاختلالات والحدود الوظيفيّة المرتبطة بهذه الحالة(8،60).
- في السنوات الأخيرة، تعتمد سلطات الصحة، بما في ذلك هيئات تقييم تكنولوجيا الصحة، بشكل متزايد على بيانات النتائج المُبلّغ عنها من قبل المريض من أجل تقييم منافع تدخّلات الصحة(61).
- بالرغم من توفّر خيارات تقييم عديدة، تبقى الحاجة إلى تحديد مجموعة من تدابير تقييم النتائج في الهيموفيليا قائمة. من شأن مثل هذه المجموعة الأساسيّة أن تكون قابلةً للتطبيق بأفضل الحالات على الوقائع السريريّة والثقافيّة لإدارة الهيموفيليا عبر العالم(12،13).
- راجع الفصل 11: تقييم النتائج.

المراجع

1. WHO Hereditary Diseases Programme. *Report of a Joint WHO/WFH Meeting on the Possibilities for the Prevention and Control of Haemophilia*, Geneva, 26-28 March 1990. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1990. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/60986>. Accessed January 14, 2020.
2. WHO Human Genetics Programme. *Delivery of Treatment for Haemophilia: Report of a Joint WHO/WFH/ISTH Meeting, London, United Kingdom, 11-13 February 2002*. London, UK: World Health

41. Schrijvers LH, Schuurmans MJ, Fischer K. Promoting self-management and adherence during prophylaxis: evidence-based recommendations for haemophilia professionals. *Haemophilia*. 2016;22(4):499-506.
42. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
43. van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2019;134(3):317-320.
44. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818.
45. 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):136-145.
46. Paroskie A, Gailani D, DeBaun MR, Sidonio RF Jr. A cross-sectional study of bleeding phenotype in haemophilia A carriers. *Br J Haematol*. 2015;170(2):223-228.
47. Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):29-36.
48. Osoli M, Donfield SM, Carlsson KS, et al. Joint comorbidities among Swedish carriers of haemophilia: a register-based cohort study over 22 years. *Haemophilia*. 2019;25(5):845-850.
49. Radic CP, Rossetti LC, Abelleyro MM, et al. Phenotype-genotype correlations in hemophilia A carriers are consistent with the binary role of the phase between F8 and X-chromosome inactivation. *J Thromb Haemost*. 2015;13(4):530-539.
50. Zimmermann R, Staritz P, Huth-Kuhne A. Challenges in treating elderly patients with haemophilia: a focus on cardiology. *Thromb Res*. 2014;134(Suppl 1):S48-S52.
51. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood*. 2009;114(26):5256-5263.
52. Angelini D, Konkle BA, Sood SL. Aging among persons with hemophilia: contemporary concerns. *Semin Hematol*. 2016;53(1):35-39.
53. Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:41-47.
54. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(5):402-406.
55. Sood SL, Cheng D, Ragni M, et al. A cross-sectional analysis of cardiovascular disease in the hemophilia population. *Blood Adv*. 2018;2(11):1325-1333.
56. Alperstein W, Corrales-Medina FF, Tamariz L, Palacio AM, Davis JA. Prevalence of hypertension (HTN) and cardiovascular risk factors in a hospitalized pediatric hemophilia population. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(3):196-199.
57. Makris M, Konkle BA. Hepatitis C in haemophilia: time for treatment for all. *Haemophilia*. 2017;23(2):180-181.
58. World Health Organization. *International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*. World Health Organization; 2001. <https://www.who.int/classifications/icf/en/>. Accessed November 5, 2019.
59. Poonnoose PM, Srivastava A. Outcome assessment in hemophilia. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, eds. *Textbook of Hemophilia*. 3rd ed. New York, United States: Blackwell Publishing Ltd; 2019:253-261.
60. Konkle BA, Skinner M, Iorio A. Hemophilia trials in the twenty-first century: defining patient important outcomes. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(2):184-192.
61. Porter I, Goncalves-Bradley D, Ricci-Cabello I, et al. Framework and guidance for implementing patient-reported outcomes in clinical practice: evidence, challenges and opportunities. *J Comp Eff Res*. 2016;5(5):507-519.
62. <https://elearning.wfh.org/resource/online-cfc-registry/>. Accessed September 25, 2019.
21. Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, et al. Multiyear follow-up of AAV5-hFVIII-SQ gene therapy for hemophilia A. *N Engl J Med*. 2020;382(1):29-40.
22. George LA, Sullivan SK, Giermasz A, et al. Hemophilia B gene therapy with a high-specific-activity factor IX variant. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2215-2227.
23. Giangrande PLF, Hermans C, O'Mahony B, et al. European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):66.
24. Van den Bossche D, Peerlinck K, Jacquemin M. New challenges and best practices for the laboratory monitoring of factor VIII and factor IX replacement. *Int J Lab Hematol*. 2018;40(Suppl 1):21-29.
25. Al-Allaf FA, Abdaljaleel Z, Bogari NM, et al. Identification of six novel factor VIII gene variants using next generation sequencing and molecular dynamics simulation. *Acta Biochim Pol*. 2019;66(1):23-31.
26. Al-Allaf FA, Taher MM, Abdaljaleel Z, et al. Molecular analysis of factor VIII and factor IX genes in hemophilia patients: identification of novel mutations and molecular dynamics studies. *J Clin Med Res*. 2017;9(4):317-331.
27. Li T, Miller CH, Driggers J, Payne AB, Ellingsen D, Hooper WC. Mutation analysis of a cohort of US patients with hemophilia B. *Am J Hematol*. 2014;89(4):375-379.
28. Lyu C, Xue F, Liu X, et al. Identification of mutations in the F8 and F9 gene in families with haemophilia using targeted high-throughput sequencing. *Haemophilia*. 2016;22(5):e427-e434.
29. Manderstedt E, Nilsson R, Lind-Hallden C, Ljung R, Astermark J, Hallden C. Targeted re-sequencing of F8, F9 and VWF: characterization of Ion Torrent data and clinical implications for mutation screening. *PLoS ONE*. 2019;14(4):e0216179.
30. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med*. 2019;171(8):540-546.
31. Pierce GF, Haffar A, Ampartzidis G, et al. First-year results of an expanded humanitarian aid programme for haemophilia in resource-constrained countries. *Haemophilia*. 2018;24(2):229-235.
32. Giangrande PL, Black C. World Federation of Haemophilia programs in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):555-560.
33. Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. *Haemophilia*. 2017;23(1):11-24.
34. Fowler H, Lacey R, Keaney J, Kay-Jones C, Martlew V, Thachil J. Emergency and out of hours care of patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012;18(3):e126-e131.
35. Khair K, Meerabeau L, Gibson F. Self-management and skills acquisition in boys with haemophilia. *Health Expect*. 2015;18(5):1105-1113.
36. Breakey VR, Ignas DM, Warias AV, White M, Blanchette VS, Stinson JN. A pilot randomized control trial to evaluate the feasibility of an Internet-based self-management and transitional care program for youth with haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(6):784-793.
37. Lee Mortensen G, Strand AM, Almen L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review. *Haemophilia*. 2018;24(6):862-872.
38. Breakey VR, Blanchette VS, Bolton-Maggs PH. Towards comprehensive care in transition for young people with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(6):848-857.
39. Croteau SE, Padula M, Quint K, D'Angelo L, Neufeld EJ. Center-based quality initiative targets youth preparedness for medical independence: HEMO-Milestones tool in a comprehensive hemophilia clinic setting. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(3):499-503.
40. Weyand AC, Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Blood*. 2019;133(5):389-398.

المعلومات الداعمة

يُمكن العثور على المعلومات الداعمة الإضافية على الشبكة الإلكترونية في قسم المعلومات الداعمة.

الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا

إيلينا سانتاغوستينو(1) – أليسون دوغال(2) – ماثيو جاكسون(3) – كايت زاير(4) – ريشا موهان(5) – كيم تشو(6) – أوغستاس نيدزينسكاس(7) – مارغريت ك. أوزيلو(8) – ه. ماريكي فان دن برغ(9) – غلان ف. بيرس(10) – ألوک سريفاستافا(11)

- (1) مركز A. Bianchi Bonomi للثأر والهيموفيليا، IRCC Cà Granda Foundation، مستشفى Policlinico Maggiore، ميلانو، إيطاليا، وسويبي، بازل، سويسرا
- (2) قسم طب الأسنان للرعاية الخاصة للأطفال وصحة الأسنان العامة، كلية علوم الأسنان، كلية - Trinity دابن، المستشفى الجامعي لطب الأسنان في دبلن، دبلن، إيرلندا
- (3) مركز الامتياز حول الشراكة مع المرضى والرأي العام، جامعة مونتريال، مونتريال، كيبك، كندا
- (4) مركز النتائج والأبحاث الاختبارية في وحدة الأبحاث حول الإعاقة، والمرض، وصحة الطفل (ORCHID) ومستشفى Great Ormond Street للأطفال، لندن، المملكة المتحدة
- (5) مجتمع تمكين الأذهان للأبحاث والتطوير، نيو دلهي، الهند
- (6) كوالا لومبور، ماليزيا
- (7) آريوغالا، ليتوانيا
- (8) INCT do Sangue Hemocentro، جامعة كامبيناس، كامبيناس، ساو باولو، البرازيل
- (9) مؤسسة الأبحاث في الهيموفيليا PedNet، بارن، هولندا
- (10) الاتحاد العالمي للهيموفيليا، مونتريال
- (11) قسم أمراض الدم، كلية طب كريستيان، فيلور، الهند

البيانات كلها المُحددة على أنها توصيات قائمة على إجماع، يُشار إليه بـ (إجماع).

2.1 | المقدمة

- الهيموفيليا اضطراب نزيفي وراثي مرتبط بالجينة X يتسم بخلل في عامل التخثر الثامن (FVIII) ويُعرف بالهيموفيليا A أو العامل التاسع (FIX) ويُعرف بالهيموفيليا B. تُعتبر اختلالات العوامل نتيجة متغيرات مرضية في جينات عامل التخثر الثامن (F8) والتاسع (F9).
- تُشير أفضل التقديرات حول انتشار الهيموفيليا، -على أساس البيانات المتوفرة لسجل المرضى الوطني الأكثر مصداقية والمسوحات العالمية السنوية الأخيرة للاتحاد الدولي للهيموفيليا- إلى أن العدد المتوقع للذكور المُصابين بالهيموفيليا عالمياً 1 125 000 000، أغلبهم غير مشخصين، بما في ذلك حوالي 418 ألف مريض ذكر مصاب بالهيموفيليا الشديدة (1).
- إن الهيموفيليا A هي الشكل الأكثر شيوعاً مقارنةً مع الهيموفيليا B. تشكّل حالات الهيموفيليا A حوالي 80-85% من مجموع حالات الهيموفيليا؛ بينما تُقدّر حالات الهيموفيليا B بـ 15-20% من مجموع الحالات. وتُقدر نسبة الانتشار عند الولادة بـ 24.6 حالة لكل 100000 ذكر لكافة حالات الهيموفيليا A الشديدة (9.5 حالات للهيموفيليا A الشديدة) و 5.0 حالات لكل 100000 ذكر لكافة حالات الهيموفيليا B الشديدة (1.5 حالة للهيموفيليا B الشديدة)(1).

الهيموفيليا من نوع A و B

التشخيص السريري

- يجب الاشتباه بالهيموفيليا لدى الأفراد الذين لديهم تاريخ لأي من هذه العوارض:

- قد يُهدّد بعض أنواع النزف الحياة ويستلزم رعاية طبيّة وعلاجًا فوريًا.
- راجع الجدول 2-2 والفصل 7: معالجة أنواع مُحدّدة من النزف.

تثقيف المريض/مقدم الرعاية

- يجب تأمين التثقيف الشامل حول رعاية الهيموفيليا، لا سيّما الوقاية من النزف و علاجها و معالجة مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي، والتدريب على المهارات الأساسية للعلاج الذاتي، بما في ذلك التعرّف إلى النزف، والمعالجة الذاتية، وحفظ السجلات، والعناية بالأسنان، وإدارة المخاطر (10،11). إمرضى الهيموفيليا ومقدمي الرعاية الأولية/أفراد الأسرة. (راجع 2.5 المعالجة المنزلية - الإدارة الذاتية أدناه).

2.2 | الرعاية الشاملة

- تشمل الرعاية الشاملة للهيموفيليا الخدمات الطبيّة المتعدّدة الاختصاصات الضرورية للتشخيص، والعلاج، وإدارة الحالة ومضاعفاتها. يتمّ تأمين هذه الخدمات بشكل نموذجي من قبل مركز لعلاج الهيموفيليا أو مركز رعاية شاملة للهيموفيليا، كما ورد في الفصل 1: مبادئ الرعاية - المبدأ 1 - 1: التنسيق الوطني وتأمين رعاية الهيموفيليا. تُعزّز الرعاية الشاملة الصحة البدنيّة، والرفاه الاجتماعي والنفسي، وجودة الحياة لمرضى الهيموفيليا، مع تخفيض معدلات الاعتلال والوفيات (11-13). يجب أن تشمل الرعاية المركّزة جميع الأسرة، لا سيما تشخيص حاملات المرض و علاجهنّ. (11،14)

المكوّنات الأساسيّة للرعاية الشاملة

- إن الهيموفيليا اضطراب وراثي نادر معقّد التشخيص والإدارة. وتتطلّب الرعاية المثلى لهؤلاء المرضى، لا سيّما المرضى المصابين بالهِيموفيليا الشديدة، أكثر من مجرد علاج النزف الحاد.
- تتضمّن الأولويّات في علاج الهيموفيليا ورعايتها ما يلي (10،11):
 - منع النزيف وتلف المفاصل.
 - الإدارة السريعة لنوبات النزيف، بما في ذلك العلاج الطبيعي وإعادة التأهيل بعد نزف المفاصل.
 - إدارة الألم.
 - إدارة مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي.
 - منع المثبطات وإدارتها.

- سهولة حصول الكدمات.
- النزف «التلقائي» (مثلاً النزف من دون سبب معروف/واضح)، لا سيما في المفاصل والعضلات والأنسجة الرخوة.
- النزيف المفرط بعد التعرض لإصابة أو الخضوع لجراحة.
- تُعتبر العوارض المبكرة لنزف المفاصل لدى الأطفال في سن مبكرة جدًّا مؤشرًا أساسيًا للهيموفيليا الشديدة (5). (راجع أيضًا «مظاهر النزف» أدناه)
- في حال الاشتباه بالهِيموفيليا، على الطبيب السريري الحصول على التاريخ النزفي للمريض و التاريخ المرضي الأسري لحالات نزف غير طبيعيّة أو غير مُبرّرة يختبرها أحد الأشقاء أو الشقيقات أو الأبناء الذكور من جانب الأم (مثلاً، ابن/ة خال/ة، خال، أو جد) من أجل تقييم أنماط الوراثة والمساعدة في التشخيص.
- يُعتبر التشخيص الدقيق للهيموفيليا ضروريًا من أجل إدارة ملائمة للمرض. يعتمد تشخيص حاسم للهيموفيليا على مقايسة عامل لإثبات خلل العامل الثامن (FVIII) أو العامل التاسع (FIX).
- راجع الفصل 3: التشخيص المخبري والمراقبة والفصل 4: التقييم الوراثي.

مظاهر النزف

- يُعتبر الميل للنزف النمط المميّز الظاهر في مرض الهيموفيليا. ترتبط شدة مظاهر النزف لمرض الهيموفيليا عمومًا بمستوى اختلال عامل التخثّر (راجع الجدول 2-1).
- قد لا يتعرّض المرضى المصابون بالهِيموفيليا الخفيفة بالضرورة لمشاكل نزف مطوّلة أو غير طبيعيّة إلا عند تعرّضهم لإصابة خطيرة أو الخضوع لجراحة.
- يتعرّض المرضى المصابون بالهِيموفيليا الشديدة في أغلب الحالات إلى نزف في المفاصل، والعضلات، والأعضاء الداخليّة (راجع الجدول 2-2 و3).
- لدى حديثي الولادة والأطفال دون الثانية من عمرهم المصابين بالهِيموفيليا الشديدة، تشمل أشكال النزف الشائعة ما يلي (6،7):
 - النزف في العضلات وفي الأنسجة الرخوة.
 - النزف المرتبط بإجراء طبي (مثلاً، سحب الدم من الوريد، تركيب قسطرة مركزية، الختان، فحص الوخز في الكعب عند حديثي الولادة).
 - النزف الجلدي الغشائي (مثلاً، فموي، أنفي).
 - النزف خارج الجمجمة.

الجدول 2-1: علاقة شدة النزف بالنسبة لمستوى عامل التخثّر (8)

شدة النزف	مستوى عامل التخثّر	طبيعة النزف
شديد	> وحدة دولية (ود) لكل ديسيلتر (دل) (> 0.01 و/دل أو > 1% من الطبيعي)	نزف تلقائي يحدث في المفاصل أو العضلات، وغالبًا في حال غياب سبب للنزف يُمكن تعريفه
متوسط	1-5 وحدة دولية لكل ديسيلتر (0.01-0.05 و/دل) أو 1-5% من الطبيعي	نزف تلقائي متفرّق: نزف لفترة طويلة أثناء إصابة بسيطة أو عمليّة جراحية
بسيط	5-40 وحدة دولية لكل ديسيلتر (0.05-0.40 و/دل أو > 5-40% من الطبيعي)	نزف حاد يرافق الإصابات الكبرى أو العمليات الجراحية. النزف التلقائي نادر الحدوث

الجدول 2-2: أماكن النزف في مرض الهيموفيليا

خطرة	مفاصل (تدمي المفصل) العضلات، خصوصاً الأماكن الغائرة (العضلة القطنية، بطة الساق، الساعد) الأغشية المخاطية في الفم والأنف والمسالك البولية والتناسلية
مهددة للحياة	داخل الجمجمة الرقبة/الحلق الجهاز الهضمي

الجدول 2-3: عدد المرات التقريبي للنزف في أماكن مختلفة

مكان النزف	عدد المرات التقريبي
المفاصل	70-80%
الكاحلين والركبتين والمرفقين	أكثر شيوعاً في المفاصل المتوقفة:
المتعددة: الكتفين والمعصمين والوركين	أقل شيوعاً في المفاصل المحورية
العضلات	10-20%
أماكن النزف الرئيسية الأخرى	5-10%
الجهاز العصبي المركزي (CNS)	>5%

الفريق المتعدّد الاختصاصات

- في أفضل الحالات، يتألف الفريق الأساسي من مدير طبي، وممرض منسق، ومعالج طبيعى، وأخصائي مخبري ومستشار نفسي اجتماعي؛ كلهم يجب أن يكونوا مدربين بشكل محدّد في هذا المجال.
 - المدير الطبي (عادة طبيب أمراض الدم للأطفال و/أو البالغين، أو طبيب يتمتّع بالتدريب والخبرات في إدارة الهيموفيليا واضطرابات نزف أخرى) يُشرف على إدارة المريض، بما في ذلك طلب الفحوص المخبرية التشخيصية، ووصف العلاج، ومراقبة صحة المريض وحاجاته الطبية.
 - الممرض المنسق الذي عليه أن يتمتّع بالتدريب اللازم في إدارة المرضى المصابين باضطرابات نزف، وينسق تأمين الرعاية من قبل فريق متعدّد الاختصاصات، ويتقّف المرضى وأسرهم، ويؤمّن التدريب للمعالجة المنزلية وأوجه أخرى من الرعاية، ويقيم المرضى، ويطلق الرعاية الأولية عند الضرورة.
 - يلعب المعالج الطبيعى دوراً مهماً في تثقيف مرضى الهيموفيليا ومقدّمي الرعاية لهم حول التدابير الوقائية، وتسهيل التعافي الوظيفي الكامل بعد كل نزف وتقديم المشورة إلى الأفراد بشأن الحفاظ على صحة الجهاز العضلي والعظمي (19). يؤمّن أخصائيون آخرون للجهاز العضلي والعظمي (مثلاً أخصائي العلاج الوظيفي، والأخصائي الوظيفي، وأخصائي إعادة التأهيل/الطب الطبيعي، وطبيب الروماتيزم، وجراح عظام) العلاج اللازم لحالات محدّدة بالنسبة إلى الجهاز العضلي والعظمي.

- إدارة الاعتلالات.
- العناية بالأسنان.
- تقييمات جودة المعيشة والدعم النفسي الاجتماعي.
- الدعم والتثقيف المستمران إلى المرضى/مقدّمي الرعاية من أفراد الأسرة.
- يجب أن تكون الرعاية في الحالات الطارئة متوفرة في الأوقات كافة مع تأمين الموارد والخدمات الأساسية التالية (10،11):
 - خدمات مخبرية للتخثر مع القدرة على إجراء اختبار المثبطات ومقاييسات عامل التخثر بشكل دقيق ومحدّد؛
 - تأمين تركيبات عامل التخثر، سواءً التركيزات المركّبة من أو المصنّعة من البلازما المُعطّلة فيروسيّاً، بالإضافة إلى عوامل إرقاء أخرى، على غرار الديسموبريسين (DDAVP)، وعوامل مضادة لحل الفبرين (حامض الترانيكساميك أو حامض الإبيسيلون أمينوكابروييك (EACA)، عند توفّرها؛
 - تأمين مكونات الدم الآمنة، مثل البلازما المجمدة حديثاً (FFP) والراسب القاري، في حال الكشف عنها بشكل ملائم، و/أو اختبارها و/أو كانت معطّلة فيروسيّاً عندما تكون تركيبات عامل التخثر غير متوفرة؛
 - توفير إمكانية تثبيت الأطراف بواسطة الجبائر أو الأربطة الضاغطة، بالإضافة إلى الوسائل المساعدة على الحركة، حسب الحاجة.
- راجع الفصل 5: عوامل الإرقاء

فريق الرعاية الشاملة

- يُمكن سدّ الحاجات الواسعة النطاق للأشخاص المُصابين بالهيموفيليا وعوائلهم بأفضل طريقة من خلال فريق متعدّد الاختصاصات من الأخصائيين في الرعاية الصحية للهيموفيليا، وفقاً للممارسات والبروتوكولات المقبولة وقواعد الرعاية الوطنية، إذا كانت متوفرة. (10،15،16)

صنع القرار والشراكة بين مقدّم الرعاية الصحية/المريض

- يُعتبر مرضى الهيموفيليا أعضاء أساسيين بحدّ ذاتهم في فريق الرعاية الصحية الذين يُصبحون خبراء وشركاء في رعاية الهيموفيليا الخاصة بهم من خلال إدارتهم الذاتية اليومية.
- من المهمّ إشراك المرضى (ومقدّمي الرعاية/أسرهم) في عملية صنع القرار؛ وإدراج تفضيلاتهم وقيمهم الخاصة وتجاربهم الشخصية؛ (17) والحصول على مساهمتهم في خطط الإدارة والعلاج على الأمدَيْن القصير والطويل. كما يجب إشراك الأطراف كافة في عملية صنع قرارات مشتركة من خلال نقاشات تثقيفية حول خيارات الرعاية الصحية المتوفرة والنتائج المتوقعة، بما في ذلك التوصيات التوجيهية القائمة على الأدلة، والمنافع والمخاطر للخيارات المختلفة، والقيم والشواغل المُعرب عنها للمرضى ومقدّمي الرعاية (18).
- على الأطراف العمل معاً على الإعداد والتحديث الدوري للأدلة التوجيهية للعلاج المكثّف حسب الحاجات الفردية التي باستطاعة مقدّم الرعاية/المريض الاطلاع عليها عندما يشاء ومشاررتها مع أفراد آخرين معيّنين بالرعاية.
- لم يُصبح المرضى أعضاء ناشطين لفريق الرعاية الصحية الخاص بهم بشكل متزايد فحسب؛ بل إنهم أصبحوا شركاء كاملين في فريق الرعاية الصحية المعيّنين أيضاً بالأبحاث، والتثقيف الطبي، وتدريب الطلاب، اعترافاً بقيمة فهمهم الخاص وخبرتهم (17).

- يُجرى الأخصائي المخبري فحوصات دم متخصصة من أجل وضع التشخيص ومراقبة العلاج، بما في ذلك فحوص تخثر الدم، ومقاييس العامل، ومقاييس المثبط.
- يُجرى المستشار النفسي الاجتماعي (يُستحسن أن يكون عاملاً اجتماعياً أو أخصائي علم نفس) تقييمات نفسية اجتماعية ويؤمن المشورة و/أو الإحالات إلى موارد المجتمع.
- وقد تختلف الأدوار التي يلعبها الفريق الأساسي في مراكز مختلفة، بحسب توفّر الموظفين المدربين وخبرتهم وتنظيم الخدمات ضمن المركز.
- كما يجب أن يضم فريق الرعاية الأساسي أو أن يكون لديه وصول إلى أطباء أسنان يتمتعون بخبرة التعامل مع الهموفيليا، وأخصائيين آخرين ضروريين من أجل التطرق إلى مسائل صحية وطبية محدّدة قد تعترض بعض مرضى الهموفيليا والحاملات، بمن في ذلك:

- أخصائي آلام مزمنة.
- صيدلي.
- طبيب وراثة.
- طبيب كبد.
- أخصائي أمراض معدية.
- أخصائي مناعة.
- طبيب نسائية/توليد.
- مستشار مهني.

- قد تبرز الحاجة إلى أخصائيين طبيين آخرين من أجل التطرق إلى حالات الاعتلال المرتبطة بالسن، أو أسلوب الحياة، أو حالات أخرى. (راجع الفصل 9: مسائل الإدارة المُحدّدة - الاعتلالات).
- تُعتبر بروتوكولات الإدارة السريرية المفضّلة أساسية من أجل ضمان استمرارية الرعاية في حال حصول تغييرات في صفوف موظفي فريق الرعاية الشاملة. (10،15،16)
- من أجل تعزيز الخبرة والتجربة اللازمين في الهموفيليا، يُمكن للزمالة والتدريب التوجيهي أن يقدمَا فرصاً لاستخدام مهنيين طبيين في المجال وتحقيق التقدّم في المعرفة السريرية.

التوصية 2.2.1:

- بالنسبة لمرضى الهموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهِيموفيليا بالتأمين المنسق للرعاية الشاملة من قبل فريق متعدّد الاختصاصات من خبراء الرعاية الصحية الذين يتمتعون بالخبرة والتجربة في مجال الهموفيليا.
- ملاحظة: يجب أن يضمّ الفريق الأساسي للرعاية الشاملة مديرًا طبيًا، ومنسقًا ممرضًا، وأخصائيين في الجهاز العضلي والعظمي، وأخصائيًا مخبريًا طبيًا، وأخصائيًا نفسيًا اجتماعيًا، ومقدمي الرعاية من المرضى وأسرتهم. قد تختلف الأدوار المناطة بأعضاء الفريق الأساسي من مركز إلى آخر بحسب توفّر وخبرة الموظفين المدربين وتنظيم الخدمات ضمن المركز. (الإجماع)

التوصية 2.2.2:

- بالنسبة لمرضى الهموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهِيموفيليا بتوفّر ما يلي والوصول إليه:
- الرعاية الملائمة في الحالات الطارئة في أي وقت كان.

التوصية 2.2.3:

- بالنسبة لمرضى الهموفيليا، يقترح الاتحاد العالمي للهِيموفيليا إعداد بروتوكولات إدارة سريرية مكتوبة لضمان استمرارية الرعاية على الرغم من التغييرات في موظفي العيادة. (الإجماع)

وظائف برنامج الرعاية الشاملة

- من شأن برنامج رعاية شاملة أن يُساهم في تفعيل المبادئ الأساسية للرعاية الشاملة للهِيموفيليا. الوظائف الأساسية موصوفة هنا.

التنسيق وتأمين الرعاية

- من شأن برنامج رعاية شاملة أن يسمح بتنسيق مركزي للرعاية من مرافق، وأقسام، واختصاصات متعدّدة وتوفير الرعاية للمرضى الداخليين (أي أثناء الإقامة في المستشفى) والمرضى في العيادات الخارجية (المراجعات والزيارات الأخرى) للمرضى وأسرتهم.
- يحتاج مرضى الهموفيليا إلى تقييم ومراقبة منتظمين لوضعهم وحالتهم. فيجب تقييم وضعهم مرة واحدة كل عام على الأقل؛ بالنسبة إلى المرضى المصابين بالهِيموفيليا الخفيفة أو المعتدلة، قد يحتاجون إلى مراقبة بوتيرة أقل. (20)
- يجب تنظيم الإحالة إلى أقسام أخرى (مثلًا طب الأسنان، طب الجراحة، طب النساء/التوليد)، بما في ذلك مشاركة خطة إدارة الرعاية مع مرافق الرعاية والمعالجين كافةً عبر البرنامج، والحرص على أن يتلقّى المرضى الرعاية المثلى من أخصائيين يتمتعون بخبرة الهموفيليا الملائمة. كما يجب إشراك المرضى/مقدمي الرعاية من أفراد الأسرة بالتشاور مع الأخصائيين الضروريين في تخطيط الإجراءات وتنسيقها. (مثلًا للجراحة، طبيب التخدير، والجراح، والموظفين في قسم الجراحة، بما في ذلك الممرضات). (20-22)
- يُعتبر التعاون الجاري مع المرضى ومقدمي الرعاية من أفراد الأسرة والمرضى من أجل إعداد خطة إدارة الرعاية الشاملة والتدقيق فيها وتحسينها أساسيًا.

التوصية 2.2.4:

- بالنسبة لمرضى الهموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهِيموفيليا بمراجعة متعدّدة الاختصاصات، بما في ذلك تقييم جودة الحياة، وتقييم الجهاز

- تشمل التحديات المحتملة التي قد تتعرض المرضى وأعضاء الأسرة في الحياة اليومية، لا سيما تلك المرتبطة بإدارة النزيف، ما يلي:
 - التغييرات المرتبطة بمراحل مختلفة من التطور والنمو (لا سيما المراهقة والتقدم في السن).
 - الامتثال لنظام طبي معقد يتطلب حقنًا في الوريد بوتيرة عالية، إلى جانب حاجات أخرى للأسرة (24)؛
 - المسائل المرتبطة بالمدرسة وأو العمل.
 - مسائل الصحة العقلية والنفسية، والاجتماعية.
 - مشاكل النزيف والمسائل الإنجابية لدى الحاملات.
- بالتعاون مع منظمات مرضى الهيموفيليا، يُعزّز برنامج رعاية شاملة مجموعات دعم الهيموفيليا وأو يشجعها، بالإضافة إلى الورش التثقيفية، والأنشطة الترفيهية، على غرار مخيمات الهيموفيليا.
- راجع 2.5 المعالجة المنزلية و2.8 الانتقال من رعاية الأطفال إلى رعاية البالغين أدناه والفصل 9: مسائل الإدارة المُحددة.

التوصية 2.2.6:

- يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بتأمين التثقيف الملائم لمرضى الهيموفيليا، وأفراد أسرهم، ومقدمي الرعاية الآخرين من أجل تمكين الفهم الكافي والإدارة الذاتية للمرض بهدف الوقاية من النزف والمضاعفات ذات الصلة والتخطيط مدى الحياة. (الإجماع)

التوصية 2.2.7:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا وأسرهم، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالترويج و/أو تسهيل الأنشطة التثقيفية والترفيهية بالتعاون مع منظمات المرضى، من أجل تزويدهم بالفرص لاكتشاف قدرات ومناخ جديدة وبناء شبكة دعم مع أعضاء مختلفين من مجتمع الهيموفيليا. (الإجماع)

2.3 | اللياقة والنشاط البدني

- يُعتبر النشاط البدني مهمًا من أجل تعزيز اللياقة البدنية والنمو الطبيعي للجهاز العصبي والعضلي الطبيعي (19).
- قد يكون مرضى الهيموفيليا أكثر عرضة لخطر الكثافة المعدنية العظمية المتدنية مقارنة مع الأشخاص الآخرين بسبب عوامل الخطر، بما في ذلك حدة الهيموفيليا واعتلال المفاصل الهيموفيلي المستقر وعدم الحركة الناشئة عنه (25). من بين الطرق لتعزيز صحة العظام، الوقاية من تدمي المفاصل، وممارسة التمارين بوتيرة منتظمة، وتناول الكالسيوم و فيتامين دال بجرعات كافية (26،27).
- بالنسبة إلى المرضى الذين يُعانون خللاً كبيراً في الجهاز العضلي والعظمي، يجب تشجيع المرضى لممارسة الأنشطة الرياضية التي تُعزّز تطوير الكثافة العظمية الجيدة وصيانتها ضمن الحد الذي تسمح به صحة مفاصلهم (26).
- يجب أن يعكس اختيار الأنشطة اهتمامات الفرد وتفضيلاته، وقدرته وحالته البدنية، والعادات المحلية، والموارد المتوفرة.

- العضلي والعظمي، وتقييم الدم من قبل أعضاء فريق الرعاية الشاملة الأساسية كل عام على الأقل (كل 6 أشهر بالنسبة إلى الأطفال).
- ملاحظة: يُمكن للمراكز الصحية الأصغر وأطباء الأسر تأمين الإدارة والرعاية الأولية لبعض مضاعفات الهيموفيليا بالتشاور الوثيق مع مركز الرعاية الشاملة للهيموفيليا، لا سيما المرضى الذين يقطنون بعيداً عن أقرب مركز لعلاج الهيموفيليا).

جمع البيانات وسجل المرضى

- يسهّل برنامج الرعاية الشاملة جمع البيانات حول المرضى بشكل مركزي عن مواقع النزف، وأنواع وجرعات الأدوية المعطاة، ومضاعفات العلاج، وتقييم الآثار على الأمد الطويل على الجهاز العضلي والعظمي ونتائج أخرى مرتبطة بالصحة وأخرى يُبلّغ المريض عنها (مثلاً، أنشطة مرتبطة بالنزف، وألم حاد ومزمن، وأيام غياب عن المدرسة أو العمل، وأثر الهيموفيليا على أنشطة الحياة اليومية). يُعتبر السجل العالمي للاضطرابات النزيفية (WBDR) برنامجًا إلكترونيًا يستخدم مراكز علاج الهيموفيليا عبر العالم من أجل جمع مثل هذه المعلومات لمراقبة النتائج على المريض وتوجيه الممارسة السريرية (23).
- يجب حفظ سجلات المرضى وفق قوانين السرية وأنظمة قانونية أخرى، في أفضل الأحوال في سجلات إلكترونية للمرضى يتم تحديثها بشكل منتظم على يد موظفين سريريين مُعيّنين من خلال مدخلات المرضى المباشرة وغير المباشرة.
- كما يساهم جمع البيانات المنهجي في تسهيل تدقيق الخدمات التي يقدمها مركز علاج الهيموفيليا بهدف تحسين تأمين الرعاية ومساعدة المرضى على إدارة وضعهم الصحي بشكل أفضل.
- راجع الفصل 9: مسائل الإدارة المُحددة، والفصل 10: مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي، والفصل 11: تقييم النتائج.

التوصية 2.2.5:

- بالنسبة لجميع مرضى الهيموفيليا، يُوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بجمع البيانات المنهجي في سجلات المرضى -عند الإمكان- من أجل تخصيص الموارد، ودعم تحسين خدمات تأمين الرعاية، وتعزيز التعاون بين المراكز في مشاطرة البيانات وإجراء الأبحاث بشكل مطلع. (الإجماع)

الأبحاث السريرية

- يجب إجراء الأبحاث السريرية والأساسية حول الهيموفيليا عند الإمكان. بما أن عدد مرضى الهيموفيليا في المراكز الفردية محدود، تُجرى الأبحاث السريرية بشكل مثالي بالتعاون مع مراكز هيموفيليا أخرى ومجموعات وطنية لمرضى مصابين بالهيموفيليا، على غرار المنظمات العضوة في الاتحاد العالمي للهيموفيليا.
- دعم وتثقيف المرضى/مقدمي الرعاية
- يجب تأمين التثقيف والتدريب على المعالجة المنزلية عند الإمكان وتشمل في أفضل الحالات الإشراف على الامتثال للعلاج.
- يجب تأمين الدعم الجاري إلى الأسر ومقدمي الرعاية، بما في ذلك تحديد الموارد وإعداد الاستراتيجيات من أجل تمكينها من التكيف والعيش معها.

التوصية 2.3.3:

- بالنسبة لمرضى الهِيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهِيموفيليا باستشارة معالج طبيعى أو أخصائي جهاز عضلي وعظمي قبل ممارسة الرياضة ونشاطات بدنية لمناقشة مدى ملاءمتها لحالة الفرد ومقتضيات المهارات البدنية الخاصة و الأدوات الواقية. (الإجماع)

2.4 | الرعاية المساعدة

- العلاجات المساعدة مهمة في معالجة النزف، لا سيما حيث تكون علاجات التخثر والعوامل الإرقائية محدودة أو غير متوفرة، وقد تقلل من كمية منتج المعالجة المطلوب.
- تشكل تدابير الإسعافات الأولية مكوناً أساسياً من الإدارة المساعدة. إضافة إلى رفع مستوى العامل بواسطة تركيزات عامل التخثر (أو الديسموبريسين (DDAVP) في الهِيموفيليا A الخفيفة)، يمكن استخدام مبادئ (PRICE) للحماية، والراحة، والتلج والضغط، والرفع، القائمة على بروتوكول الراحة والتلج، والضغط والرفع (RICE) التقليدي للإصابات، لحالات النزف في المفاصل والعضلات. تحل مقارنة أخرى POLICE (الحماية، التحميل المثالي، الثلج، الضغط، الرفع) مكان الراحة مع «التحميل المثالي» لتركيز الانتباه على الحاجة إلى تحقيق التوازن مع التعبئة المبكرة ورفع الأثقال التدريجي من أجل الوقاية من المضاعفات المرتبطة بانعدام الحركة. (32)
- من المهم النظر في مدى مواءمة كل تدبير من هذه التدابير بحسب كل حالة على حدة.
- في السنوات الأخيرة، جرى النقاش حول تطبيق الثلج، الذي يُعتقد أنه يُساهم في إدارة الألم الحاد من نزف المفاصل والحد من تدفق الدم إلى النسيج المُصاب. (33) أشارت إحدى الدراسات إلى أن أثر الثلج المُبرّد قد يتدخل مع التخثر ويُبطئ عملية الإرقاء. (34) لكن، تُشير وجهات نظر مُضادة إلى أن عدداً كبيراً من مرضى الهِيموفيليا يقدرون استخدام الثلج للتخفيف من الألم وبالنسبة إلى الذين لا وصول لهم إلى المنتجات العلاجية، قد يكون الثلج للألم المزمن والحاد «العلاج» الوحيد المتوقّر لهم. (35-37)

- راجع الفصل 7: معالجة أنواع محددة من النزف - نزف المفاصل - الرعاية المساعدة.

- يُعتبر العلاج الطبيعي وإعادة التأهيل مهمين جداً للتعافي وتحسين الوظائف بعد عمليات النزف في الجهاز العضلي والعظمي، وبالنسبة إلى المصابين بالاعتلال المفصلي النزفي. (38,39)

- راجع الفصل 7: معالجة أنواع محددة من النزف - نزف المفاصل - العلاج الطبيعي وإعادة التأهيل، والفصل 10: مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي - الاعتلال المفصلي النزفي وتقفح (قصر و انكماش) المفاصل - العلاج الطبيعي للاعتلال المفصلي النزفي.

- الأدوية المضادة لحل الفيبرين فعالة كعلاج مساعد لنزيف الأغشية المخاطية وإجراءات الأسنان الغزوية (راجع 2.7 إدارة الأسنان والعناية بها، أدناه، والفصل 5: عوامل الإرقاء - خيارات صيدلانية أخرى).

- يجب تشجيع الرياضات التي ليس فيها اتصال بدني مثل السباحة، والمشي، والركض، والغولف، وكرة الريشة، والرماية، وركوب الدراجات الهوائية، والتجديف، والايحار، وتنس الطاولة.
- يُفضّل تجنّب الرياضات ذات الاتصال البدني العنيف والتصادم، مثل كرة القدم والهوكي والرغبي والملاكمة والمصارعة، فضلاً عن الأنشطة عالية السرعة، مثل سباق الدراجات والتزلج، وذلك بسبب احتمال حصول إصابات مهددة للحياة، إلا إذا كان للشخص وقاية جيدة ضدّ هذه الأنشطة وهو مطلع بشكل جيّد على مخاطرها المحتملة.
- علمرضى الهِيموفيليا استخدام واقية فم للأسنان المصمّمة بحسب قياسات كل مريض هيموفيليا للرياضات ذات الاتصال البدني كلها من أجل الوقاية من الإصابات ومنع إلحاق الضرر بالأسنان والأنسجة الرخوة الفموية. (28)
- يجب تشجيع برامج الرياضة المنظمّة على حساب أنشطة الرياضة غير المنظمّة حيث قد تفتقر إلى الإشراف و تجهيزات الحماية اللازمة.
- في أفضل الحالات، علمرضى الهِيموفيليا (أو مقدّمى الرعاية من أعضاء الأسرة) استشارة المعالج الطبيعى قبل المشاركة في رياضات وأنشطة رياضية/بدنية جديدة، من أجل مناقشة ملاءمتها، وتأمين التجهيزات اللازمة، والعلاج الوقائي (تغطية العامل وتدابير أخرى)، والمهارات البدنية اللازمة قبل مباشرة أي نشاط. يُعتبر هذا التدبير مهمّاً في حال كان الفرد يُعاني من أي مشكلة في المفاصل مع نزف متكرر (مثلاً مفصل متكرر الإصابة). (29)
- يُعتبر تثقيف المرضى/مقدّمى الرعاية بشأن الانعكاسات الجسدية لنشاط ما على علاقة بالهِيموفيليا (مثلاً ثني المفصل، إصابة في المفصل أو العضل) مهمّاً لاطلاعهم على الخيارات المتوفرة، وتكييف الإدارة الذاتية على هذا الأساس، وتأمين الإدارة بشكل مسؤول لطريقة مشاركتهم في الرياضات والأنشطة البدنية.
- يُمكن حماية المفاصل المستهدفة بالأقواس أو الجبائر أثناء النشاط البدني، لا سيما في غياب أي تغطية لعامل التخثر. (30,31)
- راجع الفصل 7: معالجة أنواع محددة من النزف والفصل 10: مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي.

التوصية 2.3.1:

- بالنسبة لمرضى الهِيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهِيموفيليا بتشجيع اللياقة والنشاط البدني المنتظم، مع اعطاء أهمية خاصة إلى صون صحّة العظام، وتقوية العضلات، والتنسيق، والأداء البدني، ووزن الجسم الصحي، وتقدير الذات. (الإجماع)

التوصية 2.3.2:

- بالنسبة لمرضى الهِيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهِيموفيليا بتشجيع الرياضات بدون اتصال مباشر. يجب تفادي الرياضات عالية الاتصال والاصطدام، والأنشطة عالية السرعة إلا إذا كان المريض يتبع نظاماً وقائياً يكون ملائماً لتغطية مثل هذه الأنشطة، ويكون قد حظي بالتثقيف اللائق بشأن المخاطر المُحتملة، وتدابير حمايئة لازمة أخرى.
- الملاحظة: يجب أن يأخذ اختيار الأنشطة الرياضية بعين الاعتبار قدرة الفرد وحالته البدنية، وتفضيلاته، واهتماماتها، والعادات المحلية، والموارد المتوفرة. (الإجماع)

- يُمكن استخدام بعض مثبطات سيكلوأكسجيناز2- (COX-2) الانتقائية لالتهاب المفاصل بعد التعرّض لنزف حاد أو في حال التهاب المفاصل المزمن.(4) (راجع 2.6 التعامل مع الألم أدناه).
- قد تكون التقنيات المكتملة للتعامل مع الألم (مثلاً التأمل، أو الإلهاء، أو التأمل الواعي، أو العلاج بالموسيقى) مفيدةً بالنسبة للمرضى المصابين بالاعتلال المفصلي النزيفي (راجع 2.6 التعامل مع الألم أدناه).

التوصية 2.4.1:

- بالنسبة لمرضى المصابين بالهيموفيليا والمعرّضين لنزيف عضلي أو مفصلي، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام مبادئ (PRICE) للحماية، والراحة، والثلج والضغط، والرفع، بالإضافة إلى زيادة مستوى العامل. (الإجماع)

التوصية 2.4.2:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا الذين يتعافون من نزف مفصلي أو عضلي، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بإعادة ممارسة الأنشطة البدنية بشكل تدريجي تحت إشراف معالج طبيعي يتمتع بالخبرة في الهيموفيليا من أجل تقييم استئناف التنسيق والنمو الحركي الطبيعي.
- الملاحظة: بالنسبة إلى الأطفال المصابين بالهيموفيليا الذين يتعافون من نزف مفصلي أو عضلي، على المعالج الطبيعي ومقدم الرعاية من أفراد الأسرة أن يبقيا على اتصال وثيق من أجل مناقشة واتخاذ القرار بشأن الأنشطة والرياضات الملائمة لإعادة التأهيل التدريجية للطفل. (الإجماع)

التوصية 2.4.3:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا المصابين باعتلال مفصلي نزفي أو بعد التعافي من نزف في الجهاز العضلي والعظمي، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالعلاج الطبيعي وأنشطة إعادة التأهيل. (الإجماع)

التوصية 2.4.4:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام الأدوية المضادة لحل الفيبرين (مثل حامض الترانكساميك وحامض الإبيسيلون أمينوكابروييك [EACA]) وحده أو كعلاج مساعد، لا سيما للسيطرة على نزيف الأغشية المخاطية ولعمليات الأسنان الجراحية. (الإجماع)

2.5 | المعالجة المنزلية

- تسمح المعالجة المنزلية لمرضى الهيموفيليا بالوصول الفوري إلى تركيزات عامل التخثر وعلاجات تخثر أخرى أو عوامل إرقائية (مثلاً إيميسيزوماب، الديسموبريسين DDAVP، العوامل المضادة لحل الفيبرين)، وبالتالي العلاج المبكر الأمثل، مما يؤدي إلى التخفيف من الألم، والخلل الوظيفي، والعجز الطويل الأمد، وخفض دخول المستشفى بسبب مضاعفات نزف هيموفيلي بشكل ملحوظ، لا سيما بالنسبة إلى المرضى الذين يتبعون علاجًا وقائيًا، مقارنةً مع العلاج العرضي. (41-43)

- تضمن المعالجة المنزلية لمرضى الهيموفيليا تحسين جودة المعيشة بشكل أكبر، بما في ذلك نسبة غياب أقل عن المدرسة والعمل، والقدرة على المشاركة بشكل آمن في مجموعة أكبر من الرياضات والأنشطة البدنية، تتضمن حرية أكبر في السفر وزيادة في الاستقرار الوظيفي. (44)
- يجب أن تُجرى المعالجة المنزلية تحت إشراف فريق الرعاية الشاملة عن كثب، وينبغي ألا تبدأ إلا بعد قدرٍ كافٍ من التثقيف والتدريب الشاملين إلى المرضى/مقدمي الرعاية. (41،42)
- ينبغي أن يركّز التثقيف على ترسيخ المعرفة الأساسية بالهيموفيليا والتعرّف على أسس المعالجة المنزلية، بما في ذلك:
 - التعرّف إلى النزف والمضاعفات الشائعة؛
 - تدابير الإسعافات الأولية.
 - حساب الجرعات.
 - الإعداد والتخزين، والتعامل مع تركيزات عامل التخثر و/أو مع منتجات علاجية أخرى.
 - تقنيات التقييم.
 - إجراء البزل الوريدي (أو الوصول إلى القسطرة الوريدية المركزية) أو الحقن الذاتي.
 - حفظ السجلات.
 - التخزين السليم والتخلص من الحقن/الأدوات الحادة.
 - التعامل مع انسكابات الدم.
- من المفيد الحصول على برنامج يمنح شهادة للمشاركين في المعالجة المنزلية من المرضى/مقدمي الرعاية للتأكيد على جهوزيتهم لبدء المعالجة المنزلية.
- يجب مراجعة ومراقبة الامتثال للعلاج، ومستوى المعرفة، وفهم العلاج الوقائي والعلاج العرضي، وتقنيات الحقن في الدم، وسجلات النزف وتقييمها مع المرضى ومقدمي الرعاية من أفراد الأسرة في زيارات المتابعة.
- راجع «الإدارة الذاتية» أيضًا أدناه.

علاج استبدال عامل التخثر

- يمكن تأمين المعالجة المنزلية بواسطة تركيزات عامل التخثر بشكل مثالي من خلال استخدام منتجات آمنة تسهل إعادة تركيبها، ويحتفظ بها بدرجة حرارة الغرفة أو في ثلاجة منزلية، بحسب المنتج. يجب أن يتمتع مرضى الهيموفيليا بالمهارات اللازمة في مجال الحقن الذاتي من أجل تقليص فترة العلاج وتحسين نتائج صحة المفاصل. (45)
- يمكن المباشرة بالمعالجة المنزلية بواسطة تركيزات عامل التخثر للأطفال الصغار ذوي الوصول الوريدي الكافي ولمقدمي الرعاية من أفراد الأسرة المتحمسين الذين خضعوا لتدريب كافٍ. يمكن للأطفال الأكبر سنًا والمراهقين تعلّم الحقن الذاتي في الوريد والتمرّس عليه على يد منسّق ممرّض في مجال الهيموفيليا (أو ممرّض حقن منزلي، عند الاقتضاء) ومع وجود دعم من الأسرة.
- راجع «الإدارة الذاتية» أدناه والفصل 6: العلاج الوقائي في الهيموفيليا.

- إلمرضى الهيموفيليا، تقتضي الإدارة الذاتية المعرفة الملموسة لآليات النزف واستراتيجيات العلاج (توقيت العلاج وطريقته وكمية الجرعة). (45)
- تتطلب مهارات الإدارة الذاتية الأساسية من مرضى الهيموفيليا ما يلي: (45)
 - التعرف إلى النزف.
 - مهارات الحقن الذاتي/العلاج الذاتي.
 - الرعاية الذاتية (مثلاً التغذية واللياقة البدنية) وإدارة الأدوية (مثلاً حفظ السجلات، وروتينات العلاج، وتأمين العلاج الملائم، والمهارات في التخزين، وإعادة التكوين، وإدارة المنتجات العلاجية).
 - إدارة الألم.
 - إدارة الخطر وتحديد مفهوم العلاج الوقائي.
- تُعتبر معرفة العلاجات المساعدة الملائمة (مثلاً، العوامل المضادة لحل الفيبرين، والأدوية المخففة للألم) والإدارة المساعدة (مثلاً مبادئ PRICE) مهمة بالنسبة إلى الإدارة الذاتية.
- راجع 2.3 اللياقة والنشاط البدني، و2.4 الإدارة المساعدة، و2.5 المعالجة المنزلية، أعلاه، و2.6 التعامل مع الألم، أدناه.

التعرّف إلى النزف

- يُعتبر التعرف إلى النزف، لا سيما نزف المفاصل والعضلات، جزءاً أساسياً من الإدارة الذاتية، من أجل البدء بالعلاج الفوري بغية الحد من الآثار القصيرة والطويلة الأمد للنزف. في الهيموفيليا، قد يُسبب نهج التوقع للنزف المحتمل أو الجرعات المنسبة ظهور أمراض النزف وتقدمها التي لا تكون مؤلمة فحسب، إنّما قد تلحق الضرر بالمفاصل أيضاً.
- من المهم بالنسبة إلى مقدمي الرعاية/أفراد الأسرة أن يكونوا قادرين على التعرف إلى دلائل النزف الدقيقة لدى الأطفال المصابين بالهيموفيليا؛ والرضع والأطفال، والتردد في استخدام أحد الأعضاء قد يُشير إلى نزف في المفاصل/العضلات. (50) الإشارات والعوارض لأنواع النزف الشائعة في الهيموفيليا (50) مُحددة في الفصل 7: معالجة أنواع مُحددة من النزف والفصل 11: تقييم النتائج.
- بالنسبة إلى العلاج الوقائي مع أنواع جديدة من علاج التخثر، من المهم مراقبة وتقييم قدرة المرضى/مقدمي الرعاية على التعرف إلى حالات النزف الاخرافي والمباشرة بالعلاج العرضي الفوري بواسطة تركيزات عامل التخثر أو العوامل الإرقائية الملائمة.

الحقن الذاتي/العلاج الذاتي

- بالنسبة إلى الأطفال الصغار، يقوم عادةً أحد الوالدين و/أو مقدمو الرعاية باعطاء الحقن حتى ينمو الطفل بما يكفي للانتقال إلى العلاج الذاتي. (51)
- يتعلّم الأطفال المصابون بالهيموفيليا الحقن الذاتي بشكل عام في نهاية مرحلة الطفولة أو في بداية المراهقة. ويقتضي الحقن الذاتي مهارات وخبرات يتمّ تطويرها من خلال التجربة والخطأ، بالإضافة إلى التشجيع والدعم. (45) تُعتبر السيطرة على الحقن الذاتي عملية معقدة بما أنّها تقتضي تقنية حقن بيد واحدة للخطوات كلها؛ لكن، غالبية الأطفال يحقنون أنفسهم على الأقل في بعض الحالات في سن 12. (45)
- يُمكن لتحديد الروتين، على غرار الحقن الذاتي في الوقت نفسه كل يوم، أن يُساعد في الامتثال للعلاج بشكل كبير. (45)

علاجات التخثر الجديدة

- يقتضي استخدام علاجات ابتكارية جديدة تُعطى عبر طرق مختلفة التشخيص المخطّط بتأنّ لمقدمي الرعاية/المرضى، والتدريب، والإشراف، بما في ذلك التدريب المُحدّد للمرضى الذين ينتقلون إلى نوع علاج آخر (مثلاً من علاج استبدال عامل وريدي إلى علاج استبدال عامل حقن تحت الجلد مع ايميسيزوماب).
- على المرضى ومقدمي الرعاية إليهم أن يفهموا الفوارق والمنافع وأي مخاطر مرتبطة بعلاج مُحدّد. والأهم، عليهم تعلّم كيفية مراقبة العلاج والاستجابة له، وفي أي حالة عليهم الاتصال بمؤمّن الرعاية الصحية و/أو مركز علاج الهيموفيليا (مثلاً نزف اختراقي، جراحة مرتقبة).

ايميسيزوماب

- المرضى المصابون بالهيموفيليا A والذين يتلقون علاجاً وقائياً بواسطة ايميسيزوماب قد يبدأون بمعالجة منزلية بعد الخضوع للتدريب الملائم على تقنية الحقن تحت الجلد. (46)
- يختلف ايميسيزوماب وهذه المنتجات غير العوامل في الإعداد عن الأنواع التقليدية للعلاج الوقائي بما أنّها لا تستبدل عامل التخثر المفقود وتُعطى تحت الجلد، وفي بعض الحالات، تُعطى بوتيرة غير شائعة مرة أو مرتين في الشهر. (47) بالإضافة إلى ذلك، هذه المنتجات غير مرتبطة بمنحنيات الحماية العليا والدنيا التي ترتبط اليوم بأنظمة العلاج الوقائي بواسطة العامل.
- تُسهّل طريقة إعطاء ايميسيزوماب دون الجلد إعطاء العلاج الوقائي إلى المرضى الأطفال في سن مبكرة جداً ومن دون الحاجة إلى أجهزة الوصول الوريدي المركزي (CVADs). بفضل ايميسيزوماب، يُمكن بدء العلاج الوقائي عند الولادة من أجل تأمين الحماية إلى الرضع وحديثي الولادة الذين تمّ تشخيصهم بإصابتهم بالهيموفيليا A الشديدة؛ لكن، لا بدّ من إجراء أبحاث إضافية بالنسبة إلى الأطفال دون السنة. (48)
- لا يهدف ايميسيزوماب إلى معالجة حالات النزف العرضية الحادة. يُعالج النزف الاخرافي بواسطة جرعات تركيزات عامل التخثر (أو العوامل العابرة في حال المرضى مع مثبّطات) الكافية من أجل تحقيق الإرقاء. يجب توخّي الحذر عند معالجة حالات النزف الاخرافي العرضية عند تناول ايميسيزوماب بما أن مرضى عديدين أصيبوا بانصمام خثاري وريدي (Venous thromboembolism) (VTE) أو اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري مع تناول (Activated prothrombin complex concentrate) تركيزات مركبات البروثرومبين المنشطة (aPCC) في الوقت نفسه. (49) يُرجى مراجعة تعليمات المنتج الفردي للاطلاع على التحذيرات والمشورة بشأن إدارة المخاطر.
- راجع الفصل 5: عوامل الإرقاء، والفصل 6: العلاج الوقائي في الهيموفيليا، والفصل 8: مثبّطات عامل التخثر.

الإدارة الذاتية

- تركّز الإدارة الذاتية على تمكين المرضى وتُشير إلى قدرة المريض على اكتساب المعرفة والمهارات الضرورية ليكونوا قادرين على الاعتناء بنفسهم وتطبيق هذه المعرفة في أنشطتهم اليومية من أجل السيطرة على وضعهم والحد من آثاره على صحتهم الجسدية والنفسية. (45) بالنسبة

التوصية 2.5.1:

- **علمرضى الهيموفيليا (أو مقدمي الرعاية إلى الأطفال المصابين) أن يتعلموا كيفية إدارة الرعاية في المنزل وأن يكونوا قادرين على إثبات فهمهم لتعرفهم إلى حالات النزف والقدرة على الحقن أو الحقن الذاتي، مع رصد مهارات الوصول الوريدي خلال حياة المريض. (الإجماع)**

الرعاية الذاتية وإدارة الأدوية

- بما أن مرضى الهيموفيليا يمارسون إدارة ذاتية في المنزل بشكل عام، يعول مقدمو الرعاية الصحية على المريض/مقدم الرعاية الصحية لتزويدهم بنوع حالات النزف العرضية، ووتيرة النزف، واستخدام المنتجات العلاجية. (52)
- وبالتالي، من المهم بالنسبة إلى المرضى/مقدمي الرعاية حفظ سجلات علاج نزيف دقيقة (ورقية أو إلكترونية)، تشمل التاريخ و مكان النزف، والجرعة، ورقم مجموعة المنتج المستخدم، وأي آثار سلبية، وأنشطة مرتبطة بالنزف، ونتائج أخرى يجب الإبلاغ عنها عند الضرورة.
- أمام مراكز معالجة الهيموفيليا اليوم خيار استخدام الاجندات الالكترونية على شكل تطبيقات على الهاتف الذكي، ونظم المراقبة اللاسلكية المتنقلة، والبرامج الالكترونية التي تسمح بإدخال البيانات في الوقت الفعلي وتحليلها بشكل مباشر. بفضل هذه الأدوات، لم يعد مقدمو الرعاية الصحية بحاجة إلى الاعتماد على زيارات المرضى إلى مركز معالجة الهيموفيليا من أجل استعراض اجندات المريض الورقية. (53-56)
- أثبتت الدراسات حول اليوميات الإلكترونية أن استخدامها يزيد من كمية المعلومات المقدمة، بالإضافة إلى استكمال الإبلاغ عن البيانات. (53) كما قد تحسن إدارة سجلات المريض عن بُعد الامتثال للعلاج، وزيادة جودة حياة المريض، ودعم مؤمني الرعاية الصحية في تعديل نظم العلاج، وتحسين الاتصال بفريق الرعاية الصحية. (54-56)

التوصية 2.5.2:

- **بالنسبة لمرضى الهيموفيليا، يجب توثيق سجل مُفصل للعلاجات المُعطاة كلها (السبب، رقم المجموعة، عدد الوحدات، إلخ). واستخدامها من أجل تشخيص خطط العلاج. (الإجماع)**

إدارة المخاطر وتحديد مفاهيم العلاج الوقائي

- تقتضي إدارة المخاطر القدرة على إصدار الأحكام وتحقيق التوازن ما بين الفرص والمخاطر التي تعترض المريض في حياته اليومية، بما في ذلك مراقبة ومواجهة المخاطر التي تنشأ وتميز بين إدارة المخاطر الإيجابية وخوض المخاطر السلبية. (45) كما تقتضي القدرة على الدفاع الذاتي عن رعاية الهيموفيليا الملائمة بدعم من مركز معالجة الهيموفيليا، على غرار الرعاية في الحالات الطارئة، أو الإدارة الجراحية، أو العناية بالأسنان. (راجع 2.3 اللياقة والنشاط البدني، أعلاه، و2.7 الإدارة والعناية بالأسنان، أدناه، والفصل 9: مسائل الإدارة الخاصة).

- إلى ذلك، يمكن أن يتقّف مؤمنو الرعاية الصحية مرضى الهيموفيليا ويوجهونهم في التخطيط لحياتهم اليومية من أجل الحد من خطر النزيف. قد تشمل الاستراتيجيات تكييف نظام العلاج بحسب الأولويات الأخرى (مثلاً، المدرسة والرياضة)، والروتين، والأنشطة، والأحداث في حياتهم. (45)

أدوات إدخال القسطرة الوريدية المركزية

- يُمكن لجهاز وصول وريدي مركزي مركّب أن يسمح بالوصول الوريدي المستقر والطويل الأمد لتسهيل عمليّات الحقن وقد تبرز ضرورة إعطاء علاج وقائي أو استقراء التحمّل المناعي لدى الأطفال الصغار الذين يواجهون مشكلة في الوصول الوريدي. (57،58)
- يجب تقييم المضاعفات والمخاطر المرتبطة بالتطبيق الجراحي لأجهزة الوصول الوريدي المركزي (CVADs) (مثلاً الاستشفاء، والنزيف، والتهاب القسطرة، والتخثر، والكسر، و/أو سوء العمل) على أساس ميزات المباشرة المبكرة للعلاج الوقائي المكثف. (59-61) انتقل أطباء أطفال عديدون وأخصائيو معالجة الهيموفيليا من استخدام أجهزة الوصول الوريدي المركزي (CVADs) إلى الوصول الوريدي المُحيطي للمباشرة المبكرة بالعلاج الوقائي، بدءاً من العلاج الوقائي مرةً في الأسبوع إلى زيادة وتيرة الحقن بشكل تدريجي، (62) مع تدريب أكثر كثافةً لمقدمي الرعاية. وفي المقابل، يُعوّض استخدام إيميسيزوماب عن الحاجة إلى أجهزة الوصول الوريدي المركزي (CVADs) ويُعتبر بشكل متزايد ضمن خيارات العلاج لمرضى الهيموفيليا A في دول عديدة (راجع الفصل 6: العلاج الوقائي في الهيموفيليا).
- قد يؤثّر البروتوكول المستخدم لرعاية الأجهزة (بواسطة التحذيرات التعقيمية)، وجودة تثقيف المرضى/مقدمي الرعاية، وامتنال المستخدمين على وتيرة التهابات؛ وبالتالي، تُعتبر بروتوكولات المراقبة والخطوط التوجيهية المتأنية مهمةً من أجل الحد من خطر المضاعفات. (59)
- يجب تعليم المرضى ومقدمي الرعاية المحافظة على نظافة أجهزة الوصول الوريدي المركزي (CVADs) بتأنُّ وغسلها بشكل ملائم بعد كل علاج من أجل منع تلوثها وتكوين التخثر. (59) قد تكون عوامل مضادة لحل الفيرين مفيدة للوقاية من الالتهابات والتخثر. (60)
- من الضروري أن يكون للأهالي ومقدمي الرعاية فهم كافٍ للأوجه كافةً للمعالجة المنزلية وأن يتم تهيئتهم، وأن يكونوا قادرين على التعامل مع المسائل والتحديات التي تنشأ بشكل شائع لدى الأطفال المصابين بالهيموفيليا عند كل مرحلة من نموهم. (راجع 2.8 الانتقال من رعاية الأطفال إلى رعاية البالغين، أدناه).

- بالنسبة إلى الأطفال المصابين بالهيموفيليا الذين يواجهون مشكلة في الوصول الوريدي، يجب النظر في علاج عدم استبدال العامل الذي يُمكن أن يُعطى تحت الجلد (مثلاً إيميسيزوماب). (راجع الفصل 6: العلاج الوقائي في الهيموفيليا - علاج عدم استبدال العامل).

التوصية 2.5.3:

- **بالنسبة إلى الأطفال المصابين بالهيموفيليا، يُمكن اعتماد أجهزة الوصول الوريدي المركزي من أجل تسهيل النفاذ المبكر إلى العلاج الوقائي وعلاج النزف. (الإجماع)**

2.6 | التعامل مع الألم

- الآلام الحادة والمزمنة شائعة لدى المرضى المُصابين بالهيموفيليا. يُعتبر التقييم المناسب لسبب الألم أساسياً. (63)
- راجع أيضاً الفصل 7: معالجة أنواع محددة من النزف.

الجدول 2-4: استراتيجيات إدارة الألم للمرضى المصابين بالهِيموفيليا

شدة النزف	
1	باراسيتامول / اسيتامينوفين إن لم يكن فعالاً ↓
2	مثبطات COX-2 (أ) (مثل: سيليكوكسيب، ميلوكسيكام، نيميسوليد، وغيرها)؛ أو باراسيتامول/اسيتامينوفين زائدًا كودايين (3-4 مرات يوميًا) أو باراسيتامول/اسيتامينوفين زائدًا ترامادول (3-4 مرات يوميًا)
3	المورفين: استخدام منتج بطيء الإطلاق مع منتج سريع الإطلاق لتفعيل تسكين الألم. من الممكن زيادة استعمال المنتج البطيء المفعول في حال تم استخدام المنتج السريع المفعول لأكثر من 4 مرات يوميًا.

ملاحظة: إذا تم إيقاف الأدوية لمدة من الوقت لأي سبب كان، ينبغي على المرضى الذين تناولوا وتحملوا جرعة عالية من الأدوية المخدرة استئناف تناول الأدوية بجرعة أقل أو استخدام مسكن ألم أقل قوة، تحت إشراف طبيب.
(أ) ينبغي استخدام مثبطات COX-2 بحذر مع مرضى الهِيموفيليا المصابين بارتفاع ضغط الدم والفشل الكلوي.

- استخدام المورفين في الوريد أو غيره من المسكنات المخدرة، تتبعها مواد الأفيون عن طريق الفم (مثل الترامادول، والكوديين، والهيدروكودون، وغيرها) واستخدام الباراسيتامول/اسيتامينوفين حين ينخفض الألم.
- ملاحظة: باستثناء مثبطات COX-2 الانتقائية، يجب عدم استخدام الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية لدى المرضى المصابين بالهِيموفيليا.
- ملاحظة: لا يُنصح بإعطاء المسكنات في العضل. (الإجماع)

الألم الناتج عن الاعتلال المفصلي المزمن المصاحب للهِيموفيليا

- يتطور الاعتلال المفصلي المزمن المصاحب للهِيموفيليا لدى المرضى الذين لم يتلقوا العلاج الملائم ولم يتبعوا العلاج الطبيعي وإعادة التأهيل لنزف العضل والعظام.
- تشمل إدارة الألم للاعتلال المفصلي المزمن التدريب الوظيفي، والتكيف، ومسكن ألم ملائمًا على النحو المقترح في الجدول 2-4. (67، 19-69)
- تشمل مسكنات الألم التي يُمكن استخدامها من قبل مرضى الهِيموفيليا لإدارة مرض الاعتلال المفصلي المزمن الباراسيتامول/اسيتامينوفين، ومثبطات COX-2 الاختيارية، والترامادول، والمسكنات الأفيونية. (71، 70)
- يجب تفادي استخدام أدوية أخرى مضادة للالتهاب غير الستيرويدية لدى مرضى الهِيموفيليا. (72) يجب عدم إعطاء الكوديين إلى أطفال دون الثانية عشر من عمرهم.
- عندما يكون الألم معوقًا بسبب الاعتلال المفصلي الهِيموفيلي، يُمكن الإحالة لجراحة العظام. (73)
- راجع الفصل 10: مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي - الاعتلال المفصلي النزفي.

التوصية 2.6.1:

- بالنسبة لمرضى الهِيموفيليا المصابين بألم حاد أو مزمن، يوصي الاتحاد العالمي للهِيموفيليا باستخدام أدوات تقييم الألم وفق الفئة العمرية المناسبة من أجل تحديد السبب وتوجيه الإدارة الملائمة. (الإجماع)

الألم الناتج عن الوصول إلى الوريد

- عادةً، لا تُمنح أي مسكنات للألم. قد يكون استخدام رذاذ أو مرهم مخدر موضعي في موقع الوصول الوريدي لدى بعض الأطفال مفيدًا. (64-66)

التوصية 2.6.2:

- بالنسبة لمرضى الهِيموفيليا الذين يُعانون ألمًا أو انزعاجًا أو قلقًا في الوصول إلى الوريد، يوصي الاتحاد العالمي للهِيموفيليا بوضع رذاذ أو مرهم مخدر موضعي في موقع الوصول الوريدي. (الإجماع)

الألم الناتج عن نزف المفاصل أو العضلات

- في حين يجب إعطاء عامل التخثر في أسرع وقت ممكن لوقف النزف، ففي كثير من الأحيان تكون هناك حاجة لإعطاء أدوية إضافية للسيطرة على الألم (راجع الجدول 2-4).
- قد تبرز الحاجة إلى تدابير مساعدة أخرى. (40)
- راجع أيضًا الفصل 10: مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي

التوصية 2.6.3:

- بالنسبة لمرضى الهِيموفيليا الذين يُعانون ألمًا حادًا بسبب نزف في العضل أو العظم، يوصي الاتحاد العالمي للهِيموفيليا بإعطاء تركيزات عامل التخثر بشكل فوري بهدف إيقاف النزف، وأدوية الألم، والتدابير المساعدة، مثل التثبيت، والضغط، والتجبير من أجل الحد من الألم عند الاقتضاء. (الإجماع)

ألم ما بعد العمليات الجراحية

- ينبغي تجنب الحقن العضلي للمخدر.
- ينبغي علاج الألم ما بعد العملية الجراحية بالتنسيق مع طبيب التخدير أو أخصائي الألم.
- بدايةً، يمكن إعطاء المسكنات المخدرة، تتبعها مواد الأفيون عن طريق الفم.
- حين يبدأ الألم بالتناقص، يمكن استخدام باراسيتامول/اسيتامينوفين.

التوصية 2.6.4:

- بالنسبة لمرضى الهِيموفيليا والألم ما بعد العمليات الجراحية، يوصي الاتحاد العالمي للهِيموفيليا بالإدارة النسبية للألم بعد الخضوع لعملية جراحية بالتنسيق مع طبيب التخدير أو أخصائي الألم. (الإجماع)

التوصية 2.6.5:

- بالنسبة لمرضى الهِيموفيليا والألم ما بعد العمليات الجراحية، يوصي الاتحاد العالمي للهِيموفيليا بإعطاء المسكنات الشبيهة بتلك التي تُعطى إلى المرضى غير المصابين بالهِيموفيليا، بما في ذلك، عند الاقتضاء،

التوصية 2.6.6:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا والاعتلال المفصلي النزفي المزمن الذين يحتاجون إلى إدارة و علاج الألم، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالتدريب الوظيفي والتكيف، إلى جانب إعطاء المسكنات الملائمة. (الإجماع)

التوصية 2.6.7:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا والاعتلال المفصلي النزفي المزمن، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالثقب بشأن علاج الألم، بما في ذلك استخدام تقنيات إدارة الألم المكتملة (مثلاً، التأمل، أو الإلهاء، أو التأمل الواعي، أو العلاج بالموسيقى). (الإجماع)

التوصية 2.6.8:

- بالنسبة إلى الأطفال والبالغين المصابين بالهيموفيليا الذين يعانون الألم بسبب الاعتلال المفصلي النزفي المزمن، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام الباراسيتامول/أسييتامينوفين، أو مثبطات COX-2 الانتقائية، أو ترامادول، أو المورفين وتفاذي الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية الأخرى. يُمكن استخدام الكوديين للأطفال ما فوق 12 سنة، إنَّما لا يوصى باستخدامها لدى الأطفال الأصغر سناً.
- ملاحظة: قد يولد الاستخدام المطول لهذه الأدوية مخاطر تبعية أو إدمان، بالإضافة إلى تلف الأعضاء، ويجب مراقبته بحذر.
- ملاحظة: ينبغي إحالة المرضى الذين يعانون من ألم مستمر إلى فريق متخصص بعلاج الألم. (الإجماع)

التوصية 2.6.9:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا الذين يعانون من ألم معوق بسبب اعتلال مفصلي نزفي مزمن، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالإحالة إلى أخصائي تقويم عظام للنظر في جراحة عظام. (الإجماع)

ألم في الأسنان

- يجب إحالة مرضى الهيموفيليا الذين يُعانون من ألم في الأسنان دائماً إلى طبيب أسنان. يجب تطبيق تدابير إدارة الألم النسبي (راجع الجدول 2-4).

التوصية 2.6.10:

- بالنسبة إلى الأطفال والبالغين المصابين بالهيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالإدارة المؤقتة لألم الأسنان أو الألم الأنفي والوجهي وفق مقارنة نسبية للتخفيف من الألم والإحالة إلى طبيب أسنان لأهداف التقييم. (الإجماع)

2.7 | رعاية الأسنان ومعالجتها

- ان المحافظة على نظافة الفم الجيدة والوقاية من المشاكل في الأسنان أساسية بالنسبة إلى الأشخاص المصابين بالهيموفيليا من أجل منع أمراض الفم وحالات أخرى، مثل مرض اللثة وتسوس الأسنان، ممَّا قد يؤدي إلى

نزف خطير في اللثة، لا سيما بالنسبة لمرضى الهيموفيليا الشديدة/ المعتدلة،(74) وتفاذي الحاجة إلى عمليات جراحية أساسية في الأسنان. (75)

- بما أن النزف المطول بعد علاج أسنان قد يُسبب مضاعفات خطيرة أو حتى مهددة للحياة، يُعتبر مرضى الهيموفيليا مجموعة ذات أولوية من أجل تأمين رعاية صحة الفم وصحة الأسنان بشكل وقائي.(74)
- من المهم أن يكون لمرضى الهيموفيليا وصول إلى رعاية الأسنان ورعاية الأسنان الوقائية المنتظمة في مركز مُحدّد لرعاية الأسنان يتمتّع بالخبرة لإدارة مرضى الهيموفيليا وفق بروتوكولات الأسنان القائمة على الأدلة.(75-77)
- راجع أيضاً الفصل 7: معالجة أنواع محددة من النزف - النزف من الفم.

التوصية 2.7.1:

- بالنسبة إلى الأطفال والبالغين المصابين بالهيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بتأمين النفاذ إلى رعاية صحة الفم والأسنان الوقائية كجزء من رعاية الهيموفيليا الشاملة. (الإجماع)

التوصية 2.7.2:

- بالنسبة إلى الأطفال المصابين بالهيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالإحالة إلى مركز مُحدّد لرعاية الأسنان عند ظهور السن الأولى (عند بلوغ الأشهر الستة تقريباً) أو عند بلوغ السنة من أجل الحد من المضاعفات، والاعتلال، والتكاليف، والآثار الصحية، والنفسية، والاجتماعية المرتبطة بأمراض الفم لدى مرضى الهيموفيليا. (الإجماع)

التوصية 2.7.3:

- بالنسبة إلى البالغين المصابين بالهيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بتسهيل النفاذ إلى الإجراءات وخدمات الأسنان الملائمة للكبار، بالإضافة إلى عمليات تقييم الأسنان المنتظمة في حياتهم من أجل مراقبة صحة الفم والمحافظة عليها، من خلال استخدام بروتوكولات الأسنان الوقائية المكثفة والقائمة على الأدلة. (الإجماع)

التوصية 2.7.4:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا برعاية الفم والأسنان الوقائية على أنها أولوية لضمان نظافة الفم وصحته الفُضلى من أجل منع مرض اللثة و تسوس الأسنان، ممَّا قد يُعرضهم لنزف اللثة، وألم في الأسنان، وفقدان الأسنان، وصعوبات في المضغ، وآثار اجتماعية. (الإجماع).

رعاية الفم

- إن نظافة الفم الجيدة بالنسبة إلى الأشخاص المصابين بالهيموفيليا أساسية لمنع مرض اللثة و تسوس الأسنان، والذي يؤدي إلى نزف اللثة، وألم في الأسنان، وفقدان الأسنان، وصعوبات في المضغ، وآثار اجتماعية (مثلاً، التبخّر رائحة الفم الكريهة) واحترام الذات المتدنّي(76,78). يشمل ذلك استخدام منتجات نظافة الفم وفراشي الأسنان التي يُمكن أن تُكيّف على أساس الحاجات الفردية.(79)

- تقتضي الحقن الفموية في العضل ذات المخاطر الأعلى تدابير إرقائية منهجية. يجب اتخاذ هذه التدابير ما قبل الخضوع للعملية الجراحية بناء على استشارة أخصائي أمراض دم. (80)
- تُعتبر المسارات البديلة المتدنية المخاطر، على غرار بنج السن الواحد في الرباط أو الحقن الفموية بدائل فاعلة لمخدرات العصب السنخي السفلي. (84,86)
- تنطوي عملية أخرى غير جراحية مرتبطة بالأسنان على مستويات متفاوتة لخطر النزف. تُعتبر غالبية عمليات الأسنان الترميمية، على غرار حشوة الأسنان، متدنية المخاطر ويُمكن إجراؤها من دون الحاجة إلى علاج استبدال العامل.
- يجب استخدام التقنيات والحقن في الرباط أو التسرب الفموي الأقل اجتياحاً من أجل حماية الأنسجة الرخوة ويجب، عند الاقتضاء، تطبيق التدابير المحلية المعيارية من أجل مساعدة الإرقاء المخاطي.
- يُمكن تأمين عمليّات تنظيف الأسنان المهنية بواسطة استخدام العوامل المضادة لحل الفيبرين إذا اقتضى الأمر. (82)

التوصية 2.7.7:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بأن قلع الأسنان أو أي عمليّات شاملة أخرى ضمن تجويف الفم (مثلاً زرع الأسنان، أو جراحة اللثة، أو خزعة اللثة) لا يتم سوى وفق خطة فردية لإدارة الإرقاء مع استشارة أخصائي أمراض دم. (الإجماع)

التوصية 2.7.8:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي باستخدام حامض الترانكساميك أو حامض الايسيلون أمينوكراييك (EACA) كعلاج مساعد بشكل موضعي أو منهجي في إدارة عمليّات الأسنان ما قبل الجراحة وما بعدها، من أجل الحدّ من الحاجة إلى علاج استبدال العامل. (الإجماع)

التوصية 2.7.9:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا الذين يحتاجون إلى قلع سن، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بتدابير إرقائية موضعية. تشمل الإجراءات النموذجية القطب، والعوامل المضادة لحل الفيبرين الموضعية، والسيلولوز المؤكسد، وصمغ الفيبرين، عند الاقتضاء. (الإجماع)
- الملاحظة: يجب نصح المرضى بالحفاظ على حمية غذائية سهلة المضغ وتنظيف الأسنان بتأن في محيط موقع الجرح من 3 إلى 5 أيام كحد أدنى ما بعد العملية من أجل تفادي التعرّض للخثرة ومنع الجرح من التعافي في سنخ السن. (الإجماع)

التوصية 2.7.10:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالتخدير الموضعي الملائم لعلاجات الأسنان على أنه جزء أساسي من علاج الألم والقلق. تشكّل غالبية الحقن في الأسنان خطراً متدنياً لمرضى الهيموفيليا عندما تكون على يد طبيب أسنان يستخدم التخدير الموضعي مع مُقبض وعائي وعندما يُعطى العامل ببطء بواسطة إبرة نحيقة ودقيقة للاستخدام الواحد. (الإجماع)

- يُشير ألم الأسنان الذي يطرأ فجأةً أو مع تورّم في الوجه عادةً إلى وجود مراحل متقدّمة من الالتهاب و/أو تورّم الوجه ويقتضي الإحالة إلى طبيب أسنان. يجب مراقبة الألم القصير الأمد كما هو وارد (راجع 2.6 التعامل مع الألم أعلاه) بواسطة الباراسيتامول/أسييتامينوفين على أنه الدواء المفضّل لإدارة ألم الأسنان لدى الأطفال. (77)

التوصية 2.7.5:

- بالنسبة لمرضى المُصابين بالهِيموفيليا كافةً، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بتوعيتهم بشأن أهمية نظافة الفم من أجل الوقاية من المضاعفات والمشاكل في الأسنان، بما في ذلك تنظيف الأسنان مرتين يوميًا بفرشاة ذات خشونة ناعمة أو متوسطة واستخدام معجون الأسنان المحتوي على الفلورايد لإزالة تراكمات الكلس؛ يجب عدم شطف معجون الأسنان، بل يُستحسن الاحتفاظ به في الفم (البزق، لا التشطيف) بعد تنظيف الأسنان للاستفادة من الفلورايد قدر المستطاع.
- الملاحظة: يجب استخدام خيط تنظيف الأسنان أو فرش تنظيف لما بين الأسنان لضمان إزالة الكلس بشكل كامل.
- الملاحظة: يُمكن للأفراد الذين يواجهون مشكلة في كنفهم أو كوعهم الاستفادة من أدوات مساعدة لتنظيف الأسنان وفراشي أسنان معدّلة أو كهربائية.

التوصية 2.7.6:

- بالنسبة إلى الأطفال البالغين من العمر 6 أعوام أو دون ذلك المصابين بالهِيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بإشراف الوالدَيْن/مقدم الرعاية على عملية تنظيف الأسنان. (الإجماع)

عمليّات الأسنان الجراحية والعمليّات الشاملة

- قبل الخضوع لأي جراحة أسنان أو أي عملية شاملة داخل تجويف الفم، يجب التخطيط للإدارة الإرقائية بشكل فردي مع استشارة طبيب أمراض دم. (80)
- تُعتبر العوامل المضاد لحل الفيبرين الموضعية أو المنهجية (مثلاً استخدام حامض الترانكساميك أو حامض الايسيلون أمينوكراييك (EACA)) فاعلة كعلاج مساعد في إدارة عمليّات الأسنان ما قبل الجراحة وما بعدها وهي قادرة على الحد من الحاجة إلى علاج استبدال العامل. (76,81,82)
- ينبغي عدم وصف المضادات الحيوية إلا في حالة الضرورة السريرية لإدارة الالتهاب.
- يجب استخدام التدابير الإرقائية الموضعية، على غرار القطب، والعوامل المضادة لحل الفيبرين، والسيلولوز المؤكسد، وصمغ الفيبرين، عند الاقتضاء، كلما أمكن ذلك بعد قلع سن. (82,83)
- يجب تقديم المشورة إلى المرضى للإبلاغ مباشرةً عن أي عملية نرف مطوّلة و/أو صعوبة في الكلام، أو البلع، أو التنفّس، بعد الخضوع لجراحة أسنان إلى جراح الأسنان/أخصائي أمراض الدم بما أن هذه الحالة قد تشكّل خطراً على حياة المريض. على المرضى غير المقيمين في المستشفى أن يتوجّهوا إلى أقرب مركز طوارئ في أسرع وقت ممكن.
- بالنسبة إلى عمليّات أسنان عدّة، من الضروري الخضوع لتبنيج موضعي ملائم وتُعتبر غالبية الحقن في الأسنان آمنة. (84,85)

التوصية 2.7.11:

- في أفضل الحالات، علمرضى الهيموفيليا الشباب الحصول على المهارات والمعرفة الضرورية للعلاج الذاتي قبل الانتقال إلى رعاية البالغين؛ لكن لا يزال عدد كبير من الشباب يحتاجون إلى مساعدة الأهل في رعاية الهيموفيليا حتى في سنين المراهقة المتقدمة. (87)
- اتضح أن الامتثال للعلاج الوقائي دون المستوى لدى عدد كبير من المراهقين (13-17 عامًا) والبالغين الشباب (18-30 عامًا) المصابين بالهيموفيليا. (51)
- بشكل عام، تشمل الحواجز الأساسية للامتثال للعلاج الوقائي عبء العلاج المرتفع؛ وعبء النزف المتدني أو غياب هذا العبء وعوارضه؛ والصعوبات في الحصول على وريد؛ واعتبار العلاج الوقائي معقدًا ومضيقًا للوقت. (51)
- بالنسبة إلى المراهقين والبالغين الشباب المصابين بالهيموفيليا بشكل خاص، تشمل الحواجز أمام الامتثال للعلاج (51):
 - عبء العوارض المتدني.
 - النسيان وغياب مهارات الإدارة الذاتية الأساسية، على غرار روتينات العلاج.
 - غياب المعرفة بشأن الهيموفيليا، بما في ذلك اعتبار منفعة العلاج الوقائي متدنية.
 - العجز عن تحديد حالات النزف والتصرف بشأنها.
 - انكار المرض.
 - الرغبة في الشعور بأنهم طبيعيون.
 - التركيز على الأثر السلبي على الأنشطة والمشاركة الاجتماعية.
 - غياب التخطيط لعملية الانتقال.
 - الصعوبات في العلاج الذاتي.
 - تحديات التواصل مع مركز معالجة الهيموفيليا للحصول على الرعاية الفضلى.

التوصية 2.7.12:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام العوامل المضادة لحل الفيبرين كعلاج مساعد فاعل في إدارة علاجات نظافة الأسنان التي تُسهّل الوصول إلى رعاية الأسنان المنتظمة من قبل أخصائي صحة الأسنان. (الإجماع)

التوصية 2.7.13:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا، يؤكد الاتحاد العالمي للهيموفيليا على أن وجود الالتهابات المنقولة بالدم لا يؤثر على سلامة علاج الأسنان بما أن العمليات العالمية الصارمة التي قد تنقل الالتهابات باتت اليوم ملزمة في الاختصاصات كلها لطب الأسنان ويوصي الاتحاد بتأمين خدمات الأسنان الكاملة بغض النظر عن مستوى العدوى أو الوضع المناعي. (الإجماع)

2.8 | الانتقال من رعاية الأطفال إلى رعاية البالغين

- قد يكون الانتقال إلى مرحلة البلوغ، مع استقلالية متزايدة في الحياة (مثلًا عيش المريض بمفرده أو بعيدًا عن المنزل في الجامعة) والمسؤوليات المالية، مليئًا بالتحديات للشباب المصابين بالهيموفيليا. (88)
- يمكن لمراكز معالجة الهيموفيليا ومؤمني الرعاية الصحية لعب دور مهم في مساعدة الشباب المصابين بالهيموفيليا على مواصلة الامتثال للعلاج في خلال انتقالهم إلى سن الرشد، من خلال الحرص على أن ينطوي تثقيف المريض على المعرفة والمهارات الفنية وتطوير الفاعلية الذاتية ومهارات الإدارة الذاتية، بما في ذلك التكيف النفسي والاجتماعي. (51)
- لم يتم تحديد مقارنة منهجية نهائية لعملية الانتقال من رعاية الأطفال إلى رعاية البالغين، لكن على فريق الرعاية الشاملة أن يقيم حاجات الأفراد وتفضيلاتهم، والحواجز التي تُعيق الامتثال للعلاج بشكل مستمر، مع دعم مكثف وملئم للفئة العمرية. (51، 89)
- تشمل المكونات الأساسية لاستراتيجيات العملية الانتقالية ما يلي (51):
 - إعداد خطة منظمة للعملية الانتقالية.
 - رصد عمليات التقييم المنهجي لجاهزية المريض.
 - تعبئة الدعم على أساس حاجات الفرد.
 - تعزيز الدعم عند الانتقال إلى العلاج الذاتي أو مغادرة المنزل.
- في مراحل مختلفة من الحياة، يشهد مرضى الهيموفيليا ومقدمو الرعاية إليهم عمليات انتقالية قد تعني نقل الرعاية بشكل يتجاوز حدود العائلة، على غرار طفل مصاب بالهيموفيليا يبدأ المدرسة، أو ممارسة رياضة جديدة أو نشاط ترفيهي جديد، والمراهقة، وعندما ينتقل من الرعاية الطبية للأطفال إلى الرعاية الطبية للبالغين، ومغادرة المنزل، وبدء علاقات جديدة، واتخاذ قرارات مرتبطة بالحياة المهنية. (51)
- بشكل عام، يتحمل الوالدان وأو مقدمي الرعاية المسؤولية الأولية لإدارة الرعاية إلى الأطفال والمراهقين المصابين بالهيموفيليا؛ لا سيما إدارة العلاج والامتثال للنظم العلاجية. (51)
- ثمة مرحلتين انتقاليّتين مليئتين بالتحدي للامتثال للعلاج: عندما ينتقل المراهقون إلى العلاج الذاتي وعندما يُغادر البالغون الشباب المنزل ويتحملون المسؤولية الكاملة للرعاية الذاتية. (51) لا يتعرّض عدد كبير من الأطفال والمراهقين المصابين بالهيموفيليا والمعتمدين على علاج وقائي ويتلقون رعاية شاملة ممتازة لآثار خطيرة لاضطرابهم، ممّا قد يؤدي إلى حالة رضا في سن البلوغ الشبابي. (87)

المراجع

1. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med.* 2019;171(8):540-546.
2. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med.* 2013;368(3):231-239.
3. Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood.* 2014;124(23):3398-3408.
4. Centers for Disease Control and Prevention. *What is Hemophilia?* Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/facts.html>. Updated June 3, 2019. Accessed February 18, 2020.
5. Clausen N, Petrini P, Claeysens-Donadel S, Gouw SC, Liesner R. PedNet and Research of Determinants of Inhibitor development (RODIN) Study Group. Similar bleeding phenotype in young children with haemophilia A or B: a cohort study. *Haemophilia.* 2014;20(6):747-755.
6. Ragni MV, Fogarty PJ, Josephson NC, Neff AT, Raffini LJ, Kessler CM. Survey of current prophylaxis practices and bleeding characteristics of children with severe haemophilia A in US haemophilia treatment centres. *Haemophilia.* 2012;18(1):63-68.
7. Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Haemophilia.* 2017;23(2):207-214.
8. White GC II, Rosendaal F, Aledort LM, et al. 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.
9. Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J.* 1979;1(6161):469-470.
10. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia.* 2008;14(2):361-374.
11. Dunkley S, Lam JCM, John MJ, et al. Principles of haemophilia care: the Asia-Pacific perspective. *Haemophilia.* 2018;24(3):366-375.
12. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ.* 1995;73(5):691-701.
13. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, et al. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood.* 2000;96(2):437-442.
14. Pai M, Key NS, Skinner M, et al. NHF-McMaster Guideline on Care Models for Haemophilia Management. *Haemophilia.* 2016;22(Suppl 3):6-16.
15. Evatt BL. The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprehensive care globally. *Haemophilia.* 2006;12(Suppl 3):13-21.
16. Evatt BL, Black C, Batorova A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. *Haemophilia.* 2004;10(Suppl 4):9-13.
17. Karazivan P, Dumez V, Flora L, et al. The patient-as-partner approach in health care: a conceptual framework for a necessary transition. *Acad Med.* 2015;90(4):437-441.
18. Fried TR. Shared decision making—finding the sweet spot. *N Engl J Med.* 2016;374(2):104-106.
19. 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.
20. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2012;18(3):319-325.
21. Canadian Hemophilia Standards Group. *Canadian Comprehensive Care Standards for Hemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders.*

- بالإضافة إلى ذلك، قد تكون أدوات التقييم الذاتي للجهوزية، على غرار أداة HEMO-Milestones، مفيدة من أجل تعزيز اعتماد مقاربة قياسية بهدف تقييم كفاءة الإدارة الذاتية. (90)
- تشمل مؤشرات النتائج من أجل تقييم فاعلية عملية الانتقال من رعاية الهيموفيليا لدى الأطفال إلى البالغين ما يلي:
 - قياس الامتثال.
 - أي تغيير في معدل النزف.
 - مهارات الفاعلية الذاتية.
 - معرفة الهيموفيليا.
 - رضا المريض ومقدّم الرعاية.
 - الفجوة الزمنية بين الزيارة السريرية الأخيرة كطفل والزيارة السريرية الأولى كبالغ.
 - عدد حالات الدخول إلى المستشفى أو قسم الطوارئ. (91)
- قد تُساعد برامج الإدارة الذاتية المتوفرة على الانترنت أيضًا في دعم الشباب المصابين بالهِيموفيليا في انتقالهم إلى رعاية البالغين. (87)
- راجع الفصل 6: العلاج الوقائي في الهيموفيليا والفصل 11: تقييم النتائج.

التوصية 2.8.1:

- يجب دعم الأطفال والمراهقين المصابين بالهِيموفيليا من خلال تطوير المهارات والتثقيف بشكل مستمر، بما في ذلك القدرة على الحقن الذاتي ومهارات الكفاءة الذاتية الأخرى، من أجل اكتساب معرفة الهيموفيليا الضرورية للإدارة الذاتية لحالتهم قبل الانتقال من رعاية الأطفال إلى رعاية البالغين.
- ملاحظة: على فريق الرعاية الشاملة دعم المرضى الشباب وأسرتهم في خلال الفترة الانتقالية. يجب أن تكون الزيارة الأولى لأخصائي أمراض الدم للبالغين وللأطفال معًا عندما أمكن ذلك. (الإجماع)

التوصية 2.8.2:

- بالنسبة إلى المراهقين المُصابين بالهِيموفيليا الذين يتبعون علاجًا وقائيًا، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالتدريب والتعليم الفردي، يُفضل على يد منسق ممرض في مجال الهيموفيليا، من أجل الحرص على تأمين المعرفة الملائمة للهيموفيليا ودعم الإلتزام للعلاج الوقائي وإدارة الرعاية الذاتية. يشمل ذلك فهم قياسات الامتثال، بالإضافة إلى العوامل والمخاطر التي قد تؤدي إلى تغييرات في معدلات النزف. (الإجماع)

التوصية 2.8.3:

- بالنسبة إلى المراهقين (12-18 سنة) المصابين بالهِيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالمشاركة في مخيمات الهيموفيليا المُحددة حسب الفئة العمرية من أجل تعزيز دعم مجموعات النظراء وتطوير مهارات الحقن الذاتي وفهم أهمية الامتثال للعلاج. (الإجماع)

43. Carcao M, Lambert T, Leissing C, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, Aledort L. Prophylaxis re-visited: the potential impact of novel factor and non-factor therapies on prophylaxis. *Haemophilia*. 2018;24(6):845-848.
44. Szucs TD, Offner A, Kroner B, Giangrande P, Berntorp E, Schramm W. Resource utilisation in haemophiliacs treated in Europe: results from the European Study on Socioeconomic Aspects of Haemophilia Care. The European Socioeconomic Study Group. *Haemophilia*. 1998;4(4):498-501.
45. Khair K, Meerabeau L, Gibson F. Self-management and skills acquisition in boys with haemophilia. *Health Expect*. 2015;18(5):1105-1113.
46. Genentech. HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh) injection for subcutaneous use [U.S. prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech; 2018; Revised 10/2018.
47. Shima M, Nogami K, Nagami S, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia*. 2019;25(6):979-987.
48. Pierce GF, Hart DP, Kaczmarek R. WFH Coagulation Product Safety, Supply, and Access (CPSA) Committee of the World Federation of Hemophilia (WFH). Safety and efficacy of emicizumab and other novel agents in newborns and infants [letter to the editor]. *Haemophilia*. 2019;25(5):e334-e335.
49. European Medicines Agency. *European public assessment report: summary of risk management plan for Hemlibra (emicizumab)*. London, UK: European Medicines Agency; 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hemlibra-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf. Accessed February 13, 2020.
50. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
51. Lee Mortensen G, Strand AM, Almen L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review. *Haemophilia*. 2018;24(6):862-872.
52. Sholapur NS, Barty R, Wang G, Almonte T, Hedde NM. A survey of patients with haemophilia to understand how they track product used at home. *Haemophilia*. 2013;19(5):e289-e295.
53. Banchev A, Goldmann G, Marquardt N, et al. Impact of telemedicine tools on record keeping and compliance in haemophilia care. *Hamostaseologie*. 2019;39(4):347-354.
54. Mondorf W, Eichler H, Fischer R, et al. Smart Medication, an electronic diary for surveillance of haemophilia home care and optimization of resource distribution. *Hamostaseologie*. 2019;39(4):339-346.
55. Leone JR. Utility of a wireless, handheld monitoring system in the management of hemophilia patients. *Comput Inform Nurs*. 2011;29(9):521-522.
56. Cuesta-Barriuso R, Lopez-Pina JA, Nieto-Munuera J, Sagarra-Valls G, Panisello-Royo JM, Torres-Ortuno A. Effectiveness of the Medtep Hemophilia online platform for adherence to prophylactic treatment in haemophilia patients: results from a 1-year observational study. *Haemophilia*. 2018;24(3):452-459.
57. Neunert CE, Miller KL, Journeycake JM, Buchanan GR. Implantable central venous access device procedures in haemophilia patients without an inhibitor: systematic review of the literature and institutional experience. *Haemophilia*. 2008;14(2):260-270.
58. Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM. Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(2):134-146.
59. Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. *Br J Haematol*. 2007;138(5):580-586.
60. Ragni MV, Journeycake 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):30-38.
61. Khair K, Ranta S, Thomas A, Lindvall K. PedNet study group. The impact of clinical practice on the outcome of central venous access devices in children with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(4):e276-e281.
- Toronto, ON: Canadian Hemophilia Standards Group; 2007. <https://www.ahcdc.ca/storage/files/comprehensivecarestandards-en.pdf>. Accessed September 12, 2019
22. Escobar MA, Brewer A, Caviglia H, et al. Recommendations on multidisciplinary management of elective surgery in people with haemophilia. *Haemophilia*. 2018;24(5):693-702.
23. Coffin D, Herr C, O'Hara J, et al. World bleeding disorders registry: the pilot study. *Haemophilia*. 2018;24(3):e113-e116.
24. Schrijvers LH, Uitslager N, Schuurmans MJ, Fischer K. Barriers and motivators of adherence to prophylactic treatment in haemophilia: a systematic review. *Haemophilia*. 2013;19(3):355-361.
25. Sossa Melo CL, Wandurraga EA, Pena AM, et al. Low bone mineral density and associated factors in patients with haemophilia in Colombia. *Haemophilia*. 2018;24(4):e222-e229.
26. 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.
27. Kempton CL, Antonucci DM, Rodriguez-Merchan EC. Bone health in persons with haemophilia. *Haemophilia*. 2015;21(5):568-577.
28. American Dental Association Council on Access, Prevention and Interprofessional Relations, American Dental Association Council on Scientific Affairs. Using mouthguards to reduce the incidence and severity of sports-related oral injuries. *J Am Dent Assoc*. 2006;137(12):1712-1720. quiz 1731.
29. 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.
30. Philpott 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):213-225.
31. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia*. 2002;8(3):407-412.
32. Stephensen D, Bladen M, McLaughlin P. Recent advances in musculoskeletal physiotherapy for haemophilia. *Ther Adv Hematol*. 2018;9(8):227-237.
33. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med*. 2014;5:207-218.
34. Forsyth AL, Zourikian N, Valentino LA, Rivard GE. The effect of cooling on coagulation and haemostasis: should "Ice" be part of treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia*. 2012;18(6):843-850.
35. Rajamanickam M, Michael R, Sampath V, John JA, Viswabandya A, Srivastava A. Should ice be used in the treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia*. 2013;19(4):e267-e268.
36. Tilak M, Paul A, Samuel CS, David JA, Viswabandya A, Srivastava A. Cryotherapy for acute haemarthrosis in haemophilia—attempts to understand the 'ice age' practice. *Haemophilia*. 2015;21(1):e103-e105.
37. Witkop M, Lambing A, Divine G, Kachalsky E, Rushlow D, Dinnen J. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia*. 2012;18(3):e115-e119.
38. 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):136-145.
39. Mulder K. *Exercises for People with Hemophilia*. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2006. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1302.pdf>. Accessed November 7, 2019.
40. Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2011;17(3):383-392.
41. Soucie JM, Symons JT, Evatt B, et al. Home-based factor infusion therapy and hospitalization for bleeding complications among males with haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(2):198-206.
42. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillcrap D, Poon MC, Sek J. Home management of haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(2):118-133.

79. Nakagawa Y, Shimada Y, Kinai E, et al. Long-handle toothbrush for haemophiliacs with severe elbow arthropathy. *Haemophilia*. 2015;21(6):e481-e483.
80. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review. European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2009;15(3):639-658.
81. 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):443-444.
82. 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(5):504-509.
83. Hewson I, Makhmalbaf P, Street A, McCarthy P, Walsh M. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. *Haemophilia*. 2011;17(1):e185-e188.
84. Dougall A, Pughe G. A multi centre prospective study audited the outcome of adverse events following buccal infiltration injections for patients with a range of bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016;22:82.
85. Dougall A, Apperley O, Smith G, Madden L, Parkinson L, Daly B. Safety of buccal infiltration local anaesthesia for dental procedures. *Haemophilia*. 2019;25(2):270-275.
86. Dougall A, Hayes M, Daly B. A systematic review of the use of local analgesia in medically compromised children and adolescents. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2017;18(5):331-343.
87. Breakey VR, Ignas DM, Warias AV, White M, Blanchette VS, Stinson JN. A pilot randomized control trial to evaluate the feasibility of an Internet-based self-management and transitional care program for youth with haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(6):784-793.
88. Witkop M, Guelcher C, Forsyth A, et al. Treatment outcomes, quality of life, and impact of hemophilia on young adults (aged 18-30 years) with hemophilia. *Am J Hematol*. 2015;90(Suppl 2):S3-S10.
89. Campbell F, Biggs K, Aldiss SK, et al. Transition of care for adolescents from paediatric services to adult health services. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD009794.
90. Croteau SE, Padula M, Quint K, D'Angelo L, Neufeld EJ. Center-based quality initiative targets youth preparedness for medical independence: HEMO-Milestones tool in a comprehensive hemophilia clinic setting. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(3):499-503.
91. Sun HL, Breakey VR, Straatman L, Wu JK, Jackson S. Outcomes indicators and processes in transitional care in adolescents with haemophilia: a Delphi survey of Canadian haemophilia care providers. *Haemophilia*. 2019;25(2):296-305.
62. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013;121(20):4046-4055.
63. Roussel NA. Gaining insight into the complexity of pain in patients with haemophilia: state-of-the-art review on pain processing. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):3-8.
64. Lander JA, Weltman BJ, So SS. EMLA and amethocaine for reduction of children's pain associated with needle insertion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD004236.
65. Rogers TL, Ostrow CL. The use of EMLA cream to decrease venipuncture pain in children. *J Pediatr Nurs*. 2004;19(1):33-39.
66. Celik G, Ozbek O, Yilmaz M, Duman I, Ozbek S, Apiliogullari S. Vapocoolant spray vs lidocaine/prilocaine cream for reducing the pain of venipuncture in hemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Int J Med Sci*. 2011;8(7):623-627.
67. Vallejo L, Pardo A, Gomis M, Gallach JE, Perez S, Querol F. Influence of aquatic training on the motor performance of patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2010;16(1):155-161.
68. Humphries TJ, Kessler CM. Managing chronic pain in adults with haemophilia: current status and call to action. *Haemophilia*. 2015;21(1):41-51.
69. Holstein K, Klamroth R, Richards M, et al. Pain management in patients with haemophilia: a European survey. *Haemophilia*. 2012;18(5):743-752.
70. 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):514-517.
71. 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):1785-1790.
72. 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):279-286.
73. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ*. 2010;6(1):37-42.
74. Scully C, Diz Dios P, Giangrande P. *Oral Care for People with Hemophilia or a Hereditary Bleeding Tendency*, 2nd ed.. Treatment of Hemophilia Monograph No. 27. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2008. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1164.pdf>. Accessed November 21, 2019.
75. Kalsi H, Nanayakkara L, Pasi KJ, Bowles L, Hart DP. Access to primary dental care for patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012;18(4):510-515.
76. 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):151-155.
77. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on caries-risk assessment and management for infants, children, and adolescents. *Pediatr Dent* 2015;37(Special issue):132-139.
78. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: a call for global action. *J Clin Periodontol*. 2017;44(5):456-462.

المعلومات الداعمة

يُمكن العثور على المعلومات الداعمة الإضافية على الشبكة الإلكترونية في قسم المعلومات الداعمة.

الفصل 3: التشخيص المخبري والمراقبة

ستيف كتشين (1) - فرانسيسكو دي باولا كاريتا(2) - سيلمارا أ. دي ليما مونتالفاو (3) - إيمانغويدر (4) رادوسلو كازماريك (5) - كلود تايوتاني (6) بيار تولون (7) - غلان ف. بيرس (8) - ألك سريفاستافا (9)

(1) قسم التخثر، مركز شيفيلد الهيموفيليا والتخثر، أمانة هيئة الخدمات الصحية الوطنية للمستشفيات الجامعية في مستشفى شيفيلد الجامعي، شيفيلد، المملكة المتحدة.

(2) قسم الصيدلة والتغذية، الجامعة الفيدرالية Espírito Santo Alegre، إلجر. اسبيريتو سانتو، البرازيل

(3) INCT do SanguemHemocentro، جامعة كامبيناس، كامبيناس، ساو باولو، البرازيل

(4) كلية الطب، جامعة تونس المنار، مركز الناعور، مستشفى عزيزة عثمانة، تونس العاصمة، تونس

(5) قسم طب الأطفال، كلية الطب في جامعة إنديانا، إنديانا، إنديانا، الولايات المتحدة الأمريكية

(6) قسم أمراض الدم، كلية الطب والعلوم الطبية الحيوية، جامعة ياوندي 1 ومستشفى ياوندي الجامعي، ياوندي، الكاميرون

(7) قسم أمراض الدم الحيوية، جامعة الكوت دازور ومستشفى باستور - مركز الاستشفاء الجامعي في نيس، نيس، فرنسا

(8) الاتحاد العالمي الهيموفيليا، مونتريال، كيبك، كندا

(9) قسم أمراض الدم، كلية طب كريستيان، فيلور، الهند

3.2 | الفحص المخبري للتخثر | كافة البيانات المُحددة كتوصيات مستندة على الإجماع، يُشار إليها بـ(الإجماع).

مبادئ التشخيص

• يعتمد تشخيص الناعور على المبادئ الثلاثة التالية:

- فهم المظاهر السريرية الهيموفيليا ومدى ملاءمة التشخيص السريري؛
- استخدام اختبارات التحري لتحديد سبب النزف المحتمل، مثلاً، زمن البروثرومبين (Prothrombin time) (PT) وزمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل (APTT)، أو اختبارات وظائف الصفائح لتحديد السبب المُحتمل للنزف (مع الأخذ بالاعتبار أن نتائج طبيعية لاختبارات التحري لا تستبعد احتمال وجود اضطراب نزفي هام سريرياً)؛
- تأكيد التشخيص بواسطة مقاييسات العامل وغيرها من الاستقصاءات المحددة المناسبة

الجوانب الفنية

تحضير المريض قبل أخذ عينة الدم

- الصيام ليس ضرورياً قبل سحب الدم للتحليل لاستقصاء الاضطرابات النزفية المحتملة.
- ينبغي على المرضى، قدر الإمكان، تجنب الأدوية التي يمكن ان تؤثر على نتائج الاختبار مثل الأسبرين (ASA)، والذي يُمكنه أن يؤثر بشدة على وظائف الصفائح لمدة 7 - 10 أيام.
- قد ترتفع مستويات العامل الثامن (FVIII) وعامل فون ويلبراند (VWF) بشكل مؤقتً بسبب التمارين المجهدة(2)، أو التوتّر(3)، أو الالتهاب(3) بما يكفي لتؤثر على دقة التشخيص. قد ترتفع مستويات العامل الثامن (FVIII) وعامل فون ويلبراند (VWF) اثناء الحمل(4).

التوصية 3.2.1:

- تحضيراً لجمع عينة دم لتحديد زمن البروثرومبين (Prothrombin time) (PT)، أو زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل (APTT)، أو فعالية العامل

3.1 | المقدمة

- قد يكون للاضطرابات النزفية المختلفة أعراض متشابهة جداً. لذا، يُعتبر التشخيص الصحيح ضرورياً لضمان حصول المريض على العلاج المناسب.
- لا يمكن أن يتم التشخيص الدقيق إلا بدعم من خدمة مخبرية موثوقة. ويعتمد هذا على اتباع المختبر لإجراءات وبروتوكولات صارمة، والتي تتطلب:
 - المعرفة والخبرة في فحوصات التخثر المخبرية؛
 - استخدام المعدات والكواشف الصحيحة؛
 - ضمان الجودة.
- للحصول على معلومات مفصلة حول الجوانب الفنية والتعليمات المُحددة بخصوص اختبارات التحري ومقاييسات العامل، يُرجى الرجوع إلى تشخيص الناعور واضطرابات النزف الأخرى، دليل مخبري، الطبعة الحالية، الصادر عن الاتحاد العالمي الهيموفيليا،(1)

التوصية 3.1.1:

- يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بأن يتم تشخيص الناعور ومراقبته من قبل كادر يتمتع بالمعرفة والخبرة في فحوصات التخثر المخبرية مع استخدام المعدات والكواشف الصحيحة التي تمت المصادقة عليها لهذا الهدف المُحدّد.
- ملاحظة: التفاصيل بشأن الفحوصات المخبرية لتشخيص ومراقبة الناعور واردة في دليل مختبر الاتحاد العالمي الهيموفيليا. (إجماع)

- المفعل (APTT) عندما تحتوي الانابيب على أقل من 80% من الحجم المستهدف. (10)
- المرضى الذين لديهم مستوى هيما توكريت مرتفع أكثر من 55% يكون لديهم حجم البلازما منخفض مما يؤدي إلى زيادة في زمن البروثرومبين (PT) وزمن الثرومبولاستين الجزئي المفعل (APTT) تتناسب طردياً مع زيادة هيما توكريت و التي يمكن تفاديها بتعديل نسبة الدم إلى ماتع التخثر. (13،14)
- تختلف نتائج بعض اختبارات زمن البروثرومبين (PT) وزمن الثرومبولاستين الجزئي المفعل (APTT) إذا جمعت العينات على سترات صوديوم 3.8%. (10) يجب أن يتم مزج العينة على الفور وبشكل كافي بمحلول السترات بقلب الأنبوب 3 إلى 4 مرات بلطف. (10)
- في حال تجميد البلازما الفقيرة بالصفائح (PPP) للفحص في المستقبل، تؤثر ظروف التخزين على استقرار المواد المجمدة. (7) ويمكن تخزينها حتى 6 أشهر إذا تم تجميدها بدرجة -70 مئوية (7،15). في العادة، التخزين بدرجة -20 مئوية غير ملائم.
- ينبغي إذابة العينات المجمدة بسرعة في محم مائي لمدة ما بين أربع إلى خمس دقائق بدرجة 37 مئوية وذلك لتلافي تشكل الراسب القوي.

تحضير البلازما الفقيرة بالصفائح (PPP)

- غالبية اختبارات التخثر تحتاج لاستخدام البلازما الفقيرة بالصفائح (PPP).
- ينبغي إعداد البلازما الفقيرة بالصفائح (PPP) وفقاً للدليل التوجيهي الموحد. (5،7)
- يعتمد عدد الصفائح المتبقية في البلازما الفقيرة بالصفائح (PPP) على شروط التثفيل، بما في ذلك الآثار السلبية على اختبار وظيفة الصفائح في حال استخدام مثقلات مبردة لأن البرودة يمكن ان تفعل الصفائح. (7،10)
- يمكن الاحتفاظ بالبلازما الفقيرة بالصفائح (PPP) بدرجة حرارة الغرفة (ما بين 20 - 25 درجة مئوية) قبل الاختبار.
- لا ينبغي استخدام البلازما التي تعرضت للانحلال أثناء الجمع والمعالجة من أجل اختبار وظيفة الصفائح، أو اختبار زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعل (aPTT) أو أي اختبار ذي صلة، بغض النظر عن الطرق أو الاجهزة المستخدمة للتحليل. (7،16،17) اختبار زمن البروثرومبين (PT) والفيبرينوجين أقل تأثراً فقط الانحلال الشديد في المختبر قد يكون ذا صلة. (10،16) إضافة الحلاية الدموية إلى البلازما في المختبر قد تؤدي إلى نتائج مضللة. (16،18)
- يجب أن تأخذ معايير قبول العينة في الاعتبار المخاطر الناجمة عن الرفض (ونتائج الاختبار المتأخرة او المفقودة) مقابل مخاطر قبول العينة واجراء الاختبار) ودرجة تأثير او عدم تأثير تبدلات العينة على التدبير السريري)

التوصية 3.2.3:

- بالنسبة إلى تشخيص ومراقبة الناعور A و B، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بتعليم عينات الدم فوراً بتسجيل اسم المريض وشهرته، والرقم التعريفي أو تاريخ الولادة، وتاريخ جمع العينة وتوقيتها، ويجب ان يجري ذلك قبل مغادرة جانب المريض.

- الثامن (FVIII)/التاسع (FIX)، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بأن يُحافظ مرضى الناعور على نظامهم الغذائي المعتاد - صيام الليلة السابقة ليس ضرورياً قبل سحب الدم.
- ملاحظة: قد تؤثر المستويات العالية للشحوم في البلازما على تحديد زمن التخثر عند استخدام أجهزة قياس التخثر التي تستخدم انظمة بصريّة. (الإجماع)

التوصية 3.2.2:

- تحضيراً لجمع عينة دم من أجل تحديد زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعل (APTT) أو فعالية العامل الثامن (FVIII)/التاسع (FIX)، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بأن يتجنب مرضى الناعور التمارين المجهدة قبل سحب الدم.
- ملاحظة: يُمكن للتوتر أو التمارين المجهدة أن ترفع بشكل مؤقت مستوى فعالية العامل الثامن (FVIII) لدى المرضى المصابين بالناعور A الخفيف الى المجال المرجعي؛ وبالتالي، يجب أن يرتاح المرضى لبضع دقائق قبل وخز الوريد. (الإجماع)

جمع العينة

- ينبغي جمع عينة الدم وفقاً للدليل التوجيهي الموحد (5).
- يُفضل أن يتم جمع العينة بالقرب من المختبر لضمان سرعة نقلها ويجب أن تبقى مغطاة أثناء النقل.
- يمكن أن تتغير نتائج الفحص وفقاً للفاصل الزمني بين جمع العينات وفحصها وفقاً لظروف حفظها (6-8). تؤدي درجات الحرارة المرتفعة (<25 درجة مئوية) إلى فقدان فعالية العامل الثامن (FVIII) مع مرور الوقت (9)، في حين قد يؤدي تخزين العينات بالبرودة (2 - 8 درجات مئوية) إلى التفعيل البارد لعدة نظم حالة للبروتين (10،7). يُمكن أن يؤدي تخزين عينات الدم قبل المعالجة ما بين 2 - 8 درجة مئوية إلى فقدان العامل الثامن (FVIII) وعامل فون ويلبراند (VWF) بشكل كافٍ للتسبب بتشخيص خاطئ لداء فون ويلبراند لمرضى غير مصابين به.
- تتوفر ارشادات مُحددة فيما يتعلق بجمع العينات (10) يجب أن يكون وخز الوريد معقماً وأن يتم جمع العينة خلال دقيقة واحدة من سداد الأوردة دون ركودة وريدية لفترة طويلة.
- ينبغي أن يتم سحب الدم في محقنة بلاستيكية أو بنظام جمع خالي من الهواء. يجب أن يكون قياس الإبرة 19-21 للبالغين وبقياس 22-23 للأطفال الصغار. قد يكون الجمع بواسطة القسطرة الوريدية المحيطية أو القسطرة الوريدية المركزية بدون هيبارين ناجحاً للعديد من اختبارات الإرقاء. (10،12)
- ينبغي تجنب أخذ الدم من القسطرة الساكنة لبعض اختبارات التخثر، خاصة لإجراء اختبار التكدس الصفحي.
- ينبغي أيضاً تجنب الرغوة في عينة الدم. من الضروري التخلص من أول 2 مل من الدم المسحوب في حال تم جمع الدم عبر قسطرة. (10)
- ينبغي جمع العينة في انابيب سيترات تحتوي 0.105 م - 0.109 م (3.2% c) سترات مائية ثلاثية الصوديوم ثنائي الهيدرات، والمحافظة على نسبة الدم إلى السيترات بمقدار 1:9، إذا كان الأنبوب يحتوي على أقل من 90% من الحجم المستهدف، فقد تتأثر النتائج عكسياً وتوقع تناول زمن البروثرومبين (Prothrombin time) (PT) وزمن الثرومبولاستين الجزئي

الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) أو فعالية العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX). (الإجماع)

• ملاحظة: لا يوجد إجماع حول إذا ما كان يجب تعليم الأنبوب مباشرةً قبل جمع العينة أو بعد جمعها. (الإجماع)

كشف نقطة النهاية

• لدى العديد من المختبرات الآن شكل من أشكال أجهزة تحليل التخثر نصف الآليّة أو الآليّة بالكامل. يتطلب الكشف الدقيق عن نقطة النهاية للتخثر باستخدام تقنية يدوية خبرة كبيرة، خاصة إذا كان زمن التخثر متطاولاً أو إذا كان تركيز الفيبرينوجين منخفضاً والخثرة رقيقة وهشة.

• بالنسبة إلى الاختبار اليدوي، ينبغي إمالة الأنبوب ثلاث مرات كل خمس ثوان بزوايا 90 درجة تقريباً خلال المراقبة. يجب أن يكون الأنبوب مغموراً في مسخن مائي بدرجة حرارة 37° م بين مرات الإمالة.

اختبارات التحري

• يمكن استخدام عدد الصفحات وزمن البروثرومبين (PT) وزمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) لتحري مريض يُشتبه بان لديه اضطراب نزفي. (19)

• تتأثر حساسية كلا من زمن البروثرومبين (PT) (20) وزمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) (21,22) لنقص العوامل بنوع الكواشف المستخدمة في أداء الاختبار.

التوصية 3.2.7:

• للاستقصاء المخبري للمرضى قيد التقييم بسبب اشتباه سريري بإصابتهم بالناعورA، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا أيضاً بإجراء اختبار زمن البروثرومبين (PT) بواسطة كاشف مخبري يحتوي على عامل نسيجي بشري.

• ملاحظة: في بعض الاحيان، يستبعد الناعورA بالرغم من الاشتباه السريري بوجوده. قد يكون لمثل هذه الحالات نقص في عوامل أخرى. بعض المرضى المصابين ببعض اعواز العامل السابع (FVII) قد يكون لديهم اعراض شبيهة بالناعور الخفيف، لكن قد يظهرون فعالية طبيعية للعامل السابع (FVII) ويكون زمن البروثرومبين (PT) طبيعياً لديهم إذا كان الكاشف المخبري يحتوي على عامل نسيجي غير بشري حيث يتم تقيوت التشخيص. (الإجماع)

التوصية 3.2.8:

• بالنسبة إلى الاستقصاءات المخبرية للمرضى قيد التقييم بسبب اشتباه سريري بإصابتهم بالناعور، يوصي الاتحاد العالمي لناعور بعدم استخدام نتيجة لزمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) ضمن المجال المرجعي لاستبعاد الإصابة بالناعور الخفيف A وB.

• ملاحظة: في بعض حالات الناعور الخفيف A وB، قد يكون زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) ضمن المجال الطبيعي. (الإجماع)

• يفتقر اختبار زمن النزف (BT) إلى الحساسية والنوعية، وهو أيضاً عرضة للأخطاء المتعلقة بالأداء. لذا، يفضل إجراء اختبارات أخرى لوظيفة الصفحات، مثل قياس التكدس الصفحي، عند توفرها. (23,24)

التوصية 3.2.4:

• يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بضرورة جمع عينات الدم لتحديد زمن البروثرومبين (Prothrombin time) (PT) أو زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) أو فعالية العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX) في أنابيب سترات تحوي 0.105 م - 0.109 م (حوالي 3.2%) سترات مائية ثلاثية الصوديوم ثنائي الهيدرات، المُغطاة خلال المعالجة، مع حفظها بدرجة 18 - 25 مئوية أثناء النقل والتخزين. يجب أن تثفل عينات الدم بدرجة حرارة الغرفة بمقدار 1700 g على الأقل لفترة لا تقل عن 10 دقائق، و يتم تحليلها في غضون 8 ساعات من الجمع (4 ساعات لفعالية العامل الثامن (FVIII:C)) أو تخزينها بالتجميد العميق بدرجة 35- مئوية أو أقل .

• ملاحظة: يجب تجنب تخزين عينات الدم الكامل على سترات بدرجة 2 - 8 مئوية لأن هذا قد يؤدي إلى فقدان فعالية العامل الثامن (FVIII).

• ملاحظة: يُمكن تخزين عينات البلازما الفقيرة بالصفائح (PPP) بدرجة 35- مئوية حتى 3 أشهر وبالدرجة 70- مئوية حتى 6 أشهر قبل تحديد فعالية العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX). تخزين البلازما الفقيرة بالصفائح (PPP) بدرجة 20- مئوية يكون غير ملائم عادة. يجب عدم استخدام المجمدات ذات التذويب التلقائي لتخزين البلازما الفقيرة بالصفائح (PPP) قبل تحديد زمن البروثرومبين (PT) أو زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) أو فعالية العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX). (الإجماع)

التوصية 3.2.5:

• يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا برفض عينات الدم من أجل تحديد زمن البروثرومبين (PT) أو زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) أو فعالية العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX) أو باستبدالها إذا كان أنبوب الجمع يحتوي على أقل من 80% من حجم الامتلاء المستهدف.

• ملاحظة: إذا كانت انابيب الجمع تحوي بين 80% و90% من حجم الامتلاء المستهدف، قد تبدي النتائج التي تم الحصول عليها باستخدام بعض الطرق تطاول مصطنع لزمن البروثرومبين (PT) أو لزمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) أو انخفاض مصطنع طفيف لفعالية العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX). (الإجماع)

التوصية 3.2.6:

• يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا برفض عينات الدم لتحديد زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) أو فعالية العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX) وباستبدالها إذا حدث تخثر أو انحلال في المختبر أو تخثر أثناء جمع العينات ومعالجتها.

• ملاحظة: ان أثر الانحلال في المختبر على زمن البروثرومبين (Prothrombin time) (PT) غير كافٍ للتأثير على تدبير المريض.

• ملاحظة: يُمكن قبول وتحليل عينات من مرضى لديهم انحلال دم في الجسم والتي تم جمعها لتحديد زمن البروثرومبين (PT) أو زمن

الجدول 3-1: تفسير الاختبارات المسحية

التشخيص المحتمل	زمن البروثرومبين (PT)	زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل (APTT)	عدد الصفائح
طبيعي	طبيعي	طبيعي	طبيعي
ناعورA أو B	طبيعي	متطاول (أ)	طبيعي
فون ويلبراند (VWD)	طبيعي	طبيعي أو متطاول (أ)	طبيعي أو منخفض
اعتلال صفيحات	طبيعي	طبيعي	طبيعي أو منخفض

(أ) يمكن لنفس النمط أن يحدث بوجود عوز العاملين الحادي عشر (FXI) والثاني عشر (FXII)، والبريكالكارين، أو مولد الكينوجين عالي الوزن الجزئي .

إذا كانت عينة المريض تحتوي على مثبط مُعدل مضاد للعامل الثامن (FVIII). (الإجماع)

مقاييسات العامل

- تتوفّر عدة أنواع من مقاييسات العامل الثامن (FVIII)، بما في ذلك مقاييسات التخثر اللونية والمفلورة. (25,30) مقاييسات المرحلة الواحدة للتخثر على أساس زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل (APTT) هي التقنيات الأكثر استخدامًا في غالبية المناطق. (26,27)
- يجب أن تفتقر البلازما معوزة العامل الثامن (FVIII) والعامل التاسع (FIX) بشكل كامل للعامل الثامن (FVIII) والعامل التاسع (FIX) على التوالي، مثلاً، يجب أن تحتوي على أقل من 1 (ود/دل) ولديها مستويات طبيعية من عوامل التخثر الأخرى. (1)
- يختلف مستوى عوامل التخثر في جميعة البلازما الطبيعية (PNP) بشكل كبير بين الجميعات. (31,32). لذلك، تم انشاء نظام الوحدات الدولية (ود) لضمان الاستمرارية والتتبع. (31,33) يتم اعداد تقارير مستويات العامل بالوحدات الدولية، سواءً بال«مل» أو بال«دل». في حال استخدام (ود/دل)، لا يُمكن استبدال النتائج بالنسبة المئوية (%) لجميعة البلازما الطبيعية (PNP). (34)
- يؤدّي استخدام تحليل واحد للبلازما الممددة إلى عدم صحة المقاييسات بوجود بعض المثبطات، بما في ذلك مضادات التخثر الذئبية (IA). (35)، ومثبطات عامل محدد عالية الاستجابة، وبعض الأدوية المضادة للتخثر (36)، ويُسبب عدم دقة المقاييسات.
- قد تؤثر طريقة معايرة المقاييسات على جودة النتائج. (37,38) عند مقاييسات عينات الاختبار من أشخاص مصابين بالناعور المعتدل أو الشديد، قد تبرز الحاجة إلى منحنى معايرة موسع أو منفصل. فمن غير المقبول توسيع منحنى المعايرة بكل بساطة عن طريق التوقع من دون تحليل تمديدات إضافية لبلازما المعايرة.
- تبدي بعض حالات الناعورA الخفيفة المؤكدة وراثيًا فعالية طبيعية للعامل الثامن (FVIII) عند استخدام مقاييسات المرحلة الواحدة للتشخيص، لكن تكون الفعالية منخفضة عند استخدام مقاييسات التخثر ذات المرحلتين و اللونية (39-46). وقد يحدث العكس أيضًا (40,47,48)، هذا يعني ان هناك حاجة لأكثر من نوع واحد من مقاييسات العامل الثامن (FVIII) لكشف جميع أشكال الناعورA الخفيف.

- يمكن بناءً على نتائج هذه الاختبارات تمييز فئة الاضطراب النزفي جزئيًا لتوجيه التحليل اللاحق (راجع الجدول 3-1).
- قد لا تكتشف اختبارات التحري هذه وجود خلل لدى المرضى المصابين باضطرابات نزفية خفيفة، بما فيها بعض المتغيرات لداء فون ويلبراند (VWD)، وبعض حالات الناعورA وB الخفيفة المؤكدة وراثيًا، وبعض العيوب في وظيفة الصفائح، ونقص العامل الثالث عشر (FXIII) والعيوب النادرة لتحلل الفيبرين، والتي قد تتوافق مع ميل للنزف.

دراسات التصحيح

- قد تكون اختبارات التحري غير الطبيعية موضع لاستقصاءات إضافية من خلال دراسات التصحيح أو المزج.
- قد تساعد دراسات التصحيح أو المزج التي تستخدم جميعة بلازما طبيعية (PNP) على تحديد ما إذا كانت أزمنة التخثر متطوّلة نتيجة لنقص العامل أو لوجود مضادات تخثر جوارلة أو مثبطات .
- قد يكون زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل (APTT) لمزيج بلازما طبيعية/مريض طبيعيًا في البداية، ومن ثم يتطاول تدريجياً مع الحضان بوجود مثبط معتمد على الوقت (مثلاً العديد من الأجسام المضادة الذاتية المكتسبة للعامل الثامن (FVIII))، على الرغم من ان هذا النمط يمكن ان يكون متغيّرًا في الحالات ذات الحرائك المعقّدة.
- يمكن استخدام دراسات التصحيح بالبلازما معوزة العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX) لكشف نقص محدد في حال عدم توفر مقاييسات العامل .

التوصية 3.2.9:

- يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بأن نتيجة ضمن المجال الطبيعي لزمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل (APTT) لعينة تحتوي على مزيج متساوي الحجم من بلازما المريض وجميعة البلازما الطبيعية (PNP) تمّ تحليلها فوراً بعد تحضير المزيج، يجب ان لا تستخدم لاستبعاد الوجود المحتمل لمثبط عامل ثامن (FVIII).
- ملاحظة: يُصبح زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل (APTT) لمزيج متساو الحجم من بلازما المريض وجميعة البلازما الطبيعية (PNP) متطاول لاحقاً بعد ساعة إلى ساعتين من الحضان بدرجة 37 مئوية

- يجب أن يجري لكل المرضى ذوي الفعالية المنخفضة للعامل الثامن (FVIII) والتشخيص المحتمل للهيموفيليا A تقييم مخبري شامل من أجل استبعاد مرض فون ويلبراند. وهذا مهم، بشكل خاص لتمييز داء فون ويلبراند نورماندي عن الناعور A الخفيف حيث إن كلاهما لديه مستوى طبيعي من مستضد عامل فون ويلبراند الذي يترافق عادةً بفعالية منخفضة للعامل الثامن (FVIII). (49)
- أصبحت مقاييسات العامل التاسع (FIX) اللونية أكثر توفراً، (50,54) وأشارت دراسة واحدة إلى أن المقاييسات اللونية للعامل التاسع (FIX) قد ترتبط بشكل أفضل بالصورة السريرية مقارنة مع مقاييسات المرحلة الواحدة في بعض حالات الناعور B. (53)
- تُستخدم فحوصات توليد الثرومبين في توصيف الناعور (55-57)، لكنها غير شائعة الاستخدام.

التوصية 3.2.13:

- بالنسبة إلى الاستقصاء المخبري بسبب اشتباه سريري بالإصابة بالناعور باستخدام مقاييسات المرحلة الواحدة للعامل الثامن (FVIII)/التاسع (FIX)، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بإجراء التحليل باستخدام ثلاثة تميديدات مختلفة لعينات بلازما الاختبار.

- ملاحظة: يجب مقارنة نتائج تميديدات البلازما القياسية وبلازما الاختبار بتحليلها بشكل متوازٍ. ومن بين الطرق لتقييم ذلك، احتساب مُعامل التباين للنتائج الثلاثة باستخدام المُعادلة: مُعامل التباين = (الانحراف المعياري / المتوسط X 100). إذا كان معامل تباين النتائج الثلاث اقل من 15%، يجب ذكر متوسط النتائج الثلاث عندئذ. في حال كان مُعامل التباين أكثر من 15%، يجب التدقيق في النتائج. يُمكن أن يؤثر وجود مثبطات مرضية تجاه عوامل تخثر محددة أو مضادات تخثر ذئبية (LPA) على بعض مقاييسات المرحلة الواحدة للعامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX). كما يُمكن أن تظهر أيضا بعض مضادات التخثر العلاجية هذا التأثير التداخلي. في كل هذه الظروف، تزداد فعالية العامل في المقاييسات مع تمديد البلازما بشكل متزايد. يُقلل تقدير فعالية العامل عندما تمدد البلازما بشكل أقل، ويتم الحصول على نتيجة فعالية أكثر دقة عندما تمدد بلازما الاختبار أكثر. (الإجماع)

التوصية 3.2.14:

- في المجتمعات التي تحدث فيها مضادات تخثر ذئبية (LPA)، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام كاشف زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) غير حساس لمضادات التخثر الذئبية (LPA) لإجراء مقاييسات المرحلة الواحدة للعامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX). (الإجماع)

التوصية 3.2.15:

- في كل مقاييسات المرحلة الواحدة للعامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX)، فقط زمن التخثر لتميديدات عينات الاختبار التي تقع ضمن المجال المشمول بمنحنى المعايرة هي التي يجب أن تستخدم لحساب فعالية العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX) في عينة الاختبار.
- ملاحظة: عند مقاييسات عينات اختبار من مرضى ناعور A أو B معتدل أو شديد، قد تبرز الحاجة إلى منحنى معايرة موسع أو إضافي. من غير المقبول توسيع منحنى المعايرة بالتوقع من دون تحليل تميديدات إضافية للبلازما المرجعية/بلازما المعايرة. (الإجماع)

التوصية 3.2.10:

- بالنسبة إلى الاستقصاء المخبري للمرضى قيد التقييم بسبب الاشتباه السريري بإصابتهم بالناعور A، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام مقاييسات المرحلة الواحدة للعامل الثامن (FVIII) ومقاييسات لونية لفعالية العامل الثامن (FVIII:C) معاً في خطة عمل التشخيص الأولي.
- ملاحظة: يجب إجراء كلا المقاييستين حتى في حال أظهرت نتيجة إحدى المقاييستين فعالية عامل ثامن (FVIII) ضمن المجال الطبيعي.
- ملاحظة: تقتضي مقاييسات المرحلة الواحدة للعامل الثامن استخدام البلازما معوزة العامل الثامن التي تحتوي على أقل من 1 (ود/دل) (دون 1%) من فعالية العامل الثامن وعلى مستويات طبيعية لعوامل التخثر الأخرى التي يُمكنها أن تؤثر على زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) (الفيبرينوجين، FII، FV، FIX، FX، FXI، FXII، بري كاليكرين، و HMWK). (الإجماع)

التوصية 3.2.11:

- بالنسبة إلى الاستقصاء المخبري للمرضى قيد التقييم بسبب الاشتباه السريري بإصابتهم بالناعور B، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام مقاييسات المرحلة الواحدة للعامل التاسع (FIX) في خطة عمل التشخيص الأولي.
- ملاحظة: البيانات في الوقت الحالي غير كافية من أجل إعداد توصيات حول دور المقاييسات اللونية للعامل التاسع (FIX) في خطة عمل التشخيص الأولي للهيموفيليا B.

- ملاحظة: تقتضي مقاييسات المرحلة الواحدة للعامل التاسع (FIX) استخدام البلازما معوزة العامل التاسع (FIX) التي تحتوي على أقل من 1 (ود/دل) (دون 1%) من فعالية العامل التاسع (FIX) وعلى مستويات طبيعية لعوامل التخثر الأخرى التي يُمكنها أن تؤثر على زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) (الفيبرينوجين، FII، FV، FVIII، FX، FXI، FXII، بري كاليكرين، و HMWK). (الإجماع)

التوصية 3.2.12:

- بالنسبة إلى مقاييسات المرحلة الواحدة أو اللونية للعامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX)، يجب أن تكون البلازما المرجعية/القياسية

التوصية 3.2.16:

- راجع عدد من المقالات الأدلة المنشورة المتعلقة باستخدام مقاييسات مُحدّدة لمراقبة ركازات عامل تخثر محددة ذات عمر نصفى مديد (EHL) وركازات عامل التخثر غير المعدلة. (58,60,61)
- قلّلت مقاييسات المرحلة الواحدة المستخدمة لمراقبة جزئى العامل الثامن (FVIII) المُؤتلف الوحيد السلسلة (lonocogalfa) (*Afstyla) من شأن القوة النسبية ب 45% بينما استعادت المقاييس اللونية القيم المتوقّعة له (62) مما أدى إلى التوصية بان المقاييس اللونية هي المفضلة وأنه يجب مضاعفة نتائج مقاييس المرحلة الواحدة بمعامل تحويل 2 لتحديد مستوى فعالية العامل الثامن (FVIII) للمريض. (63) لم تُصحّح هذه المقاربة فوارق الكواشف بشكل كامل (64) ويوصي بعض الخبراء بشكل خاص بعدم استخدام مقاييس معروفة بإعطاء قيم متناقضة و بعدم مضاعفة النتائج بمعامل تصحيح بهذه الطريقة. (65) نظراً إلى احتمال وجود فارق من دفعة إلى دفعة أخرى في الكواشف المستخدمة لمقاييسات العامل، يجب التحقق من عامل التحوّل لأرقام الدفعة قيد الاستخدام.
- هناك عدة دراسات منشورة لمقاييسات تُقارن بين العينات التي تحتوي ركازات عامل التخثر، بما في ذلك ركازات عامل التخثر الثامن (FVIII) و التاسع (FIX) ذات العمر النصفى المديد. بالرغم من ذلك، ثمة عدد من كواشف مقاييس المرحلة الواحدة و اللونية التي لم تتم دراستها للاستخدام مع بعض ركازات عامل التخثر عند كتابة هذا الدليل. يرجع القارئ إلى المراجع في الجدول 3-2 (FVIII) والجدول 3-3 (FIX) من أجل الاطلاع على الأدلة الداعمة للتوصيات أدناه.

التوصية 3.2.17:

- بالنسبة إلى عينات مراقبة الجودة الداخلية مع فعالية العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX) ضمن المجال 50-150 (ود/دل)، يجب أن يكون معامل التباين بين المقاييسات اقل من 10%.
- ملاحظة: أظهرت بعض الدراسات ان استخدام منحنى المعايرة المخزّن يرتبط بمعاملات تباين أعلى بين المقاييسات من استخدام منحنى معايرة جديد تم انشاؤه جنباً إلى جنب مع عينات المريض. (الإجماع)

مراقبة ما بعد تسريب العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX)

- قد يكون الاسترداد الأقل من المتوقع و/أو انخفاض العمر النصفى لركازات عامل التخثر المسرب مؤشراً مبكراً على وجود المثبّطات.
- بالنسبة إلى العينات التي تحتوي على ركازات عامل التخثر الثامن (FVIII) أو التاسع (FIX)، قد تختلف نتائج مقاييسات العامل الثامن (FVIII) أو العامل التاسع (FIX) بحسب ما اذا كان قد تم اجراء التحليل باستخدام مقاييس المرحلة الواحدة أو المقاييس اللونية وأحياناً، حسب الكواشف او المجموعات المحددة المستخدمة في المقاييس.
- في حال استخدام مقاييسات العامل لتأكيد نجاعة العلاج أو للقيام بتعديل الجرعة، ضع في اعتبارك أن بعض المقاييسات غير ملائمة لمراقبة بعض المنتجات. (58)
- قد يؤدي استخدام مقاييس تبالغ بشكل ملحوظ بتقدير الفعالية بالمقارنة مع النتائج المتوقّعة من القوة المسجلة على الركازة إلى خطر سريري وعلاج غير كافٍ.
- لم يتم التوصل إلى إجماع شامل عند كتابة هذا الدليل على الدرجة المقبولة لتباين نتائج المقاييسات المختلفة قبل أن يتأثر تدبير المريض بشكل سلبي؛ في موازاة ذلك، يُستحسن تبادي المقاييسات التي تعطي نتائج تختلف بنسبة تفوق 25-30% عن القدرة المسجلة على زجاجة الركازة أو، و على أي حال لا ينبغي استخدامها من دون مراعاة هذه الاختلافات

- يمكن استخدام المقاييسات المحلية الروتينية لمراقبة بعد التسريب، شرط ان يكون نظام المقاييس المحلي (الطريقة والمرجعي/العياري) مدرجا في تعليمات الشركة المصنّعة (59). يجب التحقق من اية مقاييس محلية للاستخدام مع ركازة عامل التخثر المحددة المستخدمة. (60)

التوصية 3.2.18:

- لمراقبة العلاج المعيب بركازات العامل الثامن (FVIII) أو التاسع (FIX)، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بأن تستخدم المختبرات مقاييس العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX) التي تمّت المصادقة عليها للاستخدام مع الركازة المُحدّدة المستخدمة للعلاج.
- ملاحظة: هذه التوصية مهمة بشكل خاص للأشكال المُعدّلة جزئياً من العامل الثامن (FVIII) و التاسع (FIX). (الإجماع)

التوصية 3.2.19:

- لمراقبة العلاج المعيب بركازات العامل الثامن (FVIII) المشتقة من البلازما، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا باستخدام مقاييس المرحلة الواحدة أو المقاييس اللونية للعامل الثامن (FVIII) المُعايرة بواسطة بلازما قياسية يُمكن تتبّعها وفق المعيار الدولي لمنظمة الصحة العالمية. (الإجماع)

التوصية 3.2.20:

- لمراقبة العلاج المعيب بركازات عوامل التخثر التي تحتوي على العامل الثامن (FVIII) المُؤتلف الكامل الطول، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا باستخدام مقاييس المرحلة الواحدة أو اللونية للعامل الثامن (FVIII) و المُعايرة بواسطة بلازما قياسية يُمكن تتبّعها وفق المعيار الدولي لمنظمة الصحة العالمية. (الإجماع)

الجدول 2-3 منشورات تحوي بيانات تتعلق باستخدام مقاييسات العامل الثامن (FVIII) المختلفة بوجود العامل الثامن (FVIII) المُعدّل والمؤتلف

نوع المنتج	العلامة التجارية	الإسم العام الدولي	المراجع
العامل المؤتلف كامل الطول	Advate®، Kogenate®FS، Kovaltry®	Octocogalfa	Church (2018) (66)، Kitchen (2016) (67)، Kitchen (2016) (68)، Turecek (2016) (69)
العامل الثامن ذو الحقل B المحذوف (BDD FVIII)	NovoEight®	Turoctocogalfa	Viuff (2011) (70)
العامل الثامن ذو الحقل B المحذوف (BDD FVIII)	ReFacto AF®	Moroctocogalfa	Kitchen (2016) (68)، Jacquemin (2018) (71)، Cauchie (2013) (72)، Morfini (2003) (73)، Ingerslev (2004) (74)، Santoro (2009) (75)
العامل الثامن ذو الحقل B المحذوف (BDD FVIII) والمندمج مع القطعة Fc من الغلوبولين المناعي IgG1	Elocta®/ Eloctate®	Efmoroctocogalfa	Powell (2012) (76)، McCue (2015) (77)، Sommer (2014) (78)، Kitchen (2019) (79)
العامل الثامن ذو الحقل B المحذوف مع جزء غليكول البولي إيثيلين 04 كيلو دالتون (kDa) المحدد الموقع	Esperoct®	Turoctocogalfapegol	Hillarp (2017) (80)، Pickering (2016) (81)، Persson (2019) (82)، Ezban (2019) (83)، Hegemann (2019) (84)، Tiefenbacher (2019) (85)
العامل الثامن ذو الحقل B المحذوف مع غليكول البولي إيثيلين (PEGylation) 06 كيلو دالتون (kDa) المحدد الموقع	Jivi®	Damoctocogalfapegol	Church (2018) (66)، Gu (2014) (86)
العامل الثامن المؤتلف الكامل الطول من دون بلمرة غليكول البولي إيثيلين (PEGylation) 02 كيلو دالتون (kDa) غير المحددة الموقع	Adynovate®/ Adynovi®	Rurioctocogalfapegol	Turecek (2016) (69)، Bulla (2017) (87)، Weber (2017) (88)
العامل الثامن المؤتلف وحيد السلسلة	Afstyla®	Lonoctocogalfa	St Ledger (2018) (62)، Bowyer (2017) (64)،
العامل الثامن المؤتلف ذو الحقل B المحذوف والمشتق من الخنزير	Obizur®	Susoctocogalfa	Turecek (2016) (69)، Vanguru (2018) (89)

ملاحظة: يُشار إلى المنتجات العلاجية بكل من اسمها الدولي غير المسجل الملكية واسمها التجاري نظرًا إلى ان الأخير هو الأكثر استخدامًا و تداولًا من قبل المجتمع.

الجدول 3-3 منشورات تحوي بيانات تتعلق باستخدام مقاييسات العامل التاسع (FIX) المختلفة بوجود العامل لتاسع (FIX) المُعدّل والمؤتلف

نوع المنتج	العلامة التجارية	الإسم العام الدولي	المراجع
العامل المؤتلف	غير محدد	غير محدد	Wilmot (2014) (90)
العامل التاسع المؤتلف والمندمج مع قطعة Fc من الغلوبولين المناعي IgG1	Alprolix®	Eftrenonacogalfa	Kershaw (2018) (54)، Sommer (2014) (91)، Bowyer (2019) (92)
بروتين الدمج المؤتلف الذي يربط العامل التاسع (FIX) بالآلبومين	Idelvion®	Albutrepononacogalfa	Horn (2019) (51)، Bowyer (2019) (92)
العامل التاسع المؤتلف مع بلمرة غليكول البولي إيثيلين (PEGylation) 04 كيلو دالتون (kDa) الموجّه الموقع	Refixia®/ Rebinyn®	Nonacog beta pegol	Bowyer (2016) (52)، Rosen (2016) (93)، Tiefenbacher (2017) (94)، Ezban (2019) (95)

ملاحظة: يُشار إلى المنتجات العلاجية من خلال اسمها الدولي غير مسجل الملكية واسمها التجاري نظرًا إلى ان الأخير هو الأكثر استخدامًا وتداولًا من قبل المجتمع.

التوصية 3.2.21:

يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بأن هناك حاجة للمزيد من دراسات المقايسة المخبرية من أجل إغناء التوصيات بشأن المراقبة المخبرية. ملاحظة: ثمة موجودات متضاربة في الأدبيات التي تُقِيم استخدام المقايسات اللونية ومقايسات المرحلة الواحدة للعامل الثامن (FVIII) في العينات التي تحتوي على ruriotocogalfapegol. (الإجماع)

لمراقبة العلاج الميعض ب efmorotocogalfa (العامل الثامن المؤتلف المدمج بالغلوبيولين المناعي البشري G1 (Elocta®/ rFVIIIc)، Eloctate®)، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا باستخدام مقايسة المرحلة الواحدة أو اللونية للعامل الثامن (FVIII) المُعايرة بواسطة بلازما قياسية يُمكن تتبعها وفق المعيار الدولي لمنظمة الصحة العالمية. (الإجماع).

التوصية 3.2.25:

لمراقبة العلاج الميعض ب Ionoctocogalfa (العامل الثامن (FVIII) المؤتلف وحيد السلسلة (rVIII-SingleChain؛ Afstyla®)، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا باستخدام مقايسة العامل الثامن (FVIII) اللونية والمُعَايرة بواسطة بلازما قياسية يُمكن تتبعها وفق المعيار الدولي لمنظمة الصحة العالمية. ملاحظة: يوصي موجز مواصفات المنتج بالمقايسات اللونية. كما يُشير إلى أن مقايسة المرحلة الواحدة للعامل الثامن (FVIII) تُقلل من تقدير مستوى فعالية العامل الثامن (FVIII) بحوالي 45% مقارنةً مع نتيجة المقايسة اللونية، ويقترح ضرب النتيجة بالمعامل 2 في حال استخدام مقايسة المرحلة الواحدة. (الإجماع)

التوصية 3.2.22:

لمراقبة العلاج الميعض ب turoctocogalfapegol (العامل الثامن المؤتلف ذو الحقل B المحذوف مع بلمرة غليكول البولي إيثيلين (PEGylation) 40 كيلو دالتون (kDa) المُحددة الموقع (N8-GP)، Esperoct®)، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا باستخدام مقايسة العامل الثامن (FVIII) اللونية أو مقايسة المرحلة الواحدة للعامل الثامن القائمة على زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) مع كواشف معتمدة، بما في ذلك بعض الكواشف المفعلة لحمض يلاغيتش (Actin® FS، Actin®، SynthAFax™، DG Synth™) وبعض الكواشف المفعلة للسيليكا (Pathromtin® SL، SynthASil™)، المُعايرة بواسطة بلازما قياسية يُمكن تتبعها وفق المعيار الدولي لمنظمة الصحة العالمية. ملاحظة: تُقلل مقايسات المرحلة الواحدة للعامل الثامن (FVIII) بواسطة الكواشف APTT-SP®، أو STA®-PTT Automate، أو TriniCLOT™ أو APTT HS بشكل هام من الفعالية الحقيقية للعامل الثامن (FVIII) N8-GP- ويجب عدم استخدامها.

التوصية 3.2.26:

لمراقبة العلاج الميعض بركازات العامل التاسع (FIX) المشتقة من البلازما، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا باستخدام مقايسة المرحلة الواحدة أو المؤتلفة للون للعامل التاسع (FIX) المُعايرة بواسطة بلازما قياسية يُمكن تتبعها وفق المعيار الدولي لمنظمة الصحة العالمية. (الإجماع)

التوصية 3.2.23:

لمراقبة العلاج الميعض ب damoctocogalfapegol (العامل الثامن المؤتلف ذو الحقل B المحذوف مع بلمرة غليكول البولي إيثيلين (PEGylation) 60 كيلو دالتون (kDa) المُحددة الموقع (BDD-rFVIII)، Jivi®)، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا باستخدام مقايسة العامل الثامن (FVIII) اللونية أو مقايسة المرحلة الواحدة للعامل الثامن (FVIII) القائمة على زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) مع كواشف معتمدة، بما في ذلك الكاشف المفعّل لحمض يلاغيتش Actin® FSL وبعض الكواشف المفعلة للسيليكا (Pathromtin® SL، SynthASil™)، المُعايرة بواسطة بلازما قياسية يُمكن تتبعها وفق المعيار الدولي لمنظمة الصحة العالمية.

التوصية 3.2.27:

لمراقبة العلاج الميعض بركازات عامل التخثر التي تحتوي على العامل التاسع (FIX) المؤتلف غير المُعدّل، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا باستخدام مقايسة المرحلة الواحدة للعامل التاسع (FIX) المُعايرة بواسطة بلازما قياسية يُمكن تتبعها وفق المعيار الدولي لمنظمة الصحة العالمية. ملاحظة: يُشار إلى أن مقايسات العامل التاسع (FIX) اللونية تُقلل من تقدير فعالية العامل التاسع (FIX) لركازة العامل التاسع (FIX) المؤتلف. (الإجماع)

ملاحظة: تبالغ مقايسات المرحلة الواحدة للعامل الثامن (FVIII) بواسطة الكاشف المفعّل لحمض يلاغيتش Actin®FS أو الكاشف المفعّل للكاولين C.K. Prest® بشكل هام في تقدير الفعالية الحقيقية للعامل الثامن (FVIII) ويجب عدم استخدامها. كما تُقلل مقايسات المرحلة الواحدة للعامل الثامن مع APTT-SP™ وكواشف STA®PTT Automate بشكل هام من فعالية العامل الثامن (FVIII) ويجب عدم استخدامها.

التوصية 3.2.28:

لمراقبة العلاج الميعض ب eftrenonacogalfa (العامل التاسع (FIX) المؤتلف المدمج مع الغلوبين المناعي G1 البشري (Alprolix®)، rFIXFc)، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا باستخدام مقايسة العامل التاسع (FIX) اللونية أو مقايسة المرحلة الواحدة للعامل التاسع (FIX) القائمة على زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل APTT مع الكواشف المعتمدة، بما في ذلك بعض الكواشف المفعلة لحمض يلاغيتش (Actin®، Actin® FS، Actin® FSL)، وبعض الكواشف المفعلة للسيليكا (Pathromtin® SL، SynthASil™) وكاشف مفعّل للبوليفينول (Cephascreen®)، المُعايرة بواسطة بلازما قياسية يُمكن تتبعها وفق المعيار الدولي لمنظمة الصحة العالمية.

التوصية 3.2.24:

لمراقبة العلاج الميعض ب ruriotocogalfapegol (العامل الثامن المؤتلف الكامل مع بلمرة غليكول البولي إيثيلين (PEGylation) 20 كيلو دالتون (kDa) غير المُحددة الموقع، Adynovate®/Adynovi®)،

- ملاحظة: تُقلل مقايسات المرحلة الواحدة للعامل التاسع (FIX) بواسطة الكواشف STA-PTT Automate أو الكواشف المفعلة للكاولين (C.K. Prest®) بشكل هام من تقدير الفعالية الحقيقية لـ rFIXFc (Alprolix®) ويجب عدم استخدامها. (الإجماع)

التوصية 3.2.29:

- لمراقبة العلاج المعيش بـ albutrepenonacogalfa (العامل التاسع (FIX) المؤتلف المدمج مع الألبومين البشري (rFIX-RFP)، (Idelvion®))، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام مقايسة المرحلة الواحدة للعامل التاسع القائمة على زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل APTT مع الكواشف المعتمدة، بما في ذلك بعض الكواشف المفعلة للسيليكا (Pathromtin® SL، SynthASil™)، المُعايرة بواسطة بلازما قياسية يُمكن تتبعها وفق المعيار الدولي لمنظمة الصحة العالمية.
- ملاحظة: تُقلل مقايسات المرحلة الواحدة للعامل التاسع (FIX) بواسطة الكاشف المفعّل لحمض يلاغيتش Actin® FS أو الكاشف المفعّل للكاولين (C.K. Prest®) بشكل هام من تقدير الفعالية الحقيقية لـ rFIX-RFP (Idelvion®) ويجب عدم استخدامها. كما تبالغ مقايسات المرحلة الواحدة بواسطة الكاشف المفعّل لحمض يلاغيتش SynthAFax® أو مقايسات العامل التاسع اللونية بشكل هام في تقدير الفعالية الحقيقية لـ rFIX-RFP (Idelvion®) ويجب عدم استخدامها. (الإجماع)

التوصية 3.2.30:

- لمراقبة العلاج المعيش بـ nonacog beta pegol (العامل التاسع (FIX) المؤتلف مع جزء غليكول البولي إيثيلين 40 (PEGylation) كيلو دالتون (kDa) (N9-GP)، Refixia®/Rebiny®)، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام مقايسة العامل التاسع (FIX) اللونية أو مقايسة المرحلة الواحدة للعامل التاسع (FIX) القائمة على زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) مع الكواشف المعتمدة، بما في ذلك بعض الكواشف المفعلة لحمض يلاغيتش (SynthAFax™) أو الكاشف المفعّل للبوليفينول (Cephascreen®)، المُعايرة بواسطة بلازما قياسية يُمكن تتبعها وفق المعيار الدولي لمنظمة الصحة العالمية.
- ملاحظة: تبالغ غالبية مقايسات المرحلة الواحدة للعامل التاسع (FIX) بشكل هام في تقدير الفعالية الحقيقية للعامل التاسع (FIX) لـ N9-GP أو تُقلل من تقديرها بشكل هام ويجب عدم استخدامها. تُعتبر مقايسات المرحلة الواحدة التي تستخدم الكاشف المفعّل لحمض يلاغيتش SynthAFax™ أو الكاشف المفعّل للبوليفينول Cephascreen® ملائمة لمراقبة العلاج بواسطة N9-GP. (الإجماع)

إيميسيزوماب

- إيميسيزوماب جسم مضاد ثنائي النوعية مهندس وراثيا يربط كلا من العامل التاسع المفعّل (FIXa)/العامل التاسع (FIX) البشري و العامل العاشر المفعّل (FXa)/العامل العاشر (FX) وهو غير مُنظّم بالآليات التي تُنظّم العامل الثامن (FVIII)، إنّما بتلك التي تقلد العامل الثامن (FVIII). (96.97)

- يقصر زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) بشكل كبير تحت تأثير إيميسيزوماب ليصبح ضمن المجال المرجعي أو ما دونه، بغض النظر عن الكواشف المستخدمة، ممّا يعني أنّ إيميسيزوماب يُؤثر على كافة المقايسات والفحوصات المخبرية القائمة على زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT). (100-98)
- يتداخل إيميسيزوماب بشكل هام مع مقايسات العامل الثامن (FVIII) اللونية التي تستخدم العامل العاشر (FX) والعامل التاسع المفعّل (FIXa) البشري، لكن ليس مع تلك التي تستخدم العامل التاسع المفعّل (FIXa) والعامل العاشر (FX) من مصدر بقري. لا بدّ من التحقق المحلي من مجموعات الكواشف اللونية التي تحتوي على العامل العاشر (FX) من مصدر بقري والعامل التاسع المفعّل (FIXa) البشري. (98.99)
- يُمكن قياس إيميسيزوماب وتصدير نتيجته بالميكروغرام بالميليلتر (مكغ/مل)، باستخدام مقايسة المرحلة الواحدة المعدّلة والمُعايرة بقياسات خاصة بالإيميسيزوماب مع تمديد أعلى لعينة الاختبار (بوقاء للمقايسة). (99)

التوصية 3.2.31:

- بالنسبة إلى المرضى الذين يتلقون إيميسيزوماب والذين يجب التأكد لديهم من المستويات المتوقعة للإيميسيزوماب، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام مقايسة المرحلة الواحدة المعدّلة، التي تشتمل على مرحلة تمديد مسبق إضافية لبلازما الاختبار ومعايرة المقايسة بعياريات خاصة بالإيميسيزوماب.
- ملاحظة: حتى عند مستويات تحت علاجية للإيميسيزوماب، قد يكون زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) طبيعيًا أو دون المستوى الطبيعي عند مرضى الناعورA الشديد، مع مثبطات أو من دونها. (الإجماع)

التوصية 3.2.32:

- من أجل تحديد فعالية العامل الثامن (FVIII) لدى مرضى الناعورA الذين يتلقون إيميسيزوماب، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام مقايسة لونية للعامل الثامن (FVIII) تحتوي على العامل العاشر (FX) البشري المنشأ.
- ملاحظة: عند المستويات العلاجية، يُؤثر الإيميسيزوماب على أي مقايسة لونية للعامل الثامن (FVIII) تحتوي على العامل العاشر (FX) البشري المنشأ. كما قد يُؤثر الإيميسيزوماب على مقايسات العامل الثامن (FVIII) اللونية التي تحتوي على العامل التاسع المفعّل (FIXa) البشري المنشأ والعامل العاشر (FX) البشري المنشأ، إنّما فقط عند مستويات إيميسيزوماب أعلى من المستويات المتوقعة لدى المرض الذين يتلقون الجرعات الموصى بها. (الإجماع)

التوصية 3.2.33:

- من أجل تحديد مستويات مثبّط العامل الثامن (FVIII) لدى المرضى الذين يتلقون إيميسيزوماب، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام مقايسة العامل الثامن (FVIII) اللونية التي تحتوي على العامل العاشر (FX) البشري المنشأ. (الإجماع)

التوصية 3.2.34:

إيجابية دون 2 بي يو/مل (108). في حال الاشتباه بوجود مضادات تخثر ذببية (LPA) أو في حال كانت العينة تحتوي على مضادات تخثر علاجية، مثل الهيبارين أو مثبطات مباشرة للعامل العاشر المفعّل (FXa) أو العامل الثاني المفعّل (FIIa)، قد يكون من المفيد تأكيد وجود المثبّط باستخدام مقايسة لونية لقياس فعالية العامل المتبقي (بدلاً من مقايسة المرحلة الواحدة).

- عيار مثبّط ≤ 0.6 بي يو / مل يجب اعتباره هام سريريا. (119،120)
- بعض الأجسام الضدية المضادة للعامل الثامن غير المعدلة التي لم تكشف بمقايسة نيميغين- بيثيسدا قد تكون هامة سريريّاً لأنها يمكن ان تزيد تصفية العامل الثامن (FVIII) ويُمكن ان تقاس بواسطة الـ ELISA. (121-128)

التوصية 3.2.35:

- من أجل تحديد المثبطات ضد العامل الثامن (FVIII) في عينة تحتوي < 5 (ود/دل) من فعالية العامل الثامن (FVIII)، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بتسخين العينة إلى درجة 56 مئوية لمدة 30 دقيقة قبل الاختبار وتثليلها بحرارة الغرفة بسرعة لا تقل عن 1700 g لـ 5 دقائق على الأقل.
- ملاحظة: ان حد القياس الكمي لمقايسة نيميغين- بيثيسدا لمثبط العامل الثامن (FVIII) هو حوالي 0.6 بي يو/مل.
- ملاحظة: تقتضي مقايسة نيميغين- بيثيسدا لمثبط العامل الثامن (FVIII) استخدام جميعة البلازما الطبيعية (PNP) الموقاه كمصدر للعامل الثامن (FVIII)، والتي سيتم مزجها مع حجم متساوٍ من البلازما معوزة العامل الثامن (FVIII) لتحضير مزيج المراقبة. (الإجماع)

التوصية 3.2.36:

- لتحديد المثبطات ضد العامل التاسع (FIX) في عينة تحتوي < 5 (ود/دل) من فعالية العامل التاسع (FIX)، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بضرورة تسخين العينة إلى درجة 56 مئوية لمدة 30 دقيقة قبل الفحص وتثليلها بحرارة الغرفة بسرعة لا تقل عن 1700 g لمدة 5 دقائق على الأقل. (الإجماع)

التوصية 3.2.37:

- لتحديد كميّة المثبطات ضد العامل الثامن (FVIII)، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا باستخدام مقايسة نيميغين- بيثيسدا.
- ملاحظة: تكشف مقايسات بيثيسدا الأجسام المضادة المعدلة. إن نسبة صغيرة من الأجسام المضادة للعامل الثامن (FVIII) غير معدلة، تُقصر العمر النصفي للعامل الثامن (FVIII) المسرب وهي لا تكشف بمقايسات بيثيسدا.
- ملاحظة: يصف تعديل نيميغين طريقة مُحدّدة لتوقية جميعة البلازما الطبيعية (PNP)؛ قد تتوفّر طرق توقية أخرى ملائمة. (الإجماع)

التوصية 3.2.38:

- لتحديد كميّة مثبطات العامل الثامن (FVIII) والعامل التاسع (FIX)، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بعدم استخدام سوى فعالية العامل

- بالنسبة إلى المرضى الذين يُشتبه بوجود جسم مضاد معدل ضد الـ ايميسيزوماب لديهم، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بقياس مستويات ايميسيزوماب بواسطة مقايسة المرحلة الواحدة المعدلة، والتي تشتمل على مرحلة تمديد إضافية لبلازما الاختبار ومعايرة المقايسة بـ عيارات خاصة بالـ ايميسيزوماب.
- ملاحظة: يمكن أيضاً استخدام المقايسات المعتمدة للأجسام المضادة للأدوية لهذه الغاية، ان توفرت. (الإجماع)

فحص المثبّط

- أكثر المثبطات الوظيفية التي تتم مواجهتها بشكل متكرر في الإرقاء هي مضادات التخثر الذببية (lupus anticoagulants)، وهي ليست موجّهة ضد عوامل تخثر مُحدّدة ويجب استبعاد وجودها قبل إجراء فحص المثبّط لعامل مُحدّد.
- قد يكون تفسير نتائج اختبار زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) لمزيج بلازما الاختبار مع البلازما الطبيعية صعباً، خاصة انه في الناور المكتسب قد يكون هناك في البداية تصحيح كامل لزمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) حتى بوجود جسم ضدي قوي نوعي للعامل الثامن (FVIII). اذا وجد جسم ضدي ضد العامل الثامن، فان زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) للمزيج سيتناول مع الحضان.
- تُظهر معظم مثبطات العامل الثامن (FVIII) التي تتطور بشكل ثانوي للمعالجة المعيشية لدى مرضى بالناور A نمطاً مميزاً: يكون زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) لمزيج المريض مع جميعة بلازما طبيعية (PNP) متوسطاً، أي أنه بين زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) لمادتي المزيج، و يتناول عندما يحضن المزيج بدرجة حرارة 37 مئوية لمدة ساعة إلى ساعتين.
- تأكيد أن المثبّط موجّه تجاه عامل تخثر محدد يتطلّب إجراء مقايسة مثبّط محدد.
- يتم إجراء القياس الكمي لعيار المثبّط في المختبر، ومن المستحسن أن يكون بواسطة مقايسة بيثيسدا المعدلة لنيميغين لفحص مثبّط العامل الثامن (FVIII)(1)، نظراً إلى أن هذا التعديل يحسن الحساسية والنوعية مقارنةً مع مقايسة بيثيسدا الاصلية. (101-109)
- قد تتأثر نتائج مقايسات المثبّط بواسطة بيثيسدا باستخدام تمديدات مختلفة لعينة الاختبار قبل مزج هذه التمديدات بالبلازما الطبيعية. (110)
- بالنسبة إلى المرضى المعالجين بالعامل الثامن (FVIII) أو العامل التاسع (FIX)، لا ضرورة للغسل في حال استخدام تعديل التحييد بالتسخين لمقايسة نيميغين- بيثيسدا، الذي يعطل العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX) في العينة للسماح بكشف المثبّط. (109،111،113) لا ضرورة لذلك في حال كان العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع < 5 (FIX) (ود/دل) في عينة الاختبار، كون هذا المستوى المتدني لن يكون له تأثير هام على حسابات عيار المثبّط.
- يُمكن استخدام أنواع مختلفة من مقايسات العامل الثامن (FVIII) لتحديد العامل الثامن (FVIII) اثناء مقايسة نيميغين- بيثيسدا للمثبّط. (114-118) يقتضي بروتوكول برنامج الولايات المتحدة الأميركية الوطني للمثبّط استخدام مقايسة لونية عند ملاحظة نتائج مثبّط العامل ثامن (FVIII)

التوصية 3.2.41:

- للتحديد الكمي لفعالية العامل التاسع (FIX) لدى متلقي التعديل الوراثي، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بضرورة إجراء أبحاث إضافية لتحديد الدقة النسبية لمقاييس المرحلة الواحدة والمقاييس اللونية في توقع الحماية المرقنة.
- ملاحظة: تم استخدام العامل التاسع بادوا (FIX Padua R338L) لعلاج الوراثي للعامل التاسع (FIX) لأن له فعالية نوعية أعلى مقارنةً مع العامل التاسع (FIX) الخام. يبدو أن مقاييس المرحلة الواحدة تُنتج باستمرار نتائج أعلى لفعالية العامل التاسع بادوا (FIX Padua) بحوالي 1.6 مرة من النتائج المسجلة بواسطة المقاييس اللونية. لا بد من إقامة الترابط بين الفعالية النوعية للعامل التاسع (FIX) المؤتلف والبالزمي من أجل تحديد دقيق لفعالية العامل التاسع بادوا (FIX Padua) لدى المتلقين. (الإجماع)

الكادر المدرب

- يجب أن يكون لدى أخصائي المختبر/الغني المهتم بالتختر فهم معمق للاختبارات للحصول على نتائج دقيقة.
- في بعض الحالات، قد يكون من المفيد وجود أخصائي مختبر/غني تلقى تدريباً إضافياً في مركز متخصص.

3.3 | استخدام التجهيزات والكواشف الصحيحة

التجهيزات

- المتطلبات الأساسية من التجهيزات المخبرية تشمل مسخناً مائياً بدرجة حرارة ما بين 37 ± 0.5 درجة مئوية من أجل التذويب السريع للعينات المجمدة ولإجراء اختبارات يدوية لأية عينة عند تعطل التحليل الآلي، بالإضافة إلى ماصات آلية معايرة.
- لا ينبغي إعادة استخدام المستهلكات الزجاجية والبلاستيكية المستخدمة في اختبارات التختر.
- توفر أجهزة قياس التختر الآلية ميزات عدّة مقارنة مع الطرق اليدوية لبعض الأجهزة نصف الآلية، بما في ذلك تحسين صحة الدقة، الفهرسة، وفي بعض الحالات، الكشف الآلي لبعض مشاكل ما قبل التحليل.

اختيار أجهزة قياس التختر

- اعتبارات مهمة في اختيار أجهزة قياس التختر تشمل:
 - فهرس الاختبار؛
 - متطلبات التشغيل، بما في ذلك الخدمة والاستجابة للأعطال؛
 - الإنتاجية؛
 - إمكانية مقارنة النتائج مع جهاز التحليل الأساسي وأي طرق احتياطية؛
 - إمكانية التوافق مع أنابيب عينات الدم وحوايط تخزين البلازما المستخدمة محلياً؛
 - السلامة.
- يجب توفير المعلومات المتعلقة بخصائص أداء النظام، ويمكن الحصول على هذه المعلومات من مجموعة متنوعة من المصادر، بما فيها الأدبيات المنشورة وبيانات الشركات المصنعة، لكن قد تتطلب أيضاً شكلاً من

- الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX) المتبقي بين 25% و75% من العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX) في مزيج المراقبة لحساب تراكيز المثبط.
- ملاحظة: يتم الحصول على أكثر نتائج المثبط دقةً عندما تكون الفعالية المتبقية للعامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX) قريبةً من 50% من مستواها في مزيج المراقبة. (الإجماع)

التوصية 3.2.39:

- لتحديد كمية المثبطات ضد العامل الثامن (FVIII) المنخفضة العيار (دون 2 بي يو/مل)، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام مقاييس نيميغين- بيثيسدا للعامل الثامن اللونية من أجل قياس الفعالية المتبقية للعامل الثامن (FVIII).
- ملاحظة: يقدم استخدام مقاييس نيميغين- بيثيسدا للعامل الثامن (FVIII) اللونية بدلاً من مقاييس المرحلة الواحدة للعامل الثامن نوعية أعلى و يقلل التباين المحتمل في قياس العامل الثامن (FVIII) المتبقي مما يؤدي إلى تقليل التقدير إلى حد إصدار تقرير مثبط إيجابي خاطئ عندما يكون المثبط غير موجود.

العلاج الوراثي

- تم الإبلاغ عن اختلافات في نتائج المقاييس اللونية ومقاييس المرحلة الواحدة بعد العلاج الوراثي لكلا من العامل الثامن (FVIII) والعامل التاسع (FIX).
- نتائج مقاييس المرحلة الواحدة للعامل الثامن (FVIII) كانت أعلى بحوالي 1.65 مرة (129) و1.5 مرة (130) من المقاييس اللونية لعلاجين مختلفين بواسطة العامل الثامن (FVIII) ذي الحقل B المحذوف (BDD) والذي يتعارض مع ركازات العامل الثامن (FVIII) التي تحوي الحقل B حيث النتائج اللونية أعلى من نتائج مقاييس المرحلة الواحدة (58.75).
- اختلفت نتائج مقاييس المرحلة الواحدة للعامل التاسع (FIX) وفق الكواشف المستخدمة، إنما كانت أعلى من النتائج المسجلة في مقاييس العامل التاسع (FIX) اللونية عند المرضى الذين تلقوا العلاج الوراثي للعامل التاسع (FIX) بمتغايرة العامل التاسع بادوا Padua ذات الفعالية عالية النوعية للعامل التاسع (131).

التوصية 3.2.40:

- للتحديد الكمي لفعالية العامل الثامن (FVIII) لدى متلقي النقل الوراثي، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بضرورة إجراء أبحاث إضافية من أجل تحديد الدقة النسبية لمقاييس المرحلة الواحدة والمقاييس اللونية في توقع الحماية المرقنة.
- ملاحظة: يبدو أن مقاييس المرحلة الواحدة تُنتج باستمرار نتائج أعلى لفعالية العامل الثامن (FVIII) بنسبة 1.6 ضعف تقريباً من النتائج المسجلة بواسطة المقاييس اللونية للعديد من منتجات العامل الثامن (FVIII) المعدلة مورثياً. قد تبرز الحاجة إلى إقامة الترابط بين الفعالية النوعية للعامل الثامن (FVIII) المؤتلف والبالزمي والاستجابة السريرية لتحديد دقيق لفعالية العامل الثامن (FVIII) لدى المتلقين. (الإجماع)

3.4.1 التوصية:

- يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بشدة بأن تنفذ مختبرات التخثر برامج ضمان الجودة لكافة النظم المخبرية حرصاً على ضمان الالتزام بالجودة وحرصاً على ضمان مصداقية إجراءات فحوصات الدم المخبرية والإبلاغ عن تشخيص الناعور وعلاجه. (الإجماع)

3.4.2 التوصية:

- بالنسبة إلى اختبارات تحري الإرقاء، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بإجراء مراقبة جودة داخلية بمستويين على الأقل من عينات مراقبة الجودة الداخلية (عينات بلازما طبيعية وغير طبيعية) لجميع دفعات الاختبار يومياً على الأقل. (الإجماع)

3.4.3 التوصية:

- يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بشدة أن تشارك المختبرات السريرية بشكل روتيني في تقييم الجودة الخارجي لكل مقايسة مستخدمة لتشخيص الناعور وعلاجه.
- ملاحظة: تمكن مشاركة المختبرات في مخطط تقييم الجودة الخارجي الدولي (IEQAS) الخاص بالاتحاد العالمي الهيموفيليا بتحسين وتوحيد الفحص المخبري الهيموفيليا. (الإجماع)

المراجع

1. Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. *Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders: A Laboratory Manual*, 2nd ed. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2010. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1283.pdf>. Accessed September 12, 2019.
2. Venema CL, Schutgens REG, Fischer K. Pathophysiological mechanisms of endogenous FVIII release following strenuous exercise in non-severe haemophilia: a review. *Thromb Haemost*. 2017;117(12):2237-2242.
3. Austin AW, Wirtz PH, Patterson SM, Stutz M, von Kanel R. Stress-induced alterations in coagulation: assessment of a new hemoconcentration correction technique. *Psychosom Med*. 2012;74(3):288-295.
4. Delbruck C, Miesbach W. The course of von Willebrand factor and factor VIII activity in patients with von Willebrand disease during pregnancy. *Acta Haematol*. 2019;142(2):71-78.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. *CLSI H21-A5 Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays*, 5th ed. Vol. 28, No. 5. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. https://clsi.org/media/1399/h21a5_sample.pdf. Accessed September 12, 2019.
6. Heil W, Grunewald R, Amend M, Heins M. Influence of time and temperature on coagulation analytes in stored plasma. *Clin Chem Lab Med*. 1998;36(7):459-462.
7. Adcock Funk DM, Lippi G, Favaloro EJ. Quality standards for sample processing, transportation, and storage in hemostasis testing. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(6):576-585.
8. Omidkhoda A, Tabatabaei MR, Atarodi K, Karimi K, Froushani AR, Pourfathollah AA. A comparative study of the effects of temperature, time and factor VIII assay type on factor VIII activity in cryoprecipitate in Iran. *Blood Transfus*. 2011;9(4):394-399.
9. Feng L, Zhao Y, Zhao H, Shao Z. Effects of storage time and temperature on coagulation tests and factors in fresh plasma. *Sci Rep*. 2014;4:3868.

أشكال التقييم المحلي. كما تتوفر توجيهات مفصلة حول اختيار أجهزة التحليل وتقييمها. (132،133)

الكواشف

- من الممارسات الجيدة ضمان استمرارية التوريد للكاشف المختار، مع الاهتمام باستمرارية الدفعات وطول مدة الصلاحية. ويمكن تحقيق هذا من خلال الطلب من المورد أن يحجز المجموعات للمختبر، إذا أمكن ذلك.
- لعلامات الكواشف التجارية المختلفة درجات حساسية مختلفة ويجب ان لا تستخدم جنباً الى جنب، إلا من اجل هدف مُحدّد.
- ينبغي تحديد المجال المرجعي الطبيعي لجميع الطرق. ثم نُشر توجيهات عمليّة حول هذا الموضوع (1) ويجب أن يأخذ زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعل (APTT) بعين الاعتبار شروط جمع العينات ومعالجتها المستخدمة محلياً.

3.4 | ضمان الجودة

- يُغطي ضمان الجودة جميع جوانب عمليّة التشخيص من أخذ العينات، والفصل، والتحليل، ومراقبة الجودة الداخليّة، مروراً بتقديم التقرير عن النتيجة وضمان وصولها إلى السريري المناسب في الوقت المناسب.

مراقبة الجودة الداخليّة (IQC)

- تُستخدم مراقبة الجودة الداخليّة (IQC) للتأكد فيما إذا كان يتم تنفيذ سلسلة من التقنيات والإجراءات باستمرار على مدى فترة من الزمن.
- يتم اتخاذ تدابير مراقبة الجودة الداخليّة (IQC) للتأكد من أن نتائج الفحوص المخبرية موثوقة بما يكفي للمساعدة في اتخاذ القرار السريري، ومراقبة العلاج، وتشخيص اضطرابات الإرقاء.
- من شأن عرض نتائج مراقبة الجودة على شكل رسوم، على سبيل المثال مخططات Levey-Jennings، أن يُسهّل مراجعة التوجّهات في نتائج مراقبة الجودة الداخليّة (IQC).

تقييم الجودة الخارجي (EQA)

- يساعد تقييم الجودة الخارجي (EQA) على تحديد درجة التوافق بين النتائج المخبرية المحليّة وتلك النتائج الصادرة عن مراكز أخرى.
- تمّ تصميم مخطط تقييم الجودة الخارجي الدولي (IEQAS) الخاص بالاتحاد العالمي الهيموفيليا خصيصاً لتلبية حاجات مراكز علاج الناعور في جميع أنحاء العالم. ويشمل هذا المخطط التحاليل ذات الصلة بتشخيص الاضطرابات النزفية وتديرها. ويمكن الحصول من الاتحاد العالمي الهيموفيليا على تفاصيل هذا المخطط الذي يعمل بالاشتراك مع قسم خدمات تقييم الجودة الخارجي الوطني لتخثر الدم في شيفيلد في المملكة المتحدة. (134)
- لأجل تحقيق المختبر لمستوى عالٍ من موثوقية الاختبارات والمشاركة بنجاح في برنامج تقييم الجودة الخارجي (EQA)، ينبغي أن يكون لديه إمكانيّة الوصول إلى الكواشف والتقنيات المناسبة وعدد مناسب من الكادر المدرب تدريباً كافياً.

31. Bangham DR, Biggs R, Brozovic M, Denson KW, Skegg JL. A biological standard for measurement of blood coagulation factor VIII activity. *Bull World Health Organ.* 1971;45(3):337-351.
32. Hubbard AR, Rigsby P, Barrowcliffe TW. Measuring factor IX activity of nonacog beta pegol with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-centre study. *Thromb Haemost.* 2001;85(4):634-638.
33. Hubbard AR, Heath AB. Standardization of factor VIII and von Willebrand factor in plasma: calibration of the WHO 5th International Standard (02/150). *J Thromb Haemost.* 2004;2(8):1380-1384.
34. Hubbard AR, Rigsby P, Barrowcliffe TW. Standardisation of factor VIII and von Willebrand factor in plasma: calibration of the 4th International Standard (97/586). *Thromb Haemost.* 2001;85(4):634-638.
35. Tang N, Yin S. An easy method to eliminate the effect of lupus anticoagulants in the coagulation factor assay. *Clin Lab.* 2016;62(7):1363-1365.
36. Bonar R, Favaloro EJ, Mohammed S, et al. The effect of the direct factor Xa inhibitors apixaban and rivaroxaban on haemostasis tests: a comprehensive assessment using in vitro and ex vivo samples. *Pathology.* 2016;48(1):60-71.
37. Lattes S, Appert-Flory A, Fischer F, Jambou D, Toulon P. Measurement of factor VIII activity using one-stage clotting assay: a calibration curve has not to be systematically included in each run. *Haemophilia.* 2011;17(1):139-142.
38. Guy S, Sermon-Cadd AM, Shepherd FM, Kitchen S, Bowyer AE. A cost-effective approach to factor assay calibration using a truncated live calibration curve. *Int J Lab Hematol.* 2019;41(5):679-683.
39. Duncan EM, Duncan BM, Tunbridge LJ, Lloyd JV. Familial discrepancy between the one-stage and two-stage factor VIII methods in a subgroup of patients with haemophilia A. *Br J Haematol.* 1994;87(4):846-848.
40. Oldenburg J, Pavlova A. Discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity assay results can lead to misdiagnosis of haemophilia A phenotype. *Hamostaseologie.* 2010;30(4):207-211.
41. Duncan EM, Rodgers SE, McRae SJ. Diagnostic testing for mild hemophilia A in patients with discrepant one-stage, two-stage, and chromogenic factor VIII: C assays. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(3):272-282.
42. Moser KA, Adcock Funk DM. Chromogenic factor VIII activity assay. *Am J Hematol.* 2014;89(7):781-784.
43. Bowyer AE, Van Veen JJ, Goodeve AC, Kitchen S, Makris M. Specific and global coagulation assays in the diagnosis of discrepant mild hemophilia A. *Haematologica.* 2013;98(12):1980-1987.
44. Pavlova A, Delev D, Pezeshkpoor B, Muller J, Oldenburg J. Haemophilia A mutations in patients with non-severe phenotype associated with a discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity assays. *Thromb Haemost.* 2014;111(5):851-861.
45. Trossaert M, Lienhart A, Nougier C, et al. Diagnosis and management challenges in patients with mild haemophilia A and discrepant FVIII measurements. *Haemophilia.* 2014;20(4):550-558.
46. Trossaert M, Boisseau P, Quemener A, et al. Prevalence, biological phenotype and genotype in moderate/mild hemophilia A with discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity. *J Thromb Haemost.* 2011;9(3):524-530.
47. Bowyer AE, Goodeve A, Liesner R, Mumford AD, Kitchen S, Makris M. p.Tyr365Cys change in factor VIII: haemophilia A, but not as we know it. *Br J Haematol.* 2011;154(5):618-625.
48. Lyall H, Hill M, Westby J, Grimley C, Dolan G. Tyr346→Cys mutation results in factor VIII: C assay discrepancy and a normal bleeding phenotype—is this mild haemophilia A? *Haemophilia.* 2008;14(1):78-80.
49. Stufano F, Baronciani L, Peyvandi F. *Diagnosis of von Willebrand Disease: Phenotypic Characterization.* Treatment of Hemophilia Monograph No. 55. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia, 2017. <https://elearning.wfh.org/resource/diagnosis-von-willebrand-disease-phenotypic-characterization>. Accessed February 24, 2020.
50. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Lima-Oliveira G, Guidi GC, Favaloro EJ. Quality standards for sample collection in coagulation testing. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(6):565-575.
51. Favaloro EJ, Soltani S, McDonald J. Potential laboratory misdiagnosis of hemophilia and von Willebrand disorder owing to cold activation of blood samples for testing. *Am J Clin Pathol.* 2004;122(5):686-692.
52. Espenhain Landgrebe L, Schlosser Mose L, Palarasah Y, Sidelmann JJ, Bladbjerg EM. The effects of sampling from a peripheral venous catheter compared to repeated venepunctures on markers of coagulation, inflammation, and endothelial function. *Scand J Clin Lab Invest.* 2019;79(8):584-589.
53. Marlar RA, Potts RM, Marlar AA. Effect on routine and special coagulation testing values of citrate anticoagulant adjustment in patients with high hematocrit values. *Am J Clin Pathol.* 2006;126(3):400-405.
54. Siegel JE, Swami VK, Glenn P, Peterson P. Effect (or lack of it) of severe anemia on PT and APTT results. *Am J Clin Pathol.* 1998;110(1):106-110.
55. Woodhams B, Girardot O, Blanco MJ, Colesse G, Gourmelin Y. Stability of coagulation proteins in frozen plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2001;12(4):229-236.
56. Woolley A, Golmard JL, Kitchen S. Effects of haemolysis, icterus and lipaemia on coagulation tests as performed on Stago STA-Compact-Max analyser. *Int J Lab Hematol.* 2016;38(4):375-388.
57. Lippi G, Plebani M, Favaloro EJ. Interference in coagulation testing: focus on spurious hemolysis, icterus, and lipemia. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(3):258-266.
58. Laga AC, Cheves TA, Sweeney JD. The effect of specimen hemolysis on coagulation test results. *Am J Clin Pathol.* 2006;126(5):748-755.
59. Clinical and Laboratory Standards Institute. *CLSI H47-A2 One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test*, 2nd ed. Vol. 28, No. 20. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. https://clsi.org/media/1394/h47a2_sample.pdf. Accessed September 12, 2019.
60. Girolami A, Scarparo P, Bonamigo E, Treleani M, Lombardi AM. Heterozygous FVII deficiencies with different reactivity towards tissue thromboplastins of different origin. *Hematology.* 2012;17(6):350-354.
61. Bowyer A, Smith J, Woolley AM, et al. The investigation of a prolonged APTT with specific clotting factor assays is unnecessary if an APTT with Actin FS is normal. *Int J Lab Hematol.* 2011;33(2):212-218.
62. Jennings I, Kitchen DP, Kitchen S, Woods TA, Walker ID. Investigation of a prolonged APTT: different approaches taken by laboratories to achieve the same diagnosis. *Int J Lab Hematol.* 2013;35(2):177-182.
63. Bick RL. Laboratory evaluation of platelet dysfunction. *Clin Lab Med.* 1995;15(1):1-38.
64. Rodgers RP, Levin J. Bleeding time revisited. *Blood.* 1992;79(9):2495-2497.
65. Kitchen S, Signer-Romero K, Key NS. Current laboratory practices in the diagnosis and management of haemophilia: a global assessment. *Haemophilia.* 2015;21(4):550-557.
66. Gomez K, Chitlur M, GEHEP panel. Survey of laboratory tests used in the diagnosis and evaluation of haemophilia A. *Thromb Haemost.* 2013;109(4):738-743.
67. Kitchen S, Blakemore J, Friedman KD, et al. A computer-based model to assess costs associated with the use of factor VIII and factor IX one-stage and chromogenic activity assays. *J Thromb Haemost.* 2016;14(4):757-764.
68. Al-Samkari H, Croteau SE. Shifting landscape of hemophilia therapy: implications for current clinical laboratory coagulation assays. *Am J Hematol.* 2018;93(8):1082-1090.
69. Gouws W, Botha E, Visser A. Method validation and clinical utility of chromogenic factor VIII assay compared to one-stage assay. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;37(2):210-215.
70. Kusch M, Grundmann C, Keitel S, König H. Factor VIII assay mimicking in vivo coagulation conditions. *Haemophilia.* 2014;20(2):e164-e170.

70. Viuff D, Barrowcliffe T, Saugstrup T, Ezban M, Lillicrap D. International comparative field study of N8 evaluating factor VIII assay performance. *Haemophilia*. 2011;17(4):695-702.
71. Jacquemin M, Vodolazkaia A, Toelen J, et al. Measurement of B-domain-deleted ReFacto AF activity with a product-specific standard is affected by choice of reagent and patient-specific factors. *Haemophilia*. 2018;24(4):675-682.
72. Cauchie M, Toelen J, Peerlinck K, Jacquemin M. Practical and cost-effective measurement of B-domain deleted and full-length recombinant FVIII in the routine haemostasis laboratory. *Haemophilia*. 2013;19(3):e133-e138.
73. Morfini M, Cinotti S, Bellatreccia A, et al. A multicenter pharmacokinetic study of the B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate using different assays and standards. *J Thromb Haemost*. 2003;1(11):2283-2289.
74. Ingerslev J, Jankowski MA, Weston SB, Charles LA, ReFacto Field Study Participants. Collaborative field study on the utility of a BDD factor VIII concentrate standard in the estimation of BDDr factor VIII: C activity in hemophilic plasma using one-stage clotting assays. *J Thromb Haemost*. 2004;2(4):623-628.
75. Santoro C, Iorio A, Ferrante F, et al. Performance of recalibrated ReFacto laboratory standard in the measurement of FVIII plasma concentration via the chromogenic and one-stage assays after infusion of recalibrated ReFacto (B-domain deleted recombinant factor VIII). *Haemophilia*. 2009;15(3):779-787.
76. Powell JS, Josephson NC, Quon D, et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood*. 2012;119(13):3031-3037.
77. McCue J, Kshirsagar R, Selvitelli K, et al. Manufacturing process used to produce long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Biologicals*. 2015;43(4):213-219.
78. Sommer JM, Moore N, McGuffie-Valentine B, et al. Comparative field study evaluating the activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in plasma samples at clinical haemostasis laboratories. *Haemophilia*. 2014;20(2):294-300.
79. Kitchen S, Jennings I, Makris M, Kitchen DP, Woods TAL, Walker ID. Clotting and chromogenic factor VIII assay variability in post-infusion and spiked samples containing full-length recombinant FVIII or recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc). *Int J Lab Hematol*. 2019;41(2):176-183.
80. Hillarp A, Bowyer A, Ezban M, Persson P, Kitchen S. Measuring FVIII activity of glycopegylated recombinant factor VIII, N8-GP, with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-centre study. *Haemophilia*. 2017;23(3):458-465.
81. Pickering W, Hansen M, Kjalke M, Ezban M. Factor VIII chromogenic assays can be used for potency labeling and postadministration monitoring of N8-GP. *J Thromb Haemost*. 2016;14(8):1579-1587.
82. Persson E, Foscolo T, Hansen M. Reagent-specific underestimation of turoctocog alfa pegol (N8-GP) clotting activity owing to decelerated activation by thrombin. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(1):114-120.
83. Ezban M, Hansen M, Kjalke M. An overview of turoctocog alfa pegol (N8-GP; ESPEROCT®) assay performance: implications for postadministration monitoring. *Haemophilia*. 2020;26:156-163.
84. Hegemann I, Koch K, Clausen WHO, Ezban M, Brand-Staufner B. Evaluation of N8-GP activity using a one-stage clotting assay: a single-center experience. *Acta Haematol*. 2019;1-5.
85. Tiefenbacher S, Clausen WHO, Hansen M, Lutzhoft R, Ezban M. A field study evaluating the activity of N8-GP in spiked plasma samples at clinical haemostasis laboratories. *Haemophilia*. 2019;25(5):893-901.
86. Gu JM, Ramsey P, Evans V, et al. Evaluation of the activated partial thromboplastin time assay for clinical monitoring of PEGylated recombinant factor VIII (BAY 94-9027) for haemophilia A. *Haemophilia*. 2014;20(4):593-600.
87. Bulla O, Poncet A, Alberio L, et al. Impact of a product-specific reference standard for the measurement of a PEGylated rFVIII activity: the Swiss Multicentre Field Study. *Haemophilia*. 2017;23(4):e3 35-e339.
50. Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, et al. Performance evaluation of Revohem™ FVIII chromogenic and Revohem™ FIX chromogenic in the CS-5100 autoanalyser. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(5):664-670.
51. Horn C, Negrier C, Kalina U, Seifert W, Friedman KD. Performance of a recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with recombinant albumin in one-stage clotting assays. *J Thromb Haemost*. 2019;17(1):138-148.
52. Bowyer AE, Hillarp A, Ezban M, Persson P, Kitchen S. Measuring factor IX activity of nonacog beta pegol with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-center study. *J Thromb Haemost*. 2016;14(7):1428-1435.
53. Kihlberg K, Strandberg K, Rosen S, Ljung R, Astermark J. Discrepancies between the one-stage clotting assay and the chromogenic assay in haemophilia B. *Haemophilia*. 2017;23(4):620-627.
54. Kershaw GW, Dissanayake K, Chen VM, Khoo TL. Evaluation of chromogenic factor IX assays by automated protocols. *Haemophilia*. 2018;24(3):492-501.
55. Bakhtiari K, Kamphuisen PW, Mancuso ME, et al. Clot lysis phenotype and response to recombinant factor VIIa in plasma of haemophilia A inhibitor patients. *Br J Haematol*. 2013;162(6):827-835.
56. Khanum F, Collins PW, Harris RL, Bowen DJ. Characterization of F8 defects in haemophilia A in Pakistan: investigation of correlation between mutation type and the in vitro thrombin generation assay. *Haemophilia*. 2014;20(2):287-293.
57. Gilmore R, Harmon S, Gannon C, Byrne M, O'Donnell JS, Jenkins PV. Thrombin generation in haemophilia A patients with mutations causing factor VIII assay discrepancy. *Haemophilia*. 2010;16(4):671-674.
58. Kitchen S, Tiefenbacher S, Gosselin R. Factor activity assays for monitoring extended half-life FVIII and factor IX replacement therapies. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(3):331-337.
59. Hubbard AR, Dodt J, Lee T, et al. Recommendations on the potency labelling of factor VIII and factor IX concentrates. *J Thromb Haemost*. 2013;11(5):988-989.
60. Gray E, Kitchen S, Bowyer A, et al. Laboratory measurement of factor replacement therapies in the treatment of congenital haemophilia: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. *Haemophilia*. 2019;00:1-11.
61. Pruthi RK. Laboratory monitoring of new hemostatic agents for hemophilia. *Semin Hematol*. 2016;53(1):28-34.
62. St Ledger K, Feussner A, Kalina U, et al. International comparative field study evaluating the assay performance of AFSTYLA in plasma samples at clinical hemostasis laboratories. *J Thromb Haemost*. 2018;16(3):555-564.
63. CSL Behring. AFSTYLA®, antihemophilic factor (recombinant), single chain lyophilized powder for solution for intravenous injection [U.S. prescribing information]. Lengnau, Switzerland: CSL Behring. Revised 12/2019.
64. Bowyer A, Key N, Dalton D, Kitchen S, Makris M. The coagulation laboratory monitoring of Afstyl® single-chain FVIII concentrate. *Haemophilia*. 2017;23(5):e469-e470.
65. Collins P, Chalmers E, Chowdary P, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia*. 2016;22(4):487-498.
66. Church N, Leong L, Katterle Y, et al. Factor VIII activity of BAY 94-9027 is accurately measured with most commonly used assays: results from an international laboratory study. *Haemophilia*. 2018;24(5):823-832.
67. Kitchen S, Beckmann H, Katterle Y, Bruns S, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M. BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: results from an international comparative laboratory field study. *Haemophilia*. 2016;22(3):e192-e199.
68. Kitchen S, Jennings I, Makris M, Kitchen DP, Woods TA, Walker ID. Factor VIII assay variability in postinfusion samples containing full length and B-domain deleted FVIII. *Haemophilia*. 2016;22(5):806-812.
69. Turecek PL, Romeder-Finger S, Apostol C, et al. A world-wide survey and field study in clinical haemostasis laboratories to evaluate FVIII:C activity assay variability of ADYNOVATE and OBIZUR in comparison with ADVATE. *Haemophilia*. 2016;22(6):957-965.

- modifications to allow inhibitor measurement during replacement therapy and facilitate inhibitor surveillance. *J Thromb Haemost.* 2012;10(6):1055-1061.
110. Verbruggen B, Dardikh M, Polenewen R, van Duren C, Meijer P. The factor VIII inhibitor assays can be standardized: results of a workshop. *J Thromb Haemost.* 2011;9(10):2003-2008.
 111. Batty P, Hart DP, Platton S. Optimization of pre-analytical heat treatment for inhibitor detection in haemophilia A. *Int J Lab Hematol.* 2018; 40: 561-568.
 112. Boylan B, Miller CH. Effects of pre-analytical heat treatment in factor VIII (FVIII) inhibitor assays on FVIII antibody levels. *Haemophilia.* 2018;24(3):487-491.
 113. Millner AH, Tiefenbacher S, Robinson M, Boesen HT. A variation of the Nijmegen-Bethesda assay using heat or a novel heat/cold pretreatment for the detection of FIX inhibitors in the presence of residual FIX activity. *Int J Lab Hematol.* 2016;38(6):639-647.
 114. Rampersad AG, Boylan B, Miller CH, Shapiro A. Distinguishing lupus anticoagulants from factor VIII inhibitors in haemophilic and non-haemophilic patients. *Haemophilia.* 2018;24(5):807-814.
 115. Miller CH, Boylan B, Shapiro AD, Lentz SR, Wicklund BM. Hemophilia Inhibitor Research Study Investigators. Limit of detection and threshold for positivity of the Centers for Disease Control and Prevention assay for factor VIII inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2017;15(10):1971-1976.
 116. de Lima Montalvao SA, Tucunduva AC, de Almeida Sambo AL, De Paula EV, de Souza Medina S, Ozelo MC. Heat treatment of samples improve the performance of the Nijmegen-Bethesda assay in hemophilia A patients undergoing immune tolerance induction. *Thromb Res.* 2015;136(6):1280-1284.
 117. Miller CH, Rice AS, Boylan B, et al. Comparison of clot-based, chromogenic and fluorescence assays for measurement of factor VIII inhibitors in the US Hemophilia Inhibitor Research Study. *J Thromb Haemost.* 2013;11(7):1300-1309.
 118. Lewis KB, Hughes RJ, Epstein MS, et al. Phenotypes of allo- and autoimmune antibody responses to FVIII characterized by surface plasmon resonance. *PLoS ONE.* 2013;8(5):e61120.
 119. 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 Haemost.* 1995;73(2):247-251.
 120. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-1939.
 121. Klintman J, Hillarp A, Berntorp E, Astermark J. Long-term anti-FVIII antibody response in Bethesda-negative haemophilia A patients receiving continuous replacement therapy. *Br J Haematol.* 2013;163(3):385-392.
 122. Patil R, Chandrakala S, Parihar A, Mohite A, Shetty S. Role of lupus anticoagulants in immediate acting inhibitor positivity in congenital haemophilia A patients. *Thromb Res.* 2018;172:29-35.
 123. Batty P, Moore GW, Platton S, et al. Diagnostic accuracy study of a factor VIII ELISA for detection of factor VIII antibodies in congenital and acquired haemophilia A. *Thromb Haemost.* 2015;114(4):804-811.
 124. Hofbauer CJ, Whelan SF, Hirschler M, et al. Affinity of FVIII-specific antibodies reveals major differences between neutralizing and nonneutralizing antibodies in humans. *Blood.* 2015;125(7):1180-1188.
 125. Klintman J, Hillarp A, Donfield S, Berntorp E, Astermark J. Antibody formation and specificity in Bethesda-negative brother pairs with haemophilia A. *Haemophilia.* 2013;19(1):106-112.
 126. Sahud M, Zhukov O, Mo K, Popov J, Dlott J. False-positive results in ELISA-based anti FVIII antibody assay may occur with lupus anticoagulant and phospholipid antibodies. *Haemophilia.* 2012;18(5):777-781.
 127. Irigoyen MB, Primiani L, Felippo M, et al. A flow cytometry evaluation of anti-FVIII antibodies: correlation with ELISA and Bethesda assay. *Haemophilia.* 2011;17(2):267-274.
 88. Weber A, Engelmaier A, Mohr G, Haindl S, Schwarz HP, Turecek PL. Selective functional activity measurement of a PEGylated protein with a modification-dependent activity assay. *J Pharm Biomed Anal.* 2017;132:207-214.
 89. Vanguru VR, Kershaw G, Konda M, Chen VM. Laboratory monitoring issues in recombinant porcine FVIII replacement in acquired haemophilia A. *Haemophilia.* 2018;24(2):e70-e74.
 90. Wilmot HV, Hogwood J, Gray E. Recombinant factor IX: discrepancies between one-stage clotting and chromogenic assays. *Haemophilia.* 2014;20(6):891-897.
 91. Sommer JM, Buyue Y, Bardan S, et al. Comparative field study: impact of laboratory assay variability on the assessment of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) activity. *Thromb Haemost.* 2014;112(5):932-940.
 92. Bowyer AE, Shepherd MF, Kitchen S, Maclean RM, Makris M. Measurement of extended half-life recombinant factor IX products in clinical practice. *Int J Lab Hematol.* 2019;41(2):e46-e49.
 93. Rosen P, Rosen S, Ezban M, Persson E. Overestimation of N-glycoPEGylated factor IX activity in a one-stage factor IX clotting assay owing to silica-mediated premature conversion to activated factor IX. *J Thromb Haemost.* 2016;14(7):1420-1427.
 94. Tiefenbacher S, Bohra R, Amiral J, et al. Qualification of a select one-stage activated partial thromboplastin time-based clotting assay and two chromogenic assays for the post-administration monitoring of nonacog beta pegol. *J Thromb Haemost.* 2017;15(10):1901-1912.
 95. Ezban M, Hermit MB, Persson E. FIXing postinfusion monitoring: assay experiences with N9-GP (nonacog beta pegol; Refixia®; Rebinyn®). *Haemophilia.* 2019;25(1):154-161.
 96. Blair HA. Emicizumab: a review in haemophilia A. *Drugs.* 2019;79(15):1697-1707.
 97. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood.* 2017;130(23):2463-2468.
 98. Adamkewicz JI, Chen DC, Paz-Priel I. Effects and interferences of emicizumab, a humanised bispecific antibody mimicking activated factor VIII cofactor function, on coagulation assays. *Thromb Haemost.* 2019;119(7):1084-1093.
 99. Jenkins PV, Bowyer A, Burgess C, et al. Laboratory coagulation tests and emicizumab treatment: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. *Haemophilia.* 2020;26:151-155.
 100. Tripodi A, Chantarangkul V, Novembrino C, Peyvandi F. Advances in the treatment of hemophilia: implications for laboratory testing. *Clin Chem.* 2019;65(2):254-262.
 101. 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):786-793.
 102. 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):752-759.
 103. Duncan E, Collecutt M, Street A. Nijmegen-Bethesda assay to measure factor VIII inhibitors. *Methods Mol Biol.* 2013;992:321-333.
 104. Torita S, Suehisa E, Kawasaki T, et al. Development of a new modified Bethesda method for coagulation inhibitors: the Osaka modified Bethesda method. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22(3):185-189.
 105. Favaloro EJ, Bonar R, Kershaw G, et al. Laboratory identification of factor VIII inhibitors in the real world: the experience from Australasia. *Haemophilia.* 2010;16(4):662-670.
 106. Kershaw GW, Chen LS, Jayakodi D, Dunkley SM. Validation of 4% albumin as a diluent in the Bethesda Assay for FVIII inhibitors. *Thromb Res.* 2013;132(6):735-741.
 107. Kershaw G. Detection and measurement of factor inhibitors. *Methods Mol Biol.* 2017;1646:295-304.
 108. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: a review. *Haemophilia.* 2018;24(2):186-197.
 109. Miller CH, Platt SJ, Rice AS, Kelly F, Soucie JM. Hemophilia Inhibitor Research Study Investigators. Validation of Nijmegen-Bethesda assay

- 28, No. 4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. https://clsi.org/media/1389/h57a_sample.pdf. Accessed September 12, 2019.
133. Gardiner C, Kitchen S, Dauer RJ, Kottke-Marchant K, Adcock DM. Recommendations for evaluation of coagulation analyzers. *Lab Hematol.* 2006;12(1):32-38.
134. Jennings I, Kitchen DP, Woods TA, Kitchen S, Walker ID, Preston FE. Laboratory performance in the World Federation of Hemophilia EQA programme, 2003-2008. *Haemophilia.* 2009;15(2):571-577.
128. Kim SY, Kang SY, Lee WI. Comparative measurement of FVIII inhibitors in hemophilia A patients using ELISA and the Bethesda assay. *Korean J Lab Med.* 2010;30(3):260-263.
129. Rangarajan S, Walsh L, Lester W, et al. AAV5-factor VIII gene transfer in severe hemophilia A. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2519-2530.
130. Konkle BA, Stine K, Visweshwar N, et al. Updated follow-up of the Alta study, a phase 1/2, open label, adaptive, dose-ranging study to assess the safety and tolerability of SB-525 gene therapy in adult patients with severe hemophilia A. *Blood.* 2019;134(Supplement 1):2060.
131. Robinson M, George LA, Samelson-Jones BJ, et al. Activity of a FIX-Padua transgene product in commonly used FIX: C one-stage and chromogenic assay systems following PF-06838435 (SPK-9001) gene delivery. *Blood.* 2018;132(Supplement 1):2198.
132. Clinical and Laboratory Standards Institute. *CLSI H57-A Protocol for the Evaluation, Validation, and Implementation of Coagulometers.* Vol.

المعلومات الداعمة

يُمكن العثور على المعلومات الداعمة الإضافية على الشبكة الإلكترونية في قسم المعلومات الداعمة.

الفصل 4: التقييم الوراثي

ميغان ساذيرلاند (1) - كارلوس د. دي برازي (2) - باربرا أ. كونكلييه (3) - شريماتي شيتي (4) - غلان ف. بيرس (5) - أوك سريفاستافا (6)

- (1) أمانة هيئة الخدمات الصحية الوطنية للمستشفيات الجامعية في مانشستر، مانشستر، المملكة المتحدة
- (2) قسم الوراثة الجزيئية الهيموفيليا، معهد الاستقصاءات في أمراض الدم ومعهد الطب التجريبي، CONICET - أكاديمية الطب الوطنية، بوينس آيرس، الأرجنتين
- (3) اعمال الدم الشمالي الغربي و شعبة أمراض الدم، قسم الطب، جامعة واشنطن، سياتل، واشنطن، الولايات المتحدة الأمريكية
- (4) ICMR - المعهد الوطني لعلم الدمويات المناعية، مستشفى KEM، مومباي، الهند
- (5) الاتحاد العالمي الهيموفيليا، مونتريال
- (6) قسم أمراض الدم، كلية طب كريستيان، فيلور، الهند

كافة البيانات المُحددة كتوصيات مستندة على الإجماع، يُشار إليها بـ(الإجماع).

4.1 | المقدمة

- المعرفة والخبرة بالفحص المخبري الوراثي؛
 - استخدام منصات الاستقصاء الصحيحة؛
 - المعرفة والخبرة في تفسير المتغيّرات الوراثية المُحددة المرتبطة بالناور؛
 - استخدام منصات التفسير الصحيحة من أجل استقصاء المتغيّرات؛
 - استخدام المصطلحات الصحيحة لوصف المتغيّرات ونظم التصنيف الصحيحة لتحديد إِمراضية المتغيّرات؛
 - إجراءات مراقبة الجودة الداخلية؛
 - المشاركة في الاعتماد الدوري، عند توفره؛
 - المشاركة في مخططات تقييم الجودة الخارجي (EQAS)، عند توفرها.
 - يجب أن يجري تفسير نتائج الفحص الوراثي من قبل علماء يتمتعون بالمعرفة والخبرة في وراثة الناور.
 - تُعتبر فرصة مناقشة النتائج الوراثية بين السريري الذي طلب الاختبار والعالم الذي صدر نتائجه جانبًا أساسيًا من خدمة التشخيص الوراثي.
- #### التوصية 4.1.1:
- بالنسبة لمرضى الناور، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بتقديم الفحص الوراثي لتحديد المتغيرة الوراثية الكامنة المحددة المرتبطة بمرضهم. (الإجماع)
- #### التوصية 4.1.2:
- ناقلات الناور الملزمات وأقارب مرضى الناور الإناث « المعرضين لخطر الإصابة » أو الناقلات المحتملات الهيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بتقديم الفحص الوراثي للوراثة الوراثية التي تم تحديدها سابقًا لمورثة العامل الثامن (F8) أو العامل التاسع (F9). (الإجماع)
- #### التوصية 4.1.3:
- بالنسبة للإناث اللواتي لديهن نمط تخثر ظاهري ذو مستويات منخفضة للعامل الثامن (FVIII) أو التاسع (FIX)، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بتقديم استقصاء الأساس الوراثي/اللاوراثي للنمط الظاهري. (الإجماع)
- يُعتبر التقييم الوراثي الهيموفيليا مهمًا لتحديد بيولوجيا المرض، وضع التشخيص في الحالات الصعبة، وتوقّع خطر تطوّر المثبّط، وتحديد النساء الناقلات، وتقديم التشخيص ما قبل الولادة، عند الرغبة (1).
 - يجب تقديم تحليل النمط الوراثي لجميع الأشخاص المصابين بالناور وأفراد عائلتهم من الإناث « في خطر».
 - تتم قيادة استراتيجيات الفحص الوراثي بمشعرات النمط الظاهري التي تقاس في مختبر التخرّ، بالإضافة إلى نسب العائلة. وبالتالي، من الضروري أن تكون البيانات متاحة لمختبر الفحص الوراثي. يعتمد التفسير الدقيق للمتغيرة(ات) الكامنة المكتشفة على بيانات النمط الظاهري الداعمة والسوابق العائلية للمريض. (2-5)
 - تُعتبر الاستشارة الوراثية للأشخاص المصابين بالناور وعائلاتهم مطلبًا أساسيًا قبل الفحص الوراثي. وهذا يشمل الحصول على الموافقة المستنيرة من المريض، أو أحد الوالدين، أو الوصي القانوني، ممّا يتطلب كلا من الإذن بإجراء الفحص، وكذلك التنقيف لضمان انهم فهموا بشكل كامل إجراءات الفحص، وفوائد ومحدوديات الاختبار، و العواقب المُحتملة لنتائج الاختبار. (6،7)
 - يجب ان توفر الاستشارة الوراثية أيضا النصائح والمعلومات بشأن التشخيص ما قبل الولادة، و تدبير الحمل والولادة لدى ناقلات الناور، والتشخيص الوراثي ما قبل التعشيش. من المهم الاطلاع على القوانين ذات الصلة التي تحكم مثل هذه الإجراءات في البلد الذي يتم تأمين هذه الخدمات فيه واتباعها.
 - لن يُحدّد الفحص الوراثي دائمًا المتغيرة الكامنة المرتبطة بالنمط الظاهري الهيموفيليا. على الاستشارة الوراثية أن تسلّط الضوء على هذا الاحتمال للفرد المُحال إلى الفحص الوراثي. (راجع الفصل 9: تدبير مسائل محددة-الناقلات- الاستشارة الوراثية - الدعم النفسي والاجتماعي).
 - على مختبرات التشخيص الوراثي الالتزام بإجراءات وبروتوكولات صارمة، تتطلّب ما يلي:

التوصية 4.1.4:

- بشكل مثالي، يجب اولا تحديد المتغايرة المسببة للمرض في المستلفت أو في الناقلة الملزمة. ويُمكن استقصاء هذه المتغايرة لدى جميع الناقلات المحتملات الأخريات لتأكيد حالة النقل أو استبعادها.
- في حال لم يكن لا المستلفت ولا الناقلة الملزمة متوفرًا (ة) للفحص، يبقى إجراء التقييم الوراثي ممكنا لدى الناقلات المحتملات؛ ومع ذلك، فعندما لا يتم كشف المتغايرة المُسببة للمرض، يجب الإشارة بشكل واضح في التقرير إلى أن الفشل في كشف المتغايرات الوراثية بالتحقيقات الموجودة لا يستبعد حالة النقل.

التوصية 4.1.5:

- بالنسبة للأفراد المُشتبه بإصابتهم بالناعور و الناقلات المحتملات الهيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بشدة بإجراء استقصاء النمط الظاهري لمستويات العامل الثامن (FVIII) أو العامل التاسع (FIX)، ومستضد عامل فون ويلبراند (VWF)، واختبار فعالية عامل فون ويلبراند (VWF)، قبل الإحالة إلى الفحص الوراثي الوراثي. (الإجماع)

التوصية 4.1.6:

- بالنسبة لمرضى الناعور، أو ناقلات الناعور الملزمات، أو أقارب مرضى الناعور الإناث « المعرضين لخطر الإصابة » أو الأفراد ذوي مستويات عامل التخثر المنخفضة، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بشدة بالاستشارة الوراثية المفضلة قبل تقديم الفحص الوراثي الوراثي.
- ملاحظة: يجب أن تشمل الاستشارة الوراثية نقاشًا للحدود الاختبارية للنتائج الجزيئية وفقا لتوفر المقاربات العملية.
- ملاحظة: يجب أن تشمل الاستشارة الوراثية نقاشًا لامكانية وجود موجودات طارئة لمورثات أخرى غير مورثة العامل الثامن (F8) أو العامل التاسع (F9)، إذا كانت المنهجية المستخدمة في الاستقصاء المخبري (مثلاً تسلسل الجيل المقبل (NGS)) يمكن ان تكشف مثل هذه المتغايرات الوراثية. (الإجماع)
- ملاحظة: يجب ان تجرى الاستشارة الوراثية من قبل مستشار وراثي عند توفره. وفي حال عدم توفر مستشار وراثي، يُمكن لأخصائي طبي على معرفة بوراة الناعور أن يقدم الاستشارة الوراثية. (الإجماع)

التوصية 4.1.7:

- بالنسبة لكافة المرضى المُحالين للفحص الوراثي، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بشدة بالحصول على الموافقة المستنيرة من المريض، أو أحد الوالدين، أو الوصي القانوني، مما يتطلب كلا من الإذن بإجراء الفحص بالإضافة الى التثقيف حرصًا على فهمهم الكامل لإجراء الفحص، و فوائد و محدوديات الاختبار، والعواقب المُحتملة لنتائج الاختبار.
- ملاحظة: قد تبرز الحاجة إلى الحصول على موافقة مستنيرة خطية وتوثيقها من قبل الطبيب أو المستشار الوراثي امتثالًا للممارسات والسياسات المحلية. (الإجماع)

4.2 | استطببات التقييم الوراثي

- يطلب اجراء الفحص الوراثي الوراثي بشكل عام في كل الحالات المصابة (المستلفتون) وللقريبات الإناث « في خطر » ضمن العائلة.

4.2.6 التوصية

- بالنسبة للحوامل الناقلات لمتغايرة مورثة العامل الثامن (F8) أو العامل التاسع (F9) اللواتي يحملن جنين ذكر، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بتقديم التشخيص ما قبل الولادة (PND) لتحديد حالة الناعور عند الجنين.
- ملاحظة: يجب أن تشمل الاستشارة الوراثية مناقشة خطر إجراء التشخيص ما قبل الولادة على الحمل.
- ملاحظة: من المهم الاطلاع على القوانين ذات الصلة التي تحكم هذه الإجراءات في البلد حيث يتم تأمين هذه الخدمة واتباعها. (الإجماع)

4.2.7 التوصية

- بالنسبة للعائلات التي ترغب في الاستعداد قبل الولادة للطفل المصاب بالناعور أو ترغب بانتهاء الحمل بجنين مُصاب، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بتقديم التشخيص ما قبل الولادة من خلال أخذ عينة من الزغابات المشيمية (CVS) أو بزل السلي.
- ملاحظة: من المهم الاطلاع على القوانين ذات الصلة التي تحكم مثل هذه الإجراءات في البلد حيث يتم تأمين هذه الخدمة واتباعها.
- ملاحظة: يُمكن تقديم التشخيص ما قبل الولادة في بداية الحمل أو في أواخر الحمل عن طريق بزل السلي في وقت متأخر من الحمل من أجل توجيه تدبير ولادة طفل مُصاب. (الإجماع)

4.2.8 التوصية

- بالنسبة للأفراد الذين لديهم إصابة مؤكدة أو مشتبهة بالناعور، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بإجراء الفحص الوراثي لهم؛ يمكن لمعرفة المتغايرة الوراثية أن يساعد على توقع خطر تطوّر المثبّط، والاستجابة لاحداث التحمل المناعي (ITI)، وعمق شدة النمط الظاهري، بالإضافة إلى تحديد توفّر تقنيات معاملة المورثات. (الإجماع)

4.3 | استراتيجيّة الفحص الوراثي للمستلّفتين

- عالمياً، يبدي حوالي 30-45% من مرضى الناعور A الشديد نوع غير اعتيادي للمتغايرة البنيوية (SV)، انعكاس عريض للحمض النووي DNA يصيب الانترون 22 لمورثة العامل الثامن 22 intron F8. (مثلاً انعكاس الانترون 22)، (35-36)
- في غالبية الحالات تقريباً، ينشأ انعكاس الانترون 22 لمورثة العامل الثامن عن خلايا تناسلية ذكورية (37) من خلال حوادث إعادة تركيب متماثلة بين متتاليات متكررة معكوسة كبيرة. (38) تدعم الأدلة المذكورة في الأدبيات أن غالبية أمهات المرضى المصابين بانعكاس الانترون 22 هن ناقلات (39) وأن انعكاس الانترون 22 هو السبب الأكثر شيوعاً للهيموفيليا A الشديد في العالم. (40-44)
- هناك حادثة انعكاس متكررة ثانية تُسبب حوالي 2% من الأنماط الظاهرية للهيموفيليا A الشديد في العالم، وهي انعكاس الانترون 1 لمورثة العامل الثامن (Inv1). (45)

- قد تحتاج بعض تقنيات معالجة المورثات (مثلاً إلغاء الطفرة بلا معنى وتحرير المورثات) معلومات مُسبقة عن المتغايرات المُسببة للمرض.
- يُمكن تقديم التقييم الوراثي الى:
 - كافة الحالات المشتبهة بالناعور أو حالات الناعور مع تشخيص مخبري مؤكّد؛
 - كافة الناقلات الملزمات من أجل تحديد المتغايرة الجزيئية لتشخيص ما قبل ولادة محتمل في المستقبل؛
 - كافة أفراد العائلة الإناث «في خطر» لتحديد حالة النقل، وهي خطوة أساسية للفحص والاستشارة المثلث ما قبل الولادة، عند الاستطباب، أو لتقديم التشخيص الوراثي ما قبل التعشيش؛
 - كافة الإناث العرضيات (مع مستويات منخفضة للعامل الثامن (FVIII) أو العامل التاسع (FIX))، من دون قصة عائلية؛
 - توفّر خطر تطوّر المثبّط لدى الأفراد المصابين بالناعور؛
 - توفّر الاستجابة للمعالجة باحداث التحمل المناعي (ITI)؛
 - التأكد من جدوى بعض تقنيات المعاملة الوراثية.
- راجع الفصل 3: التشخيص المخبري والمراقبة.

4.2.1 التوصية

- بالنسبة للأفراد مع إصابة مؤكدة او مشتبهة بالناعور ويخضعون لاختبار مورثي، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بإعداد النمط الوراثي للحالة الدالة (المستلفت) لتحديد المتغايرة الوراثية الكامنة. (الإجماع)

4.2.2 التوصية

- بالنسبة للناقلات الملزمات الهيموفيليا الإناث «المعرضين لخطر الإصابة» القريبات لمستلفت مصاب او لناقلة محتملة الهيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالاستشارة الوراثية بشأن خطر أن يكنّ ناقلات. (الإجماع)

4.2.3 التوصية

- بالنسبة لكافة الناقلات الملزمات الهيموفيليا والإناث «المعرضين لخطر الإصابة» من أقارب مرضى الناعور أو الناقلات المحتملات الهيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بقياس مستويات عامل التخثر الظاهري. (الإجماع)

4.2.4 التوصية

- بالنسبة لكافة الناقلات الملزمات الهيموفيليا والإناث «المعرضين لخطر الإصابة» من أقارب مرضى الناعور، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بتقديم الفحص الوراثي للمتغايرة الوراثية المُحددة مسبقاً في مورثة العامل الثامن (F8) أو العامل التاسع (F9). (الإجماع)

4.2.5 التوصية

- بالنسبة إلى الإناث مع تخثر ظاهري منخفض للعامل الثامن (FVIII) أو العامل التاسع (FIX)، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بتقديم استقصاء الأساس الوراثي/اللاوراثي للنمط الظاهري. (الإجماع)

(مثلاً متغايرات النيوكليوتيد المفرد (SNV) أو متغايرات الإدخال الصغير، أو الازدواجية، أو الحذف) التي تغطي المناطق الأساسية لمورثة العامل التاسع، بما في ذلك الايكزونات الثمانية، والحدود بين الإكسون /الإنترون، والمناطق 5' و3' غير المترجمة. في حال بقيت هذه الاختبارات غير معلمة، على المرضى الخضوع للتحري عن متغايرات عدد النسخ (CNV) لمورثة العامل التاسع. (الإجماع)

4.4 | تقنيات التقييم الوراثي

- تتوضع مورثة العامل الثامن على الذراع الطويل للصبغي X عند Xq28. تمتد مورثة العامل الثامن على 187 كيلو اساس من الحمض النووي الجينومي DNA وتتألف من 26 إكسون يرمز لنا مرسال (mRNA) من 9.0 كيلو اساس. لبروتين العامل الثامن (FVIII) الناضج 2332 حامضاً أمينياً.
- تتوضع مورثة العامل التاسع على الذراع الطويل للصبغي X عند Xq27. تمتد مورثة العامل التاسع (F9) على 33 كيلو اساس من الحامض النووي DNA وتتألف من 8 إكسونات. يبلغ الرنا المرسال (mRNA) لمورثة العامل التاسع 2.8 كيلو اساس ويرمز لطليعة بروتين مؤلف من 461 حامضاً أمينياً. تتم معالجته ما بعد الترجمة لإنتاج بروتين ناضج من 415 حامضاً أمينياً.
- يُمكن استخدام تقنيات مختلفة (مثلاً طريقة البقعة الجنوبية Southern blot، و تفاعل البلمرة المتسلسل ذو الانزياح العكسي والمجال العريض) لكشف انعكاس الانترون 22 المتكرر لمورثة العامل الثامن. (55-35.46) يُمكن كشف انعكاس الانترون 1 المتكرر لمورثة العامل الثامن من خلال تفاعل البلمرة المتسلسل المزدوج (56) أو تفاعل البلمرة المتسلسل ذو الانزياح العكسي. (50) تعتمد مقارنة واستخدام تقنية مُحَدَّدة على الخبرات الفنية المتوفرة والموارد. يجب تأكيد جميع النتائج بإعادة الفحص التحليلي لعينة ال DNA.
- بحسب توفر الموارد، يُجرى تحري كامل مورثة العامل الثامن أو العامل التاسع (F9) بواسطة تفاعل البلمرة المتسلسل وتسلسل سانجر Sanger أو تسلسل الجيل المُقبل (NGS) من أجل كشف الطفرة المغلطة، والطفرة بلا معنى، وطفرة المواقع المتلاصقة، والحذوفات الصغيرة والكبيرة، والازدواجية، والإدخال. (61-46.57) عندما تكون الموارد محدودة، قد تختار المختبرات مقارنة تحري مجدية اقتصادياً، قبل تسلسل سانجر، (62) مثلاً من خلال التحليل المُضاعف المتغاير بواسطة الرحلان الهلام الكهربائي معزز الحساسية (CSGE).
- عند اختيار تقنية تحليلية، يجب أن تكون المختبرات مدركة لحساسية نوعية المقارنة المستخدمة والوقت اللازم لإعداد تقرير تفسيري. يجب تأكيد النتائج كافة بإعادة الفحص التحليلي لعينة ال DNA.
- تأكيد وجود متغايرة يجب ان يتم بكلالاتجاهين 5' (أمامي) و3' (معاكس)، لا سيما لدى الناقلات متغايرة الزيجوت، عند تحليل المتغايرات التي تكشف باستخدام تسلسل سانجر.
- في حال عدم التضخيم في إكسون محدّد او في حقل متاخم خلال تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR)، قد يُشتبه بحذف كبير لل DNA. يجب تأكيد ذلك من خلال المقاربات المعيارية، على غرار تفاعل البلمرة المتسلسل

- عموماً، باقي المرضى المصابين بالناعور A الشديد، أو المعتدل، أو الخفيف (مثلاً غير الدالة على انعكاسات مورثة العامل الثامن الشائعة)، بالإضافة إلى المرضى الناعور B، لديهم متغايرات صغيرة في مورثة العامل الثامن أو العامل التاسع، على غرار استبدالات نيوكليوتيد مفرد، أو إدخالات صغيرة، أو ازدواجات، أو حذوفات، أو بوتيرة أقل، اختلافات ذات عدد نسخ كبير (CNV).
- المعلومات حول متغايرات مورثة العامل الثامن أو العامل التاسع مجمعة في قواعد بيانات يُمكن النفاذ إليها دولياً، على غرار تلك التي طورتها مراكز المراقبة و الوقاية من المرض (CDC)، المسماة مشروع طفرة الناعور A التابع لمراكز CDC (CHAMP) ومشروع طفرة الناعور B التابع لمراكز CDC (CHBMP: <http://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/champs.html>) والجمعية الأوروبية الهيموفيليا والاضطرابات ذات الصلة (EAHAD) لمورثة العامل الثامن والعامل التاسع.

التوصية 4.3.1:

- للأفراد المستلطفين الذكور، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بان يتم توجيه الفحص الوراثي بالاعتماد على مستوى عامل التخثر الظاهري البدئي للمستلطف، الذي يدل على شدة الاضطراب.
 - لدى المرضى المصابين بالناعور A الشديد (فعالية العامل الثامن >1 و/دل) أو الناعور A المعتدل مع مستويات حدية ادنى لفعالية العامل (فعالية العامل الثامن 3-1 و/دل)، يجب اولاً اجراء تحليل إنعكاس الانترون 22 وانعكاس الانترون 1 لمورثة العامل الثامن .
 - على المرضى المصابين بالناعور A الشديد الذين لم يتم كشف الانعكاسات المتكررة لديهم (مثلاً انعكاسات الانترون 22 و الانترون 1 لمورثة العامل الثامن) الخضوع لتحري وتحديد مواصفات المتغايرات الصغيرة، بما في ذلك متغايرات النيوكليوتيد المفرد (SNV) أو متغايرات الإدخال الصغير، أو الازدواجية، أو الحذف التي تغطي المناطق الرئيسية لمورثة العامل الثامن، بما في ذلك الايكزونات ال 26، والحدود بين الإكسون /الإنترون، والمناطق 5' و3' غير المترجمة. في حال بقيت هذه الاختبارات غير معلمة، يجب تحري المرضى لمتغايرات عدد النسخ (CNV)، بما في ذلك حالات الحذف الكبيرة لمورثة العامل الثامن، أو الازدواجية، أو إعادة الترتيبات المعقدة.
 - لدى المرضى المصابين بالناعور A المعتدل (فعالية العامل الثامن 5-1 و/دل) أو الخفيف (فعالية العامل الثامن 40-5 و/دل)، يجب أولاً اجراء تحري وتحديد مواصفات المتغايرات الصغيرة، (مثلاً متغايرات النيوكليوتيد المفرد (SNV) أو متغايرات الإدخال الصغير، أو الازدواجية، أو الحذف) التي تغطي المناطق الرئيسية لمورثة العامل الثامن، بما في ذلك الايكزونات ال 26، والحدود بين الإكسون /الإنترون، والمناطق 5' و3' غير المترجمة. في حال بقيت هذه الاختبارات غير معلمة، على المرضى الخضوع لتحري متغايرات عدد النسخ (CNV) لمورثة العامل الثامن.
 - لدى كافة المرضى المصابين ب الناعور B (مثلاً المرضى المصابين بالناعور B الشديد (فعالية العامل التاسع >1 و/دل) والمعتدل (فعالية العامل التاسع 5-1 و/دل) والخفيف (فعالية العامل التاسع 5-40 و/دل)، يجب أولاً اجراء تحري وتحديد مواصفات المتغايرات الصغيرة.

- ملاحظة: على سبيل المثال، حسب توفر الموارد، قد يتخذ تحري كامل مورثة العامل الثامن (شكل تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR) وتسلسل سانجير Sanger أو تسلسل الجيل المقبل (NGS). عندما تكون الموارد محدودة، قد تختار المختبرات مقارنة تحري مجدية اقتصاديا قبل تسلسل سانجير Sanger.
- ملاحظة: عند اختيار تقنية تحليلية، يجب أن تكون المختبرات مدركة لحساسية ونوعية المقاربة المستخدمة والوقت اللازم لإعداد تقرير تفسيري.
- ملاحظة: تأكيد وجود متغايرة يجب ان يتم في الاتجاهين 5' (أمامي) و3' (معاكس)، لا سيما لدى الناقلات متغايرات الـزيجوت، عند تحليل المتغايرات المكتشفة باستخدام تسلسل سانجير Sanger .
- ملاحظة: يجب تأكيد جميع النتائج بفحص تحليلي مستقل لعينة الـDNA. (الإجماع)

التوصية 4.4.3:

- بالنسبة لمرضى الناعور B، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بتحري كامل المورثة للمناطق الرئيسية من مورثة العامل التاسع، بما في ذلك الإكسونات الثمانية، والحدود التوصيلية، والمحفز، والمناطق 5' و3' غير المترجمة.
- ملاحظة: على سبيل المثال، حسب توفر الموارد، قد يتخذ تحري كامل مورثة العامل التاسع شكل تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR) وتسلسل سانجير Sanger أو تسلسل الجيل المقبل (NGS). عندما تكون الموارد محدودة، قد تختار المختبرات مقارنة تحري مجدية اقتصاديا قبل تسلسل سانجير Sanger .
- ملاحظة: عند اختيار تقنية تحليلية، يجب أن تكون المختبرات مدركة لحساسية ونوعية المقاربة المستخدمة والوقت اللازم لإعداد تقرير تفسيري.
- ملاحظة: وجود متغايرة يجب ان يؤكد في الاتجاهين 5' (أمامي) و3' (معاكس)، لا سيما لدى الناقلات متغايرات الـزيجوت، عند تحليل المتغايرات المكتشفة باستخدام تسلسل سانجير Sanger.
- ملاحظة: يجب تأكيد جميع النتائج بفحص تحليلي مستقل لعينة الـDNA. (الإجماع)

التوصية 4.4.4:

- بالنسبة لمرضى الناعور A أو B الذين لم يكتشف عندهم متغايرة بتحليل الانعكاس أو تسلسل كامل المورثة، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستقصاء عملية ازدواجية أو حذف كبيرة.
- ملاحظة: يمكن إجراء تحليل متغايرات عدد النسخ (CNV) باستخدام تقنيات معتمدة عده، حسب الموارد المتوفرة للمختبر. وفقا لمحدوديات العملية التقنية، يجب إعطاء النتائج مع تقدير الخطأ، إذا اقتضى الأمر.
- ملاحظة: يجب تأكيد جميع النتائج بفحص تحليلي مستقل لعينة الـDNA. (الإجماع)

التوصية 4.4.5:

- بالنسبة للفحص ما قبل الولادة، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بفحص تلوّث عينة الجنين بخلايا الأم.

- من نمط gap (gap-PCR) أو تقنيات يُمكنها كشف جرعة المورثة أو متغايرات ذات عدد نسخ كبير (CNV)، على غرار تضخيم الربط المتعددي القائم على المسبر (MLPA) أو تفاعل البلمرة المتسلسل الكمي بالزمن الحقيقي في المنطقة المحذوفة. (63-71). تقنيات تسلسل سانجير Sanger التقليدية غير حساسة للتقاط متغايرات عدد النسخ (CNV) في حالة الناقلات.
- في حال عدم كشف متغايرة مُسببة للمرض، يُمكن الاشتباه بعمليات ازدواجية أو إدخال كبيرة، وهذه يُمكن كشفها بتطبيق نفس الطرق المستعملة لتحديد الحذوفات الكبيرة، كما ورد أعلاه.
- قد تتعلق المقاربة التقنية لتحليل متغايرات عدد النسخ (CNV) بالموارد المتوفرة للمختبر. بحسب المحدوديات العملية للتقنية، يجب إعطاء النتائج مع تقدير الخطأ، إذا اقتضى الأمر.
- يجب عدم استخدام تقنيات التسلسل العالية التكلفة، مثل تسلسل الجيل المقبل (NGS)، الا بعد التأكد من ان المتغايرات البنيوية يمكن كشفها بواسطة هذه التقنية. (72)
- يجب تأكيد جميع نتائج الفحص الوراثي بفحص مستقل لعينة الـDNA، وهذا يمكن تحقيقه اما بتكرار المقايسة الأصلية أو باستخدام منهجية مختلفة، مثلاً استخدام تسلسل سانجير Sanger لتأكيد نتيجة تسلسل الجيل المُقبل (NGS).
- اثناء الاجراءات التقنية لأخذ عينة للتشخيص ما قبل الولادة، يُمكن لعينة الجنين ان تتلوّث بدم الأم، ممّا قد يؤدي إلى تشخيص خاطئ. يُمكن استخدام تقنيات مختلفة لفحص التلوّث بخلايا الأم وفقا للموارد وللخبرات الفنية المتوفرة. على سبيل المثال، يُمكن استخدام واصمات تكرر قصير جسدية متعدّدة (STR). (73-76) عند اختيار تقنية تحليلية، يجب أن تكون المختبرات مدركة لحساسية ونوعية المقاربة المستخدمة والوقت اللازم لإعداد تقرير تفسيري.

التوصية 4.4.1:

- بالنسبة لمرضى الناعور A الشديد أو الناعور A المعتدل مع مستويات حدية دنيا لفعالية لعامل (فعالية العامل الثامن 1-3 و/د/ل)، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بفحص انعكاس الانترون 22 و انعكاس الانترون 1 لمورثة العامل الثامن في الخط الأول من الفحص الوراثي.
- ملاحظة: يُمكن استخدام تقنيات مختلفة لكشف انعكاس الانترون 22 و انعكاس الانترون 1 لمورثة العامل الثامن وفق الموارد والخبرات الفنية المتوفرة.
- ملاحظة: يجب تأكيد جميع النتائج بفحص تحليلي مستقل لعينة الـDNA. (الإجماع)

التوصية 4.4.2:

- بالنسبة لمرضى الناعور A الشديد السلبيين بالنسبة لمتغايرات انعكاس الانترون 22 و انعكاس الانترون 1 لمورثة العامل الثامن الشائعة يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بتحري كامل المورثة للمناطق الرئيسية من مورثة العامل الثامن ، بما في ذلك الـ 26 إكسون، والحدود التوصيلية، والمحفز، والمناطق 5' و3' غير المترجمة.

4.6.1 التوصية:

- يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بأن تحتوي التقارير التفسيرية على:
 - معلومات حول المريض، بما في ذلك إسم المريض، وتاريخ ولادته، و السريري الطالب، وتاريخ جمع العينة، والتشخيص، والمستوى البدني للعامل ، ونسب العائلة؛
 - وصف المقياس/المقاييسات، ومراجع الأدبيات (إذا اقتضى الأمر)، ومحدوديات الاختبار، وتسلسل الجينوم المرجعي المستخدم للتحليل؛
 - النتائج تشمل متغايرة/متغايرات ال DNA في تسمية جمعية متغايرة الجينوم البشري (HGVS) وتصنيف متغايرة الكلية الأميركية لعلم الوراثة الطبي وعلم المجينيات (ACMG)؛ و
 - تفسير نتائج الاختبار بشكل مفيد للسريري الطالب، بما في ذلك التوصيات بفحص المتابعة إذا كان ذلك مستطبا ، وانعكاسات نتائج الاختبار على المرضى وأفراد العائلة، ودور الاستشارة الوراثية. (الإجماع)

4.6.2 التوصية:

- بالنسبة لكافة التقارير التفسيرية لجميع الأشخاص الذين يخضعون لفحص وراثه الهيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بضرورة توفّر السريري الطالب والعالم الذي رفع التقارير لمناقشة نتائج النمط الظاهري المُحتملة على النمط الوراثي المُبلّغ عنه، عند اللزوم. (الإجماع)

4.7 | الاستراتيجيات في حال عدم كشف المتغايرة السببية

- حوالي 0.6% من المرضى المصابين بالناعور A الشديد و 2.9% من المرضى المصابين بالناعور A المعتدل أو الخفيف لن يكون لديهم متغايرة مورثية قابلة للتحديد في DNA الجينومي لمورثة العامل الثامن باستخدام طرق التشخيص الحالية، مثلاً تغطية كافة المناطق المرزمة والمنظمة لمورثة العامل الثامن ، لكن ليس المتتاليات الإلكترونية العميقة. (67)
- حوالي 1.1% من المرضى المصابين بالناعور B المعتدل أو الخفيف لن يكون لديهم متغايرة مورثية قابلة للتحديد في DNA الجينومي لمورثة العامل التاسع باستخدام طرق التشخيص الحالية، التي تستثني تحري المتتاليات الإلكترونية العميقة. (67)
- عند المرضى ذوي التشخيص الواضح لناعور A ومن دون ان يتم تحديد متغايرة ممرضة في المتتاليات المرزمة لمورثة العامل الثامن ، يُعتبر تحليل المناطق الإلكترونية من خلال التسلسل أو التسلسل المتوازي المستهدف بشكل كبير (MPS) لكامل مورثة العامل الثامن خياراً لكشف وتحليل المتغايرات الإلكترونية العميقة المعنوية بالاختلالات التوصيلية، التي يُشتبه بأنها تشكل غالبية الأنماط الظاهرية لهؤلاء المرضى. (81-86) يجب تفسير المتغايرات الإلكترونية العميقة بحذر والتحليل الوظيفية لهذه المتغايرات ستكون مرغوبة لظهور درجة إمرضيتها.
- تمّ تصميم منصات تسلسل الجيل المقبل (NGS) لتغطية حاجات مختلفة، من بينها منصة «حياتي»، مستقبلنا (<http://www.mylifeourfuture.org>) التي تُحلّل ب شكل متزامن كل المتغايرات الصغيرة والانعكاسات الشائعة التي تُسبب الناعور A وB؛ (72) ومنصة ThromboGenomics

- ملاحظة: يُمكن استخدام تقنيات مختلفة لفحص التلوّث بخلايا الأم وفق الموارد والخبرات التقنية المتوفرة. على سبيل المثال، يُمكن استخدام واصمات تكرار قصير جسدية متعدّدة (STR).
- عند اختيار تقنية تحليلية، يجب أن تكون المختبرات مدركة لحساسية ونوعية المقاربة المستخدمة والوقت اللازم لإعداد تقرير تفسيري. (الإجماع)

4.5 | تصنيف المتغايرات ووصفها

- تمّ إعداد الدليل التوجيهي للكلية الأميركية لعلم الوراثة الطبي وعلم المجينيات (ACMG) لتقديم مصطلحات ومقاربة موحّدة لتصنيف المتغايرات الوراثية في الاضطرابات المندلية. (77) يزوّد الدليل التوجيهي هذا، عند استخدامه في المختبرات، السريريين بمعلومات مفيدة بشأن احتمال تأثير المتغايرة على وظيفة المورثة. (6)
- يرتبط التشخيص الوراثي بشكل حساس بالتوصيفات الصحيحة الموحّدة وبتبادل المتغايرات الوراثية. تُحافظ جمعية تغاير الجينوم البشري (HGVS) على نظام تسمية متغايرة التسلسل لهذه الغاية (<http://www.hgvs.org/varnomen>). (78). يُمكن أن يكون تقديم التسمية القديمة لمورثة العامل الثامن أو العامل التاسع مفيداً للطبيب للمقارنة قبل صدور التقارير السريرية عن المريض أو العائلة.

4.5.1 التوصية:

- يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بان المتغايرات يجب ان تصنف بحسب الدليل التوجيهي للكلية الأميركية لعلم الوراثة الطبي وعلم المجينيات (ACMG).
- ملاحظة: جمع «كلين جان» (ClinGen)، وهو معهد وطني أميركي للموارد الممولة من الصحة المكرسة لبناء مورد مركزي يُحدّد الأهمية السريرية للمورثات والمتغايرات، لجنة خبراء دولية لتطبيق توصيات الكلية الأميركية لعلم الوراثة الطبي وعلم المجينيات (ACMG) على متغايرات مورثة العامل الثامن (F8) والعامل التاسع (F9)، التي يجب ان تنتج توصيات اكثر نوعية بالناعور. (الإجماع)

4.5.2 التوصية:

- يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بان المتغايرات يجب ان توصف باستخدام تسمية جمعية متغايرة الجينوم البشري (HGVS). (الإجماع)

4.6 | التقارير التفسيرية

- يجب أن تحتوي تقارير المختبر السريري على معلومات تسمح بالتحديد الصحيح للمريض وللعينة، وذكر المتغايرة باستخدام التسمية الموحّدة مع جينوم مرجعي، ملاحظة محدوديات المقاييس ، وتقديم تفسير للموجودات بحيث تكون مفيدة للسريري الطالب. (6،79،80)

X الانحرافي، الذي يصمت الاليل الطبيعي لمورثة العامل الثامن بشكل تفضيلي (F8).(12).

التوصية 4.7.1:

- بالنسبة للأفراد الذين حصلوا على تشخيص قوي مؤكّد الهيموفيليا، من دون كشف متغايرة مورثة العامل الثامن أو العامل التاسع (من خلال التشخيص بالفحص الوراثي الحالي، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالنظر في الأسباب الوراثية الأخرى (مثلاً المتغايرات الإنترونية العميقة).
- ملاحظة: يُتوقع أن تتطوّر تقنيّات الفحص الحاليّة في المستقبل القريب لتشمل تسلسل الجيل المقبل (NGS) وتسلسل الجينوم الكامل (WGS)(Whole genome sequencing).
- ملاحظة: يجب عدم استخدام تقنيّات تسلسل الجيل المقبل (NGS) وتسلسل الجينوم الكامل (WGS) إلا بعد التأكد من إمكانية هذه التقنيّات على كشف المتغايرات البنيويّة. (الإجماع)

التوصية 4.7.2:

- بالنسبة للإناث « في خطر » قريبات مرضى الناعور اللواتي لم تكشف لديهنّ المتغايرة العائليّة باستخدام التشخيص بالفحص الوراثي القياسي، لا سيما الإناث اللواتي لديهنّ طفل مُصاب واحد، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالنظر في احتمال الفسيفساء ومناقشته في الاستشارة الوراثية. (الإجماع)

التوصية 4.7.3:

- بالنسبة لمرضى الناعور A الذين ليس لديهم نمط وراثي محسوم والذين لم يتم كشف انعكاس أو متغايرة لديهم بفحص التشخيص الحالي، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستقصاء تشخيصات محتملة أخرى، بما في ذلك مرض فون ويلبراند (VWD) من النوع N2، أو عوز مشترك للعاملين الخامس (FV) والثامن (FVIII) معاً، أو أنماط أخرى من مرض فون ويلبراند (VWD). (الإجماع)

التوصية 4.7.4:

- بالنسبة إلى الإناث العرضيات مع مستويات تخثر ظاهرية منخفضة للعامل الثامن (FVIII) أو العامل التاسع (FIX) اللواتي تمّ العثور لديهن على متغايرة ممرضة واحدة فقط، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بإجراء اختبارات استقصائية لنمط تعطيل الصبغي X، في حال توفرها محلياً. (الإجماع)

4.8 | ضمان الجودة

- يُعتبر ضمان الجودة، كما تم توصيفه في الفصل 3: التشخيص المخبري والمراقبة - ضمان الجودة، مصطلحاً شاملاً يُستخدم لوصف كافة التدابير المتخذة من أجل ضمان مصداقية الفحص المخبرية والتقارير. في الفحص الوراثي، يشمل ذلك جميع جوانب عمليّات التشخيص من استخلاص

- مورثة مرتبطة بالخثار واضطرابات التخثر والصفائح (87)؛ ولجنة خبراء تسلسل الجيل المقبل (NGS) لـ 23 مورثة لاضطرابات التخثر النزفي الموروثة يُحلّل 23 مورثة المُعروفة بأنّها مرتبطة بالاضطرابات النزفية الموروثة. (88) تكمل المقاربتان الأخيرتان تحري المتغايرة بفحص منفصل لانعكاسات مورثة العامل الثامن. بسبب المجال الواسع للمورثات قيد التحليل، تُعتبر المنصتان الأخيرتان مفيدتين بشكل خاص لاستقصاء سبب النزف غير المرئي لدى مريض يفتقر إلى تشخيص ملائم.
- يمكن النظر في تسلسل الجينوم الكامل ((Whole genome sequencing (WGS)، مع ملاحظة أي محدودية في كشف المتغايرة البنيويّة. يُمكن اعتبار تحليل الروابط لدراسات العائلة. (89)
- يُمكن أخذ إعادة الترتيبات الجينوميّة المُعقّدة بعين الاعتبار لدى بعض الأفراد الذين لديهم نمط ظاهر غير نموذجي. يجب إحالة هؤلاء المرضى الذين يُشتبه بان لديهم حذف جينومي كبير، يشمل كامل او جزء من مورثة العامل الثامن أو العامل التاسع إلى أخصائي وراثية لتقييم الفائدة المحتملة لدراسة كامل الجينوم. يُمكن تحليل وجود متلازمة مورثية مجاورة من خلال تحاليل مورثية خلوية بالمصفوفات المكروية. (90-93)
- عند المرضى ذوي التشخيص المؤكّد الهيموفيليا A ودون كشف متغايرة مرضية إنترنتية أو إكسونية لمورثة العامل الثامن، قد يُشكل كشف عدم توازن التعبير عن رنا ميكرويّ مُحدّد، سواءً من خلال المصفوفات المكروية لـ ncRNA أو تسلسل رنا RNA-seq (على أساس الترنسكريبتوم القائم على التسلسل المتوازي الكثيف (MPS)) السبب لنقص تنظيم مورثة العامل الثامن والتعبير عن الناعور (A). (94-96) لكن، الأبحاث الإضافية مازالت ضرورية لتحديد الدور الحالي للرننا الميكرويّة في امراضية الناعور A.
- قد يُعقد الفسيفساء الجسدي والجنسي أي تقييم مورثي في الناعور. (97-98)
- في بعض الحالات، عند فحص المتغايرة العائليّة لدى أم مريض مصاب بالناعور، لن يتمّ كشف المتغايرة. في هذه الحالة، يجب النظر في احتمال الفسيفساء.
- بالنسبة إلى الأفراد المستلفتين المصابين بالناعور A حيث نمط الوراثة غير محسوم أو لدى الإناث المستلفتات المتدنيات المستوى، تشمل التشخيص المحتملة الأخرى التي يجب استقصاءها :
 - مرض فون ويلبراند من النوع 2N فقط إذا تم تقييم مستوى منخفض لفعالية العامل الثامن في تحري النمط الظاهري؛
 - عوز مشترك للعامل الخامس (FV) والعامل الثامن (FVIII) ناجم عن متغايرات مرضية تصيب مورثات LMAN1 أو MCFD2 (99)؛
 - أنماط أخرى لمرض فون ويلبراند. (100)
- راجع الفصل 3: التشخيص المخبري والمراقبة.
- بما أنّه اضطراب متنحي مرتبط بالصبغي X، يصيب الناعور A والناعور B الذكور نصفياً الزيجوت بينما الإناث المتغايرات الزيجوت (الناقلات) لا تعبر عادة عن اعراض الناعور. لكن، في حال الناقلات العرضيات، تُشير أدلّة عديدة إلى أن تعطيل الصبغي X غير الاعتباطي والانحرافي بشدة يلعب دوراً محورياً في امراضية الناعور. (101، 11) إلى ذلك، التعبير عن الناعور لدى الناقلات متغايرات الزيجوت ينتج عن مرحلة تعطيل الكروموزوم

- haemophilia centre doctors' organization haemophilia genetics laboratory network. *Haemophilia* 2005;11(4):398-404.
- Keeney S, Mitchell M, Goodeve A, UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO), the Haemophilia Genetics Laboratory Network, and the Clinical Molecular Genetics Society. Practice Guidelines for the Molecular Diagnosis of Haemophilia A. UKHCDO and CMGS, 2010. <https://pdfs.semanticscholar.org/0abb/cfa3a7bdc1516b704131050cc4d05e5e14dd.pdf>. Accessed February 8, 2020.
 - Mitchell M, Keeney S, Goodeve A, on behalf of the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO), the Haemophilia Genetics Laboratory Network, and the Clinical Molecular Genetics Society, Practice Guidelines for the Molecular Diagnosis of Haemophilia B. UKHCDO and CMGS, 2010. https://www.acgs.uk.com/media/10771/haemophilia_b_bpg_revision_sept_2011_approved.pdf. Accessed February 8, 2020.
 - Gomez K, Laffan M, Keeney S, Sutherland M, Curry N, Lunt P. Recommendations for the clinical interpretation of genetic variants and presentation of results to patients with inherited bleeding disorders: a UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Good Practice Paper. *Haemophilia*. 2019;25(1):116-126.
 - Genetics Working Party, United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Clinical Genetics Services for Haemophilia. Review Date: May 2018. Genetics Working Party, 2015. www.ukhcd.org/wp-content/uploads/2015/12/Guidelines_on_genetics_services_for_haemophilia_v5-3_1_final.pdf. Accessed April 28, 2020.
 - Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108(1):52-56.
 - Sidonio RF, Mili FD, Li T, et al. Females with FVIII and FIX deficiency have reduced joint range of motion. *Am J Hematol*. 2014;89(8):831-836.
 - James PD, Mahlangu J, Bidlingmaier C, et al. Evaluation of the utility of the ISTH-BAT in haemophilia carriers: a multinational study. *Haemophilia*. 2016;22(6):912-918.
 - Pavlova A, Brondke H, Musebeck J, Pollmann H, Srivastava A, Oldenburg J. Molecular mechanisms underlying hemophilia A phenotype in seven females. *J Thromb Haemost*. 2009;7(6):976-982.
 - Radic CP, Rossetti LC, Abelleiro MM, et al. Phenotype-genotype correlations in hemophilia A carriers are consistent with the binary role of the phase between F8 and X-chromosome inactivation. *J Thromb Haemost*. 2015;13(4):530-539.
 - Jeanne M, Piquet Y, Ivanovic Z, Vezon G, Salmi LR. Variations of factor VIII: C plasma levels with respect to the blood group ABO. *Transfus Med*. 2004;14(2):187-188.
 - Devaney SA, Palomaki GE, Scott JA, Bianchi DW. Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;306(6):627-636.
 - D'Aversa E, Breveglieri G, Pellegatti P, Guerra G, Gambari R, Borgatti M. Non-invasive fetal sex diagnosis in plasma of early weeks pregnant using droplet digital PCR. *Mol Med*. 2018;24(1):14.
 - Mahdavi S, Karami F, Sabbaghi S. Non-invasive prenatal diagnosis of foetal gender through maternal circulation in first trimester of pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(8):1071-1074.
 - Belvini D, Salviato R, Acquila M, et al. Prenatal diagnosis of haemophilia B: the Italian experience. *Haemophilia*. 2013;19(6):898-903.
 - Chuansumrit A, Sasanakul W, Promsonthi P, et al. Prenatal diagnosis for haemophilia: the Thai experience. *Haemophilia*. 2016;22(6):880-885.
 - Cutler J, Chappell LC, Kyle P, Madan B. Third trimester amniocentesis for diagnosis of inherited bleeding disorders prior to delivery. *Haemophilia*. 2013;19(6):904-907.
 - Zarrilli F, Sanna V, Ingino R, et al. Prenatal diagnosis of haemophilia: our experience of 44 cases. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(12):2233-2238.
 - Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol*. 2009;144(3):303-307.
 - Chen M, Chang SP, Ma GC, et al. Preimplantation genetic diagnosis of hemophilia A. *Thromb J*. 2016;14(Suppl 1):33.

- الحمض النووي والتحليل الوراثي، إلى وصف وتصنيف المتغايرة/المتغايرات المكشوفة، وإعداد تقرير تفسيري للسريير الطالب.
- يجب إجراء مراقبة جودة داخلية للإختبارات الوراثية بشكل روتيني من أجل ضمان صلاحية أي متغايرة/متغايرات مكتشفة.
 - توصى المختبرات الوراثية بشدة بالمشاركة في مخططات تقييم الجودة الخارجي (EQAS) حرصاً على أن تكون جودة نتائجها المُحدّدة، والمُصنّفة، والمفسّرة، متوافقة مع تلك الصادرة عن مختبرات أخرى. وقد يتم ذلك من خلال مخطط تقييم جودة خارجي رسمي أو من خلال تبادل عينات غير رسمي بين المختبرات. يتم تقديم مخطط تقييم جودة خارجي رسمي للجينوم من خلال، مثلاً، تقييم جودة الجينوم (GenQA) وبشكل خاص التقييم الوراثي الهيموفيليا من قبل قسم تقييم الجودة الخارجي الوطني لتخثر الدم في المملكة المتحدة (UK NEQAS).
 - على مختبرات التشخيص الوراثي الخضوع للاعتماد الدوري، ان توفر، من قبل هيئة معتمدة. يُقِيم الاعتماد المختبر على أساس معايير معتمدة دولياً حرصاً على تأمين خدمة التشخيص الوراثي العالية الجودة.
 - يُشكّل تشكيل شبكات المختبرات الوراثية (Genetics Laboratory Networks) لتلك التي تقدم تقييماً مورثياً الهيموفيليا، سواءً ضمن البلدان أو في ما بين البلدان من أقاليم العالم، فرصةً لمشاطرة الخبرات والممارسات الجيدة.

التوصية 4.8.1

- يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بخضوع مختبرات التشخيص الوراثي للاعتماد الدوري، ان توفر- من قبل هيئة معتمدة. (الإجماع)

التوصية 4.8.2

- يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بإجراء مراقبة الجودة الداخلية للاختبارات الوراثية وتدوينها بشكل روتيني ضمن المختبر. (الإجماع)

التوصية 4.8.3

- يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بأن تشارك المختبرات في مخططات تقييم الجودة الخارجي (EQAS) للاختبارات الوراثية التي تقدّمها.
- تضمن المشاركة في مخططات تقييم الجودة الخارجي (EQAS) تقديم فحص متيناً وموثوقاً. قد يتم ذلك من خلال المشاركة في مخططات رسمية لتقييم الجودة (EQAS) أو تبادل عينات غير رسمي ما بين المختبرات. (الإجماع)

المراجع

- Dunkley S, Lam JCM, John MJ, et al. Principles of haemophilia care: the Asia-Pacific perspective. *Haemophilia*. 2018;24(4):e243 -e244.
- Keeney S, Mitchell M, Goodeve A, UK Haemophilia Center Doctors' Organization Haemophilia Genetics Laboratory Network. The molecular analysis of haemophilia A: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization Haemophilia Genetics Laboratory Network. *Haemophilia* 2005;11(4):387-397.
- Mitchell M, Keeney S, Goodeve A, UK Haemophilia Centre Doctors' Organization Haemophilia Genetics Laboratory Network. The molecular analysis of haemophilia B: a guideline from the UK

44. Riccardi F, Tagliaferri A, Martorana D, et al. Spectrum of F8 gene mutations in haemophilia A patients from a region of Italy: identification of 23 new mutations. *Haemophilia*. 2010;16(5):791-800.
45. Schroder J, El-Maarri O, Schwaab R, Muller CR, Oldenburg J. Factor VIII intron-1 inversion: frequency and inhibitor prevalence. *J Thromb Haemost*. 2006;4(5):1141-1143.
46. Edison E, Konkle BA, Goodeve AC. Genetic analysis of bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016;22(Suppl 5):79-83.
47. Jenkins PV, Collins PW, Goldman E, et al. Analysis of intron 22 inversions of the factor VIII gene in severe hemophilia A: implications for genetic counseling. *Blood*. 1994;84(7):2197-2201.
48. Liu Q, Nozari G, Sommer SS. Single-tube polymerase chain reaction for rapid diagnosis of the inversion hotspot of mutation in hemophilia A. *Blood*. 1998;92(4):1458-1459.
49. Bagnall RD, Giannelli F, Green PM. Int22h-related inversions causing hemophilia A: a novel insight into their origin and a new more discriminant PCR test for their detection. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):591-598.
50. Rossetti LC, Radic CP, Larripa IB, De Brasi CD. Developing a new generation of tests for genotyping hemophilia-causative rearrangements involving int22h and int1h hotspots in the factor VIII gene. *J Thromb Haemost*. 2008;6(5):830-836.
51. Abelleyro MM, Rossetti LC, Curto Mde L, Radic CP, Marchione VD, De Brasi CD. F8 intron 22 inversions and SNP rs73563631 in unrelated families with severe haemophilia A: clinical features and gene testing implications. *Thromb Haemost*. 2016;115(3):678-681.
52. Ding Q, Wu X, Lu Y, et al. AccuCopy quantification combined with pre-amplification of long-distance PCR for fast analysis of intron 22 inversion in haemophilia A. *Clin Chim Acta*. 2016;458:78-83.
53. Hudecova I, Jiang P, Davies J, Lo YMD, Kadir RA, Chiu RWK. Noninvasive detection of F8 int22h-related inversions and sequence variants in maternal plasma of hemophilia carriers. *Blood*. 2017;130(3):340-347.
54. Pan TY, Chiou SS, Wang CC, Wu SM. Separation of intron 22 inversion type 1 and 2 of hemophilia A by modified inverse-shifting polymerase chain reaction and capillary gel electrophoresis. *Talanta*. 2014;130:328-335.
55. Kumar P, Husain N, Soni P, Faridi NJ, Goel SK. New protocol for detection of intron 22 inversion mutation from cases with hemophilia A. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21(3):255-259.
56. Bagnall RD, Waseem N, Green PM, Giannelli F. Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A. *Blood*. 2002;99(1):168-174.
57. Al-Allaf FA, Abduljaleel Z, Bogari NM, et al. Identification of six novel factor VIII gene variants using next generation sequencing and molecular dynamics simulation. *Acta Biochim Pol*. 2019;66(1):23-31.
58. Al-Allaf FA, Taher MM, Abduljaleel Z, et al. Molecular analysis of factor VIII and factor IX genes in hemophilia patients: identification of novel mutations and molecular dynamics studies. *J Clin Med Res*. 2017;9(4):317-331.
59. Li T, Miller CH, Driggers J, Payne AB, Ellingsen D, Hooper WC. Mutation analysis of a cohort of US patients with hemophilia B. *Am J Hematol*. 2014;89(4):375-379.
60. Lyu C, Xue F, Liu X, et al. Identification of mutations in the F8 and F9 gene in families with haemophilia using targeted high-throughput sequencing. *Haemophilia*. 2016;22(5):e427-e434.
61. Manderstedt E, Nilsson R, Lind-Hallden C, Ljung R, Astermark J, Hallden C. Targeted re-sequencing of F8, F9 and VWF: characterization of Ion Torrent data and clinical implications for mutation screening. *PLoS ONE*. 2019;14(4):e0216179.
62. Salviato R, Belvini D, Radossi P, Tagariello G. High resolution melting for F9 gene mutation analysis in patients with haemophilia B. *Blood Transfus*. 2019;17(1):72-82.
63. Rossetti LC, Goodeve A, Larripa IB, De Brasi CD. Homeologous recombination between AluSx-sequences as a cause of hemophilia. *Hum Mutat*. 2004;24(5):440.
64. Payne AB, Bean CJ, Hooper WC, Miller CH. Utility of multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) for hemophilia mutation screening. *J Thromb Haemost*. 2012;10(9):1951-1954.
23. Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J, et al. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012;119(12):2922-2934.
24. Astermark J, Donfield SM, Gomperts ED, et al. The polygenic nature of inhibitors in hemophilia A: results from the Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS) Combined Cohort. *Blood*. 2013;121(8):1446-1454.
25. Bachelet D, Albert T, Mbogning C, et al. Risk stratification integrating genetic data for factor VIII inhibitor development in patients with severe hemophilia A. *PLoS ONE*. 2019;14(6):e0218258.
26. Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood*. 2013;122(11):1954-1962.
27. Lochan A, Macaulay S, Chen WC, Mahlangu JN, Krause A. Genetic factors influencing inhibitor development in a cohort of South African haemophilia A patients. *Haemophilia*. 2014;20(5):687-692.
28. Luna-Zaizar H, Gonzalez-Alcazar JA, Evangelista-Castro N, et al. F8 inversions of introns 22 and 1 confer a moderate risk of inhibitors in Mexican patients with severe hemophilia A: concordance analysis and literature review. *Blood Cells Mol Dis*. 2018;71:45-52.
29. Miller CH, Benson J, Ellingsen D, et al. F8 and F9 mutations in US haemophilia patients: correlation with history of inhibitor and race/ethnicity. *Haemophilia*. 2012;18(3):375-382.
30. Radic CP, Rossetti LC, Abelleyro MM, et al. Assessment of the F9 genotype-specific FIX inhibitor risks and characterisation of 10 novel severe F9 defects in the first molecular series of Argentinian patients with haemophilia B. *Thromb Haemost*. 2013;109(1):24-33.
31. Rosset C, Gorziza RP, Botton MR, Salzano FM, Bandinelli E. Factor VIII mutations and inhibitor formation in a southern Brazilian population. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25(2):125-127.
32. Saini S, Hamasaki-Katagiri N, Pandey GS, et al. Genetic determinants of immunogenicity to factor IX during the treatment of haemophilia B. *Haemophilia*. 2015;21(2):210-218.
33. Schwaab R, Pavlova A, Albert T, Caspers M, Oldenburg J. Significance of F8 missense mutations with respect to inhibitor formation. *Thromb Haemost*. 2013;109(3):464-470.
34. Coppola A, Margaglione M, Santagostino E, et al. Factor VIII gene (F8) mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction of hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2009;7(11):1809-1815.
35. Lakich D, Kazazian HH Jr, Antonarakis SE, Gitschier J. Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A. *Nat Genet*. 1993;5(3):236-241.
36. Naylor J, Brinke A, Hassock S, Green PM, Giannelli F. Characteristic mRNA abnormality found in half the patients with severe haemophilia A is due to large DNA inversions. *Hum Mol Genet*. 1993;2(11):1773-1778.
37. Rossiter JP, Young M, Kimberland ML, et al. Factor VIII gene inversions causing severe hemophilia A originate almost exclusively in male germ cells. *Hum Mol Genet*. 1994;3(7):1035-1039.
38. Naylor JA, Buck D, Green P, Williamson H, Bentley D, Giannelli F. Investigation of the factor VIII intron 22 repeated region (int22h) and the associated inversion junctions. *Hum Mol Genet*. 1995;4(7):1217-1224.
39. Tizzano EF, Domenech M, Baiget M. Inversion of intron 22 in isolated cases of severe hemophilia A. *Thromb Haemost*. 1995;73(1):6-9.
40. Antonarakis SE, Rossiter JP, Young M, et al. Factor VIII gene inversions in severe hemophilia A: results of an international consortium study. *Blood*. 1995;86(6):2206-2212.
41. Albanez S, Ruiz-Saez A, Boadas A, de Bosch N, Porco A. Identification of factor VIII gene mutations in patients with severe haemophilia A in Venezuela: identification of seven novel mutations. *Haemophilia*. 2011;17(5):e913-e918.
42. Dakhil AS, Al-Hajjiah NN, Shlash RF. Identification of factor VIII gene mutations in patients with haemophilia A. *Int J Res Pharm Sci*. 2018;9(2):274-283.
43. Yunis LK, Linares A, Cabrera E, Yunis JJ. Systematic molecular analysis of hemophilia A patients from Colombia. *Genet Mol Biol*. 2018;41(4):750-757.

- generation sequencing of the whole factor VIII gene. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017;1(2):264-274.
84. Castaman G, Giacomelli SH, Mancuso ME, et al. Deep intronic variations may cause mild hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2011;9(8):1541-1548.
 85. Chang CY, Perng CL, Cheng SN, et al. Deep intronic variant c.5999-277G>A of F8 gene may be a hot spot mutation for mild hemophilia A patients without mutation in exonic DNA. *Eur J Haematol.* 2019;103(1):47-55.
 86. Jourdy Y, Fretigny M, Lassalle F, Lillicrap D, Negrier C, Vinciguerra C. The highly prevalent deletions in F8 intron 13 found in French mild hemophilia A patients result from both founder effect and recurrent de novo events. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1087-1093.
 87. Simeoni I, Stephens JC, Hu F, et al. A high-throughput sequencing test for diagnosing inherited bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood.* 2016;127(23):2791-2803.
 88. Bastida JM, Gonzalez-Porras JR, Jimenez C, et al. Application of a molecular diagnostic algorithm for haemophilia A and B using next-generation sequencing of entire F8, F9 and VWF genes. *Thromb Haemost.* 2017;117(1):66-74.
 89. Sun P, Ma L, Diao G, Li CQ, Lin FZ. Application of indirect linkage analysis and direct genotyping to hemophilia A carrier detection in Sichuan, China. *Genet Mol Res.* 2015;14(3):8229-8235.
 90. Jourdy Y, Chatron N, Carage ML, et al. Study of six patients with complete F9 deletion characterized by cytogenetic microarray: role of the SOX3 gene in intellectual disability. *J Thromb Haemost.* 2016;14(10):1988-1993.
 91. Jourdy Y, Chatron N, Fretigny M, et al. Molecular cytogenetic characterization of five F8 complex rearrangements: utility for haemophilia A genetic counselling. *Haemophilia.* 2017;23(4):e316-e323.
 92. Janczar S, Sosinska J, Ploski R, et al. Haemophilia A and cardiovascular morbidity in a female SHAM syndrome carrier due to skewed X chromosome inactivation. *Eur J Med Genet.* 2016;59(1):43-47.
 93. Lannoy N, Hermans C. Review of molecular mechanisms at distal Xq28 leading to balanced or unbalanced genomic rearrangements and their phenotypic impacts on hemophilia. *Haemophilia.* 2018;24(5):711-719.
 94. Sarachana T, Dahiya N, Simhadri VL, et al. Small ncRNA expression-profiling of blood from hemophilia A patients identifies miR-1246 as a potential regulator of factor 8 gene. *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0132433.
 95. Rosset C, Vieira IA, Salzano FM, Bandinelli E. A germline variant affects putative miRNA-binding sites at the F8 3'UTR and acts as a potential haemophilia A phenotype modifier in Southern Brazilian patients. *Haemophilia.* 2016;22(4):e327-e329.
 96. Jankowska KI, McGill J, Pezeshkpoor B, Oldenburg J, Atreya CD, Sauna ZE. Clinical manifestation of hemophilia A in the absence of mutations in the F8 gene that encodes FVIII: role of microRNAs. *Transfusion.* 2020;60:401-413.
 97. Leuer M, Oldenburg J, Laverigne JM, et al. Somatic mosaicism in hemophilia A: a fairly common event. *Am J Hum Genet.* 2001;69(1):75-87.
 98. Kasper CK, Buzin CH. Mosaics and haemophilia. *Haemophilia.* 2009;15(6):1181-1186.
 99. Spreafico M, Peyvandi F. Combined FV and FVIII deficiency. *Haemophilia.* 2008;14(6):1201-1208.
 100. Boylan B, Rice AS, De Staercke C, et al. Evaluation of von Willebrand factor phenotypes and genotypes in Hemophilia A patients with and without identified F8 mutations. *J Thromb Haemost.* 2015;13(6):1036-1042.
 101. Nisen PD, Waber PG. Nonrandom X chromosome DNA methylation patterns in hemophiliac females. *J Clin Invest.* 1989;83(4):1400-1403.
 65. Costa C, Jouannic JM, Stieltjes N, Costa JM, Girodon E, Goossens M. Quantitative real-time PCR assay for rapid identification of deletion carriers in hemophilia. *Clin Chem.* 2004;50(7):1269-1270.
 66. Belvini D, Salviato R, Radossi P, Tagariello G. Multiplex ligation-dependent probe amplification as first mutation screening for large deletions and duplications in haemophilia. *Haemophilia.* 2017;23(2):e124-e132.
 67. Konkle BA, Johnsen JM, Wheeler M, Watson C, Skinner M, Pierce GF. Genotypes, phenotypes and whole genome sequence: approaches from the My Life Our Future haemophilia project. *Haemophilia.* 2018;24(Suppl 6):87-94.
 68. You GL, Ding QL, Lu YL, et al. Characterization of large deletions in the F8 gene using multiple competitive amplification and the genome walking technique. *J Thromb Haemost.* 2013;11(6):1103-1110.
 69. Wu X, Lu Y, Ding Q, et al. Characterisation of large F9 deletions in seven unrelated patients with severe haemophilia B. *Thromb Haemost.* 2014;112(3):459-465.
 70. Fernandez-Lopez O, Garcia-Lozano JR, Nunez-Vazquez R, Perez-Garrido R, Nunez-Roldan A. Characterization of sequence break-points in two haemophiliac patients with large FVIII gene deletions. *Haemophilia.* 2007;13(5):682-684.
 71. Tizzano EF, Barcelo MJ, Baena M, et al. Rapid identification of female haemophilia A carriers with deletions in the factor VIII gene by quantitative real-time PCR analysis. *Thromb Haemost.* 2005;94(3):661-664.
 72. Johnsen JM, Fletcher SN, Huston H, et al. Novel approach to genetic analysis and results in 3000 hemophilia patients enrolled in the My Life, Our Future initiative. *Blood Adv.* 2017;1(13):824-834.
 73. Sharifi Z, Rahiminejad F, Joudaki A, et al. Development and validation of a novel panel of 16 STR markers for simultaneous diagnosis of beta-thalassemia, aneuploidy screening, maternal cell contamination detection and fetal sample authenticity in PND and PGD/ PGS cases. *Sci Rep.* 2019;9(1):7452.
 74. Allen S, Mountford R, Butler A, Mann K, Treacy B, Association for Clinical Genomic Science. Practice guidelines for the testing for maternal cell contamination (MCC) in prenatal samples for molecular studies. 2008. <https://www.acgs.uk.com/quality/best-practice-guidelines/>. Accessed February 12, 2020.
 75. Schrijver I, Cherny SC, Zehnder JL. Testing for maternal cell contamination in prenatal samples: a comprehensive survey of current diagnostic practices in 35 molecular diagnostic laboratories. *J Mol Diagn.* 2007;9(3):394-400.
 76. Nagan N, Faulkner NE, Curtis C, Schrijver I, MCC Guidelines Working Group of the Association for Molecular Pathology Clinical Practice Committee. Laboratory guidelines for detection, interpretation, and reporting of maternal cell contamination in prenatal analyses a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn.* 2011;13(1):7-11.
 77. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424.
 78. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, et al. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. *Hum Mutat.* 2016;37(6):564-569.
 79. Claustres M, Kozich V, Dequeker E, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). *Eur J Hum Genet.* 2014;22(2):160-170.
 80. Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med.* 2013;15(9):733-747.

لمعلومات الداعمة

يُمكن العثور على المعلومات الداعمة الإضافية على الشبكة الإلكترونية في قسم المعلومات الداعمة

الفصل 5: العوامل المرقّنة

ستيفين و. بايب (1) - مانويل كاركاو (2) - كيم تشو (3) - رادوسلو كازماريك (4) - ستيف كتشين (5) - جوني مالانغو (6) - مارغريت ك. أوزيلو (7) - إيكوات سووانتاروج (8) - جيرزي وينديغا (9) - غلان ف. بيرس (10) - ألوك سريفاستافا (11)

- (1) أقسام الأمراض وطب الأطفال، جامعة ميشيغان، آن آربر، ميشيغان، الولايات المتحدة الأميركية
- (2) قسم طب الأطفال، جامعة تورونتو، شعبة أمراض الدم/أمراض الأورام، مستشفى الأطفال المرضى، تورونتو، أونتاريو، كندا
- (3) كوالا لومبور، ماليزيا
- (4) قسم طب الأطفال، كلية الطب في جامعة إنديانا، إنديانابوليس، إنديانا، الولايات المتحدة الأميركية
- (5) قسم التخثر، مركز شيفيلد الهيموفيليا والتخثر، أمانة هيئة الخدمات الصحية الوطنية للمستشفيات الجامعية في شيفيلد، شيفيلد، المملكة المتحدة
- (6) قسم أمراض الدم والطب الجزيئي، جامعة ويتواترسراند، مختبر الصحة الوطني، جوهانسبرغ، جنوب أفريقيا
- (7) INCT do Sangue Hemocentro، جامعة كامبيناس، كامبيناس، ساو باولو، البرازيل
- (8) بانكوك، تايلند
- (9) قسم أمراض الدرقاء و الطب الباطني، مختبر الإرقاء و امراض الاستقلاب، معهد طب نقل الدم وأمراض الدم، وارسو، بولندا
- (10) الاتحاد العالمي الهيموفيليا، مونتريال، كيبك، كندا
- (11) قسم أمراض الدم، كلية طب كريستيان، فيلور، الهند

- كافة البيانات المُحدّدة كتوصيات مستندة على الإجماع، يُشار إليها بـ(الإجماع).
- على الرغم من التقدم الذي تم احرازه في مجال سلامة منتجات الدم هذه، لكن موقف الاتحاد العالمي الهيموفيليا هو ان المنتجات المفضلة لعلاج الناعور هي ركازات عامل التخثر المصنّعة صناعياً حيث تفي بشكل كامل بمتطلبات ممارسات التصنيع الجيدة (GMP) للأدوية.(2)
- يصف الدليل الشامل لتقييم ركازات عامل التخثر الصادر عن الاتحاد العالمي الهيموفيليا العوامل الرئيسية التي تؤثر على الجودة والامان والفعالية، والترخيص، وتنظيم منتجات العامل والمبادئ المهمة الداخلة في اختيار المنتجات المناسبة لعلاج الناعور.(2)
- ينشر الاتحاد العالمي الهيموفيليا ايضاً ويحدث دورياً السجل عبر الانترنت لركازات عامل التخثر الذي يعرض قائمة بكافة المنتجات المتوقّرة وتفصيل تصنيحها (3).

التوصية 5.1.1:

- بالنسبة لمرضى الناعور، لا يُعرب الاتحاد العالمي الهيموفيليا عن تفضيل لركازات عامل التخثر المؤتلفة على تلك المشتقة من البلازما.
- ملاحظة: يجب أن يتم الاختيار بين فئات المنتج هذه بناءً على معايير محلية، بما في ذلك التوقّر، والتكلفة، وتفضيلات المريض. (الإجماع)

5.2 | اختيار المنتج

- عند اختيار المنتج، يجب تقييم المتطلبات الرئيسية، بما في ذلك سلامة المنتج وجودته، ونقاوته، وتعطيله، وفعاليتيه.(2)

5.1 | المقدمة

- تتوفّر أنواع مختلفة للعوامل المرقّنة وعلاجات التخثر لتدبير الناعور. تعكس المجموعة الواسعة لأنواع المنتجات وفئاتها المستخدمة عبر العالم تطوّر منتجات علاج الناعور والاختلافات في قدرات وموارد الرعاية الصحية المحلية.
- تُعتبر ركازات عامل التخثر (CFCs) العلاج المفضّل لمرضى الناعور كونها آمنة جداً وفعالة لمعالجة النزوف والوقاية منها. ثمة نوعين أساسيين من ركازات عامل التخثر (CFCs): المنتجات المشتقة من البلازما المعطّلة فيروسياً، المصنوعة من بلازما المتبرعين بالدم البشري؛ ومنتجات مؤتلفة محضرة بواسطة خلايا معدلة وراثياً والتكنولوجيا المؤتلفة.
- تطوير علاجات تعويض بغير العامل، على غرار إيميسيزوماب، بدأ حديثاً يوفر مقاربة علاجية بديلة، كون مثل هذه المنتجات أصبحت متوقّرة في الممارسة السريرية.
- مع ذلك، يُعتبر الوصول إلى ركازات عامل التخثر (CFCs) والإيميسيزوماب محدوداً في أنحاء عدّة من العالم؛ في بعض البلدان، غالباً ما يعتمد مقدمو الرعاية الصحية على منتجات الدم المعدة محلياً، على غرار الراسب القري والبلازما المُجمّدة حديثاً (FFP) لعلاج الناعور. لكن، تُعتبر منتجات الدم هذه أقل فعالية مقارنةً مع ركازات عامل التخثر (CFCs) وقد تحتوي على عوامل مرضية فيروسية وجراثومية.(1,2) لهذا السبب، تُفضّل ركازات عامل التخثر (CFCs) المؤتلفة أو المشتقة من البلازما المعطّلة فيروسياً، في حال توفّرها، على الراسب القري والبلازما المُجمّدة حديثاً (FFP).

السلامة والجودة

غالبية الحالات بمقاييس فعالية عامل فون ويلبراند (VWD)، و ليس الهموفيليا A. (7)

- ممارسة التصنيع الجيدة (GMP) سجل سلامة مثالي فيما يخص الفيروسات ذات الغلاف الدهني، مثل فيروس نقص المناعة البشري (HIV) وفيروس التهاب الكبد C (HCV).
- تُعتبر سلامة المنتج نتيجة تدابير وتحسينات شاملة في مجالات عدة، تضم:
 - اختيار المتبرع (استبعاد المتبرعين المعرضين للخطر)؛
 - تحري التبرعات، بما في ذلك فحص الحمض النووي (NAT)؛
 - عدد من خطوات الإزالة و/أو التعطيل الفيروسي خلال التحضير، لا سيما المعالجة بالتسخين والمعالجة بالمذيبات/المنظفات، والترشيح النانوي لإزالة بعض البريونات والفيروسات غير المغلفة؛ و
 - المراقبة بعد التسويق. (2)
- مع تطور المعلومات الجديدة في هذا المجال، يحتاج صناع القرار ليكونوا دائماً على اطلاع بالتوصيات العلمية الحالية المتعلقة باختيار ركازات عامل التخثر لمرضى التاعور .
- عند اختيار ركازات عامل تخثر مشتقة من البلازما، يجب النظر في كلا من جودة البلازما و عمليات التصنيع. يؤكد الاتحاد العالمي الهموفيليا على أهمية التقييم من قبل الوكالات الرسمية المسؤولة عن حماية الصحة العامة وتعزيزها (مثلاً السلطات التنظيمية الوطنية، أو الوكالات الصحية، أو وزارات الصحة) من أجل ضمان جودة وسلامة وفعالية منتجات معالجة الناعور المشتقة من البلازما. (2)
- قضيتان تتطلبان اهتماماً خاصاً هما:
 - نقاوة المنتج؛ و
 - الإزالة/التعطيل الفيروسي

لا تتعلق السلامة الفيروسية للركازات بنقاوتها، شريطة وجود تدابير إزالة فيروسية ملائمة.

الإزالة/التعطيل الفيروسي

- عملية التعطيل الفيروسي خلال التحضير هي المساهم الأكبر الوحيد في سلامة ركازات عامل التخثر المشتقة من البلازما. (10)
- بشكل نموذجي، تُدرج خطوتان متعامدتان أو متكاملتان للتخفيض الفيروسي بشكل محدد . يجب أن تتبّع هذه التدابير اللوائح التي وضعتها الهيئات التنظيمية الرسمية.
- المعالجة بالمذيبات/المنظفات فعالة جداً ضد الفيروسات ذات الغلاف الدهني، على غرار فيروس التهاب الكبد B (HBV)، و فيروس التهاب الكبد C (HCV)، وفيروس نقص المناعة البشري (HIV)، إلا أنها لا تعطل الفيروسات التي بدون غلاف دهني، مثل فيروس التهاب الكبد A (HAV) وفيروس بارفو 19 البشري (B19).
- بشكل عام، المعالجة بالتسخين فعالة ضد مجموعة واسعة من الفيروسات سواء كانت بغلاف دهني أو بدونه، بما في ذلك فيروس التهاب الكبد A (HAV) وفيروس بارفو 19 البشري (B19). لكن، تعتمد درجة التعطيل على درجة الحرارة، المدة، وإذا ما كانت عملية التسخين تتم في الحالة الجافة أو الرطبة.

- نظراً لأن الفيروسات غير المغلفة تشكّل حالياً التحدي الأكبر للإزالة الفيروسية خلال عملية التصنيع من الفيروسات المغلفة، (11) يجب على اية عملية تعطيل/تخفيض فيروسي، ان تعطل بشكل مثالي، كلا من الفيروسات ذات الغلاف الدهني وتلك التي من دونها.
- تعطيل البريونات في ركازات عامل التخثر المشتقة من البلازما غير ممكن نظراً إلى أنّ التقنيات الضرورية لذلك تخرب عوامل التخثر؛ ليس هناك اختبار تحري موثوق لمتغايرة مرض كروتزفيلد جاكوب (vCJD). في الوقت الحاضر، يتم التعامل مع خطر المرض المتواسط بالبريون عبر المنتجات المشتقة من البلازما من خلال استبعاد المتبرعين المعرضين للخطر، وتقليل عدد الكريات البيض في التبرعات، وخطوات تصنيع تجزئة البلازما، بما في ذلك الترسيب، والفصل اللوني، والترشيح. (10)

التوصية 5.2.1:

- بالنسبة للأشخاص المصابين بالناعور، يوصي الاتحاد العالمي الهموفيليا باستخدام المنتجات التي تم قبولها من قبل الهيئات التنظيمية الرسمية

النقاوة

- تشير نقاوة الركازات إلى النسبة المئوية للعنصر المطلوب (مثلاً العامل الثامن (FVIII) أو العامل التاسع (FIX)) بالنسبة إلى المكونات الأخرى الموجودة في المنتج.
- لا يوجد تصنيف موحد مقبول عالمياً للمنتجات استناداً إلى نقاوتها. وتختلف الركازات المتوفرة في السوق بشكل كبير في نقاوتها. يُمكن التعبير عن «فعاليتها المُحددة» بالوحدات الدولية (ود) بالمليغرام (ملغ) ويُمكن أن تتراوح مثلاً بين 10 و < 100 ود/ملغ للعامل الثامن (FVIII). (4)
- يكون لبعض المنتجات درجة نقاوة عالية أو عالية جداً في إحدى مراحل عملية الإنتاج. لكن يتم لاحقاً تثبيتها بالالبومين، مما يقلل من نقاوتها النهائية.
- في حالات نادرة، قد تؤدي الركازات منخفضة النقاوة إلى ردود فعل جانبية أو تحسسية. (5,6) قد يستفيد المرضى الذين يعانون من ردود فعل تحسسية متكررة على منتج معين من اعطاء مضاد الهستامين مباشرة قبل التسريب أو من استخدام ركازة عامل تخثر عالية النقاوة.
- قد تحتوي ركازات العامل الثامن (FVIII) المشتقة من البلازما على كميات متغيرة من عامل فون ويلبراند (VWF). لذلك، من المهم التأكد من محتوى المنتج من عامل فون ويلبراند (VWF) (حيث يتم قياسه في

- في حالة عدم وجود مُثَبِّط، ستقوم كل وحدة دولية (ود) من العامل الثامن (FVIII) المُؤْتَلَف أو المُشْتَق من البلازما ذات العمر النصفى القياسي لكل كيلوغرام من وزن الجسم يتم تسريبها عن طريق الوريد برفع مستوى العامل الثامن (FVIII) في البلازما بحوالى وحدتين دوليتين/دل، (12). تعتمد هذه الزيادة (ما يُعرف أيضًا بالاسترداد) على عدّة عوامل فردية؛ أكثرها اهمية، مؤشر كتلة الجسم (BMI). فتكون أعلى لدى المرضى ذوي مؤشر كتلة الجسم المرتفع بينما تكون أدنى لدى المرضى ذوي مؤشر كتلة الجسم المنخفض. (13)
- يبلغ العمر النصفى للعامل الثامن (FVIII) ذي العمر النصفى القياسي حوالى 12 ساعة لدى البالغين؛ ويكون عمره النصفى أقصر لدى الأطفال الأصغر سنا ويزداد مع تقدم العمر.
- لحساب الجرعة يضرب وزن المريض بالكيلوغرام بالمستوى المطلوب للعامل الثامن (FVIII) بالوحدة الدولية/دل، ثم يضرب الناتج بـ 0.5. - مثال: 50 كلغ × 40 (المستوى المطلوب ود/دل) × 0.5 = 1000 ود من العامل الثامن (FVIII).
- راجع الفصل 7: معالجة نزوف محددة والجدول 2-7 تعويض ركازات عامل التخثر لأنواع النزف المختلفة.
- يجب تسريب ركازات عامل التخثر الثامن (FVIII) على مدى عدة دقائق كما هو وارد في نشرة المنتج المرفقة به. (14) يجب قياس مستوى الذروة للعامل لدى المريض بعد 15 - 30 دقيقة من التسريب للتحقق من مستوى فعالية العامل الثامن (FVIII) المتوقع للجرعة المعطاة. (12)
- بالنسبة للمرضى الذين يخضعون لعملية جراحية أو بالنسبة للمرضى الذين لديهم نزوف شديدة تتطلب تسريب متكرر، المراقبة المخبرية لمستويات العامل الثامن (FVIII) ضرورية بما في ذلك قياس مستوى القاع للمساعدة على حساب الجرعات اللاحقة. (راجع الفصل 3: التشخيص المخبري والمراقبة - مقاييسات العامل، والفصل 9: مسائل تدبير مُحدّدة - الجراحة والاجراءات الباضعة).

- يجب أن تستند الجرعات اللاحقة بشكل مثالي على العمر النصفى للعامل الثامن (FVIII) وعلى استرداد العامل للمريض الفردي بالنسبة إلى منتج مُحدّد. لكن، لا يمكن توقّع العمر النصفى لدى المرضى الافراد ببساطة من مواصفات المريض، على غرار العمر ووزن الجسم، وعادة ما يتطلب تحديدا تجريبيا.
- تشمل المبادئ التوجيهية لدراسة الحرائك الدوائية لركازات عامل التخثر الثامن (FVIII) الجديدة 10-11 عينة دم تؤخذ على فترة 32-48 ساعة (عينات إضافية حتى 96 ساعة أو لمدة أطول للعامل الثامن (FVIII) ذات العمر النصفى المديد). لكن، من أجل تكييف الجرعة في الممارسة الروتينية، يُمكن تقدير نماذج الحرائك الدوائية المفيدة على أساس نماذج الحرائك الدوائية للسكان التي تسمح بإجراء تقدير بايزي للحرائك الدوائية الفردية من عينات محدودة. (15)
- راجع الفصل 6: الوقاية في الناعور والفصل 7: معالجة نزوف مُحدّدة .

التوصية 5.3.1:

- بالنسبة للأشخاص المصابين الناعور الذين يتلقون ركازات العامل الثامن (FVIII) والذين سيستفيدون من تحسين الوقاية، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بمراقبة فردية للحرائك الدوائية .

- المسؤولية عن حماية الصحة العامة وتعزيزها، مع مراعاة جودة البلازما (مثلاً نقاوة المنتج) وعمليات التصنيع (مثلاً الإزالة/التعطيل الفيروسي).
- ملاحظة: يجب عدم اعتبار المنتج المشتق من البلازما بواسطة عملية تنطوي على خطوتين للتخفيض الفيروسي افضل تلقائيا من المنتج الذي له خطوة واحدة محدّدة للتعطيل الفيروسي في حال استخدام خطوة واحدة، يفضل ان تعطل هذه الخطوة الفيروسات مع غلاف دهني ومن دونه. وفي الآونة الأخيرة، تستخدم المنتجات المرخصة خطوتين متعامدتين للإزالة/التعطيل الفيروسي.
- ملاحظة: يجب اعتبار ركازات مركبات البروثرومبين (PCCs) الحالية أكثر أمناً من المنتجات السابقة بسبب إدخال مثبّطات التخثر، على غرار الهيبارين، ومُضاد الثرومبين، والبروتيين C، وS، وZ. (الإجماع)

الفعالية

- تُعتبر قوة المنتج (أي النشاط الحيوي من حيث تركيز أو كمية الدواء اللازم لانتاج تأثير مُحدّد) وفعالته (قدرة دواء على انتاج التأثير العلاجي المرغوب لدى المرضى) ميزات مهمة أيضا يجب مراعاتها عند اختيار المنتج. (2)
- تم أثبات ان ركازات عامل التخثر الثامن (FVIII) والتاسع (FIX) المُؤْتَلَفَة التقليدية والمشتقة من البلازما مع عمر نصفى قياسي فعالية سريرية عالية بشكل متماثل. (2)
- تمت هندسة ركازات عامل التخثر المُؤْتَلَفَة مع عمر نصفى مديد لتوفير علاج أطول امدا من ركازات عامل التخثر ذات العمر النصفى القياسي. (راجع «منتجات ذات نصف العمر الممتد» أدناه).

5.3 | ركازات عامل التخثر

- العلاج الرئيسي للهيموفيليا الشديدة هو العلاج المعيب بركازات عامل التخثر المُؤْتَلَفَة أو المشتقة من البلازما لانها توفر جرعات عالية من عامل التخثر ملائمة لمعالجة النزوف والوقاية منها.
- راجع أيضًا الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا، والفصل 6: الوقاية في الناعور، والفصل 7: معالجة نزوف محددة، والفصل 9: مسائل تدبير محددة.

ركازات عامل التخثر الثامن

- جميع منتجات العامل الثامن (FVIII) المُؤْتَلَفَة والمشتقة من البلازما والمسوقة حاليًا مدرجة في السجل عبر الانترنت لركازات عامل التخثر الخاص بالاتحاد العالمي للهيموفيليا. (3) يمكن الرجوع إلى نشرة معلومات المنتج المرفقة به للحصول على التفاصيل.

تحديد الجرعة/ الاعداء

- تتوفّر ركازات عامل التخثر الثامن (FVIII) في زجاجات معلّمة بقوة المنتج التي يعبر عنها بوحدة دولية، وتتراوح بين 250 و3000 ود لكل زجاجة تقريبا.

- الخاص بالاتحاد العالمي الهيموفيليا. (3) يمكن الرجوع إلى نشرة المنتج الفردية للحصول على التفاصيل.
- يتم تصنيف ركازات العامل التاسع (FIX) إلى فئتين:
 - ركازات عامل التخثر التاسع (FIX) النقية، التي قد تكون مشتقة من البلازما أو مؤتلفة (راجع المعلومات أدناه للحصول على معلومات حول ركازات عامل التخثر التاسع (FIX) ذات العمر النصفى المديد)؛
 - ركازات عامل التخثر التاسع (FIX) التي تحتوي أيضًا على العوامل الثاني (II)، والسابع (VII)، والتاسع (IX) والعاشر (X)، وتُعرف أيضًا بركازات مركبات البروثرومبين (PCCs) التي نادرا ما تستخدم في الوقت الحاضر .
- يُفضل استخدام ركازات العامل التاسع (FIX) النقية كلما أمكن ذلك لمعالجة الناعور B (8,9)، لأنها مرتبطة بانخفاض خطر الخثار و التخثر المنتشر داخل الأوعية مقارنة مع ركازات مركبات البروثرومبين (PCCs)، لا سيما في الحالات التالية:
 - الجراحة؛
 - أمراض الكبد؛
 - التعرض المكثف، على غرار المعالجات الطويلة بجرعات عالية؛
 - خثار سابق أو ميل معروف للخثار.
 - الاستخدام المتزامن للأدوية المعروفة بقدرتها المخثرة، بما في ذلك العوامل المضادة لانحلال الفيبرين.
- راجع الفصل 9: حالات تدبير مُحددة - الجراحة والجراءات الباضعة.

التوصية 5.3.3:

- بالنسبة إلى معالجة نقص العامل التاسع (FIX) لدى مرضى الناعور B، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بمنتج يحتوي على العامل التاسع (FIX) فقط بدلا من ركازات مركبات البروثرومبين (PCCs)، التي تحتوي أيضًا على عوامل تخثر أخرى، مثل العامل الثاني (II)، والسابع (VII)، والعاشر (X)، قد يُصبح بعضها مفعلا خلال التصنيع وقد توهب المريض للانصمام الخثاري.
- ملاحظة: لمنتجات العامل التاسع (FIX) النقية خطر منخفض للخثار أو للتخثر المنتشر داخل الأوعية مقارنة مع ما تم ملاحظته مع الجرعات العالية من ركازات مركبات البروثرومبين (PCCs) من الجيل الأقدم.
- ملاحظة: تُعتبر ركازات مركبات البروثرومبين (PCCs) الحالية أكثر أمانًا مقارنة مع المنتجات السابقة بسبب إدخال مثبطات التخثر، على غرار الهيبارين، ومُضاد الثرومبين، والبروتين C، وS، وZ. ومع ذلك، في حالات العلاج المكثف (مثلًا خلال تدبير الفترة ماحول الجراحة)، قد تتراكم عوامل التخثر المعززة للتخثر في البلازما و يمكن ان تزيد خطر المضاعفات الانصمامية الخثارية. عندما يتم استخدام ركازات مركبات البروثرومبين (PCCs) بجرعات عالية من أجل عودة مستويات العامل التاسع (FIX) الى الطبيعي، يجب النظر في الوقاية من الخثار. (الإجماع)

التوصية 5.3.4:

- بالنسبة لمرضى الناعور B الذين يحتاجون إلى علاج مطوّل بجرعات عالية، يوصى بتفضيل استخدام ركازات العامل التاسع (FIX) النقية على ركازات مركبات البروثرومبين (PCCs). (الإجماع)

- ملاحظة: يجب قياس مستوى الذروة للعامل بعد التسريب ب 15-30 دقيقة للتحقق من الجرعة المحسوبة. يُمكن تحديد العمر النصفى البلازمي من خلال حرائك دوائية كاملة (10-11 عينة دم مأخوذة على فترة 32-96 ساعة) أو مع أخذ عينات محدودة إلى جانب تقديرات حرائك دوائية لدى السكان. (الإجماع)
- التسريب المستمر لركازات عامل التخثر يجنب الذروة والقاع ويمكن ان يكون مفيدًا وأكثر ملاءمة في بعض الحالات السريرية (مثلًا جراحة كبرى أو فترات نزف شديدة لدى مرضى مع مثبطات منخفضة الاستجابة). مع ذلك، من الضروري استخدام مضخات مخصصة ومعرفة ثباتية ركازة عامل التخثر المُحدّد في جهاز التسريب بعد إعادة تركيبه. (16)
- قد يسمح التسريب المستمر بتخفيض تصفية العامل، والجرعة، والكمية الإجمالية لركازات عامل التخثر المستخدمة. (17) وقد يكون اقل تكلفة بالنسبة إلى المرضى المصابين بالناعور الشديد، حسب الجرعات المستخدمة للتسريب المستمر والدقات المتقطعة. (18) ومع ذلك، يجب توخي الحذر عند التفكير بالتسريب المستمر لمرضى الناعور الخفيف لان هذا قد ارتبط بزيادة خطر تطوّر المثبطات (19,20)، على الرغم من ان مساهمة التسريب وحده قد تتداخل مع وجود متغابرات ممرضة عالية الخطورة لدى الناعور A الخفيف.
- يجب تعديل جرعات التسريب المستمر بناء على مقاييسات العامل المتكررة (عادةً مرة واحدة في اليوم) وحساب التصفية، مع ملاحظة أن تصفية العامل قد تزداد فورًا بعد العملية الجراحية أو مع نزف شديد (مثلًا خسارة دم تفوق 500 مل)، حيث قد تكون هناك حاجة إلى دقات إضافية من ركازات عامل التخثر للمحافظة على مستويات فعالة. بالنسبة إلى بعض ركازات عامل التخثر، يُمكن إظهار الثباتية حتى 12 ساعة بعد تحضير المحلول؛ وبالتالي، يكون التسريب المستمر خلال عدّة ساعات ممكنًا. (21)

التوصية 5.3.2:

- بالنسبة لمرضى الناعور الذين يتلقون ركازات العامل الثامن (FVIII) حيث التصحيح المستقر للإرقاء ضروري لفترة زمنية طويلة (مثلًا تدبير الفترة ماحول العمل الجراحيّ أو في فترة نزيف شديد لدى مريض مع مثبطات منخفضة الاستجابة)، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بالنظر في استخدام التسريب المستمر.
- ملاحظة: قد يؤدي التسريب المستمر إلى تقليل الكمية الإجمالية لركازات عامل التخثر المستخدمة وقد يكون اقل تكلفة عند مرضى الناعور الشديد. لكن، يُمكن أن تعتمد مقارنة توفير التكلفة على الجرعات المستخدمة للتسريب المستمر و الدقات المتقطعة.
- ملاحظة: يتطلب التسريب المستمر استخدام مضخات مخصصة ومراقبة ثباتية ركازة عامل التخثر المُعين داخل جهاز التسريب بعد إعادة تركيبه . ويجب مراقبة المرضى بشكل متكرر للتأكد من عدم تعطل المضخة. (الإجماع)

ركازات العامل التاسع (FIX)

- جميع منتجات العامل التاسع (FIX) المؤتلفة والمشتقة من البلازما المسوقة حاليًا مدرجة في السجل عبر الانترنت لركازات عامل التخثر

التوصية 5.3.5:

- بالنسبة للمرضى الناعور B الذين يخضعون لعملية جراحية، يوصى بتفضيل استخدام ركازات العامل التاسع (FIX) النقية على ركازات مركبات البروثرومبين (PCCs). (الإجماع)

التوصية 5.3.6:

- بالنسبة للمرضى الناعور B المصابين بأمراض في الكبد، يوصى بتفضيل استخدام ركازات العامل التاسع (FIX) النقية على ركازات مركبات البروثرومبين (PCCs). (الإجماع)

التوصية 5.3.7:

- بالنسبة للمرضى الناعور B الذين لديهم خثار سابق أو لديهم ميل معروف للثخار، يوصى بتفضيل استخدام ركازات العامل التاسع (FIX) النقية على ركازات مركبات البروثرومبين (PCCs). (الإجماع)

التوصية 5.3.8:

- بالنسبة للمرضى الناعور B الذين يتناولون في الوقت نفسه أدوية معروفة بقدرتها المخثرة، يوصى بتفضيل استخدام ركازات العامل التاسع (FIX) النقية على ركازات مركبات البروثرومبين (PCCs). (الإجماع)

الإعطاء/الجرعة

- تتوفر ركازات عامل التخثر التاسع (FIX) في زجاجات معلمة بقوة المنتج التي تتراوح بين ما يقارب 250 و4000 (ود) لكل زجاجة.
- في حال غياب المُثَبِّط، ستقوم كل وحدة دولية (ود) من العامل التاسع (FIX) ذات العمر النصفى القياسي المؤتلف أو المشتق من البلازما لكل كيلوغرام من وزن الجسم يتم تسريبها عن طريق الوريد برفع مستوى العامل التاسع (FIX) في البلازما بحوالي وحدة دولية واحدة/دل(12).
- يبلغ العمر النصفى للعامل التاسع (FIX) ذي العمر النصفى القياسي حوالي 18 - 24 ساعة. تشمل المبادئ التوجيهية لدراسات الحرائك الدوائية حول ركازات العامل التاسع (8) (FIX) عيّنات دم على الأقل تؤخذ على فترة 72 ساعة (عيّنات إضافية حتى أسبوعين للعامل التاسع (FIX) ذات العمر النصفى المديد). لكن، من أجل تكييف الجرعة في الممارسة الروتينية، يُمكن تقدير نماذج الحرائك الدوائية المفيدة على أساس نماذج الحرائك الدوائية للسكان التي تسمح بإجراء تقدير بايزي للحرائك الدوائية الفردية من عيّنات محدودة(15)

التوصية 5.3.9:

- بالنسبة للمرضى الناعور B الذين يتلقون ركازات العامل التاسع (FIX) والذين سيستفيدون من تحسين الوقاية، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بمراقبة الحرائك الدوائية .
- ملاحظة: يجب قياس مستوى الذروة للعامل بعد مرور 15-30 دقيقة على التسريب للتحقق من الجرعة المحسوبة. يُمكن تحديد العمر النصفى البلازمي من خلال حرائك دوائية كاملة (10-11 عينة دم مأخوذة على فترة أسبوع إلى أسبوعين) أو مع أخذ عيّنات محدودة إلى جانب تقديرات الحرائك الدوائية لدى السكان. (الإجماع)

- لركازات العامل التاسع المؤتلفة (rFIX) وغير المُعدّلة نسبة استرداد ادنى مقارنة مع تلك المشتقة من البلازما، حيث كل وحدة دولية (ود) من العامل التاسع (FIX) لكل كيلوغرام من وزن الجسم يتم تسريبها عن طريق الوريد ترفع مستوى فعالية العامل التاسع (FIX) حوالى 0.8 و/دل لدى البالغين و0.7 و/دل لدى الأطفال دون سن 15 عاما.(22)
- لحساب الجرعة يضرب وزن المريض بالكيلوغرام بالمستوى المطلوب العامل التاسع (FIX) بالوحدة الدولية/دل.
- مثال: 50 كلغ (وزن الجسم) x 40 (المستوى المطلوب و/دل) = 2000 ود من العامل التاسع (FIX) المشتق من البلازما.
- بالنسبة إلى العامل التاسع المؤتلف (rFIX)، يتم حساب الجرعة على الشكل التالي: 2000 ود ÷ 0.8 (أو 2000 ود x 1.25) = 2500 ود للبالغين و2000 ود ÷ 0.7 (أو 2000 ود x 1.43) = 2860 ود للأطفال.
- راجع الفصل 7: معالجة نزوف محددة والجدول 2-7 لانماط الممارسة لركازات عامل التخثر لأنواع النزوف المختلفة.
- ينبغي إعطاء ركازات تخثر العامل التاسع (FIX) عن طريق التسريب البطيء في الوريد على مدى عدة دقائق كما هو وارد في نشرة المنتج المرفقة به.(14) ينبغي قياس مستوى الذروة للعامل التاسع (FIX) لدى المريض بعد 15 - 30 دقيقة من التسريب للتحقق من فعالية العامل التاسع (FIX) المتوقعة للجرعة المحسوبة.(12)
- بالنسبة للمرضى الذين يخضعون لعمل جراحي أو بالنسبة للمرضى الذين لديهم نزوف شديدة تتطلب تسريب متكرر، لا بدّ من المراقبة المخبرية لمستويات العامل التاسع (FIX) بما في ذلك قياس مستوى القاع للمساعدة على حساب الجرعات اللاحقة. (راجع الفصل 3: التشخيص المخبري والمراقبة - مقاييسات العامل والفصل 9: مسائل تدبير مُحدّدة - الجراحة و الإجراءات الباضعة).
- كما يُمكن إعطاء ركازات العامل التاسع (FIX) النقية عبر التسريب المستمر (كما هي الحال بالنسبة إلى ركازات العامل الثامن (FVIII)).
- قد تحدث ردود فعل تحسسية عند تسريب ركازات العامل التاسع (FIX) المؤتلفة والمشتقة من البلازما (في حوالى 2-4% من الحالات)، وتكون مترافقة غالبا بالمتبّطات المُضادة للعامل التاسع (FIX).

منتجات ذات عمر نصفى مديد

مبررات تطوير ركازات عامل التخثر ذات عمر نصفى مديد

- يترافق تواتر تسريب ركازات عامل التخثر ذات العمر النصفى القياسي بزيادة عبء العلاج وغالبًا ما يؤدي لضعف الالتزام بنظم الوقاية.(23) لا تكون معدّلات النزف السنوية (ABRs) دائمًا عند مستوى الصفر مع الوقاية بركازات عامل التخثر ذات العمر النصفى القياسي ولا يزال ظهور اعتلال المفصل لدى البالغين الشباب ممكنًا.(24,25) تمّ تطوير منتجات ذات عمر نصفى مديد من أجل تلبية الحاجة إلى تخفيف عبء الوقاية والمحافظة على مستويات قاع اعلى للعامل لتحسين الوقاية من النزف.

آليات اطالة العمر النصفى

- تُعتبر تقنيّات الدمج وبلمرة غليكول البولي إيثيلين (PEGylation) استراتيجيّات ناجحة لاطالة العمر النصفى في الناعور.(26)

- ان تصفية المنتجات ذات العمر النصفى المديد لدى المراهقين والبالغين متشابهة، كما هي الحال مع المنتجات ذات العمر النصفى القياسي، ويكون العمر النصفى أقصر لدى مجموعات الأطفال. (29)
- لا تظهر منتجات العامل التاسع ذات العمر النصفى المديد الاسترداد المنخفض للعامل الملاحظ مع منتجات العامل التاسع المؤلف (FIX) القياسية. تُظهر بعض منتجات العامل التاسع (FIX) ذات العمر النصفى المديد استرداد أعلى بكثير، ممّا يُشير إلى توزيع خارج الأوعية لنسبة ادنى من العامل التاسع (FIX) ذات العمر النصفى المديد. (30,31) وبالتالي، التقييم السريري للفعالية يجب أن يكمل تقييم قياسات الحرائك الدوائية بالزامية.
- أدخل تعديل هذه الجزيئات اختلاف في قياسات الفعالية بمقاييس التخثر الروتينية. وبالتالي، على السريين اتباع التوصيات المرافقة للموافقة التنظيمية للمنتج المتعلقة بالمقاييس المثلى التي يجب استخدامها في المراقبة المخبرية (راجع الفصل 3: التشخيص المخبري والمراقبة - مقاييس العامل).

سلامة وفعالية المنتجات ذات العمر النصفى المديد

- أظهرت جميع المنتجات ذات العمر النصفى المديد المسجلة انها فعالة في الوقاية من حالات النزف ومعالجتها لدى الأطفال والمراهقين والبالغين. تمّت معالجة أكثر من 90% من حالات النزف بشكل ناجح بواسطة جرعة واحدة وأدت فعالية الوقاية من النزف إلى معدلات نزف سنوية دون 4-5 لكل منتجات العمر النصفى المديد. تم أثبات الفعالية الإرقائية في مجموعة من العمليات الجراحية الكبرى والصغرى المختلفة. (32)
- بالنسبة إلى الأطفال، والمراهقين، والبالغين المعالجين سابقاً، لم يُلاحظ أي خطر متزايد لتطور مثبّط جديد بالنسبة لمن تلقوا منتجات العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX) ذات العمر النصفى المديد؛ أظهرت جميع التجارب السريرية لدى المرضى المعالجين سابقاً اما عدم وجود تطوّر للمثبّط أو معدلات حدوث منخفضة جداً والتي كانت ضمن حدود السلامة التنظيمية.
- تم اعطاء منتجات ذات عمر نصفى مديد إلى المرضى غير المعالجين سابقاً، سواءً كجزء من دراسات سريرية لمرضى غير المعالجين سابقاً أو خارج إطار الدراسات. بالرغم من التبليغ عن تطوّر المثبّط في مثل هذه الحالات، لكن لم يُلاحظ أي اختلاف جوهري في مستويات تطوّر المثبّط مع المنتجات ذات العمر النصفى المديد مقارنةً بالمنتجات ذات العمر النصفى القياسي. لكن، لم تُنشر أي تجربة مكتملة لدى مرضى غير المعالجين سابقاً.
- مقاربات لتحديد جرع المنتجات ذات العمر النصفى المديد على الرغم من أن ركازات عامل التخثر ذات العمر النصفى المديد تطيل الوقت حتى يصل المرضى لمستويات القاع الدنيا اللازمة لتجنب النزوف العفوية، لكن توجد اختلافات هامة بين المرضى تتعلق بالعمر وكتلة الجسم وزمرة الدم ومستوى عامل فون ويلبراند والنمط الظاهر للنزف ومستوى النشاط البدني وحالة المفاصل والالتزام. تبعاً لذلك، لا إجماع حول تحديد الجرعة القياسية لركازات عامل التخثر ذات العمر النصفى المديد ولا حول تدبير المرضى الذين يتلقون المنتجات ذات العمر النصفى المديد. (23,33)

- تنقذ تقنيات الدمج البروتينات الداخلية من مسارات التحلل داخل الخلية من خلال التفاعل مع مُستقبل Fc المتشكل حديثاً (FCGRT).
- تقلل بلمرة غليكول البولي إيثيلين (PEGylation) من التفاعل مع مستقبلات التصفية.
- جميع المنتجات ذات العمر النصفى المديد المسوقة حالياً مدرجة في السجل عبر الانترنت لركازات عامل التخثر الخاص بالاتحاد العالمي الهيموفيليا. (3) يمكن الرجوع إلى نشرة معلومات المنتج المرفقة به للحصول على تفاصيل مُحدّدة.
- تم تلخيص الانواع المختلفة للأشكال المعدلة والمؤتلفة للعامل الثامن (FVIII) والعامل التاسع (FIX) في الفصل 3: التشخيص المخبري والمراقبة - الجدولان 2-3 و3-3.
- تمّ إعداد توصيات الاتحاد العالمي الهيموفيليا حول المنتجات ذات العمر النصفى المديد وفقاً ل:
 - كان التركيز على غياب «مسائل السلامة السريرية»، وليس على الملاحظات قبل السريرية لنماذج الحيوانات مع تداعيات غير واضحة.
 - يُقرّ الاتحاد العالمي الهيموفيليا بأن تقييم الملاحظات السريرية وقبل السريرية للمنتجات ذات العمر النصفى المديد أدى إلى اختلاف في الموافقة التنظيمية لبعض المنتجات الخاضعة لبلمرة غليكول البولي إيثيلين (PEGylation)، ممّا أثر على ترخيصها للوقاية والاستخدام عند الأطفال في بعض الأقاليم الجغرافية.
 - فيما يتعلق بردود الفعل التحسسية، فهي رغم انها نادرة، قد تلاحظ مع كافة منتجات العلاج بالتسريب وقد لوحظت مع بروتينات الدمج أيضاً. (27)
 - بالنسبة للأجسام المضادة لبلمرة غليكول البولي إيثيلين anti-PEG antibodies، لا توجد أدلة منشورة تدعم ان لها تداعيات على السلامة السريرية لدى مرضى الناعور. (28)

التوصية 5.3.10:

- بالنسبة إلى المرضى الناعور A أو B، لا أدلة عن أية مسائل سلامة سريرية لدى مرضى الناعور من أجل التوصية بالتفضيل بين آليات التأثير المختلفة (مثلاً بلمرة غليكول البولي إيثيلين (PEGylation)، ودمج Fc-fusion، ودمج الألبومين) المستخدمة لطالة العمر النصفى لركازات عامل التخثر. (الإجماع)
- مواصفات الحرائك الدوائية للمنتجات ذات العمر النصفى المديد بالنسبة إلى منتجات العامل الثامن ذات العمر النصفى المديد، اطالة العمر النصفى كانت محدودة ب 1.4 - 1.6 مرة (أو حوالي 19 ساعة) من منتجات العامل الثامن (FVIII) ذات العمر النصفى القياسي. لمنتجات العامل التاسع (FIX) ذات العمر النصفى المديد عمر نصفى أطول بـ 3 إلى 5 أضعاف أكثر من منتجات العامل التاسع (FIX) ذات العمر النصفى القياسي.
- تُترجم اطالة العمر النصفى للمنتجات ذات العمر النصفى المديد إلى جرعة مرتين في الأسبوع أو كل 3 أيام في غالبية الحالات للعامل الثامن (FVIII) وجرعة واحدة كل 7-14 يوماً للعامل التاسع (FIX).

تعويض العامل الثامن (FVIII) أو العامل التاسع (FIX) لمعالجة النزوف والوقاية منها.(35)

العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa)

يُعتبر العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) عاملاً يتجاوز يعزّز التخثر من خلال مسارات معتمدة على العامل النسيجي وأخرى مستقلة. (35) يرتبط العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) بالعامل النسيجي لتفعيل العامل العاشر (FX) والعامل التاسع (FIX) والسماح باستئناف التخثر. (36,37)

ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة (aPCC)

تستخدم ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة (aPCC) لمعالجة مرضى الناعور A مع مثبّطات. تحتوي ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة (aPCC) بشكل أساسي على العامل الثاني (II) (البروثرومبين) والعامل التاسع (FIX)، والعامل العاشر (FX) غير المفعلة، والعامل السابع (FVII) المفعّل بشكل أساسي. (38-40)

راجع الفصل 8: مثبّطات عامل التخثر للحصول على مزيد من المعلومات حول تدبير النزف بالنسبة إلى المرضى مع مثبّطات.

التوصية 5.4.1:

بالنسبة إلى الأشخاص المصابين بالناعور A مع مثبّط الذين يحتاجون إلى معالجة مضاعفات النزيف الحاد أو عملية جراحية، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام عامل تجاوز.

ملاحظة: تشمل عوامل التجاوز العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) أو ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة (aPCC). (الإجماع)

التوصية 5.4.2:

بالنسبة إلى الناعور مع مثبّط B ولديهم سوابق تأقية على ركازات عامل التخثر التي تحتوي على العامل التاسع (FIX)، يجب إعطاء العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) كونه لا يُمكن استخدام ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة (aPCC). (الإجماع)

التوصية 5.4.3:

يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالنظر في الوقاية المنتظمة لمرضى الناعور مع مثبّط من أجل الوقاية من حوادث النزف. (الإجماع)

بالإضافة إلى عوامل التجاوز، باتت علاجات التعويض بغير العامل (مثلاً إيميسيزوماب) متوقّرة مما يُقدّم نماذج علاجية جديدة، بما في ذلك علاج المثبّطات.

راجع 5.7 علاجات التعويض بغير العامل، أدناه والفصل 6: الوقاية في الناعور - الوقاية بواسطة علاجات التعويض بغير العامل.

اثبتت كل من المقاربات التالية فعاليتها في التجارب السريرية مع ركازات عامل التخثر ذات العمر النصفى المديد:

- الوقاية المبرمجة والثابتة (جرعة وفواصل زمني ثابت، مثلاً مرة كل أسبوع للعامل التاسع (FIX)، مرتين في الأسبوع للعامل الثامن (FVIII));
- الوقاية المكثفة بحسب الحرائك الدوائية (جرعة مكثفة لاستهداف مستوى القاع، تُعطى بفواصل زمنية ثابتة);
- الوقاية المكثفة حسب النمط الظاهري (الجرعة المتغيرة والفواصل الزمنية المكثف وفق النشاط والنمط النزفي);
- الوقاية المكثفة بحسب التواتر/الجرعة (الجرعة و/أو التواتر المكثف وفق الفاصل الزمني ومستوى القاع المستهدف، مثلاً جرعة أكبر وفواصل زمني أطول).
- من أجل الانتقال من العلاج بتعويض العامل ذي العمر النصفى القياسي إلى العامل ذي العمر النصفى المديد، يتم تخفيض تواتر الجرعة بشكل عام من 3 مرّات إلى مرتين في الأسبوع للعامل الثامن (FVIII) ومن مرتين في الأسبوع إلى مرة واحدة كل 7-10 أيام بالنسبة إلى العامل التاسع (FIX).
- يسمح تحديد الجرعات على أساس الحرائك الدوائية بمزيد من الوقاية الفردية. يتم تطوير أدوات الحرائك الدوائية للسكان للمساهمة في تنفيذ الوقاية الفردية في الممارسة السريرية. متى تمّ إعداد مواصفات الحرائك الدوائية لفرد ما، يُمكن تقدير الجرعة وتواتر العلاج اللازمين من أجل الحصول على مستوى القاع المرغوب به. يجب تخصيص مستوى القاع المستهدف حسب حاجات المريض الفردية ضمن معايير نظام الرعاية الصحية والمرونة.
- راجع الفصل 6: الوقاية في الناعور - الوقاية بالعامل ذي العمر النصفى المديد.

التوصية 5.3.11:

بشكل عام، يحتاج مرضى الناعور الذين ينتقلون من ركازات عامل التخثر ذات العمر النصفى القياسي إلى ركازات عامل التخثر ذات العمر النصفى المديد إلى تواتر مخفّف للجرعة، لكن يُمكن استخدام المنتجات ذات العمر النصفى المديد أيضاً للمحافظة على مستويات قاع أعلى من أجل تحسين الوقاية.

ملاحظة: يقدم تحديد الجرعات الموجه بالحرائك الدوائية وفق التوصيتين 5.3.1 و5.3.9 المزيد من الوقاية الفردية. (الإجماع)

5.4 | عوامل التجاوز

تُستخدم عوامل التجاوز من أجل معالجة مضاعفات النزف والوقاية منها لدى مرضى الناعور A وB الذين طوّروا أجساماً ضدية خفيفة للعامل الثامن (FVIII) أو التاسع (FIX) (تُعرف بالمثبّطات) التي تعطل بشكل عام وظيفة ركازات عامل التخثر المسربة. (34) تعتمد هذه العوامل على آليات عمل مختلفة من أجل تحقيق الإرقاء، وبالتالي تتجاوز الحاجة إلى

5.5 | منتجات البلازما الأخرى

- ملاحظة: لكن، يقر الاتحاد العالمي الهيموفيليا في الواقع بأنها لا تزال مستخدمة على نطاق واسع في بعض البلدان عبر العالم، حيث أنها الخيار الوحيد المتوفّر أو بسعر معقول للعلاج . (الإجماع)
- يُمكن تطبيق بعض أشكال المعالجة المبيدة للفيروسات على عبوات البلازما المجمدة حديثاً (FFP) (بما في ذلك المعالجة بالمذيبات/المنظفات) وينصح باستخدام هذه العبوات المعالجة؛ لكن، قد يكون للعلاج بمبيد فيروسي بعض التأثير على عوامل التخثر. لقد تبين أيضاً أن تحضير كبير الوزن لجمعية بلازما معالجة بالمذيبات/المنظفات يقلل نسبة عديد الوحيدات الكبير لعامل فون ويلبراند، (44,45) وهو امر مهم لمرضى فون ويلبراند، لكن لا صلة له بمعالجة الناعور A.

تحديد الجرعة/الإعطاء

- يحتوي مقدار ميللي لتر واحد من البلازما المجمدة حديثاً (FFP) على وحدة واحدة من فعالية العامل.
- عادةً، يصعب تحقيق مستويات أعلى من 30 و/د/دل للعامل الثامن (FVIII) باستخدام البلازما المجمدة حديثاً (FFP) وحدها.
- يصعب تحقيق مستويات فوق 25 و/د/دل للعامل التاسع (FIX). وتكون جرعة البدء ب 15-25 مل/كلغ من البلازما المجمدة حديثاً (FFP) مقبولة. (43)

الراسب القري

- الراسب القري هو ركازة غير ذوابة لبروتينات بلازمية عالية الوزن الجزيئي التي تترسب عندما تذاب البلازما المجمدة ببطء بدرجة 1-6 مئوية.
- يحتوي الراسب القري على كميات كبيرة من العامل الثامن (FVIII) (حوالي 3-10 و/د/مل)، وعامل فون ويلبراند (VWF)، والفيبرينوجين، والعامل الثالث عشر (FXIII)، لكنه لا يحتوي على العامل التاسع (FIX) ولاعلى العامل الحادي عشر (FXI). يُسمى الناتج الطافي بالبلازما الفقيرة بالراسب ويحتوي على عوامل التخثر الأخرى، مثل العامل السابع (FVII)، والتاسع (FIX)، والعاشر (FX)، والحادي عشر (FXI).
- يُشجع بقوة على استخدام إجراءات التعطيل الفيروسي. (1,43,46,47)
- تمّ وصف تصنيع جمعية صغيرة من الراسب القري المعطل فيروسياً (المعالجة بالمذيبات/المنظفات)، وإن كان لا يؤمّن السلامة سوى للفيروسات مع غلاف دهني. (47)

التوصية 5.5.3:

- بالنسبة لمرضى الناعور، لا يوصى باستخدام الراسب القري بسبب المخاوف حول السلامة والجودة.
- ملاحظة: لا يمكن تبرير استخدام الراسب القري إلا في حالات عدم توفّر ركازات عامل تخثر حيث لا توجد ميزة مثبتة لاستخدامه على ركازات عامل التخثر. يشجع بشدة على استخدام إجراءات التعطيل الفيروسي، إذا كانت متاحة. (الإجماع)

- لا يخضع الراسب القاري والبلازما المجمدة حديثاً (FFP) عادةً إلى إجراءات التعطيل الفيروسي (مثل المعالجة بالتسخين أو بالمذيبات/المنظفات)، وبالتالي يحمل خطر مرتفع لانتقال الفيروسات الممرضة، الذي يكون هاماً مع التسريب المتكرّر. (1,41)، لكن، يقرّ الاتحاد العالمي الهيموفيليا بضرورة مواصلة استخدام الراسب القاري والبلازما المجمدة حديثاً (FFP) في بعض أنحاء العالم حيث تكون الخيارات الوحيدة المتوفّرة أو بسعر معقول للعلاج. (1,2)
- يُمكن اتخاذ بعض الخطوات لتقليل مخاطر انتقال الفيروسات الممرضة، وهي على الشكل التالي:
 - حَجْر البلازما الى ان يتم فحص المتبرع أو حتى إعادة فحصه للاجسام الضدية لفيروس نقص المناعة البشري (HIV) وفيروس التهاب الكبد C (HCV) والمستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد B (HBsAg) - وهي ممارسة يصعب تنفيذها في البلدان التي تكون فيها نسبة المتبرعين الدوريين قليلة؛
 - اختبار الحمض النووي (NAT) لكشف الفيروسات -تقنية أكثر أهمية لإنتاج الراسب القري منها لركازات عامل التخثر، إذ أن الأخيرة تتعرض للتعطيل الفيروسي. (42)
- ردود الفعل التحسسية أكثر شيوعاً عقب تسريب الراسب القري من ركازة عامل التخثر. (41) (من أجل الاستخدام الوقائي للأنتهستامين، راجع فقرة «السلامة والجودة» أعلاه).

التوصية 5.5.1:

- بالنسبة لمرضى الناعور، يوصى الاتحاد العالمي الهيموفيليا بشدة باستخدام ركازات عامل التخثر المؤتلفة أو المشتقة من البلازما المعطّلة فيروسياً وتفضيلها على الراسب القري أو البلازما المجمدة حديثاً (FFP).
- ملاحظة: يدعم الاتحاد العالمي الهيموفيليا استخدام ركازات عامل التخثر وتفضيلها على الراسب القري أو البلازما المجمدة حديثاً (FFP) بسبب مخاوف حول جودتها وسلامتها وفعاليتها. لكن، يقر الاتحاد العالمي الهيموفيليا في الواقع بأنها لا تزال مستخدمة على نطاق واسع في بلدان أخرى عبر العالم، حيث أنها الخيار الوحيد المتوفّر أو بسعر معقول للعلاج. (الإجماع) البلازما المُجمّدة حديثاً (FFP)
- بما أنّ البلازما المجمدة حديثاً (FFP) تحتوي على عوامل التخثر كافةً، فإنها تُستخدم أحياناً لعلاج نقص عوامل التخثر.
- يُفضّل الراسب القري على البلازما المجمدة حديثاً (FFP) لعلاج الناعور A. (43) لكن، بما أن البلازما المجمدة حديثاً (FFP) والبلازما الفقيرة بالراسب تحتويان على العامل التاسع (FIX)، وإن كان بتركيز منخفضة، فيمكن استخدامهما لعلاج الناعور B في البلدان غير القادرة على تحمل تكاليف ركازات العامل التاسع (FIX) المشتقة من البلازما.

التوصية 5.5.2:

- بالنسبة لمرضى الناعور، لا يوصى باستخدام البلازما المجمدة حديثاً (FFP) بسبب مخاوف حول الجودة والسلامة.

تحديد الجرعة/الإعطاء

- يمكن ان يحتوي كيس الاسب القري المحضر من وحدة بلازما مُجمّدة حديثًا (FFP) (200-250 مل) على 70 - 80 وحدة من العامل الثامن (FVIII) في حجم 30-40 مل.
- تشمل المستحضرات المناسبة ما يلي:
 - 4 ميكروغرام/مل للاستخدام داخل الوريد
 - 15 ميكروغرام/مل للاستخدام داخل الوريد وتحت الجلد
 - 150 ميكروغرام لكل جرعة مقاسة كذاذ للأنف
- يُمكن توقّع ان تعزز جرعة مفردة قدرها 0.3 ميكروغرام/كلغ من وزن الجسم، سواء كان عن طريق الوريد أو تحت الجلد، مستوى العامل الثامن (FVIII) من ثلاثة إلى ستة أضعاف (48،55)
- للاستخدام داخل الوريد، عادة ما يتم تمديد الديسموبريسين (DDVAP) في ما لا يقل عن 50-100 مل من محلول ملحي فزيولوجي، ويُعطى تسريب بطيء خلال أكثر من 20-30 دقيقة.
- تظهر ذروة الاستجابة بعد 60 دقيقة تقريبًا من اعطاؤه إما عن طريق الوريد أو تحت الجلد.
- بشكل عام، يجب عدم إعطاء الديسموبريسين (DDVAP) للأطفال أكثر من مرة واحدة يوميًا؛ عند البالغين تحت مراقبة عن كثب، يمكن النظر بجرعة مرتين يوميًا، مع الجرعات اللاحقة، تنخفض الاستجابة العلاجية (تسارع المقاومة على الدواء) ويزداد خطر حدوث المضاعفات؛ وبالتالي، بشكل عام، يجب عدم استخدام الديسموبريسين (DDVAP) لأكثر من 3 أيام متتالية.
- قد تبرز الحاجة إلى ركازات عامل التخثر عندما تكون هناك ضرورة لمستويات اعلى من العامل لفترة أطول (56)
- قد يؤدي التسريب السريع للديسموبريسين (DDVAP) إلى عدم انتظام دقات القلب، والاحمرار، والرعاش، وعدم الارتياح البطني.
- إن بخة واحدة مقاسة داخل الانف 1.5 ملغ/مل من الديسموبريسين (DDVAP) في كل منخر مناسبة للشخص البالغ. اما بالنسبة للمرضى الذين يزن جسمهم أقل من 40 كلغ، فإن جرعة واحدة في أحد المنخريين كافية (57،58)
- قد يجد بعض المرضى صعوبة في استخدام مستحضرات رذاذ الأنف للديسموبريسين (DDVAP) وقد تكون أقل كفاءة مما لو أُعطيت تحت الجلد.
- نظرا لان الديسموبريسين (DDVAP) عامل مضاد للإدرار، قد يحدث احتباس سوائل، ونقص الصوديوم في الدم، أو حتى نوبات تشنجية عند المرضى الذين يتلقون كميات كبيرة من السوائل الوريدية والفموية المنخفضة التوتر، مما يقتضي الحدّ من تناول السوائل اثناء العلاج بالديسموبريسين (DDVAP). (59). وهذا مهم بشكل خاص في اطار العلاج المنزلي لفتترات النزف الصغرى وفي الفترة ماحول العمل الجراحي، عندما يتمّ تسريب كميات كبيرة، يُطلب من المرضى/مقدمي الرعاية الحدّ من تناول السوائل بعد استخدام الديسموبريسين (DDVAP). (59)
- يجب استخدام الديسموبريسين (DDVAP) بحذر عند الأطفال الصغار وهو مضاد استطباب للأطفال دون العامين من العمر. بالنسبة إلى المرضى الأطفال الصغار في المستشفى (مثلاً مرضى في فترة ما بعد العمل الجراحي)، يجب تجنب السوائل الوريدية المنخفضة التوتر ويجب تخفيض مجموع السوائل المأخوذة إلى 75% من حاجة الدعم في غضون

- إضافةً إلى ركازات عامل التخثر، قد يكون لعوامل أخرى قيمة كبيرة وفي نسبة عالية من الحالات. وتشمل هذه العوامل:
 - الديسموبريسين (DDAVP)
 - حمض الترانيكساميك
 - حمض الإيسيلون أمينوكابرويوك (EACA)
- راجع أيضًا الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا، والفصل 7: معالجة نزوف محددة، والفصل 9: مسائل التدبير مُحدّدة.

5.6 | خيارات دوائية أخرى

- إضافةً إلى ركازات عامل التخثر، قد يكون لعوامل أخرى قيمة كبيرة وفي نسبة عالية من الحالات. وتشمل هذه العوامل:
 - الديسموبريسين (DDAVP)
 - حمض الترانيكساميك
 - حمض الإيسيلون أمينوكابرويوك (EACA)
- راجع أيضًا الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا، والفصل 7: معالجة نزوف محددة، والفصل 9: مسائل التدبير مُحدّدة.

الديسموبريسين (DDAVP)

- الديسموبريسين (1-deamino-8-D-arginine vasopressin)، المعروف أيضًا بال-DDAVP، هو نظير صناعي للفاسوبريسين (vasopressin) يعمل على تعزيز مستويات البلازما للعامل الثامن (FVIII) وعامل فون ويلبراند (VWF). (48)
- قد يكون الديسموبريسين (DDVAP) العلاج المفضل للمرضى المصابين بالناعور A الخفيف أو المعتدل عندما يمكن رفع العامل الثامن (FVIII) إلى مستوى علاجي مناسب لأنه يُجنّب النفقات والمخاطر المحتملة لاستخدام ركازات عامل التخثر، بما في ذلك خطر تطوّر مَثْبُط العامل الثامن (FVIII). (48-51)
- لا يؤثر الديسموبريسين (DDVAP) على مستويات العامل التاسع (FIX) وليس له قيمة في علاج الناعور B.
- توجد فوارق مهمة في استجابة المريض الفردية على الديسموبريسين (DDVAP). الاستجابة على الديسموبريسين (DDVAP) الأنفي أكثر تباينا، بالتالي اقل قابلية للتنبؤ به. (48،49)
- يُعتَبَر الديسموبريسين (DDVAP) مفيدًا بشكل خاص في علاج النزف أو الوقاية منه لدى ناقلات الناعور A. (52)
- الديسموبريسين (DDVAP) غير مرخّص به للاستخدام أثناء الحمل، لكن تم استخدامه بحذر لدى الناقلات الحوامل اثناء المخاض و الولادة. يجب تجنب استخدامه في الارتعاج و ماقبل الارتعاج بسبب المستويات العالية أصلاً من عامل فون ويلبراند (VWF). (53،54). (راجع الفصل 9: مسائل تدبير مُحدّدة - الناقلات).
- يجب أن يستند قرار استخدام الديسموبريسين (DDVAP) على كلا من المستوى البدئي للعامل الثامن (FVIII) للمريض، والزيادة المتحقّقة، ومدة العلاج اللازمة.

تحديد الجرعة/الإعطاء

- على الرغم من أن الديسموبريسين (DDVAP) يمكن ان يُعطى تحت الجلد الا انه يتم اعطاؤه بشكل اساسي عن طريق التسريب في الوريد

- ملاحظة: بشكل عام، الآثار الجانبية الملاحظة الأكثر شيوعاً، تسارع دقات القلب، والاحمرار، والرعاش، وعدم الارتياح البطني، والصداع، لا سيما خلال التسريب السريع. لكن، قد يحدث انخفاض في ضغط الدم و/أو نقص شديد للصوديوم في الدم.
- ملاحظة: مع تناول جرعات لأكثر من 3 أيام متتالية، قد تنقص الاستجابة العلاجية (تسارع المقاومة للدواء) ويرتفع خطر حدوث المضاعفات؛ وبالتالي، قد تبرز الحاجة إلى ركازات عامل تخثر عندما يكون هناك ضرورة لمستويات أعلى من العامل لفترة مطوّلة. (الإجماع)

التوصية 5.6.3:

- بالنسبة إلى الأطفال، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بعدم استخدام أكثر من جرعة واحدة من الـ (DDVAP) في اليوم لفترة لا تتجاوز ثلاثة أيام متتالية.
- ملاحظة: بشكل عام، الآثار الجانبية الملاحظة الأكثر شيوعاً، تسارع دقات القلب، والاحمرار، والرعاش، وعدم الارتياح البطني، والصداع، لا سيما خلال التسريب السريع. لكن، قد يحدث انخفاض في ضغط الدم و/أو نقص شديد للصوديوم في الدم.
- ملاحظة: مع تناول جرعات لأكثر من ثلاثة أيام متتالية، قد تنقص الاستجابة العلاجية (تسارع المقاومة للدواء) و يرتفع خطر حدوث المضاعفات؛ وبالتالي، قد تبرز الحاجة إلى ركازات عامل تخثر عندما يكون هناك ضرورة لمستويات أعلى من العامل لفترة مطوّلة. (الإجماع)

التوصية 5.6.4:

- بالنسبة إلى الأطفال دون السنّتين، يُحذّر الاتحاد العالمي الهيموفيليا من ان الـ (DDVAP) مضاد استبطاب بسبب الخطر المرتفع للاختلاجات نتيجة لاحتباس السوائل ونقص الصوديوم في الدم. (الإجماع)

التوصية 5.6.5:

- بالنسبة إلى المرضى المعرضين لخطر الإصابة بأمراض القلب والاعوية الدموية أو للثثار، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا باستخدام الـ (DDVAP) بحذر بسبب خطر الانصمام الخثاري واحتشاء عضلة القلب. (الإجماع)

حمض الترانيكساميك

- حمض الترانيكساميك هو عامل مضاد لانحلال الفيبرين والذي يثبط تنافسيا تفعيل البلازمينوجين الى بلازمين. يُعزّز نبات الخثرة وهو مفيد كمعالجة مساعدة في بعض النزوف الناعورية. (65)
- العلاج بـ حمض الترانيكساميك لوحده ليس له قيمة في الوقاية من النزوف المفصلية في الناعور. (65)
- يُعتبّر حمض الترانيكساميك مفيداً لمعالجة نزوف الأنسجة الرخوة السطحية والنزوف المخاطية (مثلاً نزييف الفم، الرعاف، وغزارة الطمث). (66-68)
- لحمض الترانيكساميك قيمة خاصة في التحضير للجراحات السنّية، ويمكن استخدامه للسيطرة على النزف الفموي المرافق لظهور أو سقوط الأسنان. (67،69)

- الساعات الأربع والعشرين بعد استخدام الـ (DDVAP). (59) ينبغي قياس أزمولية البلازما و مستويات الصوديوم قبل وبعد استخدام الـ (DDVAP) لدى الأطفال الصغار، لا سيما في حال استخدام أكثر من جرعة واحدة على فترة 24 ساعة. (59،61-48)
- يُعتبّر نقص صوديوم الدم غير شائع لدى غالبية البالغين المعالجين بواسطة الـ (DDVAP). لكن، هبوط ضغط الدم يلاحظ بشكل شائع لدى كلا من الأطفال والبالغين، والأطفال دون السنّتين من العمر لديهم خطر اعلى للنوبات التشنجية الثانوية للوذمة الدماغية المسببة باحتباس الماء/نقص صوديوم الدم. (61،62) من الآثار الجانبية الأخرى لاستخدام الـ (DDVAP)، الصداع و الاحمرار والتعب وتسارع دقات القلب. نظراً إلى تأثير الـ (DDVAP) المنشط للأوعية، يجب توخّي الحذر في حال استخدامه لدى المرضى المصابين بارتفاع في ضغط الدم غير المضبوط بشكل كامل بالعلاج. قد تحدث هذه الآثار الجانبية بوتيرة أكبر بعد إعطاء الـ (DDVAP) عبر الوريد. (63،64)
- ثمة تقارير حالة حول الخثار (بما في ذلك احتشاء عضلة القلب) بعد تسريب الـ (DDVAP). يجب استخدامه بحذر مع المرضى الذين لديهم سوابق أو خطر مرض قلبي وعائي. (55)

التوصية 5.6.1:

- بالنسبة إلى المرضى الناعور A الخفيف أو المعتدل وناقلات الناعور A، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا باعتبار الـ (DDVAP) خياراً علاجياً.
- ملاحظة: يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا باختبار الـ (DDVAP) قبل الاستخدام العلاجي من أجل تقييم استجابة العامل الثامن (FVIII) الفردية. يجب أن يعتمد قرار استخدام الـ (DDVAP) على كل من مستوى الفعالية البدئي للعامل الثامن (FVIII) عند المريض، والزيادة المتحققة، ومدة العلاج اللازمة.
- ملاحظة: بشكل عام، من الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً لاستخدام الـ (DDVAP)، تسارع دقات القلب، والاحمرار، والرعاش، وعدم الارتياح البطني، والصداع، لا سيما خلال التسريب السريع وتكون غالبيتها معتدلة ومؤقتة. لكن، قد يتعرض المريض إلى انخفاض في ضغط الدم و/أو نقص صوديوم شديد في الدم.
- ملاحظة: بالنسبة إلى النساء الحوامل خلال المخاض و أثناء الولادة، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بتوخي الحذر عند استخدام الـ (DDVAP) ويجب تفادي استخدامه في الارتعاج وما قبل الارتعاج.
- ملاحظة: مع جرعات لأكثر من 3 أيام متتالية، قد تنخفض الاستجابة العلاجية (تسارع المقاومة للدواء) وقد يرتفع خطر حدوث المضاعفات؛ وبالتالي، قد تبرز الحاجة لركازات عامل تخثر عندما يكون هناك ضرورة لمستويات أعلى من العامل لفترة مطوّلة. (الإجماع)

التوصية 5.6.2:

- بالنسبة إلى البالغين، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بعدم استخدام الـ (DDVAP) لأكثر من 3 أيام متتالية ويجب ألا يتم ذلك إلا تحت مراقبة عن كثب. في حال إعطاء الـ (DDVAP) مرتين في يوم واحد، يجب اقتصار الجرعة اليومية التالية على مرة يومياً.

استخدامها مضاد استطباب لدى هؤلاء المرضى بسبب الخطر المرتفع لاعتلال بولي انسدادى. (الإجماع)

التوصية 5.6.8:

• بالنسبة لمرضى القصور الكلوي، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بتخفيض جرعة العوامل المضادة لانحلال الفيبرين وبالمراقبة عن كثب. (الإجماع)

حمض الإيسيلون أمينوكابرويك

• يُشبه حمض إيسيلون أمينوكابرويك (EACA) حمض الترانيكساميك، إلا أن استخدامه أقل انتشاراً وذلك لأن له عمر نصفي بلازمي أقصر، وهو أقل قوة وأكثر سمية. (65)

• راجع أيضًا الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا والفصل 7: معالجة نزوف محدّدة.

تحديد الجرعة/الإعطاء

• يُعطى حمض الإيسيلون الأمينوكابرويك (EACA) في العادة للبالغين عن طريق الفم (100 ملغ/كلغ/جرعة إلى غرامين/جرعة كحد أقصى) أو عبر الوريد (100 ملغ/كلغ/جرعة إلى 4 غرامات/جرعة كحد أقصى) كل 4-6 ساعات وبحد أقصى يبلغ 24 غ/اليوم.

• يتوفّر أيضًا على شكل شراب ب250 ملغ/مل.

• يُعتبر اضطراب الجهاز الهضمي من المضاعفات الشائعة لاستخدام حمض الإيسيلون الأمينوكابرويك (EACA)، ويُساعد غالبًا تخفيض الجرعة في التخفيف من هذا التأثير الجانبي .

• تم ذكر الاعتلال العضلي كردة فعل جانبية نادرة مرتبطة بشكل خاص بالمعالجة حمض بالإيسيلون الأمينوكابرويك (EACA) (وليس مع حمض الترانيكساميك) وتحدث بشكل عام بعد إعطاء جرعات عالية لعدة أسابيع.

• الاعتلال العضلي المرتبط باستخدام حمض الإيسيلون الأمينوكابرويك (EACA) مؤلم غالبًا و يترافق بمستويات مرتفعة من الكرياتين كيناز وحتى بوجود الميوغلوبين في البول. يتوقع ان تختفي جميع الأعراض بمجرد إيقاف العلاج بحمض الإيسيلون الأمينوكابرويك (EACA).

5.7 | العلاجات المعیضة بغير العامل

• على مدى العقود الخمسة الماضية، ركزت علاجات الناعور على تعويض بروتين عامل التخثر الناقص؛ لكن، التكنولوجيا المتولفة، إلى جانب تحسن فهم أساسيات الكيمياء الحيوية للتخثر حولت حاليًا مسار العلاج.

المبرر وآليات العمل

• تمّ تطوير علاجات مبتكرة ناشئة وجديدة مع أنماط إعطاء بديلة (مثلًا تحت الجلد)، تهدف للتغلب على قيود العلاج الحالي بتعويض عامل التخثر (أي، الإعطاء عبر الوريد، و العمر النصفي القصير، وخطر تكوين المثبّط)، وحسّنت بشكل ملحوظ مواصفات الحرائك الدوائية مع عبء إعطاء منخفض للغاية (مثلًا إلى حدّ إعطاء الجرعات شهريًا)، ممّا قد يزيد من الالتزام.

• راجع أيضًا الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا والفصل 7: معالجة نزوف محدّدة.

تحديد الجرعة/الإعطاء

• يُعطى حمض الترانيكساميك عادةً على شكل اقراص فموية (25 ملغ/كلغ/جرعة) ثلاث إلى أربع مرّات يوميًا. كما يمكن ان يُعطى أيضًا عن طريق تسريب وريدي (10 ملغ/كلغ/جرعة) مرّتين إلى ثلاث مرّات يوميًا كما انه متوفّر أيضًا كغسول للفم.

• نادرا ما يحدث اضطراب الجهاز الهضمي (الغثيان، أو التقيؤ، أو الإسهال) كتأثير جانبي، ولكن عادةً ما تزول هذه الأعراض إذا تمّ تقليل الجرعة. عند إعطائه عن طريق الوريد، يجب ان يسرب الترانيكساميك ببطء، إذ قد يؤدّي الحقن السريع إلى الدوخة وانخفاض ضغط الدم.

• يتوفّر حمض الترانيكساميك أيضًا على شكل شراب للأطفال. وإذا لم يكن متوفّرًا، يُمكن سحق قرص بشكل ناعم وإذابته في ماء نظيف لاستخدامه موضعيًا على الاذيات المخاطية النازفة.

• يوصف حمض الترانيكساميك عادةً لمدة سبعة أيام بعد قلع الأسنان للوقاية من النزف بعد الجراحة.

• يُطرح حمض الترانيكساميك عن طريق الكليتين، ويجب تخفيض الجرعة إذا كان هناك قصور كلوي وذلك لتجنّب تراكم السمية.

• استخدام حمض الترانيكساميك هو مضاد استطباب لمعالجة البيلة الدموية لان استخدامه يمنع انحلال الخثرات في الحالب، ممّا يؤدّي إلى اعتلال مسالك بولية انسدادى خطير واحتمال فقد دائم لوظيفة الكلية.

• استخدام حمض الترانيكساميك هو مضاد استطباب أيضًا في جراحة الصدر، حيث قد يُسبّب تطور أورام دموية غير قابلة للانحلال.

• قد يُعطى حمض الترانيكساميك وحده أو مع جرعات قياسية من ركازات عامل التخثر، بما في ذلك عوامل التجاوز، على غرار ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة (apCC) والعامل السابع المفعول المؤتلف (rFVIIa). (70-72)

• استخدام حمض الترانيكساميك هو مضاد استطباب لمرضى الناعور B الذين يتلقون ركازة مركبات البروثرومبين، كونه يزيد خطر الانصمام الخثاري. (73)

التوصية 5.6.6:

• بالنسبة لمرضى الناعور، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بأن العوامل المضادة لانحلال الفيبرين تشكّل بديلاً قيّمًا يُستعمل بمفرده أو كمعالجة مساعدة في الناعور، لا سيّما للسيطرة على النزوف الجلدية المخاطية (مثلًا الرعاف، ونزيف الفم والنزف الهضمي، وغازة الطمث) وفي جراحة الاسنان وظهور الأسنان وسقوطها.

• ملاحظة: يُمكن استخدام العوامل المضادة لانحلال الفيبرين مع جرعات قياسية لركازات عامل التخثر، بما في ذلك عوامل التجاوز. لكن، يجب عدم استخدامها مع ركازات مركبات البروثرومبين بسبب ارتفاع خطر الانصمام الخثاري. (الإجماع)

التوصية 5.6.7:

• بالنسبة إلى المرضى المصابين ببيلة دموية، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا ضد استخدام العوامل المضادة لانحلال الفيبرين كون

العلاج البديل

- إلى ذلك، يزداد توليد الثرومبين في الوراثة المشتركة الهيموفيليا مع بعض أشكال أهبة التخثر (مثلاً عوز البروتين ج C).
- «فيتوزيران» Fitusiran علاج تداخل على الحمض النووي الريبي (RNA interference) يستهدف على وجه التحديد الحمض النووي الريبي المرسل لمضاد الثرومبين من أجل كبت إنتاج مضاد الثرومبين في الكبد. (77) لهذا العلاج ميزة الاعطاء تحت الجلد ومدة تأثير مطوله، ويُمكن بفضل آلية عمله استخدامه لمرضى الناعور A و B مع المثبطات أو من دونها.
- للوقاية من النزف، يُعتبر كبت مضادات الثرومبين بنسبة 75% أكثر فعالية. يُمكن معالجة النزف الاحتراقي بتعويض العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX) أو بواسطة عوامل التجاوز، لكن يجب استخدام جرعات أدنى من أجل تقليل خطر فرط الفعالية المحفزة للتخثر.
- تشكل الأجسام المضادة لمثبطات مسار العامل النسيجي (TFPI) طريقة أخرى في التجارب السريرية. يتم حالياً تطوير اجسام مضادة مختلفة لمثبطات مسار العامل النسيجي (TFPI)، والتي ترتبط جميعها بالمجال K2 أو بكلا المجالين K1 و K2 للأجسام المضادة لمثبطات مسار العامل النسيجي (TFPI)، ممّا يُنقذ العامل العاشر المفعّل (FXa) والعامل السابع المفعّل (FVIIa) من التثبيط. (78) كما يُمكن إعطاء هذه العلاجات تحت الجلد واستعادة الإرقاء لدى مرضى الناعور A و B مع مثبطات أو من دونها، لكنّ مدة مفعولها محدودة بالتخلص من الدواء المتواسط بالهدف (TMDD). يقتضي استخدام تقنية «فيتوزيران» fitusiran المراقبة عن كثب لتقليل خطر الخثار. ثمة برنامجين سريريّين جاريّين مضادّين لمثبط مسار العامل النسيجي (TFPI) بينما اظهر برنامج آخران أدلة عن مضاعفات خثارية. تم إيقاف برنامج سريري واحد وتعليق برنامج واحد بسبب هذه الآثار السلبية.
- راجع أيضاً الفصل 2: الرعاية الشاملة الهيموفيليا، والفصل 6: الوقاية في الناعور، والفصل 8: مثبطات عامل التخثر، والفصل 9: مسائل تدبير مُحددة.

المراجع

1. Di Minno G, Navarro D, Perno CF, et al. Pathogen reduction/ inactivation of products for the treatment of bleeding disorders: what are the processes and what should we say to patients? *Ann Hematol.* 2017;96(8):1253-1270.
2. Farrugia A. *Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates*, 3rd ed. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2017. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1271.pdf>. Accessed September 25, 2019.
3. World Federation of Hemophilia. *Online Registry of Clotting Factor Concentrates*. World Federation of Hemophilia website. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2020. <https://www1.wfh.org/custom/CFC/index.html>. Accessed September 25, 2019.
4. 6 factor VIII concentrates, factor VIII/von Willebrand factor concentrates, factor IX concentrates, activated prothrombin complex concentrates. *Transfus Med Hemother.* 2009;36(6):409-418.
5. Franchini M, Makris M, Santagostino E, Coppola A, Mannucci PM. Non-thrombotic-, non-inhibitor-associated adverse reactions to coagulation factor concentrates for treatment of patients with hemophilia and von Willebrand's disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia.* 2012;18(3):e164-e172.

- يختلف العلاج البديل عن علاج تعويض العامل بأنه يعتمد على استخدام عامل مرقئ بديل لتعويض عامل التخثر. يُعتبر العامل المُحاكي، ايميسيزوماب، العلاج البديل المرخّص له الأول والوحيد عند نشر هذا المقال.
- ايميسيزوماب هو جسم مضاد موزاييكي ثنائي النوعية موجّه ضدّ أنزيم العامل التاسع المفعّل (FIXa) و مولّد الأنزيم العامل العاشر (FX) الذي يُحاكي وظيفة العامل المساعد للعامل الثامن (FVIII) لدى مرضى الناعور A، مع مثبطات أو من دونها. يرتبط ايميسيزوماب بالعامل التاسع (FIX)، والعامل التاسع المفعّل (FIXa)؛ لكن الفته مع العامل التاسع المفعّل (FIXa) والعامل العاشر (FX) تُعزّز تفعيل العامل العاشر المُحفّر بالعامل التاسع المفعّل (FIXa) وتشكيل مركّبات التيناز (tenase). (74,75)
- فوائد ايميسيزوماب الاساسية هي طريقة الإعطاء تحت الجلد، والعمر النصف الطويل، والفعالية العالية في الوقاية من النزف، وانقاص تواتر فترات النزف لدى المرضى مع مثبطات العامل الثامن (FVIII) أو من دونها.
- بما أن ايميسيزوماب يختلف عن العامل الثامن (FVIII) من الناحية الكيميائية الحيوية، تبقى أسئلة عديدة مطروحة بالنسبة إلى أثره الطويل الأمد على اعتلال المفاصل والاستمناع لدى المرضى من دون مثبطات. ايميسيزوماب غير مخصص لمعالجة نوبات النزف الحاد. يجب توخّي الحذر عند معالجة نوبات النزف الاحتراقية حيث طور العديد من المرضى انصمام خثاري وريدي (Venous thromboembolism) (VTE) أو اعتلال أوغية دقيقة خثاري مع الاعطاء المتزامن لركازات مركّبات البروثرومبين المفعلة (aPCC). (76) يُرجى الاتصال بمركز معالجة الناعور والاطلاع على توجيهات تدبير المخاطر.

التوصية 5.7.1:

- بالنسبة لمرضى الناعور A مع مثبط، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بأنه يجب استخدام ايميسيزوماب للوقاية المنتظمة.
- ملاحظة: بالنسبة لمرضى الناعور A من دون مثبط، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بإمكانية استخدام ايميسيزوماب للوقاية المنتظمة. (الإجماع)

عوامل إعادة التوازن الإرقائي

- ينظّم نظام الإرقاء التوازن بين محفّزات التخثر (مثلاً عوامل التخثر) ومضادات التخثر الطبيعية (مثلاً مضاد الثرومبين، مثبّط مسار العامل النسيجي (Tissue factor pathway inhibitor) (TFPI)، والبروتين C المفعّل). تنتج الاضطرابات النزفية عن نقص في محفّزات التخثر، بينما يرتبط نقص مضادات التخثر الطبيعية بارتفاع خطر الخثار.
- عادة ماتم معالجة الناعور من خلال تعويض البروتين المحفّز للتخثر الناقص أو بواسطة عوامل التجاوز (مثلاً عند وجود مثبطات). لكنّ، يُمكن لتثبيط مضادات التخثر الطبيعية أن يستعيد الإرقاء أيضاً. هذا ما جرى ملاحظته بشكل طبيعي حيث أن الوراثة المشتركة لعوامل خطر حدوث الخثار يُمكنها أن تخفف النمط الظاهر السريري الهيموفيليا A الشديد.

26. Peters R, Harris T. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(7):493-508.
27. Baldo BA. Chimeric fusion proteins used for therapy: indications, mechanisms, and safety. *Drug Saf.* 2015;38(5):455-479.
28. Lubich C, Allacher P, de la Rosa M, et al. The mystery of antibodies against polyethylene glycol (PEG)—what do we know? *Pharm Res.* 2016;33(9):2239-2249.
29. Collins P, Chalmers E, Chowdary P, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia.* 2016;22(4):487-498.
30. Iorio A, Fischer K, Blanchette V, et al. Tailoring treatment of haemophilia B: accounting for the distribution and clearance of standard and extended half-life FIX concentrates. *Thromb Haemost.* 2017;117(6):1023-1030.
31. Cooley B, Broze GJ Jr, Mann DM, Lin FC, Pedersen LG, Stafford DW. Dysfunctional endogenous FIX impairs prophylaxis in a mouse hemophilia B model. *Blood.* 2019;133(22):2445-2451.
32. Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E. Defining extended half-life rFVIII—a critical review of the evidence. *Haemophilia.* 2018;24(3):348-358.
33. Ragni MV, Croteau SE, Morfini M, et al. Pharmacokinetics and the transition to extended half-life factor concentrates: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(7):1437-1441.
34. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-1939.
35. Negrier C, Dargaud Y, Bordet JC. Basic aspects of bypassing agents. *Haemophilia.* 2006;12(Suppl 6):48-52; discussion.
36. Giansily-Blaizot M, Schved JF. Recombinant human factor VIIa (rFVIIa) in hemophilia: mode of action and evidence to date. *Ther Adv Hematol.* 2017;8(12):345-352.
37. NovoSeven® RT (coagulation factor VIIa, recombinant) lyophilized powder for solution, for intravenous use [U.S. prescribing information]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk; Revised 01/2019.
38. Negrier C, Voisin S, Baghaei F, et al. Global post-authorization safety surveillance study: real-world data on prophylaxis and on-demand treatment using FEIBA (an activated prothrombin complex concentrate). *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016;27(5):551-556.
39. FEIBA (anti-inhibitor coagulant complex) for intravenous use, lyophilized powder for solution [U.S. prescribing information]. Lexington, MA: Baxalta US; Revised 02/2020.
40. Varadi K, Tangada S, Loeschberger M, et al. Pro- and anticoagulant factors facilitate thrombin generation and balance the haemostatic response to FEIBA® in prophylactic therapy. *Haemophilia.* 2016;22(4):615-624.
41. Kasper CK. Products for clotting factor replacement in developing countries. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31(5):507-512.
42. Chamberland ME. Surveillance for transfusion-transmitted viral infections in the United States. *Biologicals.* 1998;26(2):85-88.
43. 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;179-186.
44. Budde U, Drewke E. Von Willebrand factor multimers in virus-inactivated plasmas and FVIII concentrates. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed.* 1994;32:408-414.
45. Chin S, Williams B, Gottlieb P, et al. Virucidal short wave-length ultraviolet light treatment of plasma and factor VIII concentrate: protection of proteins by antioxidants. *Blood.* 1995;86(11):4331-4336.
46. 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-S73.
47. 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(1):48-61.
48. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood.* 1997;90(7):2515-2521.
6. 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;17(3):494-499.
7. Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J, European Group on von Willebrand Disease. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica.* 2013;98(5):667-674.
8. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet.* 2007;370(9585):439-448.
9. Sorensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: prothrombin complex concentrates—evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care.* 2011;15(1):201.
10. Klamroth R, Groner A, Simon TL. Pathogen inactivation and removal methods for plasma-derived clotting factor concentrates. *Transfusion.* 2014;54(5):1406-1417.
11. Farrugia A, Liunbruno GM, Candura F, Profili S, Cassar J. Factors affecting the quality, safety and marketing approval of clotting factor concentrates for haemophilia. *Blood Transfus.* 2018;16(6):525-534.
12. Bjorkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(11):815-832.
13. Tiede A, Cid AR, Goldmann G, et al. Body mass index best predicts recovery of recombinant factor VIII in underweight to obese patients with severe haemophilia A. *Thromb Haemost.* 2020;120(2):277-288.
14. Hemophilia of Georgia. *Protocols for the Treatment of Hemophilia and von Willebrand Disease.* Hemophilia of Georgia website. Sandy Springs, GA: Hemophilia of Georgia. <https://www.hog.org/publications/page/protocols-for-the-treatment-of-hemophilia-and-von-willebrand-disease-2>. Accessed September 25, 2019.
15. Iorio A, Blanchette V, Blatny J, Collins P, Fischer K, Neufeld E. Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2017;15(12):2461-2465.
16. 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):676-685.
17. Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, Horowitzski H, Heim M, Varon D. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol.* 1992;82(4):729-734.
18. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, et al. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31(5):538-543.
19. von Auer C, Oldenburg J, von Depka M, et al. Inhibitor development in patients with hemophilia A after continuous infusion of FVIII concentrates. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:498-505.
20. Batorova A, Holme P, Gringeri A, et al. Continuous infusion in haemophilia: current practice in Europe. *Haemophilia.* 2012;18(5):753-759.
21. Batorova A, Martinowitz U. Continuous infusion of coagulation products in hemophilia. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, eds. *Textbook of Hemophilia*, 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2014:204-212.
22. Alamelu J, Bevan D, Sorensen B, Rangarajan S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of plasma-derived vs. recombinant factor IX in patients with hemophilia B: a prospective crossover study. *J Thromb Haemost.* 2014;12(12):2044-2048.
23. Ragni MV. New and emerging agents for the treatment of hemophilia: focus on extended half-life recombinant clotting proteins. *Drugs.* 2015;75(14):1587-1600.
24. Curtis R, Baker J, Riske B, et al. Young adults with hemophilia in the U.S.: demographics, comorbidities, and health status. *Am J Hematol.* 2015;90(Suppl 2):S11-S16.
25. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood.* 2015;125(13):2038-2044.

66. 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):443-444.
67. 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):270-275.
68. 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):212-220.
69. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21(7):615-619.
70. Hvas AM, Sorensen HT, Norengaard L, Christiansen K, Ingerslev J, Sorensen B. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007;5(12):2408-2414.
71. Tran HT, Sorensen B, Rea CJ, et al. Tranexamic acid as adjunct therapy to bypassing agents in haemophilia A patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2014;20(3):369-375.
72. Holmstrom M, Tran HT, Holme PA. Combined treatment with APCC (FEIBA*) and tranexamic acid in patients with haemophilia A with inhibitors and in patients with acquired haemophilia A—a two-centre experience. *Haemophilia*. 2012;18(4):544-549.
73. Luu H, Ewenstein B. FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 2):10-16.
74. Franchini M, Marano G, Pati I, et al. Emicizumab for the treatment of haemophilia A: a narrative review. *Blood Transfus*. 2019;17(3):223-228.
75. HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh) injection for subcutaneous use [U.S. prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech; Revised 10/2018.
76. European Medicines Agency. European public assessment report: summary of risk management plan for Hemlibra (emicizumab). Updated April 12, 2019. http://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hemlibra-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf. Accessed February 13, 2020.
77. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med*. 2017;377(9):819-828.
78. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, et al. A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab in people with hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2018;16(11):2184-2195.
49. 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(5):504-509.
50. van Velzen AS, Eckhardt CL, Peters M, et al. Intensity of factor VIII treatment and the development of inhibitors in non-severe hemophilia A patients: results of the INSIGHT case-control study. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1422-1429.
51. Loomans JI, Kruip M, Carcao M, et al. Desmopressin in moderate hemophilia A patients: a treatment worth considering. *Haematologica*. 2018;103(3):550-557.
52. Leissing 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 hemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of hemophilia A. *Haemophilia*. 2001;7(3):258-266.
53. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood*. 2005;105(8):3382.
54. 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.
55. Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(Suppl 1):15-20.
56. Mannucci PM, Bettega 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.
57. Khair K, Baker K, Mathias M, Burgess C, Liesner R. Intranasal desmopressin (Octim): a safe and efficacious treatment option for children with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2007;13(5):548-551.
58. Rose EH, Aledort LM. Nasal spray desmopressin (DDAVP) for mild hemophilia A and von Willebrand disease. *Ann Intern Med*. 1991;114(7):563-568.
59. Ozgonenel B, Rajpurkar M, Lusher JM. How do you treat bleeding disorders with desmopressin? *Postgrad Med J*. 2007;83(977):159-163.
60. Sica DA, Gehr TW. Desmopressin: safety considerations in patients with chronic renal disease. *Drug Saf*. 2006;29(7):553-556.
61. Das P, Carcao M, Hitzler J. DDAVP-induced hyponatremia in young children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(6):330-332.
62. Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol*. 1989;31(3):199-202.
63. Stoof SC, Cnossen MH, de Maat MP, Leebeek FW, Kruip MJ. Side effects of desmopressin in patients with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016;22(1):39-45.
64. Leissing C, Carcao M, Gill JC, Journeycake J, Singleton T, Valentino L. Desmopressin (DDAVP) in the management of patients with congenital bleeding disorders. *Haemophilia*. 2014;20(2):158-167.
65. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med*. 1998;339(4):245-253.

المعلومات الداعمة

يُمكن العثور على المعلومات الداعمة الإضافية على الشبكة الإلكترونية في قسم المعلومات الداعمة.

الفصل 6: العلاج الوقائي في الهيموفيليا

مانويل كاركاو (1) - ه. ماريكي فان دن برغ (2) - إيمنا غويدر (3) - كابت خاير (4) - مانويل أ. بارسلانغ (5) - ليزا باغليه (6) - فرانسيسكو دي باولا كاريتا (7) - رولف ك. ر. ليونغ (8) - مارغريت ف. راغني (9) - إيلينا سانتاغوستينو (10) - غلان ف. بيرس (11) - أوك سريفاستافا (12)

- (1) قسم طب الأطفال، جامعة تورونتو، قسم أمراض الدم/أمراض الأورام، مستشفى الأطفال المرضى، تورونتو، أونتاريو، كندا
- (2) مؤسسة الأبحاث في الهيموفيليا PedNet، بارن، هولندا
- (3) كلية الطب، جامعة تونس المنار، مركز الهيموفيليا، مستشفى عزيزة عثمانة، تونس العاصمة، تونس
- (4) مركز النتائج والأبحاث الاختبارية في وحدة الأبحاث حول الصحة، والأمراض، والإعاقة لدى الطفل (ORCHID)، ومستشفى Great Ormond Street للأطفال، لندن، المملكة المتحدة
- (5) بيميل، هولندا
- (6) لندن، المملكة المتحدة
- (7) قسم الصيدلة والتغذية، الجامعة الفيدرالية Espirito Santo Alegre، أليغري، اسبيريتو سانتو، البرازيل
- (8) قسم العلوم السريرية - طب الأطفال، جامعة لوند، لوند، السويد
- (9) قسم أمراض الدم/الأورام، قسم الطب، المركز الطبي لجامعة بيتسبورغ، بيتسبورغ، بانسيلفانيا، الولايات المتحدة الأمريكية
- (10) مركز A. Bianchi Bonomi للخثار والهيموفيليا، IRCC Cà Granda Foundation، مستشفى Policlinico Maggiore، ميلانو، إيطاليا، وسوبي، بازل، سويسرا
- (11) الاتحاد العالمي للهيموفيليا، مونتريال، كيبك، كندا
- (12) قسم أمراض الدم، كلية طب كريستيان، فيلور، الهند

يتطرق هذا الفصل إلى العلاج الوقائي لأمراض الهيموفيليا في غياب مثبطات العامل الثامن (FVIII) أو العامل التاسع (FIX). بالنسبة إلى العلاج الوقائي للمرضى مع مثبطات، راجع الفصل 8: مثبطات عامل التخثر.

البيانات كافة المُحدّدة على أنها توصيات موضع إجماع، يُشار إليه بـ(الإجماع).

6.1 | المقدمة

- وبالتالي، يوصى دائماً بتفضيل العلاج الوقائي على العلاج العرضي. في البلدان حيث الرعاية الصحية مقيّدة وبالنسبة للمرضى ذوي النفاذ المحدود إلى تركيزات عامل التخثر (CFCs)، يُمكن استخدام نظام علاج وقائي أقل حدة (راجع 6.9 علم اقتصاد الصحة للعلاج الوقائي). لا يزال الحلّ المثالي للمرضى في البلدان كافةً هو ألا يعاني المرضى من أي نزيف (أي تحقيق «صفر» من النزيف).
- مع ظهور علاجات الاستبدال لغير العامل الابتكارية، التي يُمكن أن تُعطى، في غالبيتها، تحت الجلد، تتم إعادة تعريف العلاج الوقائي على أنها طريقة إعطاء عادية (عبر الوريد، أو تحت الجلد، أو غير ذلك) لعامل إرقائي/عوامل إرقائية (التخثر) من أجل تعزيز الإرقاء والوقاية من النزف بشكل فاعل بالنسبة للمرضى الهيموفيليا.(2,3)

التوصية 6.1.1:

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا A أو B ذات النمط الظاهر الشديد (تجدد الإشارة إلى أنهم قد يشملون المرضى المصابين بالهيموفيليا المعتدلة ذات نمط ظاهر شديد)، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بشدة أن يتبع هؤلاء المرضى العلاج الوقائي الكافي للوقاية من حالات النزف في الأوقات كافةً. لكن، يجب أن يكون العلاج الوقائي مكيفاً حسب حاجات كل فرد، مع أخذ بعين الاعتبار النمط الظاهر لنزف المريض، وحالة المفاصل، وحركيات الدواء الفردية، والتقييم الذاتي للمريض، وتفضيله.
- الملاحظة: يعني العلاج الوقائي المكيف وفق الحاجات الفردية أنه في حال استمر المرضى في اختبار النزف، يجب زيادة نظام العلاج الوقائي (من حيث الجرعة أو الوتيرة أو الاثنين معاً) من أجل الوقاية من النزف.
- يقتضي العلاج الوقائي في الهيموفيليا بإعطاء منتظم للمنتجات العلاجية التي تهدف إلى المحافظة على الإرقاء (التخثر) من أجل الوقاية من النزف، لا سيّما نزف المفاصل، ممّا قد يؤدي إلى الإعاقة واعتلال المفاصل. من شأن العلاج الوقائي أن يُمكن المُصابين بالهيموفيليا من العيش حياةً صحيةً وناشطة، بما في ذلك المشاركة في غالبية الأنشطة الاجتماعية والبدنية (في المنزل، وفي المدرسة، وفي العمل، وفي المجتمع)، أسوأً بغير المصابين بالهيموفيليا.
- يُشار إلى العلاج الوقائي بواسطة تركيزات عامل التخثر (CFCs) على أنه علاج استبدال عادي، يتعارض مع علاج الاستبدال العرضي (الذي يُعرّف أيضًا بالعلاج عند الطلب)، الذي يُحدّد على أنه عدم إعطاء تركيزات عامل التخثر (CFCs) إلا عند التعرّض لنزف.(1) لا يُعدّل العلاج العرضي، بغض النظر عن الجرعات المستخدمة، وإن كان ضروريًا للحدّ من الألم والأثر المُرهق لحالات النزف الفردية، أعراض النزف بشكل كبير. وبالتالي، لا يُعدّل التاريخ الطبيعي للهيموفيليا الذي يُسبّب أضرارًا في الجهاز العضلي والهيكلية ويُسبّب مضاعفات أخرى بسبب النزف.

- التاسع (FIX) ضمن المجال غير الهيموفيلي (أكثر من 40 ود/دل (40%)) لفترة زمنية طويلة ومستويات ضمن نطاق الهيموفيليا الخفيفة (5-40 ود/دل (5-40%)) قُبيل التسريب التالي. (9)
- تتغير طريقة العلاج اليوم مع تطوّر أنواع علاجات جديدة، بعدما شكّل العلاج الوقائي بواسطة تركيزات عامل التخثر الأساس لعلاج الهيموفيليا لعقود عدّة.

علاج استبدال غير العامل

- يختلف علاج استبدال غير العامل عن علاج استبدال عامل التخثر بما أنه يؤمّن الإبقاء من خلال آلية تختلف عن استبدال العامل الثامن (FVIII)/ التاسع (FIX). (10) أولاً وعند إصدار هذا المقال، كان إيميسيزوماب علاج استبدال غير العامل للهيموفيليا A الوحيد المرخص له. يُحاكي إيميسيزوماب نشاط العامل المشترك للعامل الثامن (FVIII). يُعطى تحت الجلد مرة في الأسبوع، وفي بعض الحالات، يُمكن أن يُعطى بوتيرة غير شائعة، على أساس مرة كل أسبوعين أو كل 4 أسابيع. (11) (راجع 6.5 العلاج الوقائي مع علاج استبدال غير العامل).

المفاهيم والتعريفات الأساسية في العلاج الوقائي بواسطة تركيزات عامل التخثر

- تمّ تصنيف العلاج الوقائي بحسب تاريخ بدئه وبحسب حدته. تنطبق هذه التعريفات على الهيموفيليا A والهيموفيليا B على حدّ سواء (راجع الجدول 1-6 و 2-6).

بدء العلاج الوقائي: التوقيت والمقاربة

- يُعتبر عمر المريض عند بدء العلاج الوقائي مؤشراً قوياً للمحصلات السريرية الطويلة الأمد.
- أظهر مرضى الهيموفيليا الذين بدأوا علاجاً وقائياً مبكراً (مثلاً، العلاج الوقائي الابتدائي أو الثانوي) أفضل النتائج على الأمد الطويل. (12) (راجع الجدول 1-6 تعريفات العلاج الوقائي). إلى ذلك، من شأن إطلاق العلاج الوقائي في وقت مبكر أن يحدّ من خطر وحدوث النزف داخل الجمجمة، هو ذات النسبة الأعلى لدى الأطفال الصغار جداً. (13)
- أظهرت دراسات الأتراب الطويلة الأمد أن عددًا صغيراً من حالات نزف المفاصل التي تحدث في بداية الحياة قبل المباشرة بالعلاج الوقائي (لدى بعض المرضى) قد تؤدي إلى اعتلال مفصلي هيموفيلي في نهاية الأمر. (14-16)
- وبالتالي، يجب اعتبار العلاج الوقائي المنتظم الذي يبدأ في سن صغيرة ويُعطى بجرعات ملائمة القاعدة القياسية لمعالجة الهيموفيليا بانتظار أن يتوفّر علاج بديل طويل الأمد، على غرار العلاج الوراثي.
- ثمة مقاربات مختلفة بالنسبة إلى كيفية إطلاق العلاج الوقائي التقليدي مع علاج استبدال العامل الرابع (FIV). تختلف الطريقتان الأساسيتان (العلاج الوقائي المرتفع الجرعة والعلاج الوقائي المتنامي ذو الجرعة المنخفض) بشكل أساسي بحسب وتيرة إعطاء تركيزات عامل التخثر، وبوتيرة أقل بحسب الجرعات المستخدمة. (17)
- سمح العلاج الوقائي المتنامي، الذي يبدأ بعلاج وقائي أقل حدّة (مثلاً عمليّات تسريب مرة في الأسبوع)، تليه زيادة في الوتيرة، للأطفال الصغار

- الملاحظة: في البلدان حيث الرعاية الصحية مقيّدة إلى حدّ بعيد، لا يزال الاتحاد العالمي للهيموفيليا يوصي بتفضيل العلاج الوقائي على العلاج العرضي، إنّما يُقرّ باحتمال استخدام علاج وقائي أقل حدّة. (الإجماع)
- راجع 6.9 علم اقتصاد الصحة للعلاج الوقائي و6.10 العلاج الوقائي المتدني الجرعة للمرضى ذوي الوصول المحدود إلى تركيزات عامل التخثر (CFCs).

علاج استبدال العامل ذي نصف العمر القياسي

- تمّ تحديد العلاج الوقائي بشكل تقليدي على أنه التسريب العادي عبر الوريد لعامل التخثر الثامن (FVIII) المفقود لدى مرضى الهيموفيليا A والعامل التاسع (FIX) لدى مرضى الهيموفيليا B، الذي يُعطى من أجل زيادة مستوى العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX) بهدف الوقاية من النزف. (1) ركّز التعريف التقليدي هذا للعلاج الوقائي على الوقاية من نزف المفاصل والحفاظ على صحة الجهاز العضلي والعظمي.
- يقضي هدف العلاج الوقائي بتحويل شخص مصاب بهيموفيليا شديدة (مستوى خط الأساس للعامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX) دون 1 ود/دل (1%)) (بحيث تكون نسبة العامل 8 او 9 في الجسم اقل من 1 % في المئة) إلى نمط نزف ظاهر نموذجي للهيموفيليا المعتدلة أو الخفيفة من خلال الإبقاء على مستويات العامل فوق 1 ود/دل (1%) (العلاج الوقائي من أهدافه رفع مستوى العامل في الجسم فوق 1%) في الأوقات كافة. (4)
- اعتمد ذلك على ملاحظة أن مرضى الهيموفيليا المعتدلة نادراً ما يتعرضون الى النزف التلقائي ويتمتعون بحماية أفضل بكثير لوظيفة مفاصلهم.
- لكن، ثمة اعتراف متزايد وتوفّر لأدلة أن مستويات العامل المنخفضة (3-1 ود/دل - 1-3%) غير كافية من أجل الوقاية بالكامل من النزف لدى مرضى الهيموفيليا كافة وتسمح بحالات نزف سريرية ودون السريرية عابرة، ممّا يؤدي إلى تقدّم تدريجي لمرض المفاصل في خلال فترة حياة. (5)
- بشكل عام، كلّما كانت مستويات العامل أعلى في الأوقات كافة، قلّ النزف. لكل زيادة بنسبة 1% في مستويات العامل الأساسية (لدى مرضى الهيموفيليا غير المتبعين علاجاً وقائياً)، ثمة تراجع في وتيرة النزف، وعندما تكون مستويات تخثر العامل الثامن (FVIII:C) الأساسية تتجاوز 15 ود/دل (15%)، يكون النزف التلقائي غير شائع. (6-8) ينطبق الأمر نفسه على مستويات تخثر العامل التاسع (FIX:C)، وإن كان ذلك موضع دراسات أقل. وفي موازاة ذلك، أثبت أنه كلّما انقضى وقت أطول ومستويات العامل الثامن (FVIII) دون 1 ود/دل (1%)، ارتفعت نسبة التعرّض لحالات النزف الاخرافي في خلال العلاج الوقائي. (6)

علاج استبدال العامل ذي نصف العمر الممدّد (Extended half- life)

- يندرج استخدام تركيزات عامل التخثر ذي نصف العمر الممدّد ضمن تعريف العلاج الوقائي التقليدي بالعامل، إنّما يسمح بعلاج وقائي أكثر طموحاً بدل مجرد تحويل فرد من نمط ظاهر شديد إلى نمط ظاهر معتدل.
- إنّها الحال بشكل خاص مع بعض منتجات العامل التاسع (FIX) ذي نصف العمر الممدّد التي تسمح للأفراد بأن يكون لديهم مستويات العامل

الجدول 6-1 العلاج الوقائي بالعامل التقليدي للهيموفيليا A و B المحدد وفق تاريخ إطلاق العلاج الوقائي (1)

العلاج الوقائي الأولي	• بدأ العلاج الوقائي المستمر والمنتظم في غياب مرض المفاصل المؤقت، على أساس الاختبار الجسدي و/أو دراسات التصوير الطبي، وقبل نزف المفاصل الثانوي المُثبت بأدلة سريرية وفي سن الثالثة.
العلاج الوقائي الثانوي	• بدأ العلاج الوقائي المستمر والمنتظم بعد حالي نزف مفاصل أو أكثر، إما قبل بدء مرض المفاصل؛ يكون ذلك عادةً في سن الثالثة أو أكثر.
العلاج الوقائي الثلاثي	• بدأ العلاج الوقائي المستمر والمنتظم بعد بدء مرض المفاصل المؤقت. يُطبَّق العلاج الوقائي الثلاثي بشكل عام على العلاج الوقائي الذي بدأ في سن البلوغ.

الجدول 6-2 العلاج الوقائي بالعامل التقليدي مع عامل تخثر ذي نصف العمر القياسي المُحدّد وفق حدّته

حدة العلاج الوقائي	الهيموفيليا A	الهيموفيليا B
-العلاج الوقائي المرتفع الجرعة(4)	40-25 (ود) وحدة عالمية لكل كيلوغرام من وزن المريض (من العامل الثامن(FVIII)/كلغ كل يومين (أكثر من 4000 ود/كلغ سنويًا)	40-60 (ود) وحده عالميه لكل كيلو غرام من وزن المريض) من العامل التاسع (FIX)/كلغ مرتين أسبوعيًا (أكثر من 4000 ود/كلغ سنويًا)
-العلاج الوقائي المتوسط الجرعة	25-15 (ود) من العامل الثامن (FVIII)/كلغ 3 أيام أسبوعيًا (4000-1500 ود/كلغ سنويًا)	20-40 (ود) من العامل التاسع (FIX)/كلغ مرتين أسبوعيًا (2000-4000 ود/كلغ سنويًا)
- العلاج الوقائي المنخفض الجرعة (مع زيادة حدة الجرعة، حسب الاقتضاء)(أ)	15-10 (ود) من العامل الثامن (FVIII)/كلغ 3-2 أيام أسبوعيًا (1500-1000 ود/كلغ سنويًا)	10-15 (ود) من العامل التاسع (FIX)/كلغ 3-2 أيام أسبوعيًا (1500-1000 ود/كلغ سنويًا)

(أ) يجب عدم أخذه سوى كنقطة إنطلاق لعلاج استبدال يتم تكييفه، قدر الإمكان، للوقاية من النزف.

- مع تركيبات عامل التخثر ذي نصف العمر الممدّد، قد تكون عمليّات التسريب الأقل شيوعاً (مثلاً مرة في الأسبوع) كافية لأفراد عديدين، لا سيما هؤلاء المصابين بالهيموفيليا الشديدة B الذين يتلقون تركيبات العامل التاسع ذي نصف العمر الممدّد. بما أن تركيبات عامل التخثر ذي نصف العمر الممدّد يجب أن تبقى تُعطى عبر الوريد، يبقى من الصعب إعطاؤها إلى الأطفال الصغار جداً الذين لديهم وصول وريدي مُحيطي سيء. (17)
- لم تتم دراسة توقيت إطلاق العلاج الوقائي بواسطة عوامل استبدال غير العامل بشكل جيد. بما أن إيميسيزوماب يُعطى تحت الجلد، يتمّ الحدّ من تحديات النفاذ الوريدي. يُمكن البدء بذلك في وقت شبيه لبدء العلاج الوقائي بواسطة تركيبات عامل التخثر أو لربّما في وقت أبكر، وإن كانت البيانات لا تزال محدودة جداً. (23) ثمة ضرورة لإجراء مزيد من الأبحاث حول إطلاق استخدام إيميسيزوماب لدى الأطفال الحديثي الولادة. (24)
- راجع الجدولين 1-6 و 2-6 أعلاه والفصل 3: التشخيص المخبري والمراقبة - اختبار المثبط.
- **التوصية 6.1.2:**
- بالنسبة إلى المرضى الأطفال المصابين بالهيموفيليا الشديدة A أو B، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بإطلاق مبكر للعلاج الوقائي بواسطة تركيبات عامل التخثر (العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX) ذي نصف العمر القياسي أو الممدّد) أو أي عامل/عوامل إرقاء أخرى قبل ظهور مرض المفاصل وبشكل مثالي، قبل السن الثالثة، من أجل مقارنة متدنية الوتيرة، تليها زيادة في الوتيرة.
- وأسرههم بالتكيف بشكل تدريجي مع أعباء العلاج الوقائي (مثلاً الحقن الوريدي الطرفي). (18-19) يجب مراقبة الأطفال الصغار الذين بدأوا علاجاً وقائياً متتامياً بجرعة متدنية عن كتب، ويجب إيلاء أهمية كبيرة للعلاج الوقائي المتنامي بشكل سريع (سواءً المرضى كافةً أو بحسب أعراض النزف) من أجل الوقاية من النزف والاعتلال الناتج عنه.
- من شأن البدء بعلاج وقائي أقل حدةً وزيادته تدريجياً لاحقاً أن يحسّن قبول الأسرة للبدء بالعلاج الوقائي في وقت مبكر، كما من شأنه أن يحسّن امتثال المرضى للعلاج الوقائي. يبدو أيضاً أن هذه المقاربة تقلص من الحاجة إلى تركيب أجهزة الوصول الوريدي المركزية (CVADs). لكن المرضى الذين يتبعون علاجاً وقائياً أقل حدةً معرّضون بشكل أكبر لخطر النزف حتى زيادة العلاج الوقائي. (20،21)
- بالنسبة إلى المرضى الهيموفيليا A، قد يكون للبدء بجرعات صغيرة من علاج تركيبات العامل الثامن (FVIII) منفعة إضافية (غير مثبتة) لتخفيض تطوّر المثبط، بما أن الجرعات الإضافية والشائعة للعامل الثامن (FVIII) في الماضي كانت مرتبطة بزيادة في معدّل تطوّر المثبط. (22)
- لكن، عمرضى الهيموفيليا الشديدة/المعتدلة الذين تعرّضوا لحالة نزف مهددة للحياة في فترة الطفولة الأولى ألا يتبعوا علاجاً وقائياً متزايداً، إنما يجب اعتمادهم مباشرةً علاجاً وقائياً مرتفع الجرعة.
- لا تختلف طريقة بدء العلاج الوقائي وتوقيت بدئه سواءً بواسطة تركيبات عامل التخثر ذي نصف العمر القياسي أو ذي نصف العمر الممدّد (Extended half- life) بشكل كبير. ففي الحالتين، يجب البدء بالعلاج الوقائي في وقت مبكر من خلال البدء بمقاربة مرتفعة الجرعة/الوتيرة أو بمقاربة متدنية الوتيرة، تليها زيادة في الوتيرة.

العلاج الوقائي بواسطة علاجات استبدال غير العامل

- أُثبت أن العلاج الوقائي بواسطة إيميسيزوماب في عدد من التجارب السريرية مرتبط بمعدلات نزف متدنية جداً (معدل نزف سنوي (ABR) قدره 1.5) ومعدلات نزف سنوية (ABR) دون ما كان المرضى ليبلغوا عنها وهم يتابعون علاجاً وقائياً بواسطة تركيبات عامل التخثر. (2) لا بد من أبحاث إضافية بشأن النتائج الطويلة الأمد مع إيميسيزوماب. تُعتبر البيانات حول استخدام العلاجات غير العامل الأخرى للعلاج الوقائي في الوقت الحاضر محدودة بشكل أكبر بكثير.

التوصية 6.2.1:

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا A أو B ذات النمط الظاهر الشديد، لا سيما الأطفال، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالعلاج الوقائي المنتظم الطويل الأمد كقاعدة قياسية للعلاج للوقاية من نزف المفاصل الهيموفيلي وحالات نزف تلقائي واختراقي أخرى، والمحافظة على صحة الجهاز العضلي والعظمي وتعزيز مستوى المعيشة. عندما لا يكون العلاج الوقائي ممكناً، يُعتبر العلاج العرضي علاجاً أساسياً لحالات النزف الحاد، إنَّما لن يمنع تلف المفاصل على الأمد الطويل.
- الملاحظة: على الأمد الطويل، يحد العلاج الوقائي المبكر والمنتظم للأطفال نزف المفاصل الهيموفيلي وحالات نزف هيموفيلية أخرى، ويؤمن صحة أفضل ويحسن وضع المفاصل، ويحد من عدد الزيارات إلى المستشفى وحالات الاستشفاء، وقد يحول دون الحاجة إلى تدخلات في الجهاز العظمي، بما في ذلك عمليات جراحية، في المستقبل. (الإجماع)

6.3 | العلاج الوقائي بالعامل ذي نصف العمر القياسي

- لتركيزات عامل التخثر ذي نصف العمر القياسي كافة (مثلاً المؤتلفة أو المشتقة من البلازما) مواصفات شبيهة بشكل أساسي من حيث حركيات الدواء. يؤدي نصف العمر القصير لتركيزات عامل التخثر ذي نصف العمر القياسي إلى الحاجة إلى جمع الدم من الوريد بوتيرة مرتفعة للعلاج الوقائي (3-4 مرات في الأسبوع للعامل الثامن (FVIII) و2-3 مرات في الأسبوع للعامل التاسع (FIX))؛ ممَّا يؤدي غالباً إلى الحاجة إلى أجهزة وصل وريدي مركزي (CVADs) لدى الأطفال الصغار وإلى امتثال متدنٍ لدى البالغين/الأطفال الأكبر. (28)
- مع تركيبات عامل التخثر ذي نصف العمر القياسي، من الصعب تحقيق مستوى عامل منخفض أعلى بكثير من 1 و/د (1%)؛ تحقيقاً لذلك، لا بد من عمليات تسريب بوتيرة مرتفعة جداً (يوميًا إذا أمكن) يُستبعد أن يكون عدد كبير من المرضى مستعدين أو قادرين على إجرائها.
- تُحدّد مستويات العامل الفردية لمرضى الهيموفيليا الذين يتابعون علاجاً وقائياً على أساس ما يلي:
 - نظام العلاج الوقائي (الجرعة والوتيرة) الذي يتبعه الأفراد؛
 - تفاعل الأفراد مع العامل على أساس حركيات الدواء (استرداد العامل ونصف العمر/التطهير)؛
 - مواصفات حركيات الدواء لمنتج تركيبات عامل التخثر المستخدم. (راجع الجدول 3-6).

الوقاية من النزف التلقائي والنزف الاختراقي، بما في ذلك نزف المفاصل الهيموفيلي، ممَّا قد يؤدي إلى اعتلال المفاصل. (الإجماع)

التوصية 6.1.3:

- بالنسبة إلى المراهقين والبالغين المصابين بالهيموفيليا والذين لديهم أعراض مثبتة عن ضرر المفاصل ولم يُباشروا بعد بالعلاج الوقائي، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا ببدء العلاج الوقائي الثلاثي من أجل الحد من عدد حالات نزف المفاصل الهيموفيلي، والنزف التلقائي والنزف الاختراقي، وإبطاء تقدّم اعتلال المفاصل الهيموفيلي. (الإجماع)

حدّة العلاج الوقائي

- صحيح أن حدّة العلاج الوقائي عادةً يُشار إليها على أنها مرتفعة، ومتوسطة، ومنخفضة الجرعة، لكن تعتمد الحدّة على الجرعة والوتيرة ممَّا وتُشير الجرعة المرتفعة عادةً إلى توليفة الوتيرة المرتفعة والجرعة المرتفعة، بينما تُشير الجرعة المنخفضة عادةً إلى توليفة الجرعة المنخفضة والوتيرة المنخفضة، وإن لم تكن الحال كذلك دائماً.
- راجع 6.6 نظم العلاج الوقائي بالعامل الثابتة/غير المكيفة أدناه و6.7. نظم العلاج الوقائي بالعامل المكيفة أدناه.

6.2 | منافع العلاج الوقائي

العلاج الوقائي بواسطة تركيبات عامل التخثر

- تأتي الأشكال كافة للعلاج الوقائي (الجرعة المرتفعة/المتوسطة/المنخفضة لتركيزات عامل التخثر أو العلاج الوقائي مع عوامل استبدال غير العامل، مثل إيميسيزوماب) بمنافع عالية مقارنة مع العلاج العرضي. ارتبط العلاج التقليدي المرتفع والمتوسط الجرعة، الذي أُطلق في بداية حياة المريض، بتخفيض معدلات نزف المفاصل بأكثر من 90%، ومعدلات نزف المفاصل السنوية (AJBRs) دون 3 سنوياً، وتراجع ملحوظ لتدهور المفاصل ومرض المفاصل الانحلالي. (12،25)
- كما يؤمن العلاج الوقائي الحماية من أشكال أخرى من النزف في الهيموفيليا، بما في ذلك الوقاية من أو الحد من خطر التعرّض لنزف داخل الجمجمة بشكل ملحوظ. (13)
- تشمل المنافع على مدة أطول تخفيض الألم المزمن في الجهاز العضلي والعظمي، والإعاقة وحدود الأداء الوظيفي، والحاجة إلى جراحة عظام، ودخول المستشفى، وزيارات لغرفة الطوارئ، وتقليل فترة الاستشفاء؛ يؤدي كل ذلك إلى مشاركة أكبر (مثلاً حضور منتظم) في الأنشطة المهنية، والترفيهية، والتربوية، مع تحسين جودة الحياة. (26)
- نظراً إلى هذه المنافع، اعتمد كل من منظمة الصحة العالمية، والاتحاد العالمي للهيموفيليا، ومنظمات هيموفيليا وطنية ودولية عديدة العلاج الوقائي المبكر كقاعدة قياسية للأطفال المصابين بالهيموفيليا ذات النمط الظاهر الشديد (27) وتوصي بمواصلة العلاج الوقائي مدى الحياة. بالإضافة إلى ذلك، على البالغين المصابين بالهيموفيليا ذات النمط الظاهر الشديد (في حال لم يكونوا يتبعون علاجاً وقائياً أصلاً) بدء العلاج الوقائي أيضاً. (22)

التوصية 6.3.1:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا A أو B ذات النمط الظاهر الشديد، يوصى باعتماد علاج وقائي مع تركيزات عامل التخثر (ذي نصف عمر قياسي أو ممدّد) عند جرعة ومع تباعد الجرعات (على أساس مواصفات حركيات الدواء لتركيبة عامل التخثر (Clotting factor concentrate))، ممّا يسمح لهم في الأوقات كافّة الحصول على عامل جارٍ بما يكفي من أجل الوقاية من اعتلال المفاصل الهيموفيلي والنزف الاخترافي والتلقائي، على أساس أنماط حياة وحاجات الأفراد وحماية وظيفة الجهاز العضلي والعظمي.
- الملاحظة: في الماضي، كان مستوى عامل منخفض قدره I و/د (1%) هدياً ملائماً. اليوم، مع مستوى منخفض قدره 1%، يبقى المرضى معرّضين للنزيف ويفضّل غالبية الأطباء السريريين استهداف مستويات منخفضة أعلى (تجاوز 3-5% أو أعلى). تشير الدراسات الأخيرة إلى أن المستويات المنخفضة إلى هذا الحدّ تُسبب حالات نزف أقل. لكن قد تستلزم مستويات منخفضة أعلى جرعات أكبر أو عمليات تسريب بوتيرة أكبر لتركيبة عامل التخثر. لذا، يجب تكييف ذلك وفق الحاجات الشخصية على أساس أنشطة الفرد، وأسلوب حياته، وطريقة تفاعله مع العامل على أساس حركيات الدواء. (الإجماع)

توقيت جرعة مركّبات عامل التخثر ذي نصف العمر القياسي

- يُعتبّر توقيت جرعة العلاج الوقائي مهمّاً، لا سيّما بالنسبة إلى تركيزات عامل التخثر التقليدية مع نصف عمر أقصر (مثلاً العامل الثامن (FVIII)) / العامل التاسع (FIX) ذو نصف العمر القياسي). بسبب نصف العمر القصير لتركيبة عامل التخثر ذي نصف العمر القياسي، يولّد العلاج الوقائي التقليدي منحنى جيبياً لمستويات العامل المنخفضة والمرتفعة، التي تُشير إلى الأوقات حيث يُمكن للمرضى أن يكونوا أكثر نشاطاً بكل أمان وإلى الأوقات حيث لا يكونون كذلك.
- بما أنّه يُحتَمَل أن يكون المرضى أكثر نشاطاً في خلال النهار، من المنطق بالنسبة إلى غالبيتهم تسريب تركيزات عامل التخثر ذي نصف العمر القياسي في الصباح، بدل في المساء.

التوصية 6.3.2:

- بالنسبة إلى المرضى الذين امتثلوا لنظام علاج وقائي موصوف لهم، إنّما لا يزالون يتعرّضون لحالات نزف اختراقي، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بزيادة العلاج الوقائي مع قياس المستويات المنخفضة وعند الضرورة، إجراء التدخلات في الجهاز العظمي.
- الملاحظة: على كل مريض لا يستجيب لعلاج استبدال العامل الملائم بعد الاستجابة له في الماضي الخضوع لاختبار تطوّر المثبط قبل زيادة العلاج. (الإجماع)

6.4 العلاج الوقائي لعامل ذي نصف العمر الممدّد (Extended half- life)

- أدت حدود العلاج الوقائي مع تركيزات عامل التخثر ذي نصف العمر القياسي إلى التطوّر الأخير لتركيبة عامل التخثر ذي نصف العمر الممدّد واعتمادها واستخدامها المتنامي.

التطهير/نصف العمر

- تُظهر تركيزات العامل الثامن (FVIII) ذي نصف العمر الممدّد الحالية تحسّناً متواضعاً (1.4 إلى 1.6 أضعاف) في نصف العمر/التطهير مقارنةً مع تركيزات العامل الثامن (FVIII) ذي نصف العمر القياسي، من دون فوارق ملحوظة في مواصفات حركيات الدواء بين العوامل الثامنة ذات نصف العمر الممدّد هذه. (تجدد الإشارة إلى وجود عامل ثامن (FVIII) ذي نصف عمر ممدّد واحد بعد في التجارب السريرية (BIVV001) تُظهر تمديد نصف العمر من 3 إلى 4 أضعاف). في المقابل، تُظهر تركيزات العامل التاسع (FIX) ذي نصف العمر الممدّد تحسّناً ملحوظاً في نصف العمر (3 إلى 5 أضعاف أطول) مقارنةً مع العامل التاسع (FIX) ذي نصف العمر القياسي، لكن على عكس العامل الثامن (FVIII) ذي نصف العمر الممدّد، ثمة فوارق شاسعة في مواصفات حركيات الدواء بين تركيزات العامل التاسع (FIX) ذي نصف العمر الممدّد. (32-9,30)

الجرعة

- لم يتمّ تحديد بعد العناصر الذي تُحدّد العلاج الوقائي المرتفع، والمتوسط، والمتدني الجرعة مع تركيزات عامل التخثر ذي نصف العمر الممدّد وإذا ما كان يجب مراجعة هذه التعريفات، نظراً إلى إمكانية الحصول على مستويات منخفضة من العامل أعلى بواسطة تركيزات عامل التخثر ذي نصف العمر الممدّد، لا سيّما مع العامل التاسع (FIX) ذي نصف العمر الممدّد. بالنسبة إلى القسم الأكبر، للعوامل الثامنة (FVIII) ذات نصف العمر الممدّد نسب تعافي شبيهة بتلك مع العوامل الثامنة (FVIII) ذات نصف العمر القياسي وبالتالي ستكون الجرعات المستخدمة للعلاج الوقائي شبيهة. يُظهر بعض منتجات العامل التاسع (FIX) ذي نصف العمر الممدّد عدد حالات تعافي أكبر على أساس التوزيع خارج الأوعية مقارنةً مع العامل التاسع (FIX) ذي نصف العمر القياسي؛ بالنسبة إلى هذه المنتجات، قد تُستخدم جرعات أدنى للعلاج الوقائي. (9,31) ثمة فرضية تُشير إلى أن الفوارق في توزيع العامل التاسع (FIX) خارج الأوعية بين تركيزات العامل التاسع (FIX) ذي نصف العمر الممدّد وتركيبة العامل التاسع (FIX) ذي نصف العمر القياسي المختلفة كبيرة من حيث أثر الحماية التي تؤمّنها تركيزات عامل التخثر. (33,34) تبرز الحاجة إلى إجراء أبحاث إضافية في هذا الخصوص.

وتيرة الجرعات

- بشكل عام، تسمح تركيزات عامل التخثر ذي نصف العمر الممدّد لمرضى الهيموفيليا بالحدّ من عدد عمليات التسريب الضرورية من أجل تحقيق مستويات الحماية الشبيهة لمستويات الحماية مع تركيزات عامل التخثر ذي نصف العمر القياسي أو السماح لهم بزيادة مستوى عاملهم المنخفض

الجرعات من أجل الوقاية من اعتلال المفاصل الهموفيلي وحالات النزف التلقائي والاختراقي وحماية وظيفة المفاصل. (الإجماع)

6.5 العلاج الوقائي بواسطة علاج الاستبدال بغير العامل

- الملاحظة: إيميسيزوماب منتج علاج الاستبدال بغير العامل الوحيد المرخص له والمتوفر عند طباعة المقال.
- يُسبب تطوير علاجات إرقائية بغير العامل جديدة في الهموفيليا إعادة النظر في مفاهيم العلاج الإرقائي وتعريفاته. تشمل هذه العلاجات الجديدة بغير العامل إيميسيزوماب، وهو مُحاكي العامل الثامن (FVIII) الذي يُستخدم لأهداف سريرية أصلاً في حالة الهموفيليا A (10) وعلاجات أخرى لا تزال قيد الإعداد، بما في ذلك العوامل التي تُثبّت مضادات التخثر الطبيعية والداخلية المنشأ (مضادات الثرومبين، ومثبط مسار العامل النسيجي (TFPI)، والبروتين C المنشط).
- تختلف إيميسيزوماب والمنتجات غير العامل قيد التطوير عن الأنواع التقليدية للعلاج الوقائي بما أنها لا تستبدل عامل التخثر المفقود، وتُعطى تحت الجلد، وفي بعض الحالات، يُمكن أن تُعطى بشكل غير شائع مرة كل 2 أو 4 أسابيع (11) إلى ذلك، لا ترتبط هذه العوامل بمنحني الحماية المرتفع والمنخفض اللذين نراهما اليوم مع نظم العلاج الوقائي بالعامل.
- أُجريت تجارب سريرية مكثفة لإيميسيزوماب لدى مرضى الهموفيليا A مع ومن دون مثبّطات التي تشهد على السلامة والوقاية من النزف مع

وتحقيق مستويات أعلى من الحماية من النزف مع عدد شبيه من عمليّات التسريب أو من الائتئين معاً. قد تترافق التخفيضات المتواضعة في وتيرة عمليّات التسريب أو الزيادات المتواضعة في مستويات العامل المنخفضة (أو الائتئين معاً على الأرجح) مع تركيزات العامل الثامن (FVIII) ذي نصف العمر الممدّد. يسمح بعض تركيزات عامل التخثر التاسع (FIX) ذي نصف العمر الممدّد للمرضى (إنما ليس كلها) بتسريب بوتيرة أقل بكثير (مثلاً مرة كل 7-14 يوماً) ويُبقى على مستوى منخفض للعامل التاسع (FIX) يناهز أو يتجاوز 10-20% (9,31,32,35) أو التسريب أسبوعياً أو بوتيرة أكبر وتحقيق مستويات العامل التاسع المنخفضة البالغة 20%، أو 30%، أو مستويات أعلى. المشكلة الوحيدة لذلك أن الفوارق في توزيع العامل التاسع (FIX) خارج الأوعية قد تؤثر على مستوى الحماية للعامل التاسع (FIX). (36)

توقيت جرعات تركيزات عامل التخثر ذي نصف العمر الممدّد

- كلما زاد نصف عمر منتج ما، قلت أهمية توقيت عمليّات التسريب. إنَّها الحال مع بعض تركيزات العامل التاسع (FIX) ذي نصف العمر الممدّد. (37-39) (راجع الجدول 4-6)

التوصية 6.4.1:

- بالنسبة لمرضى الهموفيليا A أو B ذي النمط الظاهر الشديد اللذين يستخدمون تركيزات العامل الثامن (FVIII) أو التاسع (FIX) ذي نصف العمر الممدّد، يوصي الاتحاد العالمي للهموفيليا بالعلاج الوقائي بواسطة تركيزات عامل التخثر ذي نصف العمر الممدّد بجرعات كافية ومع تباعد

الجدول 3-6 المتغيّرات التي تؤثر على مستويات العامل (تنطبق على عوامل التخثر ذي نصف العمر القياسي أو الممدّد) لدى مرضى الهموفيليا

المتغيّرات	التأثير على مستويات العامل
الأهم	
وتيرة الجرعات(أ)	• مضاعفة وتيرة التسريب (من دون تبديل الجرعة/التسريب) تمنح تغطية إضافية 5 أنصاف عمر بشكل متوسط
التطهير/نصف العمر(ب)	• مضاعفة نصف العمر تمنح تغطية إضافية ل5 أنصاف عمر بشكل متوسط
الأقل أهمية	
الجرعة	• مضاعفة الجرعة تمنح تغطية إضافية لنصف عمر واحد
التعافي	• مضاعفة التعافي تمنح تغطية إضافية لنصف عمر واحد

الملاحظة: هذا الجدول مقتبس من كاركاو (2015). (29)

(أ)عادةً، تكون الجرعات الصغيرة لتركيزات عامل التخثر بوتيرة عالية أكثر فاعلية بكثير من الجرعات الكبيرة بوتيرة غير عالية. يُعتبر العلاج الوقائي اليومي أكثر نظم العلاج الوقائي فاعلية مع تركيزات عامل التخثر ذي نصف العمر القياسي بما أنه يسمح باستخدام جرعات صغيرة نسبية لتركيزات عامل التخثر مع الإبقاء على مستويات العامل مرتفعة. لكن، قد يكون من الصعب جدًّا الامتثال لمثل هذا النظام، لا سيّما بالنسبة إلى المرضى الأصغر سنًّا.

(ب)تشمل المتغيّرات المعروفة التي تؤثر على نصف العمر/التطهير للعامل الثامن (FVIII) مستويات عامل فون ويلبراند وفئة الدم (O مقابل O-); لا يُعرف الكثير عمّا يُساهم في الفوارق الفردية في التفاعل مع العامل التاسع (FIX) على أساس حركيات الدواء. في غالبية الأحوال، تزداد أنصاف العمر واسترداد العامل الفردي مع السن، فيكون المرضى الأكبر سنًّا يحتاجون إلى جرعة أقل في كل تسريب من أجل الإبقاء على مستويات عامل منخفضة شبيهة.

6.6 | نظم العلاج الوقائي بالعامل الثابتة/غير المكيفة

- تمّ إعداد نظم علاج وقائي عديدة بالعامل واعتمادها من قبل مجموعات مختلفة. بشكل عام، يُمكن تصنيف هذه الأنظمة على أنها أنظمة ذات جرعة ثابتة/غير مكيفة («المقاس الواحد يُناسب الجميع») أو نظم العلاج الوقائي المكيفة.

نظم العلاج الوقائي بالعامل ذي نصف العمر القياسي «الواحد»

العلاج الوقائي المرتفع والمتوسط الجرعة

- تقضي مقارنة العلاج الوقائي المرتفع الجرعة بإعطاء، عادةً، 25-40 (ود) -وحده عالمية- لكل كيلو غرام /كلغ للجرعة الواحدة كل يومين أو 3 مرّات كل أسبوع (لتركيزات العامل الثامن (FVIII) ذي نصف العمر القياسي) أو مرتين كل أسبوع (لتركيزات العامل التاسع (FIX) ذي نصف العمر القياسي) من أجل الحماية من حالات النزف التلقائي والنزف الاختراقي. يتميز العلاج الوقائي المتوسط الجرعة عن العلاج الوقائي المرتفع الجرعة، حيث أنّه يتمّ استخدام جرعات أدنى (15-25 ود -وحده عالمية- لكل كيلو غرام /كلغ)، إنّما بشكل عام، وفق وتيرة تسريب شبيهة أو شبيهة تقريبًا. (راجع الجدول 2-6 و5-6)
- ترتبط النظم المرتفعة الجرعة بحاجة أكبر إلى أجهزة الوصول الوريدي المركزي (CVADs) لدى الأطفال، ممّا من شأنه أن يُمكن الأهل ليكونوا قادرين على إدارة هيموفيليا طفلهم في المنزل، فلا يعتمدون على زيارات منتظمة إلى المستشفى بعد الآن. كما تجعل نظم العلاج هذه أقلّ ضغطًا بالنسبة إلى المرضى الصغار، ممّا قد يُحسّن درجة الامتثال. لكن، ثمة تكاليف وحالات انزعاج مرتبطة بإدخال أجهزة الوصول الوريدي المركزي وثمة وتيرة ملحوظة للمضاعفات (مثلًا، التهاب، أو جلطة، أو عطل ميكانيكي في الجهاز)، ممّا يؤدي في غالبية الحالات إلى الاستشفاء واستبدال جهاز الوصول الوريدي المركزي. (28،42) وبالتالي، يجب اعتبار أجهزة الوصول

- هذا العامل. (2،32،40) (بالنسبة إلى استخدام إيميسيزوماب لدى المرضى مع مثبّطات، راجع الفصل 8: مثبّطات عامل التخثر).
- يُسهّل إيميسيزوماب أصلًا بدء المرضى لعلاج وقائي في سن أبكر ومن دون الحاجة إلى أجهزة وصول وريدي مركزي (CVADs). قد يؤدي ذلك إلى إعادة تقييم عناصر العلاج الوقائي الأولي (راجع الجدول 6-1)، فربما يُمكن مباشرة العلاج الوقائي في وقت أبكر من المُعتاد، ممّا من شأنه أن يحدّ من خطر النزف لدى الأطفال الصغار جدًّا (في سن 6-12 شهرًا) قبل البدء الاعتيادي للعلاج الوقائي. (12،30،41) لا بدّ من إجراء المزيد من الأبحاث حول سلامة إيميسيزوماب بالنسبة إلى المرضى الصغار جدًّا. (24)
- من شأن المنتجات غير العامل أن تسمح بعلاج وقائي أسهل قد يُحسّن الامتثال وقد يؤدي إلى رفع مستوى العلاج الوقائي في صفوف المرضى الذين لا يتابعون علاجًا وقائيًا في الوقت الحاضر (بما في ذلك المصابين بالهيموفيليا المعتدلة)، ممّا يسمح لهم بمشاركة أكبر في الأنشطة الاجتماعية والرياضية. والدليل على ذلك زيادة جرعة إيميسيزوماب واستخدامه.
- تُبدّل هذه التطوّرات كلها مفاهيم حدّة العلاج الوقائي. فلم يعد من الممكن الإشارة إلى العلاج الوقائي المرتفع الجرعة بما أن العلاج الوقائي يولّد مستويات عامل متدنية قدرها 1-3% (3)

التوصية 6.5.1:

- بالنسبة إلى المرضى الهيموفيليا A ذات النمط الظاهر الشديد من دون مثبّطات، من شأن العلاج الوقائي بإيميسيزوماب الوقاية من اعتلال المفاصل الهيموفيلي وحالات النزف التلقائي والاختراقي.
- الملاحظة: لكن، يُشير الاتحاد العالمي للهيموفيليا إلى محدودية توفّر بيانات طويلة الأمد حول محصلات المريض مع مثل هذه المقاربة ويوصي بالحصول على مثل هذه البيانات. (الإجماع)
- راجع أيضًا الفصل 5: عوامل الإرقاء والفصل 8: مثبّطات عامل التخثر.

الجدول 4-6 المنافع الموثقة لتركيزات عامل التخثر ذي نصف العمر الممدّد

منافع وتيرة التسريب الأدنى	منافع مستويات العامل المنخفضة الأعلى
<ul style="list-style-type: none"> • عدد زيارات سريرية أقل أو زيارات ممرضة للرعاية المنزلية عند بدء المرضى العلاج الوقائي، ممّا قد يؤدي إلى بدء العلاج الوقائي في وقت أبكر • حاجة أقل إلى أجهزة الوصول الوريدي المركزي، ممّا يؤدي إلى بعض مدخّرات الكلفة والحدّ من الاعتلال 	<ul style="list-style-type: none"> • علاج وقائي أقل فاعليّة – مستوى أعلى للوقاية من النزف (المثبتة سريريًا مع وجود حالات نزف ميكروية دون سريرية) مع الابقاء على الجداول الزمنية نفسها لتحديد الجرعات • احتمال وجود مستوى أعلى من المشاركة في الرياضة (ربما بما في ذلك الرياضات التي لطالما استُبعدت)، من دون أن يسبّب ذلك خطر نزيف أكبر بشكل ملحوظ
<ul style="list-style-type: none"> • جداول زمنية للتسريب أسهل (أيام الجرعات وتوقيتها): <ul style="list-style-type: none"> - عدد أقل من عمليات التسريب في الصباح - عدد أقل من عمليّات التسريب في أيام العمل/المدرسة • زيادة نسبة تناول العلاج الوقائي لدى مرضى لا يتابعون حاليًا العلاج الوقائي 	

الجدول 5-6 اليجابيات والسلبيات لنظم العلاج الوقائي الواحد بالعامل ذي نصف العمر القياسي

النظام	اليجابيات	السلبيات
الجرعة/الوتيرة المرتفعة	<ul style="list-style-type: none"> الحرص على أن يكون لمرضى الهيموفيليا، بشكل عام وفي الأوقات كافة، مستويات العامل الثامن (FVIII)/التاسع (FIX) القابلة للقياس؛ أي مستويات أعلى من 1 ود/دل (1%) الحرص على حصول الأفراد كافةً على العلاج الكافي من أجل الوقاية من حالات النزف كلها بشكل عام تحقيق أدنى معدلات نزف المفاصل السنوية والنتائج الفضلى الطويلة الأمد بالنسبة إلى المفاصل ضمان المنافع إلى أفراد ناشطين جدًا 	<ul style="list-style-type: none"> قد يكون مرتبطاً بمسائل الامتثال والملاءمة بسبب زيادة الطلب على التسريب بالنسبة إلى المرضى مرتبط بأعلى استخدام للعامل وبالتالي بأعلى كلفة يولد حاجة مرتفعة للأجهزة وصول وريدي مركزي (CVADs) ناسور شرياني وريدي (Arteriovenous fistula) (AVFs) العلاج المفرط لبعض الأفراد المصابين بالهيموفيليا ذات نمط ظاهر معتدل قد تؤثر سلباً على الامتثال ليس مثاليًا للبلدان المحدودة الموارد
الجرعة/الوتيرة المتوسطة	<ul style="list-style-type: none"> الحدّ من معدلات نزف المفاصل السنوية (AJBRs) بحوالي 90% إلى دون 1 سنويًا أقل كلفة مقارنةً مع العلاج الوقائي المرتفع الجرعة وبالتالي يكون مقبولاً من حيث الكلفة في عدد أكبر من البلدان ضمان جودة الحياة ومعدلات المشاركة في الأنشطة مقارنةً مع العلاج الوقائي المرتفع الجرعة قد يكون الأفضل للمراهقين والبالغين 	<ul style="list-style-type: none"> يؤدي إلى علاج ناقص بالنسبة إلى بعض المرضى يؤدي إلى آثار على الجهاز العظمي والعضلي طويلة الأمد أسوأ بقليل
الجرعة/الوتيرة المتدنية	<ul style="list-style-type: none"> الأقل كلفةً للنظم الثابتة وبالتالي ذو الكلفة المقبولة في عدد أكبر من البلدان. الحد من وتيرة النزف بحوالي 80% أو أكثر مقارنةً مع العلاج العرضي ويمكن أن يُحقق معدلات نزف المفاصل السنوية دون 3 سنويًا (20) 	<ul style="list-style-type: none"> له أثر طويل الأمد ومجهول على الجهاز العضلي والعظمي الذي يُحتمل أن يكون أسوأ من الآثار الناشئة عن نظم الجرعة المتوسطة/المرتفعة

الملاحظة: هذا الجدول مكيف من كاركاو (2015)، (29)

العلاج مهمًا جدًا في خلال الأشهر 3-6 الأولى بعد التعرّض لنزف داخل الجمجمة بما أن خطر التكرار هو الأعلى في خلال هذه الفترة.

- الملاحظة: بما أن تطوّر المثبّط مرتبط بالتعرّض الحاد الذي قد يحدث في حال النزف داخل الجمجمة، يحتاج هؤلاء المرضى إلى مراقبة سريرية جيدة للاستجابة للعلاج واختبار مخبري شائع للمثبّطات. (الإجماع)

التوصية 6.6.2:

- بالنسبة إلى المرضى الهيموفيليا والصعوبات في الوصول الوريدي التي قد تُعيق تسريبات تركيزات عامل التخثر المنتظمة، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بإدخال جهاز الوصول الوريدي المركزي (CVAD) من أجل تسهيل عمليات تسريب تركيز عامل التخثر (Clotting factor concentrate) للعلاج الوقائي. ثمة خيار آخر متوفّر حاليًا، وهو استخدام إيميسيزوماب بينما قد تتوفّر علاجات أخرى بلا عامل تحت الجلد في المستقبل. (الإجماع)

العلاج الوقائي المتدني الجرعة

- يعني العلاج الوقائي المتدني الجرعة إعطاء علاج استبدال العامل سواءً لفترات أكثر تباعدًا (بشكل عام العلاج الوقائي مرة أسبوعيًا أو مرتين في الأسبوع) أو باستخدام جرعات أدنى أو الاثنتين معًا.

الوريدي المركزي (CVADs) على أنها أجهزة مساعدة مؤقتة يتم الاحتفاظ بها لأقل وقت ممكن من أجل الانتقال إلى استخدام الأوعية المحيطية.

- ونتيجةً لتقدير أكبر لمضاعفات أجهزة الوصول الوريدي المركزي، جرى العدول عن بدء العلاج الوقائي المرتفع الجرعة فوراً لدى الأطفال الصغار، إذ يزداد عدد الأطفال الصغار المصابين بالهيموفيليا ذات النمط الظاهر الشديد الذين بدأوا نظم العلاج الوقائي المتزايد على أساس جرعة أسبوعيًا، ورفعوا بشكل تدريجي وتيرة التسريبات، بغض النظر عن النمط الظاهر للنزف. (22)
- لدى المرضى الذين اختبروا نزفًا مهددًا للحياة، يجب أن تكون جرعات تركيزات عامل التخثر أو العلاج غير العامل المستخدمة للعلاج الوقائي ملائمة للوقاية من مزيد من النزف؛ لكن، يجب تحديد الجرعات المثالية من أجل تحقيق هذه الغاية.

التوصية 6.6.1:

- بالنسبة إلى المرضى الهيموفيليا A أو B المعتدلة/الشديدة، لا سيما المرضى الذين يتعرّضون لنزف مهدد للحياة (مثلًا النزف داخل الجمجمة)، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالعلاج الوقائي بواسطة تركيزات العامل الثامن (FVIII) أو العامل التاسع (FIX) أو العلاج بلا عامل (مثلًا إيميسيزوماب للهيموفيليا A) من أجل الوقاية من نزف متكرّر مهدد للحياة. يُعتبر هذا

المتغيرات التي تؤثر على النمط الظاهر للنزف

- لمرضى الهيموفيليا اختلاف كبير في نمط النزف الظاهر؛ تُلاحظ هذه الاختلافات من مريض إلى آخر حتى من مرضى الهيموفيليا الشديدة مع مستويات عامل أساسي قابلة للمقارنة. (6،17،30)
- ينتج نمط النزف الظاهر عن الأثر المشترك لمواصفات نمط المريض الوراثي الفردي (بما في ذلك النمط الوراثي للهيموفيليا، والمواصفات الوراثية للعوامل الإرقائية الأخرى كلها، وعلامات وراثية أخرى)، وحالة صحة المفاصل، والخصائص السلوكية (راجع الجدول 6-6).
- يُلاحظ أن مرضى الهيموفيليا الذين يُعانون حالات نزف متكررة في سن مبكرة ويتعرضون لتضرر المفاصل (المفاصل الهدف) يحتاجون عادةً إلى مستويات عامل منخفضة أعلى من أجل الوقاية من النزف في المستقبل.
- تؤدي الفوارق من فرد إلى آخر في التوازن بين الضوابط الإيجابية والسلبية للتخثر إلى مخاطر نزف مختلفة. (49)
- إلى ذلك، قد تختلف مستويات النشاط بشكل كبير في مسار حياة شخص ما. قد يكون الأطفال الصغار ناشطين بشكل مستمر وبشكل غير متوقع بينما قد يكون البالغون والأطفال الأكبر سنًا أقل نشاطًا بكثير وعندما يكونون ناشطين، قد يُشاركون في أنشطة بدنية مُحطط لها أقل احتمالاً أن تُسبب النزف.
- وبالتالي، قد تبرز الحاجة إلى تغيير العلاج الوقائي لمريض ما مع الوقت، لا سيما مع تغيرات في مستويات النشاط. وبالتالي، قد يتم تكييف العلاج الوقائي بحسب الحاجات الفردية في مسار حياة شخص ما.
- قد يكون بعض حالات التكيف حسب الحاجات الفردية مرتبطاً بأسلوب حياة الأفراد؛ قد يختار بعض الأشخاص الذين يميلون إلى أن يكونوا أقل حركةً إلى عدد أقل من التسريبات، مما يؤدي إلى درجة حماية أقل، بينما يفضل الأشخاص الأكثر نشاطاً وتيرة أعلى لعمليات التسريب ودرجة أعلى من الحماية، مما يؤدي إلى تكييف العلاج الوقائي فيما بين المرضى وبالنسبة إلى مريض واحد مع تقدم المريض في السن.
- تُساهم العوامل كلها الواردة أعلاه في الفوارق الشاسعة في النمط الظاهر السريري في صفوف مرضى الهيموفيليا. والدليل على هذه الفوارق في نمط النزف الظاهر في الهامش الواسع للأعمار التي يختبر عندها الأطفال أول نزف مصلي، فقد تتراوح بين أقل من عام و6 أعوام، مع متوسط عند السنين تقريباً (50) أظهر العمر عند نزف المفاصل الأول في دراسات عدة توقع نمط النزف الظاهر في السنوات اللاحقة كما هو وارد في معدلات اعتلال المفاصل واستخدام عامل التخثر السنوي اللاحق، حيث أن المرضى الذين تعرضوا لأول نزف مفاصل في سن متقدمة يحتاجون إلى علاج أقل وقد يتعرضون لاعتلال المفاصل بنسبة أقل. (50-53)

6.8 الامتثال وتثقيف المريض/مقدم الرعاية

- بالرغم من منافع العلاج الوقائي، لطالما شكّل العلاج الوقائي مشكلة كبيرة. ثمة أسباب عديدة لتراجع نسبة الامتثال للعلاج الوقائي. ويُحتمل أن يكون السبب الأساسي عبء إعطاء تركيزات عامل التخثر في الوريد وبوتيرة مرتفعة. يؤدي ذلك إلى صعوبات في الوصول الوريدي (لا سيما لدى الأطفال الصغار، إنَّما أيضًا البالغين في سن أكبر المصابين باعتلال

- في البلدان التي تتمتع بالموارد الكافية، يميل العلاج الوقائي المتدني الجرعة إلى أن يكون علاجًا وقائيًا بوتيرة منخفضة مع جرعات اعتيادية. غالبًا ما يُستخدم ذلك كوسيلة لإطلاق العلاج الوقائي، يليها لاحقًا زيادة الوتيرة إلى درجة حماية أعلى.
- لا يختار بعض المراكز الزيادة إلا لهؤلاء المرضى الذين تعرضوا لنزف اختراقي في حال علاج وقائي أقل حدة (الزيادة مكثفة بحسب مقارنة نمط النزف الظاهر)؛ تختار المراكز الأخرى ترفيع المرضى كافةً بشكل سريع إلى علاج وقائي أكثر حدة بغض النظر عن نمط النزف الظاهر (الزيادة بغض النظر عن مقارنة نمط النزف الظاهر) من أجل تأمين حماية أكبر.
- في البلدان المحدودة الموارد، يميل العلاج الوقائي المتدني الجرعة إلى التركيز على استخدام جرعات أصغر. إنَّها طريقة للمرضى في هذه البلدان لبدء تلقي العلاج الوقائي، إنَّما بكلفة أدنى. من أجل الحد من الكلفة، يميل التركيز إلى الحد من الجرعات المستخدمة مع الإبقاء على وتيرة تسريب شبيهة. (20،43-46)
- يسمح ذلك بعلاج استبدال مع استهلاك سنوي شبيهه بالعلاج العرضي، إنَّما مع معدّل أدنى بكثير من عمليات النزف التلقائي.
- السلبيات والإيجابيات لنظم العلاج الوقائي للعامل ذي نصف العمر القياسي «الواحد» معروضة في الجدول 5-6.

6.7 نظم العلاج الوقائي بعامل المكثفة

- نظم العلاج الوقائي المكثفة، مكثفة حسب حاجات كل مريض؛ ممّا يعني أن الأفراد يحصلون على نظام علاج وقائي مكثف حسب حاجاتهم بدل الحصول على نظام عام يُعطى للجميع. وفي أفضل الأحوال، يسمح ذلك بإعطاء «كمية العلاج الملائمة إلى المريض الملائم». ومن شأن ذلك أن يخصّص تركيزات عامل التخثر بفاعلية أكبر، كي لا «تهدر» علمرضى لا يحتاجون إليها ووثجّب عن المرضى الذين يحتاجون إلى المزيد. (راجع 6.9 علم اقتصاد الصحة للعلاج الوقائي، أدناه).
- يُمكن تكييف العلاج الوقائي بطرق مختلفة. ينطبق ذلك على الهيموفيليا A وB (راجع الجدول 6-2 والجدول 6-6).
- تشكّل الفوارق/الاختلافات في نمط المرض الظاهر، بالإضافة إلى الفوارق في تفاعل العامل على أساس حركيات الدواء للفرد الواحد الأساس لمسوغات تكييف العلاج الوقائي للفرد.
- الإيجابيات والسلبيات لنظم العلاج الوقائي الثابتة ونظم العلاج الوقائي المكثفة واردة في الجدول 5-6 (نظم الجرعة الثابتة) والجدول 6-6 (النظم المكثفة). يُرجح ألا يكون هناك نظام واحد يكون الأفضل للمرضى كافةً وللاقتصاديات كافة.
- الهدف الأساسي للعلاجات الوقائية يجب أن يكون نفسه - لمنع النزف التلقائي.
- راجع الفصل 11: تقييم النتائج.

الجدول 6-6 تكييف العلاج الوقائي بحسب حاجات المريض

مقاربة التكييف	الميزات	السلبيات
<p>حركات الدواء</p> <ul style="list-style-type: none"> إجراء على الأقل تقييم أدنى لحركات الدواء للمريض ومن ثم تكييف الجرعة/الوتيرة لعمليات تسريب العامل من أجل تحقيق مستوى منخفض من العامل المُحدّد مسبقاً. يُمكن تقديره مع نمذجة حركة الدواء للأفراد (مثلاً WAPPS-Hemo) بواسطة تحليل بايز 	<ul style="list-style-type: none"> الاعتراف بأن مرضى الهيموفيليا يتفاعلون مع العامل على أساس حركية الدواء بشكل مختلف، ممّا يؤثّر على حاجات العلاج الوقائي. يتناسب مع كميّة تركيزات عامل التخثّر المُعطاة لمريض بحسب حاجاته على أساس حركات الدواء، ممّا يضمن أن كل مريض يتلقّى كميّة علاج كافية من أجل تحقيق مستوى عامل شبيهه لا يُرغم المرضى على اختبار حالات نرف من أجل الاعراب عن حاجاتهم لعلاج وقائي. قد يؤدّي إلى مخرّات ملحوظة في استهلاك العامل بما أن المرضى يتلقون الكمّيّات المستهدفة اللازمة من أجل تحقيق مستويات عامل منخفضة. السماح للعلاج الوقائي على أساس الحاجات الفرديّة مع التقدّم في السن، بما أن حركات الدواء تتغيّر مع تقدّم المريض في السن. تستلزم تقييمات حركات الدواء التكرار مع التقدّم في السن.(84) 	<ul style="list-style-type: none"> يقتضي أن يخضع المرضى إلى تقييم أدنى لحركات الدواء يقتضي الخبرات في تفسير نتائج حركة الدواء لا يُركّز سوى على ميزة واحدة تُساهم في النزف (تفاعل العامل على أساس حركات الدواء) ويتجاهل الفوارق الأخرى بين المرضى، بما في ذلك مستويات النشاط البدني. قد تكون المشاركة في الرياضة مدعومة بشكل أفضل من خلال إيلاء الأهميّة إلى مستويات العامل عند المشاركة بدل الاعتماد على مستويات العامل المنخفضة وحدها. قد يؤدّي إلى علاج مفرط لدى بعض المرضى الذين قد يكون وضعهم جيّداً مع مستويات عامل منخفضة بشكل أكبر وقد يؤدّي إلى علاج غير كافٍ بالنسبة إلى بعض المرضى (مثلاً المرضى الناشطين جيّداً) الذين قد يحتاجون إلى مستويات عامل منخفض أعلى.
<p>العوامل السريريّة (نمط النزف الظاهر ونماذج النشاط البدني)</p> <ul style="list-style-type: none"> ينطوي على اختيار النظام الأول، الذي يُمكن أن يتّبع أي وتيرة، وتتمّ مراقبة المرضى بتأثّر لرصد تعرّضهم لأي نزيف. الجرعة والوتيرة مكيفتان (أعلى أو أدنى) حسب الحاجة من أجل القضاء على النزف السريري المفرط مع حدة دنيا للعلاج الوقائي 	<ul style="list-style-type: none"> الاعتراف بأن مرضى الهيموفيليا مختلفون، ليس فقط من حيث تفاعل العامل على أساس حركية الدواء، إنّما في أوجه أخرى عديدة (بعضها غير معروف) تُساهم في النزف وتؤثّر على الجهاز العظمي والعضلي. التكيّف بشكل أفضل مع كميّة العلاج الوقائي المُكيّفة بحسب حاجات المريض، مع احتمال ادخار كميّة من تركيزات عامل التخثّر على مستوى السكّان. يتناسب مع مراحل الحياة الانتقاليّة، مثلاً زيادة العلاج الوقائي في الطفولة المبكرة؛ تخفيض العلاج الوقائي بالنسبة إلى البالغين. السماح للأطفال الصغار جيّداً من أجل التكيّف مع تلقّي عمليّات التسريب عبر الوريد عند زيادة العلاج الوقائي والسماح بتفادي أجهزة الوصول الوريدي المركزي (CVADs) 	<ul style="list-style-type: none"> إرغام المرضى على اختبار عمليّات النزف من أجل الكشف عن نمط نزفهم الظاهر وحاجات العلاج الوقائي. تعتمد بشكل كبير على معايير النزف المستخدم لتكييف العلاج. وإن كان يتقبّل بعض المرضى بعض حالات النزف من دون إلحاق الضرر بالمفاصل الطويلة الأمد، ثمة مرضى آخرين (لا سيما الأطفال الصغار) أكثر عرضةً، بالنسبة إلى هؤلاء المرضى، قد تُساهم حالة نزف واحدة على الأقل أو بعض عمليّات النزف في إلحاق الضرر في المفاصل على الأمد الطويل. - يُعرّض المرضى لخطر النزف الحاد (مثلاً النزف داخل الجمجمة) مع زيادة العلاج الوقائي. يقتضي تكيّفًا مستمرًا للعلاج الوقائي بحسب أنماط النشاط البدني التي قد تكون صعبة في حال تبديل أنماط النشاط البدني بوتيرة عالية.

الملاحظة: هذا الجدول مكيف من كاركاو (2015)، (29).

(أ) متوفّر على: <http://www.wapps-hemo.org> (47)

الجدول 6-7 العوامل التي تؤثر على النمط الظاهر للنزف وتساهم في تغيير النمط الظاهر في ما بين المرضى

الفوارق الوراثة	الفوارق غير الوراثة
<ul style="list-style-type: none"> المتغيرات الهيموفيلية مستويات البروتينات الأخرى الداعمة للتخثر والمضادة له الاستجابات الالتهابية التي قد تؤثر على نسبة تعرّض الفرد للأضرار في المفاصل بسبب النزف 	<ul style="list-style-type: none"> مستويات النشاط وأنماطه المستوى الوظيفي والتنسيق البدني (مثلًا، القوة، والمرونة، والتوازن، والاستقرار، والحركية) سلوكيات المجازفة
<ul style="list-style-type: none"> صقل الأجسام (مثلًا حالة العضلات) وجود أو غياب المفاصل المستهدفة القائمة أو اعتلال المفاصل الهيموفيلي المثبت 	<ul style="list-style-type: none"> التعرّض لصدمة

في تعليم الأسرة/المريض بشأن العلاج الوقائي، وبشأن أهمية الاحتفاظ بدفتر يوميات ورقي أو إلكتروني لنوبات النزف وكمية تركيزات عامل التخثر أو العلاج الآخر المُعطى، وبشأن أهمية الامتثال لخطة العلاج.

- من المكونات الأساسية للعلاج الوقائي، تعليم المرضى/الأسر كيفية تسريب/حقن العلاجات الوريدية في المنزل؛ يُشار إلى هذا العلاج على أنه علاج منزلي. (راجع الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا - العلاج المنزلي).
- تُعتبر المراجعات المنتظمة في خلال مسار حياة ما في مركز معالجة الهيموفيليا مهمة من أجل استعراض خطة العلاج الوقائي معًا، بما في ذلك نوع العلاج، وجرعته، ووتيرته، مع التكيفات بحسب وزن المريض، أو أنماط النزف، أو عوامل أخرى.
- ما ورد أعلاه شروط أساسية لضمان علاج وقائي فاعل. في الجدول 6-8 شروط أخرى من أجل علاج وقائي فاعل.

التوصية 6.8.1:

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا A أو B ذات النمط الظاهر الشديد الذين يتبعون علاجًا وقائيًا، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بتعليم المرضى/مقدمي الرعاية طريقة حفظ سجلات دقيقة وفي الوقت المناسب لنوبات النزف والعلاج ومتابعتهم في مراكز معالجة الهيموفيليا.

6.9 | علم اقتصاد الصحة للعلاج الوقائي

- بشكل عام، تُعتبر تركيزات عامل التخثر مكلفة وتشكّل عادةً أكثر من 90% من كلفة رعاية الهيموفيليا. أدى ذلك بشكل تاريخي إلى اعتبار العلاج الوقائي على الأمد القصير أكثر كلفةً بكثير من علاج استبدال العامل العرَضِي.
- تتأثر كلفة العلاج الوقائي بشكل كبير بكلفة تركيزات عامل التخثر وبتكلفة العلاج الوقائي (الوتيرة والجرعة). على الأمد الطويل، يُمكن الحدّ بعض

- مفاصل بالغ ويُحتمل أن تكون شرايينهم غير فاعلة) ومقاومة الأسرة/الطفل في وجه طبيعة العلاج الوقائي التقليدي المستهلكة للوقت.
- ثمة سبب آخر لتراجع الامتثال ناجم عن أن العلاج الوقائي مُصمّم بشكل أساسي من أجل الوقاية من المضاعفات الطويلة الأمد بسبب الهيموفيليا. قد يكون هناك نقص في الفهم من جانب المريض/مقدم الرعاية الصحية للمضاعفات الطويلة الأمد للهيموفيليا في حال لم يبدأ العلاج الوقائي في وقت مبكر وفي حال الافتقار إلى تقدير منافع العلاج الوقائي. (54) (راجع الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا - الانتقال من رعاية الأطفال إلى رعاية البالغين).
- من بين نتائج الامتثال المنخفض للعلاج الوقائي، تراجع فاعليته؛ في الحالة القصوى، يؤدي الامتثال المنخفض إلى إيقاف العلاج الوقائي ويعرّض المريض لخطر نزف كبير. تُعتبر هذه المشكلة في الامتثال المنخفض/المتدنّي قائمة في البلدان التي تتوفر لديها الموارد، بالإضافة إلى البلدان المحدودة الموارد بشكل أكبر.
- بالنسبة إلى تركيزات عامل التخثر ذي نصف العمر القياسي، تزيد جرعات العلاج الوقائي المفوتة أو المؤخّرة فورًا/مباشرةً خطر النزف؛ وبالتالي، تشكل الجرعات المفوتة/المؤخّرة نسبة كبيرة من حالات النزف الاختراقي. (6) وبالنسبة إلى تركيزات عامل التخثر ذي نصف العمر الممدّد (Extended half-life)، قد تكون عواقب جرعة مفوتة أكبر حتى؛ لكن الهامش أكبر لتأخير جرعة بكل بساطة، بدل تفويتها.
- قد تحسّن تركيزات عامل التخثر ذي نصف العمر الممدّد الامتثال من خلال السماح بإعطاء العلاج بوتيرة أقل وفي أوقات أقلّ إزعاجًا (مساءً بدل صباحًا وفي نهاية الأسبوع بدل في بحر الأسبوع). إنّها الحال بشكل خاص مع بعض تركيزات العامل التاسع (FIX) ذي نصف العمر الممدّد.
- من شأن إيميسيزوماب الذي يُعطى أسبوعيًا، أو كل أسبوعين، أو كل 4 أسابيع، أن يُحسّن الامتثال بشكل أكبر؛ يجب دراسة ذلك. كما يجب دراسة أثر علاجات غير العامل الأخرى، في حال اتضح أنّها فاعلة وسليمة وتُصبح متوفرة سريريًا.
- العلاج جهد جماعي يعتمد على الاستشارة وتهيئة مقدم الرعاية/المريض بشكل متواصل. يلعب فريق رعاية مركز معالجة الهيموفيليا دورًا أساسيًا

المقلّصة وحماية أفضل لصحة المفاصل) مقارنة مع علاج استبدال العامل العرَضِي، من دون زيادة ملحوظة في الكلفة. (20,57) وبالتالي، أصبح من المعروف أن العلاج الوقائي المتدني الجرعة يجب أن يكون أيضًا الطريقة المفضّلة لإدارة المرضى، وإن كانوا في البلدان المحدودة الموارد.

- قد يُعتبر عرض منافع نظم العلاج الوقائي المتدني الجرعة مقارنة مع العلاج العرَضِي خطوةً مهمّةً في إقناع الجهات المعنية في البلدان المحدودة الموارد إلى النقل التدريجي للمرضى المصابين بالهموفيليا من العلاج العرَضِي إلى العلاج الوقائي. (43,20,43,59,58,46)
- بالنسبة إلى البلدان التي تفرض قيودًا على الرعاية الصحية حيث قد يتمّ اعتماد العلاج الوقائي بشكل تدريجي، يعتبر الاتحاد العالمي للهموفيليا أنه من المهمّ بشكل خاص البدء بالعلاج الوقائي مع الأطفال الصغار بما أن الوقاية من تضرّر المفاصل الهدف قد تولّد منافع طويلة الأمد بالنسبة إلى صحة المفاصل في غالبية الأحوال.

التوصية 6.10.1:

- بالنسبة إلى المرضى الهموفيليا A أو B ذات النمط الظاهر الشديد في البلدان حيث الرعاية الصحية محدودة، يوصي الاتحاد العالمي للهموفيليا بشدة باعتماد العلاج الوقائي (حتى عندما يقضي الخيار الوحيد باستخدام جرعات العامل الأدنى) مقارنة مع علاج عرضي بالعامل من أجل الحد من اعتلال المفاصل الهموفيلي وحالات نزف تلقائي واختراقي أخرى وحماية أفضل لوظيفة المفاصل.

6.11 | التعريفات الجديدة للعلاج الوقائي

- مع ايميسيزوماب ومع علاجات بغير العامل أخرى في المستقبل، بالإضافة إلى تركيبات عامل التخثر ذي نصف العمر الممدّد (Extended half-life) (عادةً العامل التاسع (FIX) ذي نصف العمر الممدّد)، لا بدّ من تعريفات جديدة للعلاج الوقائي. تحتاج تعريفات العلاج الوقائي الحديثة إلى أن تكون أكثر شموليّة لمجموعة واسعة من عوامل الإرقاء مع آليات عمل مختلفة وأنماط إعطاء مختلفة.
- يقترح الاتحاد العالمي للهموفيليا ما يلي على أنه تعريف جديد للعلاج الوقائي على أساس النتائج بدل جرعات المنتجات العلاجية أو وقت بدء نظام العلاج: الإعطاء المنتظم لعامل/عوامل إرقاء بهدف الوقاية من النزف لدى مرضى الهموفيليا مع السماح لهم بعيش حياة ناشطة وتحقيق جودة حياة شبيهة لحياة الأفراد غير المصابين بالهموفيليا.

6.12 | أسئلة بحثية مستقبلية للتطرق إليها

- سيولّد العلاج الوقائي في المستقبل تحديات جديدة والحاجة إلى دراسات بحثية، بما في ذلك:
 - كيفية تقييم آثار حركية وديناميكية الدواء في العلاجات الجديدة، مع العلم أن المراقبة أكثر تعقيدًا من مجرد قياس مستويات العامل الثامن (FVIII) أو العامل التاسع (FIX)؛

الجدول 6-8 الشروط الأساسية لعلاج وقائي فاعل

- تأمين موثوق ومتواصل للعلاجات الوقائية (تركيزات عامل التخثر و/أو العلاجات غير العامل)
- مراقبة الخبراء المتّسقة (السريّة والمخبريّة) للعلاج الوقائي وفعاليتّه
- العلاج المنزلي، يُفضّل أن يُعطى من قبل مقدّم الرعاية/المريض نفسه
- فهم المريض الجيّد لقيمة العلاج الوقائي
- امتثال المريض الجيّد للعلاج الوقائي

الشيء من كلفة العلاج الوقائي المبكر أو الروتيني من خلال تقليص تكاليف الرعاية الصحية في سنّ البلوغ بفضل أثر أفضل على صحة المفاصل، ممّا يحد من اعتلال المفاصل الهموفيلي وحالات النزف الهموفيلي الأخرى، فيقلّص من عدد الزيارات إلى المستشفى وعدد حالات الاستشفاء على مدى الأعوام، بالإضافة إلى الحد من أو القضاء على الحاجة إلى جراحة مكلفة في العظم في المستقبل.

- في المقابل، تزداد التكاليف المباشرة للعلاج العرَضِي مع الوقت لأنّ عددًا كبيرًا من حالات النزف يسبّب ضررًا في المفاصل ويُعرّض المرضى إلى النزف بشكل أكبر، ممّا يولّد حاجة أكبر إلى تسريبات تركيبات عامل التخثر العرَضِيّة وإلى عمليّة جراحية في العظم في سنوات لاحقة.
- ثمة تكاليف باهظة غير مباشرة مجتمعية وشخصية طويلة الأمد، الناتجة عن مرضى الهموفيليا غير المتابعين للعلاج الوقائي، بما في ذلك التغيب عن المدرسة والعمل والقيود المفروضة على الفرص المهنية للبالغين المصابين باعتلال المفاصل الهموفيلي.
- يُحتمل أن يكون لتطوّر علاجات جديدة للهموفيليا آثار اقتصادية متشعبة. وتاريخيًا، عند اعتماد علاجات جديدة، تكون أكثر كلفةً من «العلاجات الأقدم» المتوقّرة أصلًا.
- لكن، غالبًا ما تؤدي إلى تراجع في كلفة «العلاجات الأقدم». قد يؤدي ذلك إلى زيادة في تناول العلاج الوقائي (وربما العلاج الوقائي المرتفع الجرعة) مع تركيبات عامل تخثر أقدم، حيث تكاليفها المنخفضة قد تجعل كلفة العلاج الوقائي التقليدي أدنى ويكون العلاج أكثر توفّرًا.
- إلى ذلك، حققت بلدان عديدة تراجعًا ملموسًا في أسعار تركيبات عامل التخثر من خلال مقدّمي العروض الوطنيّة والاقليميّة. (55)

6.10 | العلاج الوقائي المتدني الجرعة للمرضى ذوي الوصول المحدود إلى تركيبات عامل التخثر

- على مدى أكثر من عقدين، اعتُبر العلاج الوقائي القاعدة القياسية للرعاية في غالبية البلدان التي تتمتع بالموارد، إنّما نادرًا ما تمّ اعتماده في البلدان حيث الموارد محدودة، بما أنه لا يمكن تكبّد كلفة الجرعات المعتمدة تقليديًا. (56) في أوائل القرن الحادي والعشرين، أظهر عدد من دراسات المراقبة منافع العلاج الوقائي المتدني الجرعة (مثلًا حالات النزف

13. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, et al. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B—the impact of prophylactic treatment. *Br J Haematol.* 2017;179(2):298-307.
14. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood.* 2002;99(7):2337-2341.
15. 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;105(4):1109-1113.
16. Oldenburg J, Zimmermann R, Katsarou O, et al. Controlled, cross-sectional MRI evaluation of joint status in severe haemophilia A patients treated with prophylaxis vs. on demand. *Haemophilia.* 2015;21(2):171-179.
17. Fischer K, Collins PW, Ozelo MC, Srivastava A, Young G, Blanchette VS. When and how to start prophylaxis in boys with severe hemophilia without inhibitors: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14(5):1105-1109.
18. Feldman BM, Rivard GE, Babyn P, et al. Tailored frequency-escalated primary prophylaxis for severe haemophilia A: results of the 16-year Canadian Hemophilia Prophylaxis Study longitudinal cohort. *Lancet Haematol.* 2018;5(6):e252-e260.
19. Nijdam A, Kurnik K, Liesner R, et al. How to achieve full prophylaxis in young boys with severe haemophilia A: different regimens and their effect on early bleeding and venous access. *Haemophilia.* 2015;21(4):444-450.
20. Gouider E, Jouini L, Achour M, et al. Low dose prophylaxis in Tunisian children with haemophilia. *Haemophilia.* 2017;23(1):77-81.
21. Ljung R, Grentenkort Andersson N. The current status of prophylactic replacement therapy in children and adults with haemophilia. *Br J Haematol.* 2015;169(6):777-786.
22. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood.* 2013;121(20):4046-4055.
23. Barg AA, Avishai E, Budnik I, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis among infants and toddlers with severe hemophilia A and inhibitors—a single-center cohort. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(11):e27886.
24. Pierce GF, Hart DP, Kaczmarek R, WFH Coagulation Product Safety, Supply, and Access (CPSSA) Committee of the World Federation of Hemophilia (WFH). Safety and efficacy of emicizumab and other novel agents in newborns and infants. *Haemophilia.* 2019;25(5):e334-e335.
25. Fischer K, Steen Carlsson K, Petrini P, et al. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s. *Blood.* 2013;122(7):1129-1136.
26. Manco-Johnson MJ, Soucie JM, Gill JC. Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. *Blood.* 2017;129(17):2368-2374.
27. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ.* 1995;73(5):691-701.
28. Khair K, Ranta S, Thomas A, Lindvall K. The impact of clinical practice on the outcome of central venous access devices in children with haemophilia. *Haemophilia.* 2017;23(4):e276-e281.
29. Carcao MD, Iorio A. Individualizing factor replacement therapy in severe hemophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(8):864-871.
30. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *New Engl J Med.* 2013;369(24):2313-2323.
31. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood.* 2016;127(14):1761-1769.
32. Oldenburg J, Carcao M, Lentz SR, et al. Once-weekly prophylaxis with 40 IU/kg nonacog beta pegol (N9-GP) achieves trough levels of > 15% in patients with haemophilia B: pooled data from the paradigm trials. *Haemophilia.* 2018;24(6):911-920.
33. Cooley B, Broze GJ Jr, Mann DM, Lin FC, Pedersen LG, Stafford DW. Dysfunctional endogenous FIX impairs prophylaxis in a mouse hemophilia B model. *Blood.* 2019;133(22):2445-2451.

- كيفية تقييم حدة العلاج الوقائي بواسطة إيميسيزوماب وعلاجات محتملة أخرى بغير العامل، لا سيما نظرًا إلى التحديات الحالية في مراقبة مثل هذه العلاجات؛
- كيفية إدارة عمليات النزف الاخرى والعمليات الجراحية لدى المرضى الذين يتناولون علاجًا وقائيًا بواسطة إيميسيزوماب وعلاجات أخرى بلا عامل؛
- الطريقة الفضلى لمراقبة النتائج السريرية والآثار الجانبية القصيرة والطويلة الأمد مع هذه المنتجات الجديدة، بما أنها قد تكون مرتبطة بنتائج وآثار جانبية غير ملحوظة في السابق؛
- كيفية التعامل مع تطور المثبط (عادةً التهديد الأكبر لإدارة الهيموفيليا) واستئصال المثبط في وجه إيميسيزوماب والعلاجات بلا عامل الأخرى المحتملة؛
- أفضل طريقة لاختيار علاج إرقائي أو توليفة من العلاجات مكيفة حسب حاجات كل مريض الفردية.

المراجع

1. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-1939.
2. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med.* 2018;379(9):811-822.
3. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia.* 2019;25(4):676-684.
4. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med.* 1992;232(1):25-32.
5. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood.* 2015;125(13):2038-2044.
6. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2009;7(3):413-420.
7. den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia.* 2011;17(1):41-44.
8. Soucie JM, Monahan PE, Kulkarni R, Konkle BA, Mazepa MA. The frequency of joint hemorrhages and procedures in nonsevere hemophilia A vs B. *Blood Adv.* 2018;2(16):2136-2144.
9. Collins PW, Young G, Knobe K, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood.* 2014;124(26):3880-3886.
10. Kruse-Jarres R, Oldenburg J, Santagostino E, et al. Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: results from a prospective non-interventional study in a real-world setting. *Haemophilia.* 2019;25(2):213-220.
11. Shima M, Nogami K, Nagami S, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia.* 2019;25(6):979-987.
12. 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(6):535-544.

47. WAPPS-Hemo Research Network. *WAPPS-Hemo. Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service—Hemophilia (WAPPS-Hemo)*. WAPPS-Hemo website. Hamilton, ON: McMaster University. <https://www.wapps-hemo.org>. Accessed April 24, 2020.
48. Ljung R, Auerswald G, Benson G, et al. Novel coagulation factor concentrates: issues relating to their clinical implementation and pharmacokinetic assessment for optimal prophylaxis in haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013;19(4):481-486.
49. Brummel-Ziedins KE, Wolberg AS. Global assays of hemostasis. *Curr Opin Hematol*. 2014;21(5):395-403.
50. van Dijk K, van der Bom J, Lenting P, et al. Factor VIII half-life and clinical phenotype of severe hemophilia A. *Haematologica*. 2005;90(4):494-498.
51. van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemophilia*. 2005;11(5):438-443.
52. Pollmann H, Richter H, Ringkamp H, Jurgens H. When are children diagnosed as having severe haemophilia and when do they start to bleed? A 10-year single-centre PUP study. *Eur J Pediatr*. 1999;158(Suppl 3):S166-S170.
53. Carcao M, Chambost H, Ljung R. Devising a best practice approach to prophylaxis in boys with severe haemophilia: evaluation of current treatment strategies. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 2):4-9.
54. Lee Mortensen G, Strand AM, Almen L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review. *Haemophilia*. 2018;24(6):862-872.
55. O'Mahony B, Noone D, Prihodova L. Survey of coagulation factor concentrates tender and procurement procedures in 38 European Countries. *Haemophilia*. 2015;21(4):436-443.
56. Srivastava A, Chuansumrit A, Chandy M, Duraiswamy G, Karagus C. Management of haemophilia in the developing world. *Haemophilia*. 1998;4(4):474-480.
57. Srivastava A. Factor replacement therapy in haemophilia—are there models for developing countries? *Haemophilia*. 2003;9(4):391-396.
58. Gouider E, Rauchensteiner S, Andreeva T, et al. Real-life evidence in evaluating effectiveness of treatment in haemophilia A with a recombinant FVIII concentrate: a non-interventional study in emerging countries. *Haemophilia*. 2015;21(3):e167-e175.
59. Tang L, Xu W, Li CG, et al. Describing the quality of life of boys with haemophilia in China: results of a multicentre study using the CHOKLAT. *Haemophilia*. 2018;24(1):113-119.
34. Malec LM, Croteau SE, Callaghan MU, Sidonio RF Jr. Spontaneous bleeding and poor bleeding response with extended half-life factor IX products: a survey of select US haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2020. [published online ahead of print, March 6, 2020] <https://doi.org/10.1111/hae.13943>
35. Chowdary P, Kearney S, Regnault A, Hoxer CS, Yee DL. Improvement in health-related quality of life in patients with haemophilia B treated with nonacog beta pegol, a new extended half-life recombinant FIX product. *Haemophilia*. 2016;22(4):e267-e274.
36. Stafford DW. Extravascular FIX and coagulation. *Thromb J*. 2016;14(Suppl 1):35.
37. Carcao M. Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates. *Haemophilia*. 2014;20:99-105.
38. Rath T, Baker K, Dumont JA, et al. Fc-fusion proteins and FcRn: structural insights for longer-lasting and more effective therapeutics. *Crit Rev Biotechnol*. 2013;35(2):235-254.
39. Metzner HJ, Pipe SW, Weimer T, Schulte S. Extending the pharmacokinetic half-life of coagulation factors by fusion to recombinant albumin. *Thromb Haemost*. 2013;110(5):931-939.
40. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019;6(6):e295-e305.
41. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014;123(3):317-325.
42. Komvilaisak P, Connolly B, Naqvi A, Blanchette V. Overview of the use of implantable venous access devices in the management of children with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2006;12:87-93.
43. Chozie NA, Primacakti F, Tulaar A, Setiabudy R, Prasetyo M, Gatot D. Low-dose prophylaxis versus on-demand treatment in Indonesian children with severe hemophilia A: an interim report [M-P-100 (95) abstract]. *Haemophilia*. 2018;24(S5).
44. Chozie NA, Primacakti F, Gatot D, Setiabudhy RD, Tulaar ABM, Prasetyo M. Comparison of the efficacy and safety of 12-month low-dose factor VIII tertiary prophylaxis vs on-demand treatment in severe haemophilia A children. *Haemophilia*. 2019;25(4):633-639.
45. Tang L, Wu R, Sun J, et al. Short-term low-dose secondary prophylaxis for severe/moderate haemophilia A children is beneficial to reduce bleed and improve daily activity, but there are obstacle in its execution: a multi-centre pilot study in China. *Haemophilia*. 2013;19(1):27-34.
46. Verma SP, Dutta TK, Mahadevan S, et al. A randomized study of very low-dose factor VIII prophylaxis in severe haemophilia—a success story from a resource limited country. *Haemophilia*. 2016;22(3):342-348.

المعلومات الداعمة

يُمكن العثور على المعلومات الداعمة الإضافية على الشبكة الإلكترونية في قسم المعلومات الداعمة.

الفصل 7: معالجة أنواع محدّدة من النزف

جونى مالانغو (1) - جيرارد دولان (2) - أليسون دوغال (3) - نيكولاس ج. غودار (4) - إنريكي دافيد بريزا هيرنانديز (5) - مارغريت ف. راغني (6) - برادلي راينر (7) - جيرزي وينديغا (8) - غلان ف. بيرس (9) - ألوك سريفاستافا (10)

- (1) قسم أمراض الدم والطب الجزيئي، جامعة ويتواترسراند، قسم مختبر الصحة الوطني، جوهانسبرغ، جنوب أفريقيا
- (2) أمانة هيئة الخدمات الصحية الوطنية في مستشفيات Guy's and St Thomas' Hospitals، لندن، المملكة المتحدة
- (3) قسم طب الأسنان للرعاية الخاصة للأطفال وصحة الأسنان العامة، كلية علوم الأسنان، كلية - Trinity دابلن، المستشفى الجامعي لطب الأسنان في دبلن، دبلن، إيرلندا
- (4) قسم جراحة العظام والكسور، المستشفى الملكي المجاني، لندن، المملكة المتحدة
- (5) مكسيكو، المكسيك
- (6) قسم أمراض الدم/الأورام، قسم الطب، المركز الطبي لجامعة بيتسبورغ، بيتسبورغ، بانسيلفانيا، الولايات المتحدة الأمريكية
- (7) كايب تاون، جنوب أفريقيا
- (8) قسم الطب الداخلي والاضطرابات الإرقائية، مختبر أمراض الأيض والإرقاء، معهد طب الحقن وأمراض الدم، وارسو، بولندا
- (9) الاتحاد العالمي للهِيموفيليا، مونتريال، كيبك، كندا
- (10) قسم أمراض الدم، كلية طب كريستيان، فيلور، الهند

التوصيات حول نزف العضلات والمضاعفات الحادة والمزمنة المرتبطة بنزف الجهاز العضلي والعظمي، راجع الفصل 10: مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي - نزف العضلات).

- لا تهدف إدارة حالات النزف المحدّدة إلى معالجة النزف فحسب إنّما أيضًا إلى الوقاية من تكرار النزف، والحدّ من المضاعفات، واستعادة وظيفة الأنسجة وأعضاء إلى الحالة التي كانت عليه قبل التعرّض للنزف.
- يُعتبَر تشخيص حالة نزف محدّدة بشكل صحيح الخطوة الأولى وقد يستلزم تقييمًا سريريًا، وتقييمًا مختبريًا، وتحقيقًا على أساس الصور في الوقت نفسه.
- في غالبية الحالات في مجال رعاية الهيموفيليا، قد يسبق التدخّل العلاجي عمليّة تشخيص المريض. يهدف التدخّل المبكر إلى الحدّ من نطاق النزف وتقليص مضاعفات النزف.
- تعتمد كميّة عامل الإرقاء المستخدمة لمعالجة النزف ومدة العلاج على موقع النزف وعلى حدّته.
- يزداد عدد مرضى الهيموفيليا A الذين يتبعون علاجًا وقائيًا بواسطة إيميسيزوماب؛ لا يهدف هذا العلاج إلى معالجة نوبات النزف الحادة وحالات النزف الاختراقي (حالات النزف فيما بين جرعات العلاج الوقائي).
- بالنسبة إلى حالات النزف الاختراقي لدى المرضى من دون مثبّطات الذين يتناولون إيميسيزوماب، يجب استخدام حقن العامل الثامن (FVIII) عند جرعات يُتوقَّع أن تُحقِّق الإرقاء (اكتمال تفاعل عوامل التخثر لوقف النزيف). حتى هذا التاريخ، لم يتم الإبلاغ عن أي حالة تخثر أو اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري في مثل هذه الظروف (1).
- يجب معالجة المرضى مع مثبّطات الذين يتناولون إيميسيزوماب ويختبرون حالات نزف حاد بواسطة العامل السابع أ المنشط والمؤتلف (rFVIIa) عند جرعات يُتوقَّع أن تُحقِّق الإرقاء (اكتمال تفاعل عوامل التخثر لوقف النزيف). يجب تفادي استخدام (Activated prothrombin complex concentrate) تركيزات مركبات البروثرومبين المنشطة (aPCC) لدى مرضى مع مثبّطات

البيانات كافة المُحدّدة على أنها توصيات موضع إجماع، يُشار إليه ب(الإجماع).

7.1 | المقدمة

- تُعتبَر العلامات السريرية الأولى للهيموفيليا حالات نزف صدمية و/أو تلقائية مطوّلة، وفي غالبية الحالات ضمن الجهاز العضلي والعظمي وبشكل خاص النزف المفصلي في المفاصل الزليلية الكبيرة، مثل الكاحل، والركبة، والكوع، وبشكل شائع مفاصل الكتف، والمعصم، والورك. كما أن النزف الهيموفيلي شائع في الأنسجة الرخوة الغشائية المخاطية والأنسجة العظمية، وأقل شيوعًا في الأنسجة الرخوة الأخرى، والدماغ، والأعضاء الداخلية. من دون علاج ملائم قد تؤدّي حالات النزف الداخلي هذه إلى مضاعفات خطيرة، لا بل مهدّدة للحياة.
- تعتمد توجّهات النزف وأعراضه على حدّة هيموفيليا المريض ومستوى عامل التخثر لديه.
- قد لا يواجه المرضى المصابين بالهِيموفيليا الخفيفة بالضرورة مشاكل نزف مطوّلة وغير طبيعّية تقتضي علاج استبدال عامل التخثر حتى تعرّضهم لصدمة خطيرة أو خضوعهم لعمليّة جراحية. أما المرضى المصابون بالهِيموفيليا المعتدلة فقد يختبرون حالات نزف تلقائي عرضي و/أو حالات نزف مطوّلة في حال التعرّض لصدمة ثانوية أو الخضوع لعمليّة جراحية. (راجع الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا - الجدول 1-2: علاقة حدّة النزف بمستوى عامل التخثر).
- بشكل عام، يُعتبَر العلاج الأساسي لنوبات النزف لدى مرضى الهيموفيليا الشديدة علاج استبدال عامل التخثر السريع وإعادة التأهيل. لكن، قد تقتضي أنواع النزف المختلفة وحالات النزف في مواقع مُحدّدة من الجسم إدارة هادفة بشكل أكبر مع تدابير إضافية. من المهمّ استشارة الأخصائيين الملائمين لإدارة حالات النزف المرتبطة بمواقع مُحدّدة. (للمناقشة وإعداد

- تتمثل الاستجابة للعلاج بتراجع في حدة الألم والتورم وزيادة في نطاق حركة المفصل. التعريفات الواردة في الجدول 7-1 يوصى بها من أجل تقييم الاستجابة لعلاج نزف المفاصل الحاد. (3)

التوصية 7.2.1:

- يجب معالجة مرضى الهيموفيليا المصابين بنزف مفاصل حاد بواسطة تسريب/تسريبات استبدال تركيز عامل التخثر عبر الوريد حتى تسوية النزف. (الإجماع)

التوصية 7.2.2:

- يجب إعطاء مرضى الهيموفيليا المصابين بنزف المفاصل المعتدل أو الخفيف تسريباً واحداً عبر الوريد لتركيبة عامل التخثر، يتم تكراره في حال وصف ذلك سريريّاً، على أساس تسوية النزف. (الإجماع)
- في حال استمرّ النزف الساعة الـ6-12 المقبلة، يجب اعتماد خطة مراجعة للتقييم، بما في ذلك تقييم تشخيص إضافي (مثلاً مقاييسات العامل) و/أو تكثيف علاج استبدال العامل.
- على أساس الاستجابة للجرعة الأولى للعلاج، قد تبرز الحاجة إلى جرعة/ جرعات إضافية بعد مرور 12 ساعة على الجرعة الأولى للهيموفيليا A (في حال استخدام العامل الثامن (FVIII) ذي نصف العمر القياسي) أو بعد مرور 24 ساعة للهيموفيليا B (في حال استخدام العامل التاسع (FIX) ذي نصف العمر القياسي) من أجل الحل الكامل. (7) (راجع الجدول 7-2)
- كما تعتمد جرعة إضافية للعامل الثامن أو العامل التاسع ذي نصف العمر الممدّد على نصف عمر المنتج.
- بعد استجابة أوليّة معتدلة إلى ممتازة لعلاج إرقائي، يتمّ تحديد نزيف جديد على أنّه نزف يطرأ بعد مرور 72 ساعة على إيقاف العلاج للنزف الأصلي الذي تمّ إطلاق العلاج بسببه. (3)
- المفصل الهدف هو المفصل الذي تحدث فيه 3 نوبات نزف تلقائية أو أكثر خلال مدة 6 أشهر متتالية. (3)
- في حال استمرّت عوارض النزف وعلاماته، بالرغم من التدخلات الملائمة والمناسبة بشكل طبيعي، يجب النظر في وجود المثبّطات أو عمليّات التشخيص البديلة، على غرار إتهاب المفاصل الانتاني أو الكسر. (راجع الفصل 8: مثبّطات عامل التخثر)

التعامل مع الألم

- قد يكون نزف المفاصل الحاد مؤلماً جداً ويُعتبَر الإعطاء الفوري لبديل عامل التخثر والمسكّنات الفاعلة من الأوجه الأساسيّة لإدارة الألم.
- تشمل المسكّنات التي تُستخدَم لدى مرضى الهيموفيليا باراسيتامول/ أسيتامينوفين، ومثبّطات COX-2 الاختيارية (إنّما لا الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) الأخرى)، أو الترامادول، أو المواد الأفيونية. (9-11) (راجع الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا - التعامل مع الألم).
- قد يحتاج عدد كبير من المرضى إلى المسكّنات الأفيونية التي يجب أن تُستخدَم تحت إشراف أخصائي ألم، بما أن حتى الجهود ذات النوايا الطيبة قد تؤدّي إلى إدمان على الأدوية.

- يتناولون إيميسيزوماب ويختبرون نزفاً اختراقياً. في حال كان من غير الممكن تفادي استخدام تركيبات مركبات البروثرومبين المنشطة (aPCC)، يُمكن استخدام جرعات أقل من هذه التركيبات مع مراقبة عن كثب للمريض من أجل رصد تخثر و/أو اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري. (2)
- بالنسبة إلى المرضى مع مثبّطات الذين لا يتناولون إيميسيزوماب، يجب استخدام الجرعات القياسيّة للعامل السابع أ المنشط والمؤثّل (rFVIIa) أو تركيبات مركبات البروثرومبين المنشطة (aPCC).

تثقيف المريض/مقدم الرعاية

- بما أن غالبية حالات النزف في الهيموفيليا تحدث خارج مراكز معالجة الهيموفيليا، يُعتبَر تثقيف المريض/مقدم الرعاية مكوناً أساسياً لإدارة النزف.
- من المهمّ لمؤمّني الرعاية الصحيّة تثقيف المرضى ومقدمي الرعاية بشأن التعرف إلى حالات النزف ومعالجتها، وإلى الإدارة الذاتية والرعاية الذاتية للهيموفيليا، وإلى مخاطر النزف المحتملة والمضاعفات المرتبطة بظروف مختلفة وعند مراحل تطوّر مختلفة. (راجع الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا - المعالجة المنزليّة - الإدارة الذاتية)
- يجب أن يشمل تثقيف المرضى ومقدمي الرعاية تعليمات بشأن الحدود والآثار الجانبية المحتملة لعوامل الإرقاء وبشأن الحالات التي يجب استشارة مقدمي رعاية طبيّة فيها للحصول على المشورة وتدخلات إضافية.

7.2 | نزف المفاصل (تدمي المفصل)

- غالباً ما توصف بداية النزف في المفاصل من قبل المرضى كإحساس بالوخز وضيق داخل المفصل، وتسبق هذه «الهالة» ظهور علامات سريريّة. يتمّ تعريف نزف المفصل على أنّه نوبات تتميز بالفقدان السريع لنطاق الحركة مقارنة بالخط الأساس الذي يرتبط مع أي مجموعة أعراض ممّا يلي (3):
- انتفاخ متزايد أو دفء الجلد فوق المفصل؛
- أو ألم متزايد؛
- أو فقدان تدريجي لنطاق الحركة أو صعوبة في استخدام الأعضاء، مقارنة مع الخط الأساس.
- يحّد فقدان نطاق الحركة بسبب نزف في المفصل من الانحناء.

علاج استبدال عامل التخثر

- يقضي هدف علاج تدمي المفاصل الحاد بوضع حدّ للنزف في أسرع وقت ممكن. في أفضل الحالات، يجب أن يُعطى العلاج ما أن يشتبه المريض بنزف وقبل التورم الواضح، وفقدان وظيفة المفصل، والألم (4).
- يجب إعطاء تركيز عامل التخثر فوراً بجرعة كافية من أجل رفع مستوى العامل لدى المريض بما يكفي لإيقاف النزف. (5-8) (راجع الجدول 7-2)
- في حال النزف الحاد، يجب أن يشمل تقييم النزف تقييم تاريخ النزف، والفحص الجسدي، وتقييم الألم. قد يكون من المفيد إجراء صورة فوق صوتيّة للمساعدة في تقييم نزف المفاصل المبكر. (5)

الجدول 7-1 التعريفات للاستجابة للعلاج

ممتازة	تخفيف كامل للآلام و/أو حل كامل لعلامات النزف المتواصل خلال 8 ساعات بعد الحقن الأولي ولا يتطلب أي معالجة إضافية بالبدل خلال 72 ساعة بعد بدء النزف
جيدة	تخفيف كبير للآلام و/أو تحسن في علامات النزف خلال 8 ساعات تقريبًا بعد حقنة واحدة، ولكن تتطلب أكثر من جرعة واحدة من العلاج بالبدائل خلال 72 ساعة للحل الكامل
معتدلة	تخفيف معتدل للآلام و/أو تحسن في علامات النزف خلال ما يقارب 8 ساعات بعد الحقن الأولي ويتطلب أكثر من حقنة واحدة خلال 72 ساعة لكن دون حل كامل

لا يوجد تحسين أو تحسن طفيف، أو أن الحالة تزداد سوءًا، خلال 8 ساعات تقريبًا بعد الحقن الأولي

ملاحظة: تتعلّق تعاريف الاستجابة لعلاج تدمي المفاصل الحاد الواردة أعلاه بالعلاج بواسطة المنتجات ذات نصف العمر القياسي لدى الأفراد المصابين بالهيموفيليا من دون مثبّطات. قد تتطلّب هذه التعاريف تعديلاً للمرضى ذوي المثبّط الذين يتلقون العوامل العابرة كغطاء للمرقّ أو المرضى الذين يتلقون تركيبات عامل التخثّر ذي نصف العمر الممدّد (Extended half-life). قد تبرز الحاجة إلى تعديلات للدراسات حيث يتلقى المرضى تسريب تركيز عامل التخثّر (Clotting factor concéntrate) متعدّد الجرعات لمعالجة حالات النزف الحادة في المفاصل/العضلات كجزء من برنامج علاج عرضي مُعزّز. مكثف من بلانشيت وآخرين (2014)(3).

غير المرغوب بها المرتبطة بعدم الحركة، مع تقليص نسبة إعادة النزف التي تؤدّي إلى الالتهاب الزليلي وتضرر الغضاريف.(12)

- أثبت وضع الثلج الحد من الألم الحاد المرتبط بنزف المفاصل؛ لكن، جرى الاقتراح أن تراجعاً في درجة الحرارة داخل المفصل قد يؤثّر على التخثّر في حال وجود أضرار حادة لحقت بالأنسجة.(13-14) يُعتبّر استخدام الثلج من دون اتصال مباشر بالجلد لفترة قصيرة مدتها 15-20 دقيقة بُعيد التعرّض للنزف مقبولاً، إنّما يجب ألا يتجاوز 6 ساعات.(13) (راجع الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا - المعالجة المساعدة)
- في خلال نزف مفصل، يُعتبّر شبه الانثناء عادةً الوضعية الأكثر راحةً وأي محاولة لتبديل هذه الوضعية قد تزيد من الألم، في غالبية الحالات.(15)
- قد يُساهم رفع المفصل المُصاب، في حال تقبّل ذلك وفي حال كانت الوضعية مريحة، في الحدّ من التورّم بسبب نزف المفاصل، وفق موقع النزف في المفصل.(13)

- يوصى بالراحة في حال النزف في الورك، أو الركبة، أو الكاحل، أو استخدام معلاق للكوع، أو الكتف، أو المعصم، من أجل تثبيت مفصل يتعرّض لنزف حاد حتى القضاء على الألم.
- ما أن يتراجع الألم والتورّم، يُمكن للمريض أن يُبدّل وضعية المفصل المُصاب من وضعية الراحة إلى الوضعية الوظيفية، ببطء ومع زيادة حركة المفصل بشكل تدريجي.

- يجب منع المرضى المصابين بنزيف في مفصل الورك، أو الركبة، أو الكاحل من حمل الأوزان حتى استعادة نطاق الحركة والوظيفة الكامل للمفصل لما قبل النزف وزوال عوارض الالتهاب والألم الحاد. يوصى بتفادي حمل الأوزان لأسبوع واحد، مع استخدام الأجهزة المساعدة للمشّي (مثلاً عكازين، «ووكر» (walker)) من أجل المساعدة في حمل الأوزان بتوجيه من عضو في فريق الرعاية الشاملة يتمتّع بالخبرة في إعادة تأهيل الجهاز العضلي والعظمي بعد التعرّض لنزف.(13) كما يُمكن استخدام الألم من أجل توجيه استئناف حمل الأوزان.

- لن توقف هذه التدابير المساعدة نزف المفاصل، إنّما تُساهم في إدارة عوارض الألم والالتهاب والحدّ منها.(7)
- راجع أيضاً الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا - المعالجة المساعدة.

- يجب مراقبة استخدام المسكّنات الأفيونية على أمد طويل بتأنّ، إنّما يُستحسن تفاديه نظراً إلى الطبيعة المزمنة لنوبات النزف لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا الشديدة ومخاطر الإدمان على الدواء.
- راجع الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا - التعامل مع الألم.

التوصية 7.2.3:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا المصابين بنزف المفاصل، يجب تصنيف حدّة الألم ومراقبتها وفق سلم الآلام الصادرة عن منظمة الصحة العالمية. (الإجماع)

التوصية 7.2.4:

- يجب إعطاء مرضى الهيموفيليا الذين يُعانون الألم بسبب نزف المفاصل الأدوية المسكّنة بحسب حدّة الألم. (الإجماع)

التوصية 7.2.5:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا المصابين بألم حاد، يجب أن تشمل إدارة هذه الآلام المواد الأفيونية على أساس عوارض سريرية إلى حدّ يكون المريض مرتاحاً لحمل الأوزان أو استخدام المفصل قدر المستطاع من دون الشعور بأي ألم. (الإجماع)

الرعاية المساعدة

- يُعتبّر استخدام بروتوكول الراحة والضغط والثلج والرفع (RICE) من العناصر الأساسية لإدارة عوارض نزف المفاصل. في رعاية الهيموفيليا، يُعتبّر التثبيت أيضاً وجهاً من أوجه هذه المقاربة؛ وبالتالي، غالباً ما يوصى باستخدام مبادئ (PRICE) للحماية، والراحة، والثلج، والضغط، والرفع، التي تشمل أيضاً مفهوم «حماية» المنطقة المُصابة. قد يُساعد الضغط على الحدّ من خطر إعادة النزف. لكن، بما أن الراحة المطوّلة قد تؤثر سلباً على وظيفة المفصل من خلال الحدّ من قوّة العضلات، سيتمّ استبدال «الراحة» («rest» في RICE) بـ «التحميل المثالي» («optimal loading» في POLICE)، ممّا يُشجّع الأطباء السريريين على إقامة التوازن بين الراحة، والحركة المبكرة، وحمل الأوزان، من أجل الوقاية من المضاعفات

التوصية 7.2.6:

- يجب إدارة مرضى الهيموفيليا المصابين بنزف المفاصل بواسطة مقارنة الراحة والتلج والضغط والرفع (RICE)، بالإضافة إلى استبدال تركيز عامل التخثر (Clotting factor concentrate).
- ملاحظة: يُقرّ الاتحاد العالمي للهيموفيليا بأنه في بعض أقاليم العالم، قد تكون مقارنة الراحة والتلج والضغط والرفع (RICE) العلاج الأولي الوحيد المتوفّر أو العلاج الأفضل المتوفّر في غياب تأمين ملائم لتركيزات عامل التخثر أو عوامل إرقاء أخرى. (الإجماع)

التوصية 7.2.7:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا المصابين بنزف المفاصل، يجب تفادي حمل الأوزان حتى تحسّن العوارض إلى درجة يكون فيها المريض مرتاحًا لحمل الأوزان من دون الشعور بالألم حاد. (الإجماع)

التوصية 7.2.8:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا، يجب الحدّ من مدة استخدام المسكّنات الأفيونية في إدارة الألم قدر الإمكان. (الإجماع)

العلاج الطبيعي وإعادة التأهيل

- يُشير العلاج الطبيعي وإعادة تأهيل لإدارة مرضى الهيموفيليا إلى استخدام التدريب على القوّة والمرونة وإعادة تدريب حاسة الإدراك المخصوص وإعادة التدريب الحسي الحركي، وتمارين التوازن والتمارين الوظيفية من أجل استعادة وظيفة العضلات والمفاصل ووقايتها. (16)
- يُعتبر التقييم الشامل لنزف المفاصل الحاد يليه علاج طبيعي مكثّف بحسب الوضع السريري للفرد ضروريًا من أجل تحقيق درجة نجاح ملحوظ. (16)
- في أفضل الحالات، يجب تأمين العلاج الطبيعي ضمن التغطية الإرقائية أو تغطية العامل الملائم. في حال لم تكن التغطية الإرقائية متوفّرة، يجب تطبيق العلاج الطبيعي بحذر ويجب البدء بالتمارين بطريقة عقلانية.
- من المهمّ مراقبة المفصل المُصاب بتأني من خلال العلاج الطبيعي وتقييم وجود حاجة إلى علاج إرقائي من أجل منع تكرار النزف. (7،17)
- يجب أن تشمل إعادة التأهيل النطاق الناشط وغير الناشط لتمارين الحركة.
- على المريض مواصلة التمارين الناشطة والتدريب على الإحساس المخصوص حتى استرداد وظيفة المفصل ونطاق الحركة للمفصل ما قبل التعرّض للنزف وحتى زوال أعراض الالتهاب الزليلي الحاد. (18)

التوصية 7.2.9:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا المصابين بنزف المفاصل، يجب البدء بتمارين العلاج الطبيعي ضمن تغطية عامل التخثر ما أن تتوقّف عوارض الألم. (الإجماع)

التوصية 7.2.10:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا المصابين بنزف المفاصل، يجب أن يكون هدف العلاج الطبيعي إعادة وظيفة المفصل إلى الحالة التي كان عليها قبل النزف. (الإجماع)

البزل المفصلي

- يُمكن اعتماد البزل المفصلي (إزالة الدم من المفصل) لمرضى الهيموفيليا الذين يُتوقّع أن يختبروا عوارض نزف مطوّل أو متزايد سوءًا، بما في ذلك:
 - المفصل النازف والمشدود والمؤلّم الذي لا يظهر عليه أي تحسّن بعد 24 ساعة من التسريب الأولي (وبشكل خاص في حالة النزف في مفصل الورك بسبب تشريح مفصل الورك)؛
 - أو الاشتباه السريري في اعتلال المفاصل الإنتاني/الالتهاب. (7،19،20)
- يجب اعتبار المثبّطات على أنّهم سبب مُحتمل للنزف المستمر بالرغم من علاج استبدال العامل الملائم. كما يجب تقييم وجود المثبّطات قبل محاولة البزل المفصلي.
- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا مع مثبّطات، يجب استخدام عوامل إرقاء (عوامل تخثر) ملائمة أخرى من أجل تأمين التغطية الإرقائية للإجراء، حسب الضرورة. (7) (راجع «إدارة النزف» في الفصل 8: مثبّطات عامل التخثر).
- يجب إجراء البزل المفصلي دائمًا ضمن ظروف معقّمة صارمة من أجل تفادي الالتهابات في داخل المفاصل.
- ينبغي إجراء البزل المفصلي، عند الضرورة، ضمن نطاق العامل، مع مستويات نشاط العامل بما لا يقل عن 30-50 IU/dL وحده عالميه / ديسيلتر عشر اللتر) ود/دل لمدة تتراوح بين 48-72 ساعة. لا ينبغي أن يتم البزل المفصلي في ظروف حيث لا يتوفّر مثل نطاق العامل البديل هذا (أو نطاق مقابل مع عوامل إرقائية أخرى). (21)
- ينبغي استخدام إبرة كبيرة القطر بما لا يقل عن قياس 16. وينبغي أن يُثبّت المفصل مع ضغط خفيف. كما ينبغي تجنّب حمل الوزن حتى امتصاص الدم المتبقّي أو حتى يسمح غياب الألم بالحركة.
- يجب أن يلي البزل المفصلي الشروع في العلاج الطبيعي وإعادة التأهيل تحت إشراف عن كثر.
- راجع أيضًا الفصل 10: مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي.

التوصية 7.2.11:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا بلا مثبّطات الذين يتابعون علاج استبدال العامل وهم مصابون بنزف مفصلي وألم متواصل، لا يوصى بالبزل المفصلي إلا في حال نزف المفصل المؤلم والمشدود أو الاشتباه بالالتهاب. لا يوصى بالبزل المفصلي بشكل روتيني.
- الملاحظة: في حالات عدّة من الرعاية الصحيّة، لا يُعتبر البزل المفصلي ممارسة شائعة نظرًا إلى الخوف من إدخال إتهاب إلى داخل المفاصل. (الإجماع)

7.3 | نزيف الجهاز العصبي المركزي/داخل الجمجمة

- يجب التعامل مع إصابات الرأس كافةً، المؤكدة أو المشتبه بها، والصداع الشديد، بما في ذلك الصداع الذي يدوم عدّة ساعات، والنعاس في بعض الحالات، على أنها نزيف داخل الجمجمة. قد يترافق ذلك مع ألم شديد مفاجئ في الظهر، قد يُعتبر من أعراض النزيف حول النخاع الشوكي.
- في حال التعرض لصدمة كبيرة في الرأس أو في حال الاشتباه السريري بنزف داخل الجمجمة و/أو نزف في الجهاز العصبي المركزي، لا بدّ من المباشرة الفوريّة بالعلاج بواسطة تسريب عامل التخثر (Clotting factor concéntrate) من دون انتظار ظهور أعراض أخرى أو تقييم المختبر أو الفحص الشعاعي.
- إلى انسداد المجرى الهوائي. في هذه الحالة، يجب رفع الرأس بنعومة من أجل الحد من انسداد المجرى الهوائي بسبب النزف.
- يجب المعالجة فوراً بواسطة تركيبات عامل التخثر من أجل رفع مستوى العامل لدى المريض عند تعرّضه لصدمة قويّة أو عوارض نزف في منطقة الحلق والرقبة، من دون أي تأخير قد يطرأ في خلال انتظار التقييم الشامل. (راجع الجدول 7-2)
- يُطلب التقييم الطبي على يد طبيب أنف وحنجرة والدخول فوراً إلى المستشفى. (28)
- يجب الإبقاء على مستويات العامل الحمائيّة حتى زوال العوارض. (28-30) (راجع الجدول 7-2)

7.4.1 التوصية:

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا المُصابين بنزيف في الحلق والرقبة، يجب إعطاء علاج استبدال عامل التخثر فوراً ويجب إجراء تقييم للرعاية في الحالات الصعبة. (الإجماع)

7.4.2 التوصية:

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا المُصابين بنزيف في الحلق والرقبة، بما في ذلك الإصابة في اللسان، يجب مواصلة علاج استبدال عامل التخثر حتى توقّف عوارض النزف. (الإجماع)
- من أجل منع النزف من الفم لدى المرضى المصابين بالتهاب اللوزتين الحاد، يوصى بإعطاء العلاج الوقائي بواسطة تركيبات عامل التخثر، والديسموبريسين (DDAVP): بالنسبة للمرضى الهيموفيليا A المعتدلة أو الخفيفة) أو مضادات حل الفيبرين (EACA) أو حامض ترانكساميك، بالإضافة إلى الزرع البكتيري والعلاج بالمضادات الحيويّة المناسبة.

7.4.3 التوصية:

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا المصابين بنزف في الحلق والرقبة وبالتهاب موضعي، يجب البدء بإعطاء مضادات حل الفيبرين من أجل معالجة النزف والمضادات الحيويّة من أجل معالجة الالتهاب. (الإجماع)

7.5 | نزيف البطن/الجهاز الهضمي

- قد يظهر نزيف الجهاز الهضمي الحاد على شكل قيء الدم، أو تغيّط مدّمي، أو تغيّط أسود.
- بالنسبة إلى مريض مُصاب بمرض في الكبد، من الأعراض الأولى لنزيف في الجهاز الهضمي، اعتلال دماغي كبدي، بما أن الكبد المريض غير الفاعل لا يمتكّن معالجة عبء البروتين الناجم عن نزيف الجهاز الهضمي.
- تقتضي أي علامة نزف في الجهاز الهضمي و/أو النزف الحاد في البطن تقييماً طبيّاً فوراً. يجب إدخال المرضى كافة المصابين بنزف في الجهاز الهضمي إلى المستشفى.

7.3.1 التوصية:

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا الذين يُشتبه بإصابتهم بنزف في الجهاز العصبي المركزي أو بإصابتهم بعوارض مرتبطة بالنزف، يجب إعطاء علاج استبدال عامل التخثر فوراً قبل البدء بعمليات التحقيق. (الإجماع)

- يوصى بإعطاء مباشر لعلاج استبدال عامل التخثر الملائم ما أن تحدث الإصابة البالغة أو تظهر العوارض، قبل أي تدخّل والبقاء على مستوى العامل حتى تحديد السبب. في حال إثبات وجود نزيف، يُرجى المحافظة على مستوى العامل الملائم لـ 10-14 يوماً. (22,23) (راجع الجدول 7-2)
- من الضروري إجراء التقييم الطبي الفوري والدخول إلى المستشفى، بما في ذلك إجراء التصوير المقطعي المحوسب (CT) أو التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) للدماغ والاستشارة العصبية في أسرع وقت ممكن. (24,25) يُمكن اعتماد الفحص فوق الصوتي لدى الأطفال.

7.3.2 التوصية:

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا الذين يُشتبه بإصابتهم بنزف في الجهاز العصبي المركزي قد يُعرّض حياتهم للخطر، يجب إعطاء علاج استبدال عامل التخثر فوراً قبل التحقيق في حالة النزف ومتابعته حتى تسوية النزف.
- الملاحظة: بالنسبة للمرضى الهيموفيليا الذين تمّت معالجتهم لتعرّضهم لنزيف في الجهاز العصبي المركزي، يوصى بعلاج وقائي ثانوي من أجل منع تكرار النزف. (الإجماع)

- قد يكون النزف داخل الجمجمة دليلاً لاعتماد علاج وقائي ثانوي (العلاج الوقائي القصير الأمد لـ 3-6 أشهر أو حتى مدى الحياة)، لا سيّما عند ملاحظة خطر مرتفع نسبياً لتكرار النزف (مثلاً في حال الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية). (22,26,27)

7.4 | نزيف الحلق والرقبة

- قد يكون النزف في الحلق أو الرقبة بسبب مرض محلي، أو صدمة، أو سُعال حاد، وقد يترافق مع تورّم أو ألم. إنَّها حالة طبيّة طارئة، إذ قد تؤدّي

- إجراء تقييم سريري للمريض بواسطة فحص بدني، وتقييم للألم، وتدوين التاريخ، بما في ذلك تاريخ النزف. يمكن أن يُحدّد التصوير المقطعي و/أو التصوير فوق الصوتي موقع النزف البطني ونطاقه.
- تحديد العلاج الملائم بالتشاور مع أخصائي. (28-30) (راجع الجدول 2-7)

7.6 | النزف الكلوي

- قد تتعرّض الكلى إلى نزف (نزف كلوي) بشكل تلقائي أو إثر التعرّض لإصابة.
- قد يكون نزف المسالك البوليّة الإشارة الأولى لحدّة المرض في المبولّة، لا سيّما بالنسبة إلى المرضى الأكبر سنًا.
- قد تشمل العوارض توزّمًا وألمًا في البطن، وألمًا حادًا في الظهر، وبولًا دمويًا.
- يُمكن معالجة المرضى المصابين بالتبول الدموي الخفيف وغير المؤلم بالراحة الكاملة في السرير والترطيب الشديد (3م/ل/2م من منطقة سطح الجسم/يوم)، مع أو من دون استبدال عامل التخثر قدر الإمكان، لمدة 48 ساعة إلا في حال وجود خلل قلبي أو كلوي في الوقت نفسه. يجب تفادي الديسموبريسين (DDVAP) عند الترطيب بكثافة. (33)
- يجب معالجة حالات النزف الكلوي كلّها على أنّها طارئة.

التوصية 7.6.1:

- بالنسبة إلى المرضى المصابين بنزف في المسالك البوليّة، يجب تحديد موقع النزف ويجب إعطاء علاج استبدال عامل التخثر بشكل فوري. (الإجماع)

التوصية 7.6.2:

- يجب إعطاء مرضى الهيموفيليا المصابين بنزف كلوي الترطيب الملائم ووصف الراحة في السرير حتى توقّف النزف. (الإجماع)

- في حال وجود ألم أو تبويل دموي خطير ومتواصل، من المهمّ التنبّه للجلطات وانسداد المسالك البوليّة. (33,34) يجب تفادي استخدام العوامل المضادة لحل الفيبرين. (33)

التوصية 7.6.3:

- بالنسبة إلى المرضى المصابين بالنزف الكلوي، يجب عدم إعطاء عوامل مضادة لحل الفيبرين. (الإجماع)

التوصية 7.6.4:

- بالنسبة إلى المرضى المصابين بنزف كلوي، يجب مواصلة علاج استبدال عامل التخثر حتى توقّف النزف. (الإجماع)
- إحالة المريض إلى طبيب مسالك بوليّة من أجل تقييم سبب محلي في حال استمرّ التبولّ الدموي (التبولّ الدموي الإجمالي/بالعين المجردة أو المجهرية) وفي حال نوبات متكررة. (راجع الجدول 2-7)

التوصية 7.5.1:

- بالنسبة إلى المرضى الهيموفيليا المصابين بنزف في الجهاز الهضمي، يجب رفع مستويات العامل مباشرةً وتحديد أسباب النزف الكامنة ومعالجتها. (الإجماع)

- يجب معالجة حالات النزف في الجهاز الهضمي في أسرع وقت ممكن إثر التعرّض لإصابة و/أو عند ظهور أولى العوارض بواسطة علاج استبدال عامل التخثر من أجل رفع مستوى العامل لدى المريض، مع الإبقاء على مستويات العامل حتى توقّف النزف وتحديد أسباب النزف. (31,32) (راجع الجدول 2-7)

التوصية 7.5.2:

- يجب وصف مضادات حل الفيبرين إلى المرضى الهيموفيليا المصابين بنزف في الجهاز الهضمي. (الإجماع)

- غالبًا ما تُعتبر مضادات حل الفيبرين علاجًا مساعدًا فاعلاً لمرضى الهيموفيليا A و B. يُمكن استخدام تركيزات مركبات البروثرومبين (PCC) أو (Activated prothrombin complex concentrate) تركيزات مركبات البروثرومبين المنشطة (aPCC) في الوقت نفسه بحذر لدى بعض المرضى.
- معالجة أسباب النزف، كما أُشير إليها.
- مراقبة مستويات الهيموغلوبين بشكل منتظم ومعالجة نقص الحديد أو الصدمة، حسب الضرورة. إجراء تنظير داخلي، في حال وصف ذلك سريريًا، لدى أي مريض تنخفض مستويات الهيموغلوبين لديه. في حال النزف في الجهاز الهضمي، يُعتبر التنظير الداخلي طريقة التحقيق الفُضلى.
- بالنسبة إلى المرضى المصابين بمرض كبد متقدّم، يجب مراقبة مستويات الأمونيا ويجب بدء العلاج من أجل الوقاية من الاعتلال الدماغي السريري بواسطة لاکتولوز أو بواسطة عامل شبيهه.

التوصية 7.5.3:

- بالنسبة إلى المرضى الهيموفيليا المصابين بنزف في الجهاز الهضمي، يجب إجراء التصوير الإشعاعي والتنظيري من أجل تحديد مواقع النزف كلّها. (الإجماع)

التوصية 7.5.4:

- بالنسبة إلى المرضى الهيموفيليا المصابين بنزف في الجهاز الهضمي، يجب مراقبة مستويات الهيموغلوبين بشكل منتظم. (الإجماع)
- يُمكن أن يُصاب المريض بنزفٍ حادٍ في البطن مع ألم وانتفاخ في البطن (بما في ذلك خلف الصفاق) ويُمكن أن تُعتبر على وجه الخطأ عددًا من الحالات الجراحية أو الالتهابية. قد يكون المريض مُصابًا أيضًا بالتهاب شللي .
- يجب معالجة حالات النزف في البطن فورًا من أجل رفع مستويات العامل لدى المريض أو المحافظة عليها حتى تحديد الأسباب.

7.7 | نرف العين

استشارة مركز معالجة الهيموفيليا الذي يتبعون إليه من أجل الحصول على دعم إضافي.

- يوصى بإعداد خطط رعاية إرقاتية ما قبل العملية بعناية لمرضى الهيموفيليا بشأن الخضوع لعملية جراحية في الفم أو إجراءات جراحية على مستوى الأسنان من أجل تفادي النزف ما بعد العملية الجراحية.

التوصية 7.8.1:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا المصابين بنزيف من الفم، يجب تحديد موقع النزف وممارسة الضغط المباشر و/أو إجراء القُطب، عند الإمكان. (الإجماع)

التوصية 7.8.2:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا المصابين بالنزف من الفم، يجب وصف مضادات حل الفيبرين وإعطاؤها ضمن الجرعات الملائمة. (الإجماع).
- يجب استخدام العوامل المضادة لحل الفيبرين بحذر لدى المرضى المصابين بمرضى الهيموفيليا B الذين يُعالجون بواسطة جرعات كبيرة من تركيزات مركبات البروثرومبين أو لدى مرضى مع مثبّطات يُعالجون بواسطة (Activated prothrombin complex concentrate) تركيزات مركبات البروثرومبين المنشطة (aPCC). (35,36)

التوصية 7.8.3:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا المصابين بالنزف المستمر من الفم، يجب إعطاء علاج استبدال عامل التخثر إلى جانب إجراءات محلية، مثل القُطب وتطبيق الأدرينالين الموضعي لإيقاف النزف. (الإجماع)
- على المرضى الذين يخشون النزف المطوّل من الفم السعي إلى الحصول على استشارة مبكرة مع فريق الهيموفيليا، بالإضافة إلى استشارة طبيب أسنان و/جراح الفم، والوجه، والفك من أجل تحديد مصدر النزف وحدته.
- في حال وجود نزيف غير متوقّع إثر عملية جراحية في الأسنان تمّ التخطيط لها بتأنّ، يجب إجراء الفحوصات المخبرية، إلى جانب إدارة النزف من الفم من أجل تحديد الأسباب المحتملة، مثلاً وجود مثبّط أو خلل في وظيفة الصفائح بسبب الأدوية.
- يجب إدارة النزف المستمر من الفم من خلال استخدام الإجراءات المنهجية و/أو المحلية المنظمة، بما في ذلك:
 - الضغط المباشر على المنطقة بواسطة قطعة شاش مُبلّلة، توضع لمدة 15-30 دقيقة على الأقل؛
 - البنج الموضعي مع الأدرينالين/الايبينيفرين للمساعدة في تضيق الأوعية المحلي؛
 - القُطب لإغلاق الجروح؛
 - تطبيق العوامل الإرقاتية المحلية، مثلاً سلولوز مؤكسد، والثرومبين، ولاصق فيبرين، أو ما شابه؛
 - استخدام مضادات حل الفيبرين الموضعية أو عبر الفم كخسول الفم أو المعجون (29,30)؛

- النزف في العين غير شائع إلا في حال ارتباطه بصدمة أو بالتهاب في العين.
- يجب معالجة نزف العين فوراً لرفع مستوى العامل لدى المريض، مع المحافظة على مستويات العامل حتى تحديد أسباب النزف، ويلى ذلك علاج ملائم بالتشاور مع أخصائي. (28-30)

التوصية 7.7.1:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا المصابين بنزف في العين، يجب رفع مستويات عامل التخثر فوراً ويجب أن يُقيّم طبيب عيون حالة المريض. (الإجماع)

التوصية 7.7.2:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا المصابين بنزف في العين، يجب إجراء فحص جسدي/بديني كل 6-8 ساعات طوال فترة نزف العين.
- الملاحظة: قد يشمل ذلك التصوير بحسب النصائح السريرية. (الإجماع)

التوصية 7.7.3:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا المصابين بنزف في العين، يجب مواصلة العلاج والمراقبة حتى توقّف النزف. (الإجماع)
- يجب إحالة المريض إلى طبيب عيون بهدف تقييم وضعه في أسرع وقت ممكن. (راجع الجدول 7-2)

7.8 | النزف من الفم

- أكثر الأسباب شيوعاً للنزف من الفم هي قلع الأسنان، ونزيف اللثة (بسبب سوء نظافة الفم في غالبية الحالات)، والرض.
- نزيف اللثة مؤشّر لمرض التهابي في اللثة، يُمكن الوقاية منه ومعالجته لدى مرضى الهيموفيليا. لا يُعتبّر ناتجاً عن اضطراب النزف الوراثي الكامن بحدّ ذاته.
- من شأن الإحالة المبكرة إلى أخصائي أسنان بهدف التقييم والحصول على علاج اللثة الملائم والنصائح ذات الصلة أن تحدّ من النزف بعد تنظيف الأسنان، والوقاية من تقدّم مرض اللثة، والحدّ من احتمال فقدان مبكر للأسنان وخطر التعرّض لآثار منهجية ذات صلة.
- من أسباب النزف من الفم الأخرى الأقل شيوعاً: الإصابة الذاتية، ووقوع الأسنان اللبنيّة (أسنان الطفل)، وجراحة الأسنان الحديثة من دون اتخاذ تدابير الإرقاء الملائمة.
- عادةً، لا يكون النزف بعد فقدان الأسنان اللبنيّة مطوّلاً في حال رصده ومعالجته في وقت مبكر. يجب ممارسة الضغط المباشر على سنخ السنّ بواسطة قطعة شاش رطبة لـ 15-30 دقيقة على الأقل. يجب نصح الوالدين/مقدمي الرعاية بأنّه في حال استمرار النزف لأكثر من 6 ساعات، عليهم

- ينبغي ممارسة ضغط ثابت ومستمر بقطع شاش مبلّل بالماء المثلّج على الحاجز الأنفي الأمامي، مثلاً الجزء الأمامي اللين من الأنف، لمدة 5-10 دقائق.
- يجب تطبيق مضاد حل الفيبرين موضعياً بواسطة قطعة شاش مبلّل.
- لا يوصى بحشو الأنف لأنه قد يلحق الضرر بطانة الأوعية الدموية عند إزالة مواد حشو الأنف، فيُعرّض الإرقاء للخطر. قد يكون الكي حلاً بديلاً ناجحاً.
- بالنسبة إلى الرعاف المرتبط بالحساسيات بشكل خاص، أو التهاب الجهاز التنفسي العلوي أو التغيّرات الموسميّة، ينبغي إعطاء مضادات الهيستامين وعقاقير الاحتقان، عند الاقتضاء.
- في حال كان سبب نزف الأنف التهاباً، يُرجى إعطاء المضادات الحيوية، عند الاقتضاء.
- في حال كان النزف مطولاً أو يحدث في كثير من الأحيان، فيجب تقييم حالة فقر الدم وعلاجها بشكل مناسب.
- بالنسبة إلى المرضى المصابين برعاف حاد ومتكرّر، يوصى باستشارة أخصائي واتخاذ تدابير وقائيّة. كما يوصى باستشارة طبيب أنف وحنجرة في حال استمرّ النزف أو كان شائعاً.
- في الحالات الحادة أو المستمرة، قد يوصى بالانسداد العلاجي لحركة الأنف الدمويّة.
- قد تشمل التدابير الوقائيّة للحد من مخاطر الرعاف ما يلي:
 - زيادة نسبة الرطوبة في البيئة؛
 - وضع المواد الهلاميّة (مثل الفازلين أو قطرات المحلول الملحي/الهلام) على الغشاء المخاطي للأنف للمحافظة على رطوبته، أو رش رذاذ محلول ملحي؛
 - تناول الأدوية الموصوفة بانتظام، على غرار مضادات الهيستامين، وعقاقير الاحتقان، والمضادات الحيوية، حسب الاقتضاء.

التوصية 7.9.4:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا المصابين بالرعاف المطول، يجب مراقبة العلامات الحيوية ومستويات الهيموغلوبين حتى توقّف النزف (عادةً في غضون 24-48 ساعة). (الإجماع)

التوصية 7.9.5:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا المصابين برعاف متكرّر، يجب تحديد المرض الكامن فوراً ومعالجته. من شأنّ مضادات الحقن والهيستامين المساعدة في حال كان النزف مرتبطاً بالحساسيّة ويجب إعطاء المضادات الحيوية في حال كان النزيف مرتبطاً بالالتهاب. (الإجماع)

7.10 | التمزق والكدمات

- تُعتبّر حالات التمزق والكدمات حالات نزف خارجي بسبب جروح سطحيّة أو غائرة أو بسبب خدوش على سطح البشرة.
- يجب معالجة التمزقات السطحيّة بواسطة الإسعافات الأولية.

- العلاج المفضّل المنهجي، مثلاً استبدال عامل تركيز التخثر، أو الديسموبريسين (DDAVP)، أو العلاج بمضادات حل الفيبرين، بناءً على توجيهات فريق الهيموفيليا؛
- مراقبة العلامات الحيويّة ومعالجة فقر الدم، عند الاقتضاء.
- متى يتمّ تحقيق الإرقاء، من شأنّ الإدارة الصارمة ما بعد الخضوع لعملية جراحية أن تحدّد من خطر إعادة النزف.
- يجب أن يوصى مرضى الهيموفيليا بما يلي:
 - استخدام مضادات حل الفيبرين المنهجيّة و/أو الموضعيّة لـ 5-7 أيام؛
 - الامتناع عن ممارسة الرياضة والتمارين المكثّفة لـ 3-5 أيام؛
 - اتّباع حمية غذائيّة خفيفة من دون غسل الفم بشدة لـ 3-5 أيام؛
 - الامتناع عن التدخين أو الحدّ منه لـ 24 ساعة على الأقل؛
 - والنظر في استخدام جبيرة رخوة لحماية الجرح على أمد أطول، عند الضرورة.
- راجع أيضاً الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا - رعاية الأسنان وإدارتها.

7.9 | الرعاف

- يُمكن أن يحدث الرعاف (النزف من الأنف) في حال الإصابة أو تهيج الغشاء المخاطي الأنفي.
- قد يختبر مرضى الهيموفيليا نزفاً بوتيرة شائعة ومطوّلة قد تشكل حالات انزعاج طفيفة أو أحياناً بالغّة تقتضي انتباهاً طبياً في المستشفى أو في غرفة الطوارئ.
- عادةً، لا يكون علاج استبدال عامل التخثر ضرورياً إلا إذا كان النزف حاداً أو متكرّراً. (28,29)

التوصية 7.9.1:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا المصابين بالرعاف، يجب رفع الرأس وممارسة الضغط بقطعة قماش باردة على الجزء الأمامي اللين للأنف. (الإجماع)

التوصية 7.9.2:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا المصابين بالرعاف، يجب تفادي حشو الأنف بما أنّه قد يُسبّب النزف عند إزالته. لكن، عملياً، يتمّ استخدام حشو الأنف بشكل مكثّف. (الإجماع)

التوصية 7.9.3:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا المصابين بالرعاف، قد يتمّ استخدام شاش منقوع في عامل مضاد لحل الفيبرين، بالإضافة إلى علاج استبدال عامل التخثر. (الإجماع)

- على المرضى المصابين برعاف حاد تلقّي الإسعافات الأولية على الشكل التالي:
 - يوضع رأس المريض في موضع متقدّم لتلافي ابتلاع الدم ويُطلب من المريض النفخ من الأنف بلطف لإخراج التخثرات الضعيفة.

الجدول 7-2 النماذج العملية: ذروة مستوى عامل البلازما ومدة إعطائه

الهيموفيليا B				الهيموفيليا A				نوع النزف
النموذج العملي ذو الجرعة الأعلى		النموذج العملي ذو الجرعة الأدنى		النموذج العملي ذو الجرعة الأعلى		النموذج العملي ذو الجرعة الأدنى		
فترة العلاج	مستوى العامل الذروة (ود/دل)	فترة العلاج	مستوى العامل الذروة (ود/دل)	فترة العلاج	مستوى العامل الذروة (ود/دل)	فترة العلاج	مستوى العامل الذروة (ود/دل)	مستوى العامل الذروة (وحده دولية /ديسيلتر عشر اللتر)
2-1 (أ)	60-40	2-1 (أ)	20-10	2-1 (أ)	60-40	2-1 (أ)	20-10	المفصل
3-2 (أ)	60-40	3-2 (أ)	20-10	3-2 (أ)	60-40	3-2 (أ)	20-10	العضل السطحي/ لا تسوية بالنسبة إلى الأوعية والأعصاب (باستثناء العضلة القطنية)
العضلة القطنية أو العضلة الغائرة مع إصابة الأوعية والأعصاب أو فقدان الدم بشكل كبير								
2-1	80-60	2-1	30-15	2-1	100-80	2-1	40-20	أولي
5-3 (ب)	60-30	5-3 (ب)	20-10	5-3 (ب)	60-30	5-3 (ب)	20-10	الصيانة
داخل الجمجمة								
7-1	80-60	3-1	80-50	7-1	100-80	3-1	80-50	أولي
21-8	30	14-8	40-20	21-8	50	14-8	40-20	الصيانة
-	-	7-4	50-30	-	-	7-4	50-30	
العنق والرقبة								
7-1	80-60	3-1	50-30	7-1	100-80	3-1	50-30	أولي
14-8	30	7-4	20-10	14-8	50	7-4	20-10	الصيانة
الجهاز الهضمي								
14-7	80-60	3-1	50-30	14-7	100-80	3-1	50-30	أولي
	30	7-4	20-10		50	7-4	20-10	صيانة
7-5	40	5-3	30-15	5-3	50	5-3	40-20	النزف الكلوي
7-5	40	7-5	30-15	7-5	50	7-5	40-20	التمزق الغائر
عملية جراحية (أساسية)								
	80-60		70-50		100-80		80-60	ما قبل العملية
3-1	60-40	3-1	40-30	3-1	80-60	3-1	40-30	ما بعد العملية (ج)
6-4	50-30	6-4	30-20	6-4	60-40	6-4	30-20	
14-7	40-20	14-7	20-10	14-7	50-30	14-7	20-10	
العملية الجراحية (ثانوية)								
	80-50		80-40		80-50		80-40	ما قبل العملية
5-1	80-30	5-1	50-20	5-1	80-30	5-1	50-20	ما بعد العملية (د)

الملاحظات: في هذا الجدول، تشكّل مستويات العامل المرتفعة المرغوب بها لاستبدال تركيزات عامل التخثر الواردة في علاج حالات النزف في مواقع تشريحية مختلفة النطاقات في النماذج العملية العالمية بحسب الموارد المتوفرة. ومن المهم الإشارة إلى أن هذا العلاج يهدف إلى السيطرة بشكل فاعل على النزف ويجب أن يكون الأمر كذلك في كل مكان من العالم. تقتضي مستويات استبدال تركيزات عامل التخثر الأدنى مراقبة أكبر عن كثب لفاعلية السيطرة على النزف، مع احتمال توفر فرصة أكبر تقتضي استبدالاً إضافياً لتركيزات عامل التخثر من أجل تحقيق مستوى البلازما الهدف، بالإضافة إلى الانعكاسات على الجهاز العضلي والعظمي والانعكاسات على الإرقاء.

(أ) قد يكون أطول في حال كان الرّد غير ملائم.

(ب) قد يكون أحياناً أطول مثل العلاج الوقائي الثانوي خلال العلاج الطبيعي.

(ج) تُشير مدّة العلاج إلى الأيام التتابعية بعد العملية الجراحية. يجب أخذ استجابة المريض على تركيزات عامل التخثر ونوع تركيزات عامل التخثر بعين الاعتبار.

(د) بحسب الإجراء، يعتمد عدد الجرعات على نصف عمر تركيزات عامل التخثر المستخدمة.

المراجع

- Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379(9):811-822.
- Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818.
- Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
- Berntorp E. Importance of rapid bleeding control in haemophilia complicated by inhibitors. *Haemophilia*. 2011;17(1):11-16.
- Aronstam A, Wassef M, Hamad Z, Cartlidge 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):157-163.
- 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;1(8161):169-171.
- Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2011;17(3):383-392.
- Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, et al. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):538-543.
- 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):514-517.
- 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):1785-1790.
- 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):279-286.
- Stephensen D, Bladen M, McLaughlin P. Recent advances in musculoskeletal physiotherapy for haemophilia. *Ther Adv Hematol*. 2018;9(8):227-237.
- Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med*. 2014;5:207-218.
- Forsyth AL, Zourikian N, Valentino LA, Rivard GE. The effect of cooling on coagulation and haemostasis: should "Ice" be part of treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia*. 2012;18(6):843-850.
- Gilbert MS. Musculoskeletal complications of haemophilia: the joint. *Haemophilia*. 2000;6(Suppl 1):34-37.
- 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):136-145.
- 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.
- 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):513-517.
- Ingram GI, Mathews JA, Bennett AE. Controlled trial of joint aspiration in acute haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1972;31(5):423.
- Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(1):8-16.
- 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;17:383-92.
- Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol*. 2008;140(4):378-384.
- 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

- بالنسبة إلى معالجة التمزقات الغائرة، يُرجى رفع مستوى العامل لدى المريض، ومن ثم خياطة الجرح حسب الاقتضاء. (28-30) (راجع الجدول (2-7))

التوصية 7.10.1:

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا المصابين بتمزقات وكدمات، يجب إعطاء علاج استبدال عامل التخثر ويجب خياطة الجرح فوراً، حسب الاقتضاء، بالتشاور مع الجراحين الملائمين. (الإجماع)
- يجب النظر في التغطية الإرقائية لإزالة القطب، في حال اعتُبر خطر النزف مرتفعاً.

7.11 | نزيف الأنسجة الرخوة

- يطراً نزيف في الأنسجة الرخوة (أورام دموية) في العضلات، والأربطة، والأوترة، والمساحات دون الجلد.
- غالباً ما يكون السبب وراء الإصابات الشائعة في الأنسجة الرخوة التواء أو فكشاً، أو ضربة تولد رضّة، أو الإفراط في استخدام جزء مُحدّد من الجسم. تعتمد العوارض على موقع النزف.
- قد لا يكون علاج استبدال عامل التخثر ضرورياً لغالبية حالات نزف الأنسجة الرخوة السطحية. قد يكون من المفيد ممارسة ضغط ثابت ووضع الثلج. يُمكن أن يؤدّي النزف في الأماكن المفتوحة، مثل منطقة خلف الصفاق، أو كيس الصفن، أو الأرداف، أو الفخذين، إلى فقدان الدم بغزارة. يجب المعالجة بعامل التخثر فوراً إذا اشتبه بهذه الحالة من أجل الحدّ من النزف، بالإضافة إلى وضع الثلج والمعالجة المساعدة من أجل التخفيف من الألم، وأيضاً الأنسجة، والأورام، والالتهاب. (13)
- يُجرى تقييم المريض لشدّة النزف وإمكانية تأثر الأوعية الدموية أو العضلات أو الأعصاب. يُرجى استبعاد الصدمات المحتملة للأماكن التي تحتوي أعضاء حيوية مثل الرأس أو البطن.
- يجب مواصلة التقييم بشكل مستمر من أجل تفادي متلازمة الأماكن. (28،29)
- ينبغي مراقبة مستويات الهيموغلوبين والعلامات الحيوية بانتظام حتى توقّف النزيف و/أو استرداد الوظيفة.
- راجع أيضاً الفصل 10: مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي.

7.12 | نماذج عمليّة لاستبدال تركيزات عامل التخثر

- تعكس مستويات عامل البلازما الذروة المرغوب بها الواردة في الجدول 2-7 نطاق الممارسة في المجتمع وهي لطالما شكّلت جزءاً من الدليل التوجيهي للاتحاد العالمي للهيموفيليا منذ العام 2005. في خلال هذه الفترة الطويلة، ساهمت في توجيه الرعاية السريرية، بالإضافة إلى الأبحاث، لا سيّما الإرقاء في حال الخضوع لعمليّة جراحية، من دون الإبلاغ عن أي شواغل سلامة. لا بدّ من أبحاث إضافية من أجل التقييم النقدي لهذه الممارسات.

30. Guthrie TH Jr, Sacra JC. Emergency care of the hemophiliac patient. *Ann Emerg Med.* 1980;9(9):476-479.
 31. Kouides PA, Fogarty PF. How do we treat: upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16(2):360-362.
 32. Mittal R, Spero JA, Lewis JH, et al. Patterns of gastrointestinal hemorrhage in hemophilia. *Gastroenterology.* 1985;88(2):515-522.
 33. Quon DV, Konkle BA. How we treat: haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16(4):683-685.
 34. Ghosh K, Jijina F, Mohanty D. Haematuria and urolithiasis in patients with haemophilia. *Eur J Haematol.* 2003;70(6):410-412.
 35. Kane MJ, Silverman LR, Rand JH, Paciucci PA, Holland JF. Myonecrosis as a complication of the use of epsilon aminocaproic acid: a case report and review of the literature. *Am J Med.* 1988;85(6):861-863.
 36. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med.* 1998;339(4):245-253.
- المعلومات الداعمة**
- يُمكن العثور على المعلومات الداعمة الإضافية على الشبكة الإلكترونية في قسم المعلومات الداعمة.
- Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry (2004-2008). *Haemophilia.* 2010;16(4):625-631.
 24. 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):406-410.
 25. Traivaree C, Blanchette V, Armstrong D, Floros G, Stain AM, Carcao MD. Intracranial bleeding in haemophilia beyond the neonatal period—the role of CT imaging in suspected intracranial bleeding. *Haemophilia.* 2007;13(5):552-559.
 26. Patiroglu T, Ozdemir MA, Unal E, et al. Intracranial hemorrhage in children with congenital factor deficiencies. *Childs Nerv Syst.* 2011;27(11):1963-1966.
 27. Zanon E, Iorio A, Rocino A, et al. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. *Haemophilia.* 2012;18(1):39-45.
 28. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissing C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med.* 2010;39(2):158-165.
 29. Bush MT, Roy N. Hemophilia emergencies. *J Emerg Nurs.* 1995;21(6):531-538; quiz 538-540.

الفصل 8: مثبتات عامل التخثر

مارغريت ف. راغني (1) - إيريك بارنتورب (2) - مانويل كاركاو (3) - كارمن إسكوريولا إيتينغهاوزين (4) - أوغوستاس نيدزينسكاس (5) - مارغريت ك. أوزيلو (6) - دايفيد إنريكي بريزا هيرنانديز (7) - أندرو سالفاجي (8) - ه. ماريكي فان دن برغ (9) - غلان ف. بيرس (10) - ألوک سريفاستافا (11)

- (1) قسم أمراض الدم/الأورام، قسم الطب، المركز الطبي لجامعة بيتسبورغ، بيتسبورغ، بانسيلفانيا، الولايات المتحدة الأمريكية
- (2) مركز مالمو للتخثر والإرقاء، جامعة لوند، مالمو، السويد
- (3) قسم طب الأطفال، جامعة تورونتو، قسم أمراض الدم/أمراض الأورام، مستشفى الأطفال المرضى، تورونتو، أونتاريو، كندا
- (4) مركز راين ماين للناعور، فرانكفورت - مورفيلدين، ألمانيا
- (5) آريوغالا، ليتوانيا
- (6) INCT do Sangue Hemocentro، جامعة كامبيناس، كامبيناس، ساو باولو، البرازيل
- (7) مكسيكو، المكسيك
- (8) ملبورن، أستراليا
- (9) مؤسسة الأبحاث في الناعور PedNet، بارن، هولندا
- (10) الاتحاد العالمي للناعور، مونتريال، كيبك، كندا
- (11) قسم أمراض الدم، كلية طب كريستيان، فيلور، الهند

الهيكلية العضلية، والألم، والقيود البدنية، وتحديات العلاج، وكلها قد تؤثر على الوظائف البدنية للمريض، والقدرة على الأنشطة البدنية، وجودة الحياة.

- بالإضافة إلى ذلك، فإن الاستجابة المناعية على منتجات العامل الثامن (FVIII) والعامل التاسع (FIX) غير مفهومة بشكل جيد، وغياب الأدلة، بقى هناك مجال لمعلومات تتطور و أحيانا غامضة او متضاربة حول تدبير المثبتات.
- إلى ذلك، في حين ان الاستراتيجيات والعلاجات الجديدة الناشئة للتخلص من المثبتات ومعالجتها قد تقدم فوائد، تبقى النتائج السريرية طويلة الأمد غير معروفة.
- ثمة فوارق هامة بين الناعور A والناعور B بالنسبة إلى حدوث المثبت، وتدبيره، والاستجابة على أحداث التحمل المناعي (ITI) والعوامل المرفقة البديلة. وبالتالي، في هذا الفصل، ستتم مناقشة مثبتات الناعور A ومثبتات الناعور B بشكل منفصل.

تثقيف المريض/مقدم الرعاية

- يُعتبر التثقيف المستمر للمريض/مقدم الرعاية والدعم النفسي الاجتماعي من المكونات الأساسية لتدبير مرضى الناعور مع مثبتات نظراً إلى تعقيد هذا الاختلاط الخطير وتحدياته. من الحيوي بالنسبة إلى السريريين، والمرضى، ومقدمي الرعاية، وفريق مركز معالجة الناعور المحافظة على التواصل الجيد من خلال خطة رعاية منسقة بشكل جيد.

البيانات كافة المحددة كتوصيات موضع إجماع، يُشار إليها بـ(الإجماع).

يصف هذا الفصل تشكّل المثبت، وهو أحد أخطر المضاعفات في معالجة الناعور، ويُعطي توجيهات وتعريفات أساسية حول تحري المثبت، و فحصه، ومعالجته. تتم مناقشة تدبير مثبتات الناعور A ومثبتات الناعور B بشكل منفصل، نظراً إلى الفوارق في حدوث المثبت ومعالجته. تفترض التوصيات كافة بشأن استخدام المنتج الواردة في هذا الفصل أن ثمة منتج مُحدّد متوفّر في بلدٍ مُعيّن، أو إقليم مُعيّن، أو نظام رعاية صحية مُعيّن.

8.1 | المقدمة

- «المثبتات» في الهيموفيليا هي أجسام مضادة خفيفة (IgG) لعامل التخثر الثامن (FVIII) أو التاسع (FIX) خارجية المنشأ، تعدل وظيفة ركازات عامل التخثر المسربة (1). يتم كشف المثبتات وتحديد كميتها بمقاييسه بيتسدا Bethesda المعدلة لنيميغن Nijmegen.
- ينبغي الاشتباه بوجود مثبت جديد لدى أي مريض ناعور يفشل في الاستجابة السريرية على العلاج المعيش بركازة عامل التخثر، خاصة لدى المرضى المستجيبين سابقاً. (راجع 8.2 تحري المثبت، أدناه)
- تصادف المثبتات بتواتر أكبر لدى الأشخاص المصابين بالناعور الشديد مما لدى المصابين بالناعور المعتدل أو الخفيف و هي أكثر شيوعاً لدى الأشخاص المصابين بالناعور A من المصابين بالناعور B. السيطرة على النزوف هو التحدي الأكبر عند مرضى الناعور مع مثبتات مقارنة مع أولئك من دون مثبتات. ترتبط مثبتات العامل الثامن (FVIII) أو العامل التاسع (FIX) بعبء أكبر للمرض، بما في ذلك زيادة خطر المضاعفات

8.2 | التحري عن المثبط

- بعد التعرّض الأولي لركازات عامل التخثر، بينما يتم كشف ما تبقى بعد استجابة سريرية سيئة على العلاج المعيب بركازات عامل التخثر (مثلاً، عندما لا يكون استرداد العامل و/أو العمر النصفى كما هو متوقع) عند معالجة نرف أو الوقاية منه. (9)
- يجب ان يجرى فحص المثبط قبل الخضوع لعملية جراحية كبرى وفي حال وجود استجابة دون المستوى الامثل للعلاج المعيب بركازات عامل التخثر في الفترة ما بعد الجراحة (7،10،11) و لأي مريض يفشل في الاستجابة على العلاج المعيب المناسب بركازات عامل التخثر بعد استجابته عليه في السابق. (14-7،12) (راجع الجدول 8-1).
- من المهم بشكل خاص إجراء تحري المثبط روتينياً خلال فترة الخطر الأكبر لتطور المثبط، على الأقل كل 6-12 شهراً بعد بدء العلاج المعيب بركازات عامل التخثر، و سنوياً بعد ذلك. في حين أن البعض يدعو إلى تواتر اعلى للتحري (8)، الا ان هذا لايزال مثيراً للجدل مع وجود القليل من البيانات التي تدعم فائدة هذه المقاربة.
- يجب أن يتم التحري لدى أي مريض يُعالج بشكل مكثف (مثلاً لأكثر من 5 أيام متتالية)، بغض النظر عن العمر أو شدة المرض، (7،15) وفي غضون 4 أسابيع من التسريب الأخير.
- راجع أيضاً 8.3 مثبطات العامل الثامن (FVIII) و الناعور A -حدوث المثبط، و 8.4 مثبطات العامل التاسع (IX) و الناعور B، حدوث المثبط أدناه؛ والفصل 3: التشخيص المخبري والمراقبة - فحص التخثر المخبري - فحص المثبط.

التوصية 8.2.1:

- بالنسبة إلى مرضى الناعور A المشخصين حديثاً، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بالتحري المنتظم عن المثبطات كل 6-12 شهراً على الأقل، ثم سنوياً.
- ملاحظة: بشكل عام، يجب النظر بالتحري بتواتر اعلى في النزوف المتكررة أو المفاصل الهدف التي تحدث بالرغم من التعويض بالعامل القياسي.
- ملاحظة: تضع هذه التوصية قيمة أكبر للتشخيص المبكر للمثبط لدى المرضى المصابين بالناعور الشديد والتشخيص المتأخر في سن البلوغ لدى المرضى ذوي المرض الأقل شدة، كما هو الحال بعد التعرّض المكثف لركازات عامل التخثر، بعد الخضوع لعملية جراحية على سبيل المثال.
- ملاحظة: تم اعتبار شرط سحب الدم المتكرر على علاقة بالمرضاة المحتملة للنزوف المهذدة للحياة أو التي لا يُمكن السيطرة عليها. (الإجماع)

التوصية 8.2.2:

- بالنسبة إلى مرضى الناعور A الذين يتلقون ركازة عامل التخثر لأكثر من 5 أيام متتالية، يقترح الاتحاد العالمي للناعور التحري عن المثبط في غضون 4 أسابيع من التسريب الأخير. (الإجماع)

التوصية 8.2.3:

- بالنسبة إلى مرضى الناعور A الذين لديهم استجابة سيئة أو ليس لديهم أية استجابة على العلاج المعيب الملائم بعامل التخثر أو لديهم عمر نصفى

- يتم قياس المثبطات بواسطة مقايصة بيثيسدا Bethesda أو مقايصة بيثيسدا Bethesda المعدلة لنيميغين (Nijmegen 2،3).
- تعريف المثبط الإيجابي هو عيار بيثيسدا <0.6 وحدات بيثيسدا (BU) للعامل الثامن (FVIII) و ≤ 0.3 للعامل التاسع (FIX). (1،4)
- يُمكن اجراء قياس المثبطات اثناء العلاج المعيب من خلال المقايسات التي تستخدم تقنيات المعالجة بالتسخين. (5) (راجع الفصل 3: التشخيص المخبري والمراقبة - فحوصات التخثر المخبرية - تحري المثبط)
- المثبط المنخفض الاستجابة هو مثبط > 5 BU/مل، بينما المثبط العالي هو مثبط ≥ 5 BU/مل.
- تميل المثبطات المنخفضة الاستجابة إلى أن تكون عابرة؛ يعرف المثبط العابر بأنه مثبط إيجابي ينخفض دون عتبة التعريف في غضون 6 أشهر من التوثيق الأولي من دون أي تغيير في نظام العلاج وبالرغم من التحدي المستضدي مع ركازات عامل التخثر (1). يجب تأكيد المثبط المشتبه به باعادة الفحص المخبري، وتوثيق الاسترداد السيئ للعامل، و/أو قصر العمر النصفى ($2/t1$) لأقل من 6 ساعات بالنسبة إلى المرضى الناعور A (في حال ركازات العامل الثامن (FVIII) ذي العمر النصفى القياسي) (6) و 9 ساعات بالنسبة إلى المرضى الناعور B (في حال ركازات العامل التاسع (FIX) ذي العمر النصفى القياسي). (7)
- تميل المثبطات العالية الاستجابة إلى أن تكون مستمرة وقد تنخفض او تصبح غير قابلة للكشف بعد فترة طويلة من دون التعرّض لركازات عامل التخثر؛ لكنها، ترتفع بعد 3-5 أيام على من عودة التحدي بركازات عامل التخثر (استجابة إذكارية). (8)
- من المهم كشف المثبطات باكراً لضمان العلاج الملائم. يتم كشف نصف حالات المثبطات على الأقل من خلال تحري روتيني عن المثبط

الجدول 8-1 استطببات فحص المثبطات

- بعد التعرّض الأولي للعامل
- بعد التعرّض المكثف للعامل، مثلاً التعرّض اليومي لأكثر من 5 أيام (51،7)
- في حال النزوف المتكررة أو لنزوف المفصل الهدف، بالرغم من العلاج المعيب الملائم بركازات عامل التخثر (7،21-41)
- في حال فشل الاستجابة على العلاج المعيب الملائم بركازات عامل التخثر (7،21-41)
- في حال كان استرداد العامل او العمر النصفى له اقل من المتوقع بعد العلاج المعيب بركازات عامل التخثر (7،21-41)
- في حال الاستجابة المخبرية أو السريرية دون المستوى الامثل للعلاج المعيب بركازات عامل التخثر (9)
- قبل الخضوع لعملية جراحية (1،7،11)
- في حال الاستجابة ما بعد العملية الجراحية دون المستوى الامثل للعلاج المعيب بركازات عامل التخثر (7،21-41)

8.3 | الناعور A ومثيرات العامل الثامن (FVIII)

عوامل الخطر الوراثية والبيئية

- تصادف المثيرات بتواتر أكبر لدى الأشخاص المصابين بالناعور A الشديد منه لدى الأشخاص المصابين بأشكال معتدلة أو خفيفة من المرض.
- تشمل عوامل الخطر الأخرى لتشكيل المثير في الناعور A السوابق العائلية للمثيرات، والاصل الأفريقي الأسود، والاصل اللاتيني، والمتغيرات الوراثية، على غرار نوع الطفرة والمورثات المنظمة المناعية متعددة الأشكال، والتعرض عالي الكثافة للعامل (مثلاً علاج معيظ مكثف بركازة عامل التخثر لنزف مبكر شديد، أو نزف الجهاز العصبي المركزي، أو جراحة، أو رض). (14،12،10،9،6،20) (راجع الجدول 8-2).
- قد يساهم نوع المنتج (مثلاً ركازات عامل التخثر الثامن (FVIII) المشتقة من البلازما مع أو من دون عامل فون ويلبراند أو ركازات عامل التخثر الثامن المؤتلف (rFVIII)) في خطر المثير لدى مرضى الناعور A؛ ومع ذلك هذا غير مفهوم بشكل جيد ولا يزال مثيراً للجدل. (21،16،6)

حدوث المثير

- تتطور الأجسام المضادة المثبطة مع حدوث تراكمي 30% تقريباً بين مرضى الناعور A غير المعالجين سابقاً، (22،16) 79% منها تحدث خلال اول 20 تعرض. أما 21% المتبقية، فتحدث خلال اول 75 تعرض. (22) يُعرّف التعرض بأنه أي فترة 24 ساعة يُعطى فيها منتج يحتوي على العامل الثامن (FVIII)/التاسع (FIX). (22،1)
- قد يختلف معدل المثير بحسب الدراسات وقد يُقلل من أهميته في الدراسات التي لا يكون جميع الافراد فيها هم غير معالجين في السابق و لم تكتمل متابعتهم بعد. (6)
- حدوث المثيرات لدى مرضى الناعور A المعتدل والخفيف هو 5-10%، وهو اقل منه لدى مرضى الناعور الشديد. تحدث هذه المثيرات بشكل نموذجي في سن أكبر وغالباً بعد التعرض المكثف للعامل الثامن (FVIII)، مثلاً في الجراحة أو النزوف الشديدة. (23،12) في غالبية الحالات، تكون مثيرات منخفضة الاستجابة؛ أما المثيرات العالية الاستجابة فهي أقل شيوعاً لدى مثل هؤلاء المرضى. (24)
- غالبية حالات الناعور المعتدلة والخفيفة تعود لطفرات خاطئة، والتي ترتبط بشكل عام بمعدل منخفض لتطور المثير، وإن كان هناك بعض الاستثناءات. (25)

الجدول 8-2 عوامل الخطر المحتملة للمثيرات

العرق (9،01،51)

السوابق العائلية (9،01،51)

النمط الوراثي، المورثات المنظمة المناعية (9،61،71،02،52)

شدة الناعور (9،01،21،41،91،52)

كثافة تعويض ركازات عامل التخثر (9،21،41-61،81،02)

نوع ركازات عامل التخثر (6،61،12)

أو استرداد أدنى مما هو متوقع للعامل، يقترح الاتحاد العالمي للناعور التحري عن المثير. (الإجماع)

التوصية 8.2.4:

- بالنسبة لمرضى الناعور A الذين يخضعون لعملية جراحية، يقترح الاتحاد العالمي للناعور التحري عن المثير قبل العمل الجراحي من أجل تحديد وجود مثير، والذي، قد يقتضي في حال وجوده علاجاً لا يحتوي على العامل الثامن. (الإجماع)

التوصية 8.2.5:

- بالنسبة لمرضى الناعور B، المشخصين حديثاً، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بالتحري المنتظم عن المثير كل 6-12 شهراً على الأقل، ثم سنوياً.
- ملاحظة: بشكل عام، يجب النظر في التحري عن المثير بتواتر أعلى عند حدوث النزوف المتكررة أو المفاصل الهدف بالرغم من التعويض بالعامل الملائم.
- ملاحظة: نظراً إلى أن حدوث المثير أقل بكثير في الناعور B مقارنة مع الناعور A، تبقى الخبرة والأدلة محدودة.
- ملاحظة: تُعطي هذه التوصية قيمة أكبر للتشخيص المبكر للمثير لتجنب النزوف التي لا يُمكن السيطرة عليها ومضاعفات النزف. تم اعتبار شرط سحب الدم المتكرر على علاقة بالمرضاة المحتملة للنزوف المهذدة للحياة أو التي لا يُمكن السيطرة عليها. (الإجماع)

التوصية 8.2.6:

- بالنسبة لمرضى الناعور B المعالجين بركازات عامل التخثر لأكثر من 5 أيام متتالية، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بالتحري عن المثير في غضون 4 أسابيع من التسريب الأخير. (الإجماع)

التوصية 8.2.7:

- بالنسبة لمرضى الناعور B الذين يفشلون في الاستجابة على العلاج المعيظ بعامل التخثر الملائم أو الذين لديهم عمر نصفي أو استرداد اقل من المتوقع للعامل، يقترح الاتحاد العالمي للناعور التحري عن المثير. (الإجماع)

التوصية 8.2.8:

- بالنسبة لمرضى الناعور B الذين طوروا ردة فعل تحسسية على العلاج بالعامل التاسع (FIX) بما في ذلك المتلازمة التأقية او النفروزية، يقترح الاتحاد العالمي للناعور التحري عن المثير لتحديد ان كان المثير موجود. (الإجماع)

التوصية 8.2.9:

- بالنسبة لمرضى الناعور B الشديد والذين يخضعون لعملية جراحية كبرى، يقترح الاتحاد العالمي للناعور التحري عن المثير قبل الجراحة. (الإجماع)

عبء المرض

- بشكل نموذجي، الأطفال والبالغين مع المثبّطات المستمرة للعامل الثامن (FVIII) لديهم معدّلات استشفاء أعلى، (25) وتكاليف علاج أعلى (19)، ومعدّلات وفيات أعلى، من أولئك الذين بدون مثبّطات. (26) قد يُقلّل تطوير علاجات تعويض جديدة بغير العامل هذا العبء في المستقبل.
- تظاهرات النزف لدى مرضى الناعور A الخفيف والمعتدل مع مثبّطات هي، في غالبية الحالات، نزف جلدي مخاطي، بولي تناسلي، و هضمي، تُدكّر باعراض النزف لدى مرضى الناعور A المكتسب (بسبب الأجسام المضادة الذاتية للعامل الثامن (FVIII)) (19). وبالتالي، فإن خطر المضاعفات الشديدة أو حتى الوفاة بسبب نزف خطير يمكن ان يبقى هاما بالنسبة إلى هؤلاء المرضى. تم ذكر ان معدّل الوفيات بين مرضى الناعور A الخفيف والمعتدل مع مثبّطات اعلى بخمسة أضعاف ممّا هو عليه بين المرضى من دون مثبّطات. (26)
- بالرغم من توفّر علاجات مغيضة بغير العامل لمرضى الناعور الذين يطوّرون مثبّطات، كان هناك إجماع بأن المرضى الذين طوروا مثبّطات عليهم الخضوع لتجربة احداث التحمل المناعي (ITI)، عند الإمكان، من أجل التخلص من المثبّطات. (27)
- أشار توفّر علاجات التعويض بغير العامل (مثلاً إيميسيزوماب) التي تُعتبّر فعالة في الوقاية من النزف لدى المرضى مع مثبّطات العامل الثامن (FVIII) أسئلة حول ما إذا كان يجب استخدام مثل هذه العوامل قبل، أو خلال، أو بعد، أو بدلا من احداث التحمل المناعي (ITI). لكن يبقى ذلك جديلاً، نظراً إلى عدم توفّر بيانات كافية لحل هذه المسألة.

تدبير النزف

- بالنسبة إلى المرضى الناعور A مع مثبّطات الذين لديهم نزوف حادة، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بركازة العامل الثامن (FVIII) للمرضى مع مثبّطات منخفضة الاستجابة ويعامل تجاوز (العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) أو ركازة مركّبات البروثرومبين المفعلة (aPCC) للمرضى مع مثبّطات عالية الاستجابة.
- ملاحظة: بالنسبة للمرضى الذين يتلقون علاجاً بغير العامل للوقاية (مثلاً إيميسيزوماب)، يفضّل الاتحاد العالمي للناعور العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) على ركازة مركّبات البروثرومبين المفعلة (aPCC) بسبب خطر اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري عند استخدام ركازة مركّبات البروثرومبين المفعلة (aPCC) مع إيميسيزوماب.
- ملاحظة: بالنسبة إلى المرضى المتلقين للإيميسيزوماب و يتلقون ركازة العامل الثامن (FVIII)، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بكواشف بقرية لمقاييسات العامل الثامن (FVIII) اللونية (عامل عاشر (FX) بقرية في مجموعة الكاشف) لقياس فعالية العامل الثامن (FVIII) في البلازما ومستويات عيار المثبّط.
- ملاحظة: يجب توخّي الحذر عند استخدام العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) لدى المرضى المتلقين للإيميسيزوماب ولديهم عوامل خطورة للخثار (مثلاً انصمام خثاري وريدي (Venous thromboembolism) سابق، بدانة، تدخين، خمج مزمن، التهاب) بسبب خطر احتشاء عضلة قلبية حاد بدون ارتفاع وصلة الـ ST (NSTEMI) و انصمام رئوي. (الإجماع)

التوصية 8.3.1:

- بالنسبة إلى المرضى الناعور A مع مثبّط العامل الثامن (FVIII) الذين طوروا نزف حاد، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بأن يعتمد العلاج على ما إذا كا المثبّط منخفض الاستجابة أو عالي الاستجابة. (الإجماع)

الخيارات العلاجية لمرضى مثبّطات العامل الثامن (FVIII)

العلاج المغيض بركازة عامل التخثر

- بالنسبة إلى المثبّطات المنخفضة الاستجابة، العلاج المغيض بركازة عامل التخثر الثامن (FVIII) هو المفضل للنزوف الحادة في حال تحقيق مستويات قابلة للقياس للعامل. (7،29،30) لا بدّ من المراقبة الحذرة للفعالية السريرية، إذ قد يكون هناك حاجة إلى جرعات أعلى لتحقيق الإرقاء.
- بالنسبة إلى المرضى مع مثبّطات عالية الاستجابة التي انخفض عيارها إلى مستويات متدنية أو غير قابلة للكشف، يُمكن استخدام التعويض بركازة عامل التخثر الثامن (FVIII) القياسي في الحالة الطارئة حتى 3 - 5 أيام وجرعات أكثر تواترا بسبب العمر النصفى الأقصر حتى حدوث الاستجابة الذاكرة. عند حدوث هذه الأخيرة، يصبح العلاج الإضافي بركازات عامل التخثر الثامن (FVIII) غير فعال عادة، (7،29) ولا بدّ من العلاج بعوامل التجاوز، ممّا يُشدّد على الحاجة إلى مراقبة العامل الثامن (FVIII) عن كثب .

الجدول 3-8 معالجة النزوف الحادة لدى مرضى الناعور A مع المثبطات

الناعور A	المثبطات المتدنية الاستجابة	المثبطات العالية الاستجابة
العامل	العامل الثامن (FVIII) (13، أ)	العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) أو ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة (74، 04، 33، ب) أو العامل الثامن (FVIII) (93، ج)
المراقبة	مقايضة فعالية العامل الثامن (FVIII:C)	تخطيط المرونة الخثرية أو مقايضة توليد الثرومبين (64، د)

(أ) قد يحتاج إلى جرعات أعلى وأكثر تواتراً في حال قصر العمر النصفى.

(ب) لدى المرضى الموضوعين على الوقاية بالايبيسيزوماب، يجب تجنب ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة أو استخدامها بحذر بجرعات أقل بسبب خطر اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري (إنذار الصندوق الأسود). كما يجب الحذر عند استخدام العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) لدى المرضى الموضوعين على «ايبيسيزوماب» ولديهم عوامل خطورة للخثار بسبب احتشاء العضلة القلبية أو الانصمام الرئوي.

(ج) لدى المرضى مع مثبطات عالية الاستجابة مع عيار حالي منخفض للمثبط، يُمكن اعتماد العامل الثامن (FVIII) مع المراقبة عن كثب للاستجابة الذاكرة.

(د) مقايضة توليد الثرومبين ليست طريقة مراقبة حديثة وهي غير متوفرة في غالبية المختبرات، إنما أصبح يتم استخدامها بشكل متزايد من أجل تقييم الاستجابة.

البروثرومبين المفعلة التي تحتوي على العامل التاسع (FIX)، لدى المرضى مع مثبطات العامل التاسع (FIX) الذين يظهرون تأقُّ تجاه العامل التاسع (FIX). هذا، مع ذلك، ليس مشكلة بالنسبة إلى المرضى مع مثبطات العامل الثامن (FVIII).

• **تحذير:** قد يحدث خثار أو اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري عند المرضى المتلقين للايبيسيزوماب والذين يتلقون أيضاً ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة (33، 40). وبالتالي، يجب تجنب استخدام ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة لدى المرضى الموضوعين على الايبيسيزوماب، باستثناء المرضى غير المستجيبين على العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) أو عند عدم توقُّر العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa)، ومع جرعة لركازة مركبات البروثرومبين المفعلة لا تزيد عن 50 ود/كلغ ولا تتجاوز 100 ود/كلغ يومياً.

التوصية 8.3.3:

- بالنسبة لمرضى الناعور A مع مثبطات منخفضة الاستجابة الذين طوروا نزف حاد، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بمنتج يحتوي على العامل الثامن (FVIII) أو في حال كانت الاستجابة الإرقائية سيئة، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بالعامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) أو بركازة مركبات البروثرومبين المفعلة. بالنسبة لأولئك الذين يتلقون الوقاية بالايبيسيزوماب والذين طوروا نزف حاد، يفضل الاتحاد العالمي للناعور العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) على ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة لتجنب خطر اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري.
- ملاحظة: يجب توخي الحذر عند استخدام العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) لدى المرضى المتلقين للايبيسيزوماب ولديهم عوامل خطورة للخثرات (مثلاً، انصمام خثاري وريدي (Venous thromboembolism) سابق، بدانة، تدخين، خمج مزمن، التهاب) بسبب خطر احتشاء عضلة قلبية حاد بدون ارتفاع وصلة الـ ST (NSTEMI) والانصمام الرئوي.
- ملاحظة: يوصي الاتحاد العالمي للناعور بمقايسات العامل الثامن (FVIII) اللونية القائمة على كواشف بقرية (العامل العاشر (FX) البقري في مجموعة الكشف) من أجل قياس فعالية العامل الثامن في البلازما ومستويات عيار المثبط. (الإجماع)

- يتم استخدام علاج استبدال العامل، ايبيسيزوماب، بشكل متزايد من أجل الوقاية من النزف لدى المرضى مع مثبطات العامل الثامن (FVIII). (32، 33) يُعتبر هذا العامل فعالاً لتجنب النزف (وقاية) لدى مرضى الناعور A مع مثبطات، لكنه لا يستطب لمعالجة النزف. وبالتالي، تتطلب النزوف الاختراقية العلاج بواسطة ركازات عامل التخثر الثامن (FVIII) (للمثبطات المنخفضة الاستجابة)، كما هو وارد أعلاه، أو بعوامل تتجاوز المرقنة (للمثبطات العالية الاستجابة)، كما هو وارد أدناه. تشمل عوامل التجاوز التقليدية العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) وركازة مركبات البروثرومبين المفعلة (aPCC) التي أثبتت أنها فعالة كوقاية (34، 35) ولمعالجة النزوف.

عوامل التجاوز المرقنة التقليدية

- يتألف العلاج بواسطة عوامل التجاوز بشكل عام من جرعة واحدة من ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة أو من جرعتين من العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa). إن فعالية جرعتين من العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) (270-90 ميكروغرام/كلغ) أو جرعة واحدة من ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة (75-85 ميكروغرام/كلغ) متشابهة في تدبير النزف المفصلي (36) لكن، تجدر الإشارة إلى أن بعض المرضى قد يستجيبون بشكل أفضل لعامل أكثر من عامل آخر، مما يبرز الحاجة إلى تكييف العلاج حسب الحاجات الفردية. (30، 36) (راجع الجدول 3-8)
- لكن، في حال لم يكن الإرقاء مرضياً مع العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) أو ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة كعوامل فردية، يُمكن المبادلة بينهما كل 6 ساعات. (37، 38) (راجع الجدول 4-8)
- يجب عدم استخدام علاج بعوامل التجاوز المركب/المتعاقب إلا في مراكز المعالجة التي تتمتع بخبرة واسعة في تدبير مرضى الناعور مع مثبطات؛ لا بد من المراقبة عن كثب للخثرات والتخثر المنتشر داخل الأوعية.
- يُقدَّر بأن تولد ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة استجابةً إذكاريةً لدى حوالي 30% من المرضى مع مثبطات العامل الثامن (FVIII) بسبب وجود العامل الثامن (FVIII) في ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة. (39)
- في حين يمكن استخدام العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) أو ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة لمعالجة النزوف لدى كلا من مرضى الناعور A وB مع مثبطات، كان هناك مخاوف بشأن استخدام ركازة مركبات

الجدول 8-4 المعالجة بعوامل التجاوز المتعاقبة بالتناوب بين العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) وركازة مركبات البروثرومبين المفعلة (aPCC)

6:00 صباحًا	90 ميكروغرام/كغ من العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa)
9:00 صباحًا	50 و/كغ ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة
12:00 ظهرًا	90 ميكروغرام/كغ العامل السابع المفعّل والمؤتلف (rFVIIa)
3:00 بعد الظهر	50 و/كغ ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة
6:00 مساءً	90 ميكروغرام/كغ العامل السابع المفعّل والمؤتلف (rFVIIa)
9:00 مساءً	50 و/كغ ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة
12:00 صباحًا	90 ميكروغرام/كغ العامل السابع المفعّل والمؤتلف (rFVIIa)
3:00 صباحًا	50 و/كغ ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة
6:00 صباحًا	90 ميكروغرام/كغ العامل السابع المفعّل والمؤتلف (rFVIIa)

التوصية 8.3.4:

- بالنسبة للمرضى الناعور A مع مثبطات العامل الثامن (FVIII) العالية الاستجابة المتلقين للايميسيزوماب والذين طوروا نزف حاد، يفضّل الاتحاد العالمي للناعور استخدام العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) على ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة لتجنب خطر اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري.
- ملاحظة: يجب توخّي الحذر عند استخدام العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) لدى المرضى المتلقين للايميسيزوماب ولديهم عوامل خطورة للخثرات (مثلًا انصمام خثاري وريدي سابق، بدانة، تدخين، خمج مزمن، التهاب) بسبب خطر الانصمام الخثاري الشرياني، مثلًا احتشاء عضلة قلبية حاد بدون ارتفاع وصلة الـ ST (NSTEMI) وانصمام رئوي.
- ملاحظة: يوصي الاتحاد العالمي للناعور بمقاييسات العامل الثامن (FVIII) اللونية القائمة على كواشف بقرية (العامل العاشر (FX) البقري في كاشف مجموعة) من أجل قياس فعالية العامل الثامن (FVIII:C) في البلازما ومستويات عيار المثبط. (الإجماع)

إيميسيزوماب

- تم الترخيص لعلاج استبدال العامل، إيميسيزوماب، وهو محاكي للعامل الثامن (FVIII) وجسم مضاد وحيد النسيلة ثنائي النوعية، لتجنب النزف لدى مرضى الناعور A مع أو من دون مثبطات. يحتاج المرضى الموضوعين على الإيميسيزوماب والذين يعانون نزوف اختراقية إلى علاجٍ عرضيٍّ بركازات عامل التخثر الثامن (FVIII) أو بعوامل تجاوز مرقتة، كما هو وارد أعلاه.

- أظهرت التجربة ما بعد التسويق وتجارب سريرية عدّة في المرحلة الثالثة أن إيميسيزوماب هو وقاية فعالة لدى البالغين والأطفال مع مثبطات. (43-33،41) نظرا لأن إيميسيزوماب يُحقن تحت الجلد كل 1، 2، أو 4 أسابيع، فإن عبء الوقاية أقل بكثير منه مع عوامل التجاوز. يقلل إيميسيزوماب المراضة، والمضاعفات، والاستشفاء، وهو مجدي اقتصاديا. (41)
- تشمل جرعة الوقاية بالإيميسيزوماب فترة تهيئة من 3.0 ملغ/كغ/أسبوع لـ 4 أسابيع بالحقن تحت الجلد. يلي ذلك 1.5 ملغ/كغ/أسبوع أو جداول زمنية بديلة للجرعات، بما في ذلك 3 ملغ/كغ كل أسبوعين أو 6 ملغ/كغ كل 4 أسابيع. (44-41)
- بما أن إيميسيزوماب يتداخل مع قياس فعالية العامل الثامن (FVIII:C) ومثبطات العامل الثامن (FVIII) باستخدام مقاييسات المرحلة الواحدة للعامل الثامن (FVIII)، يتم استخدام مقاييسات لونية محدّدة تستخدم الكواشف البقرية لكشف مثبطات العامل الثامن (FVIII). (45،46)

التوصية 8.3.5:

- بالنسبة للمرضى الناعور A مع المثبطات الذين يتلقون إيميسيزوماب، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بالمقاييسات اللونية البقرية (العامل العاشر (FX) البقري في مجموعة الكواشف) لمراقبة مستويات المثبط. (الإجماع)
- ينصح بالمراقبة عن كثب للاستجابة السريرية لإيميسيزوماب والمراقبة المخبرية لمستوى عيار المثبط بواسطة مقاييسات بيتسدا Bethesda لونية باستخدام كواشف بقرية.
- لدى المرضى الذين يتلقون إيميسيزوماب والذين لديهم عوامل خطورة للخثار، (مثلًا انصمام خثاري وريدي (Venous thromboembolism) سابق، بدانة، تدخين، خمج مزمن، التهاب)، يجب استخدام العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) بحذر بسبب الخطر المحتمل لانصمام رئوي و لاحتشاء عضلة قلبية بدون ارتفاع وصلة الـ ST (NSTEMI). (47)

التوصية 8.3.6:

- بالنسبة للمرضى الناعور A مع المثبطات الذين يتلقون إيميسيزوماب، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بالمراقبة السريرية عن كثب للخثار، وردود الفعل السلبية، واعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري.
- ملاحظة: يجب توخّي الحذر عندما يُستخدم العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) لدى المرضى الذين يتلقون الإيميسيزوماب المعرضين لخطر الخثار (مثلًا انصمام خثاري وريدي سابق، بدانة، تدخين، مرض مزمن، التهاب) بسبب خطر التعرّض لانصمام رئوي و لاحتشاء عضلة قلبية حاد بدون ارتفاع وصلة الـ ST (NSTEMI). (الإجماع)

التوصية 8.3.7:

- بما أن إيميسيزوماب يُستخدم لتجنب النزوف الحادة، لا لمعالجتها، لدى المرضى المصابين بالناعور A مع مثبطات، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بعلاج معيظ لعامل التخثر للنزوف الحادة. (الإجماع)

التوصية 8.3.8:

- المراقبة عن كثب للاستجابة السريرية على العلاج بعوامل التجاوز مطلوبة، على وجه التحديد مراقبة السلامة، مثلاً الخثار أو اعتلال التخثر الاستهلاكي.
- بمجرد تحقيق الإرقاء و المحافظة عليه في نظام محدد لـ3-5 أيام، يُمكن سحب هذه العوامل على فترة 1-3 أسابيع. لكن، من المعترف به أن الجدول الزمني للجرعات والسحب يجب أن يكون فردياً لكل مريض، بسبب وجود تباين في الاستجابة الفردية للعلاج بعوامل التجاوز.
- يُعتبر التسريب المستمر لجرعة معدلة خياراً آخر في الجراحة والجراءات الباضعة، حيث يجب حساب التصفية كل يوم وتعديل الجرعة وفقاً له. (52)
- يجب النظر في العلاج بعوامل التجاوز المركب/المتعاقب بالنسبة إلى المرضى ذوي الاستجابة السيئة لأحد عوامل التجاوز. أظهر الاستخدام المتعاقب (مثلاً التناوب بين العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) وركازة مركبات البروثروميين المفعلة كل 3 ساعات) انه يُحسّن الفعالية مقارنة مع العلاج بعامل تجاوز واحد ويسمح بتقليل إجمالي الجرعة اليومية لركازة مركبات البروثروميين المفعلة (37,38)، ويحتفل ان يقلل خطر الخثار. يجب عدم استخدام النظم التعاقبية إلا في مراكز المعالجة التي تتمتع بخبرة واسعة في تدبير مرضى الناعور مع مئبطات، ومع مراقبة عن كثب لخطر الخثار أو للتخثر المنتشر داخل الاوعية. (راجع الجدول 4-8)

التوصية 8.3.10:

- بالنسبة إلى المرضى المصابين بالناعور A مع مئبطات العامل الثامن (FVIII) المنخفضة الاستجابة الذين يخضعون لعملية جراحية أو لإجراء باضع، يقترح الاتحاد العالمي للناعور تحديد جرعة أعلى وتواتر أكبر من المعتاد لمنتج العامل الثامن بسبب العمر النصفى القصير للعامل الثامن (FVIII).
- ملاحظة: يُقر الاتحاد العالمي للناعور أيضاً بالتسريب المستمر لجرعة معدلة من للعامل الثامن (FVIII) كخيار. (الإجماع)

التوصية 8.3.11:

- بالنسبة إلى المرضى الناعور A مع مئبطات العامل الثامن (FVIII) المنخفضة الاستجابة الذين يخضعون لعملية جراحية أو لإجراء باضع، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بالعلاج بعوامل التجاوز (العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) أو ركازة مركبات البروثروميين المفعلة) بحسب تقدير السريري. في حال فشل العلاج بعامل تجاوز واحد، العلاج بعوامل التجاوز المتعاقب، مثلاً التناوب بين العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) وركازة مركبات البروثروميين المفعلة، هو مقاربة علاجية أخرى. كما يوصي الاتحاد العالمي للناعور بمراقبة سريرية عن كثب لخطر الخثار. (الإجماع)

التوصية 8.3.12:

- بالنسبة إلى المرضى الناعور A مع مئبطات الذين يتلقون إيميسيزوماب والذين يخضعون لجراحة كبرى أو لإجراء باضع، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بمنتج يحتوي على العامل الثامن (FVIII) للمرضى مع مئبطات منخفضة الاستجابة. يفضل الاتحاد العالمي للناعور العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) على ركازة مركبات البروثروميين المفعلة للمرضى مع مئبطات عالية الاستجابة بسبب خطر اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري.

- بالنسبة إلى المرضى الناعور A مع مئبطات الذين يتلقون إيميسيزوماب والذين لديهم نزف حاد، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بعلاج معيوض بعامل التخثر، بما في ذلك العامل الثامن (FVIII) للمرضى مع مئبطات منخفضة الاستجابة؛ يفضل الاتحاد العالمي للناعور العامل السابع المفعّل (FVIIa) على ركازة مركبات البروثروميين المفعلة (aPCC) للمرضى مع مئبطات للعامل الثامن عالية الاستجابة بسبب خطر اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري.
- ملاحظة: يجب توخي الحذر عند استخدام العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) لدى المرضى الذين يتلقون إيميسيزوماب ولديهم عوامل خطورة للخثار (مثلاً انصمام خثاري وريدي سابق، بدانة، تدخين، خمج مزمن، إتهاب) بسبب خطر الانصمام الرئوي واحتشاء عضلة قلبية بدون ارتفاع وصلة الـST (NSTEMI). (الإجماع)

التوصية 8.3.9:

- بالنسبة إلى المرضى الناعور A مع مئبطات الذين يتلقون إيميسيزوماب ولديهم نزف حاد، يفضل الاتحاد العالمي للناعور العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) على ركازة مركبات البروثروميين المفعلة بسبب خطر اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري.
- ملاحظة: يقترح الاتحاد العالمي للناعور اتباع تحذيرات الصندوق الأسود بشأن الإيميسيزوماب والحفاظ على اليقظة مع ظهور أدلة جديدة.
- ملاحظة: يجب توخي الحذر عندما يُستخدم العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) لدى المرضى الذين يتناولون إيميسيزوماب والمعرضين لخطر الخثار (مثلاً، انصمام خثاري وريدي سابق، بدانة، تدخين، مرض مزمن، إتهاب) بسبب خطر الانصمام الرئوي واحتشاء العضلة القلبية بدون ارتفاع وصلة الـST (NSTEMI). قد يستمر خطر الخثار حتى 6 أشهر والتي قد تستمر خلالها مستويات إيميسيزوماب في البلازما. (الإجماع)

العلاجات في التجارب السريرية

- قد يكون للعامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) ذي العمر النصفى المديد دور في تدبير النزوف لدى مرضى الناعور مع مئبطات، وإن كانت التحقيقات لاتزال تجارب في المختبر و تجارب سريرية في مرحلة مبكرة (48,49).
- ان العلاجات بغير العامل، على غرار فيتوسيران، وهو عامل تداخل تحقيقي للحمض النووي الريبي يستهدف مضاد الثرومبين (siRNA-AT)، (50) ومئبطات مسار العامل النسيجي (anti-TFPI)، هي قيد التجارب السريرية على تجنب النزف لدى المرضى مع مئبطات. لا يُتوقع أن تكون هذه العلاجات فعالة في العلاج العرضي للنزوف.

الجراحة والجراءات الباضعة

- يوصى بفحص المئبط عند مرضى الناعور لجميع انواع الشدة قبل الخضوع لعمليات جراحية و إجراءات باضعة. يجب اتخاذ احتياطات خاصة عند مرضى الناعور مع مئبطات الذين يخضعون للجراحة: تغطية بالعامل، والعلاج بعوامل التجاوز، والمتابعة التي يجب ان تكون محددة ومخططة مسبقاً.

بمجرد تحقيق احداث التحمل المناعي الناجح، يُمكن بدء الوقاية بالعمل الثامن أو استئنافها.

- ثمة إجماع عام على أن فشل احداث التحمل المناعي هو عدم القدرة على تحقيق التحمل الناجح في غضون 2-3 أعوام من بدء نظام احداث التحمل المناعي.(27)

التوصية 8.3.17:

- بالنسبة للمرضى الناعور A مع مثبطات مستمرة الذين فشلوا في احداث التحمل المناعي أو لم يخضعوا له ابدا، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بالوقاية بواسطة ايميسيزوماب على الوقاية بعوامل التجاوز (العامل السابع المفعّل أو المؤتلف (rFVIIa) أو ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة)، حيث ان ايميسيزوماب أكثر فعالية في تجنب النزف وإعطاؤه بسط، إذ أنه يُعطى أسبوعياً وتحت الجلد. (الإجماع)

- ان توقيت بدء احداث التحمل المناعي هو موضع نقاش. أظهرت بيانات السجل من تسعينات القرن العشرين والعقد الأول من القرن الحادي والعشرين أن النجاح كان أعلى عند مباشرة احداث التحمل المناعي لدى مرضى مع عيارات مثبّط منخفضة (> 10 وحدة بيثيسدا). لذلك، تبنى السريريون سياسة الانتظار للمباشرة باحداث التحمل المناعي حتى انخفاض عيارات المثبّط إلى >10 وحدة بيثيسدا؛ لكن، مؤخراً، باشر سريريون بدء احداث التحمل المناعي فوراً بعد كشف المثبطات مهما كان العيار، مع استجابة جيّدة.(56)

- النظام الامثل (المنتج أو الجرعة) لاحداث التحمل المناعي لايزال يتعين تحديده. في تجربة احداث التحمل المناعي الدولية، لم يكن هناك فرق في الفعالية بين نظام منخفض التواتر/منخفض الجرعة (50 و/د/كلغ العامل الثامن 3 مرات في الأسبوع) ونظام مرتفع التواتر/مرتفع الجرعة (200 و/د/كلغ يومياً)، لكن النظام المنخفض التواتر/المنخفض الجرعة احتاج وقتاً أطول لتحقيق التحمل مع حدوث نزوف أكثر خلال فترته، لا سيما في الأشهر 3-6 الأولى لاحداث التحمل المناعي. لهذا السبب، تمّ إيقاف التجربة باكراً،(57) مع تفضيل السريري لاحقاً لنظام تواتر عالي/جرعة عالية.

- خلال احداث التحمل المناعي، اذا عانى المرضى من نزف متكرر، يُمكن اللجوء إلى الوقاية بعوامل التجاوز (العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) أو ركازة مركبات البروثرومبين المنشطة) أو الوقاية بالاييميسيزوماب. ارتبطت الوقاية بالاييميسيزوماب بانخفاض أكبر بكثير لمعدلات النزف من الوقاية بعوامل التجاوز.(33)

- من الممكن تاخير أو تجنب احداث التحمل المناعي كلياً مع الوقاية بالاييميسيزوماب، نظراً إلى معدلات النزف المتدنية جداً التي لوحظت مع هذا العامل، لكن يتواصل الجدل وتبقى البيانات نادرة. (راجع «الخيارات العلاجية للمرضى مع مثبطات العامل الثامن (FVIII) - ايميسيزوماب (أعلاه)

- البيانات المتوقّرة حول استخدام علاجات العامل ذي العمر النصفى المديد أو العلاجات المساعدة بغير العامل الأخرى لاحداث التحمل المناعي قليلة. وأظهرت البيانات الأولى من سلسلة حالات صغيرة ودراسات مراقبة أن ركازات عامل التخثر ذي العمر النصفى المديد فعالة لدى بعض المرضى

لا يتقدّم الاتحاد العالمي للناعور بأي توصيات حول جرعة محددة، أو التواتر، أو المدة، نظراً لعدم توقّر البيانات الكافية.

- ملاحظة: يجب توخّي الحذر عندما يُستخدّم العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) لدى المرضى الذين يتناولون ايميسيزوماب ولديهم عوامل خطورة للختار (مثلاً، أنصمام خثاري وريدي سابق، بدانة، تدخين، خمج مزمن، إتهاب) بسبب خطر الانصمام الرئوي واحتشاء العضلة القلبية الحاد بدون ارتفاع وصلة الـ ST (NSTEMI). (الإجماع)

التوصية 8.3.13:

- بالنسبة للمرضى الناعور A مع مثبطات الذين يتلقون ايميسيزوماب ويخضعون لجراحة صغرى أو لاجراء باضع، يوصي الاتحاد العالمي للناعور سواءً بجرعة منخفضة او بعلاج معيض بغير عامل التخثر .
- ملاحظة: يجب توخّي الحذر عندما يُستخدّم العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) لدى المرضى الذين يتناولون ايميسيزوماب ولديهم عوامل خطورة للختار (مثلاً، أنصمام خثاري وريدي سابق، بدانة، تدخين، خمج مزمن، إتهاب) بسبب خطر الانصمام الرئوي واحتشاء العضلة القلبية الحاد بدون ارتفاع وصلة الـ ST (NSTEMI). (الإجماع)

التوصية 8.3.14:

- بالنسبة للمرضى الناعور A مع مثبطات الذين يتلقون ايميسيزوماب ويخضعون لجراحة كبرى أو لاجراء باضع، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بالمراقبة السريرية عن كتب لخطر الخثار أو اعتلال التخثر الاستهلاكي أو اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري. (الإجماع)

التوصية 8.3.15:

- بالنسبة للمرضى الناعور A مع مثبطات الذين يستخدمون علاجاً بعوامل التجاوز، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بالمراقبة السريرية والنظر في المراقبة المخبرية مع توليد الثرومبين واختبارات التخثر الأخرى، لكن هناك حاجة لمزيد من البيانات من أجل التوصية بالاختبارات الأخيرة. (الإجماع)

احداث التحمل المناعي (ITI)

- يُعتبّر التخلص من المثبّطات بالعلاج باحداث التحمل المناعي ناجحاً في حالة 70-80% من المرضى المصابين بالناعور A الشديد.(53-55)
- قد تكون الاستجابة على احداث التحمل المناعي أقل إيجابية بالنسبة للمرضى الناعور A المعتدل/الخفيف.(7،17)

التوصية 8.3.16:

- بالنسبة للمرضى الناعور A الذين يطوّرون مثبّطات مستمرة منخفضة الاستجابة، يقترح الاتحاد العالمي للناعور النظر في اعتماد احداث التحمل المناعي. (الإجماع)
- يعرف احداث التحمل المناعي الناجح بأنه عيار بيثيسدا Bethesda سلبي بشكل مستمر، يترافق مع حرائك دائية طبيعية، بما في ذلك استرداد العامل <66% و العمر النصفى <6 ساعات لركازات العامل الثامن القياسي.

تبديل المنتجات

- بينما لا يزال هناك جدل بخصوص تطوّر المثبّطات عند أولئك الذين يبدّلون منتجات ركازات عامل التخثر، تشير بيانات دراسات واسعة النطاق بما في ذلك تقارير حالات نادرة، لعدم وجود أدلة تدعم الخطر المتزايد. (66-64)

التوصية 8.3.18:

- بالنسبة لمرضى الناعور A الذين يبدّلون العلاج الى منتج من نوع او ماركة أخرى، ليس للاتحاد العالمي للناعور تفضيل لاختيار نوع مُحدّد من العلاج، كون الأدلة الحالية تُشير إلى أن تبديل المنتجات لا يزيد من خطر تطوير المثبّط.
- ملاحظة: يُشجّع الاتحاد العالمي للناعور اختيار المنتج على أساس الميزات المحتملة، مثل طريقة إعطاء أبسط، والسلامة، والفعالية، والتفضيلات الشخصية.
- لملاحظة: يدعم الاتحاد العالمي للناعور جمع البيانات المستقبلية حول تشكيل المثبّط بحسب المنتج، لا سيما قبل تبديل المنتجات وبعده. (الإجماع)

التوصية 8.3.19:

- بالنسبة لمرضى الناعور A الشديد مع مثبّطات، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بالاييميسيزوماب على الوقاية بعوامل التجاوز لتقليل فترات النزف، حيث يبدو ان الاييميسيزوماب يتفوق على الوقاية بعوامل التجاوز. (الإجماع)

8.4 | الناعور B ومثبّطات العامل التاسع (FIX)

عوامل الخطر الوراثية والبيئية

- تشهد مثبّطات العامل التاسع (FIX) بشكل حصري تقريباً لدى المرضى المصابين بالناعور B الشديد وفي حالات نادرة جداً في الأشكال الأخف. (67)
- المثبّطات لدى مرضى الناعور B الشديد نادرة وتحدث، بشكل اشيع، لدى المرضى مع متغيّرات فارغة، حيث لا يتم إنتاج عامل تخثر داخلي المنشأ، في غالبية الحالات، بسبب متغيّرات لحذف كبير، وانزياح الإطار، بلا معنى. (67-68) لا يوجد ميل معروف لدى الاسلاف لتطوير المثبّطات في الناعور B.
- لا يعتقد ان تشكيل المثبّطات في الناعور B له علاقة بنوع ركازة عامل التخثر التاسع، وقد تمّ الإبلاغ عنه لدى المرضى الذين يتلقون ركازات العامل التاسع (FIX) المؤتلف والمشتق من البلازما على حد سواء.

حدوث المثبّط

- يحدث تشكيل المثبّط في الناعور B بشكل غير شائع، مع حدوث تراكمي حتى 5% (69,70)

مع مثبّطات، بما في ذلك المرضى مع مثبّطات عالية الاستجابة والمرضى الذين فشلوا سابقا باحداث حمل مناعي مع ركازات عامل التخثر ذي العمر النصفى القياسي أو لم يتمّ تحملهم قط ويمكن ان يقلل مدّة احداث التحمل المناعي. (17,59,60) وجدت البيانات من سلسلة حالات صغيرة أن العامل الثامن (FVIII) بجرعة 100 و/د/كلغ ثلاث مرّات أسبوعياً، بالإضافة إلى الوقاية بالاييميسيزوماب، آمن ويرتبط بتراجع في عيار المثبّط. (61) لكن لا بدّ من دراسات أكبر وعشوائية من أجل تأكيد هذه الموجودات.

- نظراً لان احداث التحمل المناعي يقتضي تسريب متكرر (حتى مرة يومياً)، فهو يحتاج عادةً لمدخل وريديّ جيّد. بالنسبة إلى الأطفال الصغار مع أوردة صغيرة و/أو مدخل سيء، لا بد عادةً من جهاز مدخل وريدي مركزي (CVAD) لاجداث التحمل المناعي. لكن، يرتبط استخدام جهاز مدخل وريدي مركزي (CVAD) بمضاعفات، كالخمج و/أو الخثار. لهذا السبب، تم اعتبار ايميسيزوماب، الذي يُعطى تحت الجلد والذي لا يحتاج إلى مدخل وريدي، خياراً أبسط من احداث التحمل المناعي القياسي وقد يسمح بتسريب ركازات العامل الثامن (FVIII) بتواتر أدنى/جرعة أدنى عند استخدامه مع احداث التحمل المناعي أو بدلا عن احداث التحمل المناعي، بالرغم من ان هذا غير مُثبّت. لا يزال هذا مثيرا للجدل نظراً إلى غياب البيانات المتعلقة بخطر المثبّط في حال وجود ضرورة للعلاج العرضي للنزوف الاختراقية بتعويض ركازات عامل التخثر خلال العلاج الوقائي بالاييميسيزوماب.

- لا يُعرّف ما إذا كان يجب البدء بالاييميسيزوماب قبل احداث التحمل المناعي، أو خلاله، أو بعده، أو بدلاً منه، (62) والاجابة على هذا السؤال ستحتاج الى تجارب سريرية. بما أن ايميسيزوماب يختلف حيويًا كيميائيًا عن العامل الثامن (FVIII)، تبقى أسئلة عديدة مطروحة تتعلّق بتأثيره طويل الأمد على اعتلال المفاصل، والاستمناع، والجدوى الاقتصادية عند المرضى من دون مثبّطات.

- صحيح أنّه كان هناك اهتمام في استخدام العلاجات الكابتة والمعدلة للمناعة لدى مرضى الناعور مع مثبّطات، لكن لم يتمّ تحديد دور هذه العوامل بعد، وما من إجماع بشأن استخدام هذه العوامل في تدبير المرضى مع مثبّطات. لذا، تبرز الحاجة إلى التجارب السريرية.

العلاج الوقائي بالعامل الثامن (FVIII) بعد احداث التحمل المناعي

- بعد احداث التحمل المناعي الناجح لدى مرضى الناعور A مع مثبّطات، يجب بدء الوقاية بالعامل الثامن (FVIII) مع المراقبة عن كثب للاستجابة السريرية.
- تم تقييم ركازة واحدة على الاقل لعامل تخثر ذي عمر نصفى مديد، عامل التخثر الثامن المؤتلف rFVIIIIFc، لقدرتها على التحمل في الوقاية من تكوين المثبّطات واحداث التحمل المناعي. في الوقت الحالي، تُعتبر البيانات حول تأثير العلاجات ذات العمر النصفى المديد محدودة. (58,60,63)

حيث أنها أكثر شيوعاً لدى المرضى مع مثبطات العامل التاسع (FIX) ومع ردود فعل تحسسية على العامل التاسع (FIX). (الإجماع)

التوصية 8.4.4:

- بالنسبة للمرضى الناعور B مع مثبطات وردة فعل تحسسية/تآق على العلاج بالعامل التاسع (FIX)، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بالعامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) لمعالجة النزوف الحادة، لكنه ضد استخدام ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة حيث أنها تحتوي على العامل التاسع (FIX) وقد تُسبب ردة فعل تحسسية أو تزيدها سوءاً.
- ملاحظة: بالنسبة للمرضى الناعور B مع مثبطات وردة فعل تحسسية على العلاج بالعامل التاسع (FIX)، يشير الاتحاد العالمي للناعور إلى عدم كفاية البيانات لكي يوصي بإزالة التحسس بجرعات صغيرة متكررة من العامل التاسع (FIX)، عن طريق الوريد أو تحت الجلد، ويدرك أنه في بعض الحالات، قد تفاقم هذه المقاربة ردة الفعل التحسسية أو قد تُسبب التآق. في حال القيام بذلك، يجب اجراء إزالة التحسس على العامل التاسع (FIX) بحذر و تحت اشراف عن كُتب من قبل خبراء فقط. (الإجماع)

التوصية 8.4.5:

- بالنسبة للمرضى الناعور B مع مثبطات الذين يطوّرون التآق تجاه العلاج بالعامل التاسع (FIX)، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بعلاج التجاوز بواسطة العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) على ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة، بما أن هذه الأخيرة تحتوي على العامل التاسع (FIX) وقد تُسبب ردة فعل تحسسية أو تزيدها سوءاً. (الإجماع)

تدبير النزف

- يجب تدبير النزف لدى مرضى الناعور مع مثبطات بالتشاور مع مركز معالجة الناعور وكادر ذو خبرة في معالجة المثبط. (7،28)
- علاج النزف لدى مرضى الناعور B مع مثبطات يجب ان يكون فردياً. (67) يجب أن يعتمد اختيار منتج العلاج على عيار المثبط والاستجابة السريرية على المنتج، وردود الفعل السابقة على التسريب، وموقع النزف وطبيعته، (7،29)، وتوفّر المنتج حسب كل بلد.

التوصية 8.4.6:

- بالنسبة للمرضى الناعور B مع مثبطات والذين يطورون نزف حاد، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بالعلاج على أساس إذا ما كان المثبط منخفض الاستجابة أو عالي الاستجابة وبحسب ما اذا كان هناك سوابق ردود فعل تحسسية. (الإجماع)

الخيارات العلاجية للمرضى مع مثبطات العامل التاسع (FIX)

العلاج المعيش بركازة عامل التخثر

- بالنسبة لأولئك الذين لديهم مثبطات منخفضة الاستجابة، يُمكن استخدام العلاج المعيش بركازات عامل تخثر تاسع (FIX) مُحدّدة اذا كان هناك تعديل ملائم للمثبط للسيطرة على النزف. لان ردود الفعل التحسسية

- يُعتبّر تطوير مثبط العامل التاسع من اخطر المضاعفات لدى مرضى الناعور B، (9) ليس فقط بسبب فقدان الاستجابة على تعويض العامل التاسع، إنّما أيضاً بسبب ارتباطه بخطر التآق والمتلازمة النفروزية. (67)
- ان كشف المثبط في الناعور B يشبه ذلك الموجود في الناعور A، حيث تحدث غالبية المثبطات بعد 9-11 تعرّض وسطياً وقبل 20 مرة، عادة قبل عمر سنتين. (18)
- استراتيجيات العلاج لمثبطات العامل التاسع (FIX) شبيهة لتلك في مثبطات العامل الثامن (FVIII)؛ على وجه التحديد، تركز على السيطرة على الإرقاء والتخلص من المثبطات.
- يوصى بأنه بسبب شدة المضاعفات، يجب متابعة مرضى الناعور B عن كثب والتحرري عن المثبطات لديهم كل 6-12 شهراً بعد بدء العلاج المعيش بركازة عامل التخثر ثم سنويًا بعد ذلك.

عبء المرض

التآق تجاه العامل التاسع (FIX)

- اجمالاً يرتبط تشكيل المثبط لدى مرضى الناعور B بعبء مرض مشابه مع مرضى الناعور A، إنّما قد يرتبط ايضاً برد فعل تحسسي على ركازات العامل التاسع (FIX). يحدث التآق عند 50% من مرضى الناعور B مع مثبطات، (20) و بشكل اشيع لدى أولئك مع طفرات فارغة. قد تكون مثل هذه الردود العرض الأول لتطوّر مثبط العامل التاسع (FIX). (67)
- يجب معالجة مرضى الناعور B الشديد الحديثي التشخيص، لا سيما المرضى مع سوابق عائلية للناعور B الشديد مع مثبطات و/أو متغائرات مورثية مؤهبة لتطوّر المثبط، في اطار عيادة أو مستشفى قادرة على تدبير ردود الفعل التحسسية الشديدة خلال اول 10-20 تعرض لركازات عامل التخثر التاسع (FIX)، مع توفّر التجهيزات الاسعافية لمعالجة التآق. (67) كما يمكن ان تحدث ردود فعل في وقت لاحق ايضاً، لكنها قد تكون اقل شدة. (20،71)

التوصية 8.4.1:

- بالنسبة للمرضى الناعور B الذين يطوّرون تآق تجاه العلاج بالعامل التاسع (FIX)، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بالتحرري عن مثبط العامل التاسع (FIX)، حيث أن ردة الفعل التحسسية قد تكون العلامة الأولى على تطوّر المثبط. (الإجماع)

التوصية 8.4.2:

- بالنسبة للمرضى الناعور B مع سوابق عائلية لمثبطات أو مع عوامل خطورة لتطوّر المثبط، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بمراقبة عمليّات التسريب الأولى في عيادة أو مستشفى قادرة على تدبير ردود الفعل التحسسية الشديدة (الإجماع)

التوصية 8.4.3:

- بالنسبة للمرضى الناعور B الذين يطوّرون تآق على العلاج بالعامل التاسع (FIX)، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بالتحرري عن المتلازمة النفروزية،

التوصية 8.4.9:

- بالنسبة لمرضى الناعور B مع مثبّطات الذين يستخدمون علاجًا بعامل تجاوز، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بالمراقبة السريرية وبعتماد المراقبة المخبرية لتوليد الثرومبين واختبارات تخثّر أخرى، على الرغم من الحاجة إلى مزيد من البيانات من أجل التوصية بالاختبارات الأخيرة. (الإجماع)

العلاجات في التجارب السريرية

- هناك العديد من العلاجات الناشئة التي لا تعتمد على العامل قيد التجارب السريرية لتجنب النزف لدى مرضى الناعور B مع مثبّطات، بما في ذلك فيتوسيران (siRNA-AT3) (50) وازداد مثبّطات مسار العامل النسيجي (TFPI) (51,74). قد توفر هذه العلاجات طريق اخف بضعاً و/أو بتواتر اقل للجرعات، و اذا كانت آمنة وفعالة، يمكن اعتمادها في الاستخدام.
- العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) ذو العمر النصفي المديد في الإرقاء في المختبر (48) قيد التجارب السريرية المبكرة لتجنب النزف لدى المرضى المصابين بالناعور B مع مثبّطات. (49) قد يقلل هذا العلاج من تواتر الجرعات و اذا كان آمناً وفعالاً، يُمكن اعتماده للاستخدام. (49)

احداث التحمل المناعي (ITI)

- لأن انتشار المثبّط منخفض لدى مرضى الناعور B، فإن الخبرة باحداث التحمل المناعي محدودة. مبادئ العلاج شبيهة لتلك في الناعور A، إنّما معدّل النجاح أدنى، لا سيّما لدى المرضى مع ردة فعل تحسسية على العامل التاسع (FIX). قد يقتضي هذا الأخير إزالة التحسس على العامل التاسع (FIX) قبل محاولة احداث التحمل المناعي، بالرغم من ان بيانات قليلة متوفرة حول سلامة هذه المقاربة أو فعاليتها.
- قد يطور مرضى الناعور B مع مثبّطات وسوابق ردود فعل تحسسية شديدة على العامل التاسع (FIX) متلازمة نفروزية، والتي قد تكون غير قابلة للعكس. لدى بعض المرضى الذين يخضعون لاحداث التحمل المناعي، قد تتطوّر المتلازمة النفروزية؛ لا بدّ من المراقبة عن كثب حتى بعد استكمال احداث التحمل المناعي نظراً إلى استمرار المتلازمة النفروزية.
- هناك القليل من الأدلة فيما يتعلق بتوقيت أو ما اذا كان يجب بدء احداث التحمل المناعي لدى مرضى الناعور B بعد كشف المثبّط؛ ومع ذلك، فقد بدأ البعض نظام العامل التاسع (FIX) العالي الجرعة/العالي التواتر حتى تحقيق التحمل، أي ان عيار المثبّط سلبيّ باستمرار ويعود العمر النصفي واسترداد العامل إلى الطبيعي. ومع ذلك، لا توجد أدلة داعمة و هذه المقاربة تعتمد على الخبرة بتدبير مثبّط الناعور A. المراقبة المخبرية والسريرية مهمة، خاصة لتطوّر ردود فعل تحسسية أو متلازمة نفروزية.
- لا يُعرف سوى القليل عن دور العوامل الكابتة للمناعة لدى مرضى الناعور B مع مثبّط، نظراً إلى قلة البيانات المتوفرة؛ لا يوجد إجماع على استخدامها لدى هؤلاء المرضى.

التوصية 8.4.10:

- بالنسبة لمرضى الناعور B مع مثبّطات، الاتحاد العالمي للناعور غير قادر على تقديم توصية بشأن استخدام احداث التحمل المناعي، حيث ان الخبرة باحداث التحمل المناعي لدى مرضى الناعور B محدودة.

والتآق يمكن ان تحدث عند ما يقرب من 50% من مرضى الناعور B مع مثبّطات، (20) فان المراقبة عن كثب ضرورية.

التوصية 8.4.7:

- بالنسبة لمرضى الناعور B مع مثبّطات العامل التاسع (FIX) منخفضة الاستجابة، يوصي الاتحاد العالمي للناعور باستخدام منتج يحتوي على العامل التاسع (FIX) لمعالجة النزوف الحادة، طالما ليس هناك رد فعل تحسسي على العامل التاسع (FIX). (الإجماع)
- بالنسبة لمرضى الناعور B مع مثبّطات عالية الاستجابة أو المرضى مع مثبّطات منخفضة الاستجابة الذين يطوّرون ردود فعل تحسسية أو تآق، يُمكن استخدام عامل تجاوز، العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) للسيطرة على النزف. بما أن ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة تحتوي على العامل التاسع (FIX)، فهي قد تثير او تفاقم استجابة تحسسية أو تآقية : لهذا السبب، يجب تجنب استخدام ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة عند مرضى الناعور B. لكن، في غياب مثل ردة الفعل هذه، أظهرت ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة فعالية مشابهة في السيطرة على النزف الحاد. (27)

التوصية 8.4.8:

- بالنسبة لمرضى الناعور B مع مثبّطات العامل التاسع (FIX) العالية الاستجابة، يفضل الاتحاد العالمي للناعور العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) على ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة لمعالجة النزوف الحادة، حيث أن ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة تحتوي على العامل التاسع (FIX) وقد تسبب او تفاقم ردة فعل تحسسية.

(الإجماع)لعوامل التجاوز المرقّنة التقليدية

- العوامل المرقّنة البديلة لتجنب النزوف العفوية او التالية لرض (الوقاية) لدى مرضى الناعور B مع مثبّطات تشمل العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa)، أو ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة aPCC، في حال عدم وجود ردة فعل تحسسية/تآق على العامل التاسع (FIX). (34,47,60,72,73).
- الوقاية بعوامل التجاوز لدى المرضى مع مثبّطات ليست فعالة ولا ملائمة مثل الوقاية بالعامل القياسي لدى المرضى من دون مثبّطات. (72)
- بالنسبة إلى الإرقاء، يشكّل علاج عامل التجاوز مع العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) المقاربة القياسية. وبشكل عام، قد تزيد ركازة مركبات البروثرومبين المفعّل من خطر التآق نظراً إلى احتوائها على العامل التاسع (FIX) ويجب تجنبها عند المرضى مع مثبّطات الناعور B (راجع أعلاه).
- كلا العاملين فعال في معالجة 90% من النزوف العضلية الهيكلية ويمكن استخدامهما في الوقاية الرئيسية والثانوية. (34,72) (راجع الجدول 5-8)
- في غياب مقاييس مخبرية موثوقة لمراقبة المعالجة بعامل التجاوز، ينصح بالمراقبة الحذرة لمستويات الهيموغلوبين، وخسارة الدم، والتثام الجرح، والاستجابة السريرية للعلاج، بما في ذلك النتائج التي يبلغ عنها المريض وتقييم المريض الشخصي.

- ملاحظة: لدى مرضى الناعور B مع مثبطات الذين تمّت محاولة احداث التحمل المناعي معهم، يجب اتباع بروتوكولات تعويض العامل عالية الجرعة بشكل مشابه لما هو موصى به في الناعور A، مع مراعاة قوة لاستخدام كبت المناعة. تجدر الإشارة إلى أن خطر المتلازمة النفروزيّة قد يزداد مع احداث تحمّل مناعي بجرعة عالية. (الإجماع)
- لا بد من المراقبة عن كثب ما حول الجراحة للاستجابة السريريّة للعلاج بعامل تجاوز، خاصة للخثار أو اعتلال التخثر الاستهلاكي. (راجع التوصية 8.4.9 حول المراقبة السريريّة للعلاج بعامل التجاوز الواردة أعلاه).
- بمجرد تحقيق الإرقاء والمحافظة عليه بنظام عامل تجاوز لـ3-5 أيام، استخدام هذه العوامل يمكن ان يسحب على مدى أسبوع أو أكثر.

التوصية 8.4.11:

- بالنسبة إلى المرضى الناعور B مع مثبطات العامل التاسع (FIX) المنخفضة الاستجابة والذين يخضعون لعمل جراحي، ليس للاتحاد العالمي للناعور تفضيل لنوع منتجات العامل التاسع (FIX)، إنّما يوصي بجرعات أكثر تواتراً بسبب عمر العامل التاسع (FIX) النصفى القصير. (الإجماع)

التوصية 8.4.12:

- بالنسبة إلى المرضى الناعور B مع مثبطات العامل التاسع (FIX) والذين يخضعون لعمل جراحي، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بتفضيل العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) على ركازة مركّبات البروثرومبين المفعلة، لأن هذه الأخيرة تحتوي على العامل التاسع (FIX) وقد سبب ردة فعل تحسّسية أو تزيدها سوءاً. (الإجماع)

التوصية 8.4.13:

- بالنسبة إلى المرضى الناعور B مع مثبطات وردة فعل تحسّسية على العامل التاسع (FIX) والذين يخضعون لعمل جراحي، يفضل الاتحاد العالمي للناعور العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) على ركازة مركّبات البروثرومبين المفعلة، لأن هذه الأخيرة تحتوي على العامل التاسع (FIX) وقد تُسبب ردة فعل تحسّسية أو تزيدها سوءاً. (الإجماع)

التوصية 8.4.14:

- بالنسبة إلى المرضى الناعور B مع مثبطات والذين يخضعون لعمل جراحي أو اجراء باضع، يوصي الاتحاد العالمي للناعور بالمراقبة السريريّة لخطر الخثار أو اعتلال تخثر استهلاكي. (الإجماع)

العلاج بالعامل التاسع (FIX) بعد احداث التحمل المناعي

- بعد التحمّل المناعي الناجح لدى مرضى الناعور B مع مثبطات (يعرف بالعودة إلى عيار سلبى للمثبّط باستمرار)، يجب بدء الوقاية بالعامل التاسع (FIX) مع مراقبة عن كثب للاستجابة السريريّة. (7)

الجراحة والاداءات الباضعة

- ينصح بفحص المثبط لدى مرضى الناعور B قبل الخضوع لعملية جراحية واجراءات باضعة. يجب اتّخاذ تدابير خاصة، كما أُشير إليها في قسم «تدبير النزف»، بالنسبة إلى المرضى الناعور B مع مثبطات، بما في ذلك مراقبة ردود الفعل التحسّسية والمتلازمة النفروزيّة.
- عند أولئك الذين لديهم مثبطات منخفضة الاستجابة، يُمكن النظر في التغطية بركازة عامل التخثر التاسع (FIX) القياسي اذا تم تحقيق مستويات عالية بما يكفي. عند أولئك الذين لديهم مثبطات عالية الاستجابة أو أولئك الذين لديهم سوابق ردود فعل تحسّسية على ركازات عامل التخثر التاسع (FIX)، ينصح بعلاج تجاوز بالعامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa)، مع ادراك خطر حدوث ردة فعل تحسّسية أو ازدياد مثل ردة الفعل هذه سوءاً لدى أولئك الذين يعانون من ردادات فعل تحسّسية على العامل التاسع (FIX) عند معالجتهم بركازة مركّبات البروثرومبين المفعلة بسبب احتوائها على العامل التاسع (FIX).
- اذا كان الإرقاء غير مرضي بواسطة العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) أو ركازة مركّبات البروثرومبين المفعلة المستخدمة كعامل منفرد، يُمكن التبديل بين هذه العوامل، (37) مع ادراك ان هذا معتمد على دراسة مراقبة صغيرة وادراك خطر ردة فعل تحسّسية أو ازدياد ردة الفعل التحسّسية سوءاً مع ركازة مركّبات البروثرومبين المفعلة بسبب محتواها من العامل التاسع (FIX).

الجدول 5-8 معالجة النزوف الحادة لدى مرضى الناعور B مع مثبّطات

الناعور B	المثبطات المنخفضة الاستجابة	المثبطات العالية الاستجابة
العوامل المقاربة	العامل التاسع (FIX) (20)()	العامل السابع المفعّل والمؤتلف (rFVIIa) أو ركازة مركّبات البروثرومبين المفعلة (27، ب) او عامل ثامن من الخنزير
أ) سيتطلب جرعة أعلى وتواتر أكبر اذا قصر العمر النصفى.	مقاييس فعالية العامل التاسع (FIX:C)	تخطيط المرونة الخثريّة أو مقاييس توليد البروثرومبين (46، ج)

ب) بالنسبة إلى المرضى مع مثبطات العامل التاسع (FIX)، هناك خطر مرتفع لردود الفعل التحسّسية والمتلازمة النفروزيّة مع المنتجات التي تحتوي على العامل التاسع (FIX)، مثلاً ركازة مركّبات البروثرومبين المفعلة، ويجب توخّي الحذر؛ لكن، بالنسبة إلى المرضى مع ردة فعل تحسّسية أو متلازمة نفروزيّة مع المنتجات التي تحتوي على العامل التاسع (FIX)، يجب تجنب ركازة مركّبات البروثرومبين المفعلة لأنها تحتوي على العامل التاسع (FIX).

ج) ان مقاييس توليد الثرومبين ليست مراقبة حديثة وهي غير متوفرة في غالبية المختبرات، إنّما يتم استخدامها بشكل متزايد من أجل تقييم الاستجابة.

15. 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):1228-1236.
16. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood.* 2013;121(20):4046-4055.
17. Castaman G, Fijnvandraat K. Molecular and clinical predictors of inhibitor risk and its prevention and treatment in mild hemophilia A. *Blood.* 2014;124(15):2333-2336.
18. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate: four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost.* 2015;113(5):968-975.
19. Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia.* 1998;4(4):558-563.
20. Chitlur M, Warriar 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):1027-1031.
21. Carcao M, Re W, Ewenstein B. The role of previously untreated patient studies in understanding the development of FVIII inhibitors. *Haemophilia.* 2016;22(1):22-31.
22. van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood.* 2019;134(3):317-320.
23. 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(6):930-937.
24. Hashemi SM, Fischer K, Moons KG, van den Berg HM. Improved prediction of inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2015;21(2):227-233.
25. Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood.* 2013;122(11):1954-1962.
26. Eckhardt CL, Loomans JL, van Velzen AS, et al. Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2015;13(7):1217-1225.
27. Ljung RCR. How I manage patients with inherited haemophilia A and B and factor inhibitors. *Br J Haematol.* 2018;180(4):501-510.
28. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia.* 2008;14(2):361-374.
29. Teitel J, 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(3):256-263.
30. 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.
31. Kempton CL, White GC 2nd. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood.* 2009;113(1):11-17.
32. Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood.* 2019;134(24):2127-2138.
33. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377(9):809-818.
34. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtson E, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2007;5(9):1904-1913.
35. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1684-1692.
36. 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):546-551.
37. Seaman CD, Ragni MV. Sequential bypassing agents during major orthopedic surgery: a new approach to hemostasis. *Blood Adv.* 2017;1(17):1309-1311.

تبدال المنتجات

- في حين ان هناك جدل بشأن خطر تطور المثبط لدى مرضى الناعور B الذي يبدلون منتجات ركازة العامل التاسع (FIX)، هناك نقص في الأدلة التي تدعم هذا الخطر بما في ذلك تقارير الحالات النادرة. (64)

التوصية 8.4.15:

- بالنسبة لمرضى الناعور B الذين ينتقلون الى منتج عامل من نوع أو ماركة اخرى، ليس للاتحاد العالمي للناعور أي تفضيل في اختيار نوع محدد من العلاج، بما أن الأدلة الحالية تُشير إلى أن تبدال المنتجات لا يزيد من خطر تطوّر المثبط، إنّما لا تتوفّر التجارب المراقبة بشكل صارم. (الإجماع)

المراجع

1. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-1939.
2. 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):786-793.
3. 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):752-759.
4. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: a review. *Haemophilia.* 2018;24(2):186-197.
5. Miller CH, Platt SJ, Rice AS, Kelly F, Soucie JM, Hemophilia Inhibitor Research Study Investigators. Validation of Nijmegen-Bethesda assay modifications to allow inhibitor measurement during replacement therapy and facilitate inhibitor surveillance. *J Thromb Haemost.* 2012;10(6):1055-1061.
6. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2054-2064.
7. 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(6):591-605.
8. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2012;18(3):319-325.
9. Ragni MV, Ojefo O, Feng J, et al. Risk factors for inhibitor formation in haemophilia: a prevalent case-control study. *Haemophilia.* 2009;15(5):1074-1082.
10. Astermark J, Altsient C, Batorova A, et al. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia.* 2010;16(5):747-766.
11. 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):227-239.
12. 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):2224-2231.
13. 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-e210.
14. McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, Hoyer LW, Rao AV, Lazerson J. 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):344-348.

58. Malec LM, Journeycake J, Ragni MV. Extended half-life factor VIII for immune tolerance induction in haemophilia. *Haemophilia*. 2016;22(6):e552-e554.
59. Carcao M, Shapiro A, Staber JM, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A with inhibitors—a retrospective analysis. *Haemophilia*. 2018;24(2):245-252.
60. Ragni MV, Malec LM. Design of the INHIBIT trial: preventing inhibitors by avoiding 'danger', prolonging half-life and promoting tolerance. *Expert Rev Hematol*. 2014;7(6):747-755.
61. Batsuli G, Zimowski KL, Tickle K, Meeks SL, Sidonio RF Jr. Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Haemophilia*. 2019;25(5):789-796.
62. Le Quellec S, Negrier C. Emicizumab should be prescribed independent of immune tolerance induction. *Blood Adv*. 2018;2(20):2783-2786.
63. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia*. 2019;25(4):676-684.
64. Matino D, Lillicrap D, Astermark J, et al. Switching clotting factor concentrates: considerations in estimating the risk of immunogenicity. *Haemophilia*. 2014;20(2):200-206.
65. Dube E, Bonnefoy A, Merlen C, et al. A prospective surveillance study of inhibitor development in haemophilia A patients following a population switch to a third-generation B-domain-deleted recombinant factor VIII. *Haemophilia*. 2018;24(2):236-244.
66. Coppola A, Marrone E, Conca P, et al. Safety of switching factor VIII products in the era of evolving concentrate: myths and facts. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(5):563-576.
67. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, et al. Inhibitors in hemophilia B. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(6):578-589.
68. Radic CP, Rossetti LC, Abelleiro MM, et al. Assessment of the F9 genotype-specific FIX inhibitor risks and characterisation of 10 novel severe F9 defects in the first molecular series of Argentinian patients with haemophilia B. *Thromb Haemost*. 2013;109(1):24-33.
69. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003;361(9371):1801-1809.
70. Male C, Andersson NG, Rafowicz A, et al. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. *Haematologica*. 2020. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.239160>
71. 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;17(3):494-499.
72. Leissing CA, Singleton T, Kruse-Jarres R. How I use bypassing therapy for prophylaxis in patients with hemophilia A and inhibitors. *Blood*. 2015;126(2):153-159.
73. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia*. 2014;20(1):65-72.
74. Chowdary P, Lethagen S, Friedrich U, et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *J Thromb Haemost*. 2015;13(5):743-754.
38. Seaman CD, Ragni MV. Emicizumab use in major orthopedic surgery. *Blood Adv*. 2019;3(11):1722-1724.
39. Dimichele D. Inhibitors: resolving diagnostic and therapeutic dilemmas. *Haemophilia*. 2002;8(3):280-287.
40. HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh) injection for subcutaneous use [U.S. prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech; Revised 10/2018.
41. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379(9):811-822.
42. Young G. Implementing emicizumab in hemophilia inhibitor management: emicizumab should be prescribed after tolerance. *Blood Adv*. 2018;2(20):2780-2782.
43. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019;6(6):e295-e305.
44. Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia*. 2019;25(1):33-44.
45. Nogami K, Soeda T, Matsumoto T, Kawabe Y, Kitazawa T, Shima M. Routine measurements of factor VIII activity and inhibitor titer in the presence of emicizumab utilizing anti-idiotypic monoclonal antibodies. *J Thromb Haemost*. 2018;16(7):1383-1390.
46. Tripodi A, Chantarangkul V, Novembrino C, Peyvandi F. Advances in the treatment of hemophilia: implications for laboratory testing. *Clin Chem*. 2019;65(2):254-262.
47. Gundabolu K, Goldsweig A, Bhatt VR, Koepsell SA, Harper JL. ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and pulmonary embolism in a hemophilia A patient receiving emicizumab and recombinant activated factor VII. *Haemophilia*. 2020;26:e5-e8.
48. Bar-Ilan A, Livnat T, Hoffmann M, et al. In vitro characterization of MOD-5014, a novel long-acting carboxy-terminal peptide (CTP)-modified activated FVII. *Haemophilia*. 2018;24(3):477-486.
49. Gruppo RA, Malan D, Kapocsi J, et al. Phase 1, single-dose escalating study of marzeptacog alfa (activated), a recombinant factor VIIa variant, in patients with severe hemophilia. *J Thromb Haemost*. 2018;16(10):1984-1993.
50. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med*. 2017;377(9):819-828.
51. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, et al. A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab in people with hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2018;16(11):2184-2195.
52. Coppola A, Windyga J, Tufano A, Yeung C, Di Minno MN. Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD009961.
53. 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):515-528.
54. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 1):1-22.
55. Nakar C, Manco-Johnson MJ, Lail A, et al. Prompt immune tolerance induction at inhibitor diagnosis regardless of titre may increase overall success in haemophilia A complicated by inhibitors: experience of two U.S. centres. *Haemophilia*. 2015;21(3):365-373.
56. Collins P, Chalmers E, Alamelu J, et al. First-line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: a protocol from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Inhibitor and Paediatric Working Parties. *Haemophilia*. 2017;23(5):654-659.
57. Hay CR, DiMichele DM, International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119(6):1335-1344.

المعلومات الداعمة

يُمكن العثور على المعلومات الداعمة الإضافية على الشبكة الإلكترونية في قسم المعلومات الداعمة.

الفصل 9: معالجة مسائل علاجية مخصصة

جيرزي وينديغا (1) - جيرارد دولان (2) - كايت خاير (3) - جوني مالانغو (4) - ريشا موهان (5) - مارغريت ف. راغني (6) - عبد العزيز الشريف (7) - ليزا باغليه (8) - ر. ساثيانارايانان (9) - غلان ف. بيرس (10) - ألوك سريفاستافا (11)

- (1) قسم الطب الداخلي والاضطرابات الإرقائية، مختبر أمراض الأيض والإرقاء، معهد طب الحقن وأمراض الدم، وارسو، بولندا
- (2) أمانة هيئة الخدمات الصحية الوطنية في مستشفيات Guy's and St Thomas' Hospitals، لندن، المملكة المتحدة
- (3) مركز النتائج والأبحاث الاختبارية في وحدة الأبحاث حول الإعاقه، والمرضى، وصحة الطفل (ORCHID) ومستشفى Great Ormond Street للأطفال، لندن، المملكة المتحدة
- (4) قسم أمراض الدم والطب الجزيئي، جامعة ويتواترسراند، قسم مختبر الصحة الوطني، جوهانسبرغ، جنوب أفريقيا
- (5) مجتمع تمكين الأذهان للأبحاث والتطوير، نيو دلهي، الهند
- (6) قسم أمراض الدم/الأورام، قسم الطب، المركز الطبي لجامعة بيتسبورغ، بيتسبورغ، بانسيلفانيا، الولايات المتحدة الأمريكية
- (7) عمّان، الأردن
- (8) لندن، المملكة المتحدة
- (9) شيناى، الهند
- (10) الاتحاد العالمي للهيموفيليا، مونتريال، كيبك، كندا
- (11) قسم أمراض الدم، كلية طب كريستيان، فيلور، الهند

X الآخر على جين عامل التجلط 8 او 9 سليم ويعمل بشكل طبيعي لإنتاج مستويات كافية ولو بالحد الأدنى من عوامل التجلط 8 او 9.

- يكون لجزء من الحاملات نشاط عامل ثامن (FVIII) أو عامل تاسع (FIX) منخفض بسبب تعطيل الكروموسوم X (التعطيل العشوائي لأحد الكروموسومين X)، ممّا قد يُسبب الهيموفيليا الخفيفة، أو المعتدلة، أو حتى الشديدة في حالات نادرة. يجب اعتبار الإناث مع عوارض على أنّهن مصابات بالهيموفيليا بشدّة معيّنة، أسوءً بالذكور المصابين بالهيموفيليا.

وراثة الهيموفيليا

- تُعرّف الأنثى حاملة للمتغيّر الممرض F8 أو F9 بحاملة ملزمة للهيموفيليا. يُمكن تحديد الحاملات الملمات على أنّهن يحملن جينة الهيموفيليا على أساس تحليل لسوابقهنّ العائليّة للهيموفيليا.
- تشمل الحاملات الملمات:
 - أي ابنة بيولوجيّة لأب مع الهيموفيليا؛
 - أي أم بيولوجيّة لطفل مع الهيموفيليا التي لديها أيضًا فرد واحد آخر من عائلتها على الأقل مُصاب بالهيموفيليا (مثلًا شقيقها، أو جدّها لأمها، أو خالها، أو ابن أخيها، أو ابن خالها) أو يُعرّف بأنّها حاملة للهيموفيليا (مثلًا أمها، أو شقيقتها، أو جدّتها لأمها، أو خالتها، أو ابنة خالتها)؛
 - أي أم بيولوجيّة لطفليّن أو أكثر مُصابيّن بالهيموفيليا.
- تشمل الحاملات المحتملات:
 - أي ابنة بيولوجيّة، أو أخت، أو أم، أو جدة لأم، أو خالة، وابنة أخت، أو ابنة خالة (حاملة)؛
 - أم بيولوجيّة لطفل مصاب بالهيموفيليا ومن دون سوابق عائليّة للهيموفيليا أو حاملات الهيموفيليا.

جميع العبارات الواردة على انها توصية هي توصية مبنية على الاجماع، يُشار إليه بـ(الإجماع).

9.1 | المقدّمة

- قد يختبر مرضى الهيموفيليا وأسره عددًا من الحالات الصحيّة أو الحالات المرتبطة بالهيموفيليا أو معالجة مسائل علاجية في مسيرة حياتهم. يشمل ذلك النزف والمضاعفات الإيجابية التي قد تؤثر على حاملات المرض، الاحتياجات الخاصة للعمليات الجراحية او التدخلات الجراحية المتقدمة، والمسائل النفسيّة والاجتماعيّة، وطيف من الاعتلالات المصاحبة بسبب أسلوب الحياة والتقدّم في السنّ، ومسائل أخرى.
- بما أن معالجة هذه الظروف يُمكن أن تكون معقّدة أحيانًا، يجب أن يكون التثقيف الهادف إلى الوقاية و/أو معالجة المسائل الصحيّة التي سيتم مناقشتها في هذا الفصل بشكل ملائم مع التركيز مبدئيًا وبشكل مستمر على التعاون بين الأشخاص وأفراد الأسرة المتأثرين بالهيموفيليا وفريق الرعاية الصحيّة المتعدّد الاختصاصات الذي يتابعهم.

9.2 | الحاملات

- عادة تصيب الهيموفيليا الأكثر شدّة الذكور. كما يتمّ اعتبار الإناث «حاملات» للمرض
- غالبًا ما لا تظهر الحاملات عوارض الهيموفيليا لأنّه وإن كان لديهنّ اعتلال جين عامل التجلط 8 او 9 على أحد الكروموسوم X، قد يحتوي الكروموسوم

مستويات العامل لدى الحاملات

- قد لا تحتاج الحاملات مع مستويات العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX) ضمن النطاق الطبيعي إلى علاج استبدال العامل. لكن، قد يختبر بعض الحاملات مع مستويات العامل ضمن النطاق الطبيعي الأدنى (أي دون 50 و/د) مشاكل نزف شبيهة لتلك التي قد يتعرض لها الذكور المصابون بالهيموفيليا الخفيفة (مثلاً النزف بعد قلع سن، أو الخضوع لعملية جراحية، أو التعرض لصدمة)، بالإضافة إلى مشاكل خاصة بالمرأة، مثلاً نزف حيضي غزير أو مطوّل (1).
 - قد يكون للحاملات المعرضات لنزف أكبر ممّا هو متوقّع بحسب مستوى العامل لديهنّ، كما هي الحال لدى الذكور، خلل تخثر ثانٍ، على غرار متغير جينة عامل فون ويلبراند أو عيب خلقي في الصفائح.
- النزف ما قبل سن اليأس (النزف غير الطبيعي في خلال الانتقال إلى ما قبل سن اليأس)؛
- النزف غير الطبيعي المنفرد، إثر صدمة أو بعد إجراء طبي (مثلاً قلع سن أو الخضوع لجراحة).
- العلاج الهورموني مفيد لمعالجة النزف الحيضي الغزير (6,7) تشمل الخيارات:
- المركبات الشفهية، أو تحت الجلد، أو عبر الجلد التي تحتوي على إستروجين/بروجسترون/بروجستين؛
- جهاز إفراز ليفونورجيستريل داخل الرحم؛
- قد تكون مضادات تحلل الفيبرين عبر الفم، مثلاً حامض ترانيكساميك (15-25 ملغ/كلغ كل 6-8 ساعات)، مفيدة لمعالجة النزف الحيضي الغزير. (8)

التوصية 9.2.1:

- يجب أن تكون حاملات الهيموفيليا، بغض النظر عن مستوى العامل، مسجّلات في مركز لمعالجة الهيموفيليا. (الإجماع)

التوصية 9.2.2:

- يجب معالجة حاملات الهيموفيليا مع مستويات عامل متدنية بالطريقة نفسها المعتمدة مع الذكور الحاملين للهيموفيليا. (الإجماع)

اختبار مستوى العامل لدى الحاملات

- يجب قياس مستويات العامل لدى أعضاء الأسرة الإناث ذوي القرابة المباشرة كافةً (أم، أو أخت، أو ابنة) لشخص مصاب بالهيموفيليا، لا سيما قبل إجراء أي عملية شاملة، أو ولادة، أو ما أن يظهر أي عارض من عوارض النزف غير الطبيعية. (1,2)
 - بالنسبة إلى الحاملات المحتملات، يجب التأكيد على التشخيص من خلال الاختبار الوراثي، في حال توفره، بما أن مستويات العامل قد تتجاوز 50 و/د (3,4).
 - بالنسبة إلى بعض الحاملات، يُمكن رصد مستويات تتسّق مع الهيموفيليا المعتدلة أو حتى الشديدة عند اختبار مستوى العامل نتيجةً للتعطيل الصبغي إكس (X) (5). (راجع الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا - الجدول 1-2)
- ### التوصية 9.2.3:
- يجب قياس مستويات العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX) لدى الحاملات المحتملات والمزمّات كافةً للهيموفيليا من أجل تحديد مستوياتهنّ الأساسية قبل الخضوع لعمليات أساسية، أو عملية جراحية، أو حمل. (الإجماع)
- ## أعراض النزف
- تشمل الاعراض الأكثر شيوعاً في صفوف الحاملات ما يلي: (1)
 - غزارة الطمث (نزف حيضي غزير)؛
 - عسر الطمث (الألم خلال النزف الحيضي)؛
 - النزف ما بعد الوضع؛

الدعم النفسي والاجتماعي

- يجب إدراج المشورة والتقييم النفسي والاجتماعي الجاري ضمن معالجة الحالات والرعاية الشاملة للحاملات. قد يقتضي إحالة الحاملات إلى

المشورة الوراثية

- المشورة الوراثية مكوّن أساسي، إنّما معقّد، للرعاية الشاملة للأفراد والأسر المصابين بالهيموفيليا وللأفراد المعرضين للخطر. (9)
- بينما يختلف نطاق الخدمات وتوفرها من دولة إلى أخرى (10) ومن مركز معالجة الهيموفيليا للأفراد إلى آخر (11)، تشمل المشورة الوراثية الشاملة بشكل عام ما يلي: (9)
 - جمع السوابق العائلية والطبية وتحليلها من أجل تقييم فرصة حدوث المرض؛
 - والتثقيف بشأن الوراثة، والاختبار الوراثي، والعلاج، والوقاية، والموارد المتوفرة؛
 - وتقديم المشورة من أجل تعزيز الخيارات المطلعة والتكيف مع الخطر أو الحالة.
- يجب أن تأخذ المشورة الوراثية بعين الاعتبار تجارب الفرد ومفاهيمه، بالإضافة إلى السياقات والعوامل الدينية والثقافية، والاجتماعية التي قد تؤثر على القرارات والخيارات المرتبطة بوضعه الوراثي.
- باستطاعة مقدّمي المشورة الوراثية مساعدة الحاملات الملزمات والمحمّلات للهيموفيليا على فهم المخاطر الوراثية ومخاطر النزف التي قد يتعرضن لها والتكيف مع الانعكاسات الطبية، والنفسية، والعائلية، والإنجابية، والانعكاسات على وضعهنّ الوراثي. (9)
- يقضي الدور الأساسي لمقدّمي المشورة الوراثية بتثقيف الأفراد بشأن التاريخ الطبيعي للهيموفيليا، وإعداد شجرة عائلتهم، وإجراء تقييمات للمخاطر مرتبطة بوراثية الهيموفيليا، وتسهيل الاختبار الوراثي، ومساعدتهم على تحليل المعلومات الوراثية ودمجها، ومناقشة الخيارات الإنجابية ذات الصلة. (9)
- عندما يكون النفاذ إلى مقدّمي المشورة الوراثية المدربين محدوداً، غالباً ما يتحمّل مركز معالجة الهيموفيليا وأعضاء فريق الرعاية الشاملة، لا سيما الأطباء، و/أو الممرضات، و/أو الأخصائيون النفسيون والاجتماعيون، مسؤولية تأمين المعلومات الوراثية المهمة. (2)

- خلال الحمل، يمكن لمستويات العامل الثامن (FVIII) أن ترتفع بشكل ملحوظ لدى الحاملات وقد تصبح طبيعية بالكامل في المراحل الأخيرة. لكن، لا تبدل مستويات العامل التاسع (FIX) عادةً بشكل ملحوظ (14).
- حتى مع مستويات عامل تتجاوز 50 و/دل في الثلاث أشهر الأخيرة من الحمل، قد تتعرض الحاملات لنزف غير طبيعي في خلال الولادة؛ وبالتالي، من المهم الحصول على تاريخ نزف الحامل ومجموع علاماتها، وسوابقها الأُسرية في النزف، وتاريخ النزف بالنسبة إلى ولادة سابقة قبل الوضع (15)، وإذا أمكن، قبل الحمل.

التوصية 9.2.5:

- يجب مقارنة مستويات العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX) لحاملات الهيموفيليا الحوامل في الثلاث أشهر الأخيرة من الحمل من أجل تقييم خطر تعرّضهنّ للنزف في خلال الوضع وفي خلال مرحلة ما بعد الولادة. (الإجماع)

المخاض والولادة

- لا يُنصح بعدم اللجوء إلى التخدير الموضعي لدى حاملات الهيموفيليا في حال كانت نتيجة فحص التخثر طبيعية وكان مستوى العامل المعني يتجاوز 50 و/دل أو يُرْفَع إلى ما فوق 50 و/دل بواسطة العلاج الوقائي. (16) يجب أن يتمّ التخدير على يد أخصائي تخدير، مع الأخذ بعين الاعتبار مستويات العامل وعلامات التخثر للحاملة، إلى جانب ترتيبات من أجل توقيت العلاج الملائم، إذا اقتضى الأمر.
- يجب إعطاء علاج استبدال العامل، في حال الضرورة، من أجل المحافظة على مستويات العامل أعلى من 50 و/دل للمخاض والولادة والمحافظة عليها ضمن النطاق الطبيعي لثلاثة أيام على الأقل بعد ولادة مهبلية ولخمسة أيام على الأقل بعد ولادة قيصرية. (16،17) يكون مسار الولادة للحاملات مع جنين من دون هيموفيليا وفق تعليمات فريق التوليد. يقترح البعض الولادة القيصرية من أجل الوقاية من النزف داخل الجمجمة لطفل يُتوقّع أن يولد مع هيموفيليا شديدة. (18)
- يجب أن تكون ولادة الأطفال الذين يُشتبه بإصابتهم بالهيموفيليا أو أثبتت إصابتهم بالهيموفيليا من دون إصابات، سواءً كانت الولادة مهبلية أو قيصرية، من أجل الحدّ من مضاعفات النزف. (14)
- يجب تفادي استخدام الملقط والولادة المهبلية بجهاز شفط الجنين، بالإضافة إلى العمليات الشاملة للجنين، عل غرار أخذ عينات دم من فروة رأس الجنين والأقطاب الكهربائية داخل فروة رأس الجنين. (19)
- راجع الفصل 7: معالجة أنواع محدّدة من النزف - الجدول 7 - 2 لاستبدال تركيزات عامل التخثر للعمليات الجراحية الأساسية والثانوية.

التوصية 9.2.6:

- بالنسبة إلى حاملات الهيموفيليا الحوامل، يجب أن تتمّ الولادة في مستشفى، بالتعاون مع أخصائي الهيموفيليا حيث يُمكن التعامل مع المخاض والولادة بشكل سريع من أجل المحافظة على سلامة الأم والطفل. (الإجماع)

- الأخصائيين النفسيين والاجتماعيين (مثل أخصائي علم النفس) للحصول على مزيد من الدعم من أجل معالجة المسائل العاطفية أو النفسية التي قد تنشأ في خلال عملية المشورة الوراثية أو في مراحل مختلفة من الحياة.
- يمكن للتعاون بين مقدّمي المشورة الوراثية والأخصائيين النفسيين والاجتماعيين أن يعزّز رعاية المرضى بشكل عام.
- قد تعاني الحاملات مجموعة واسعة من الآثار العاطفية والنفسية والاجتماعية، بما في ذلك الشعور بالذنب، والأسى، ولوم الذات المرتبط بالخيارات الإنجابية أو الانعكاسات، على غرار نقل المتغيّر الوراثي. (12) تنتقل هذه المشاعر بين أجيال أسرة واحدة وقد تختبرها جدّات كُنّ حاملات وآباء مُصابين بالهيموفيليا. (12)
- من المهمّ بالنسبة إلى مراكز معالجة الهيموفيليا ومؤمني الرعاية الصحية (لا سيّما مقدّمي المشورة الوراثية والعلماء الوراثيين السريريين)، والأسر، ومنظّمات المرضى أن يدركوا أن تجربة حاملات الهيموفيليا قد تختلف من مرحلة عمرية إلى أخرى وأن الحاملات قد يحتجن إلى مشورة وراثية و/أو نفسية واجتماعية أكثر من مرة واحدة في خلال حياتهنّ. (12)
- يجب تنفيذ مشورة وراثية شاملة، بما في ذلك تأمين نظام رسمي للتثقيف، والمعالجة، والمتابعة، والدعم النفسي والاجتماعي والطبي الطويل الأمد للحاملات. (10)

الاختبار الوراثي

- يُسهّل الاختبار الوراثي تحديد الحاملات والتشخيص ما قبل الولادة. يجب عرض الاختبار الوراثي الرسمي، عند توفّره، إلى الحاملات المحتملات عندما ينضجن بما يكفي ليفهمن انعكاسات التشخيص ويُعطين موافقتهنّ. (13)
- من المهمّ أن نفهم القوانين ذات الصلة التي ترعى إجراءات التشخيص ما قبل الولادة والاختبار الوراثي في البلد حيث الخدمة مؤمنة وأن نمثّل لها.
- راجع أيضًا الفصل 4: التقييم الوراثي.

التوصية 9.2.4:

- يجب تقديم المشورة إلى حاملات الهيموفيليا والتي تحتوي على الخيارات ونتائج الانجاب.

التشخيص ما قبل الولادة

- عادةً، يتمّ تأمين التشخيص ما قبل الولادة للمساعدة في التخطيط الإنجابي وتقييم المخاطر. من شأنّ تحديد إذا ما كان جنين ذكر مصابًا بالهيموفيليا أن يُساعد الوالدين ومؤمني الرعاية الصحية في صنع القرارات بشأن معالجة الحمل، مثل الولادة القيصرية لجنين مصاب بمرض خطر للحدّ من النزف داخل الجمجمة وتخدير الأم عند الولادة. (راجع الفصل 4: التقييم الوراثي).

الحمل والتخطيط لما قبل الحمل

- تقضي معالجة الرعاية للحاملات الحوامل كافة بضمان تعاون وثيق بين فريق الهيموفيليا والتوليد. فمن المهمّ إعداد خطة واضحة للولادة تتمّ مشاركتها مع الحامل ويتمّ تدوينها في ملفها الطبي.
- مستويات العامل في خلال الحمل

التوصية 9.2.7:

- بالنسبة إلى حاملات الهيموفيليا الحوامل، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بعدم اللجوء إلى الولادة بواسطة أدوات.

قبل تمام مدة الحمل. (23) بينما من الممكن عادةً تشخيص الهيموفيليا B الشديدة أو المعتدلة في المرحلة الحديثة الولادة، يقتضي تكرار التشخيص للرضع الذين قد يكونون مصابين بشكل خفيف في سن 3 - 6 أشهر.

الرعاية ما بعد الولادة

- تتراجع مستويات العامل الثامن (FVIII) وعامل فون ويلبراند (VWF) لدى الحاملات بشكل سريع نوعًا ما بعد الولادة (5)، فتعود عادةً إلى مستوياتها الأساسية في غضون 7-10 أيام، إنما في خلال مدة أقصر أحيانًا. (20)
- من المهم مراقبة مستويات العامل ما بعد الولادة والمحافظة عليها بما أن الحاملات معرضات بشكل أكبر لخطر الإصابة بنزيف ما بعد الولادة أولي وثانوي (21). في حال حدوث نزف ما بعد الولادة، يُعتبر علاج استبدال العامل، والعلاج بالمضادات لتحلل الفيبرين (حامض ترانيكساميك) والعلاج بالهورمونات من العلاجات الأولى للتعامل مع النزف. (5)
- يُمكن المباشرة بالعلاج الوقائي بالهورمونات فورًا بعد الولادة ومواصلته لشهر واحد لدى حاملات مُحدّات يُعتَبَرْنَ معرضات لخطر نزف أكبر. (5)
- يُستخدم الديسموبريسين (DDAVP) أحيانًا في الفترة ما بعد الولادة للهيموفيليا A. (5) (راجع الفصل 5: العوامل الإرقائية - خيارات دوائية أخرى - ديسموبريسين (DDAVP)).
- يجب التأكد من مستويات الهيموغلوبين لدى الحاملات المعرضات لخطر النزف المتأخر بعد الولادة قبل خروجهنّ من المستشفى. (22)
- من الممكن تأخر النزف إلى 35 يومًا بعد الولادة؛ يجب إطلاع الحاملات على هذا الخطر وعليهنّ مراجعة الطبيب بعد مرور أسبوعين على الولادة. وقد يكون من الملائم المتابعة من أجل مراقبة النزف ما بعد الولادة لحوالي شهر أو شهرين. (22)

التوصية 9.2.8:

- يجب مراقبة حاملات الهيموفيليا من أجل رصد أي نزف أولي وثانوي بعد الولادة، الذي يجب معالجته بواسطة التدابير الوقائية الملائمة. (الإجماع)

اختبار المولود الحديث الولادة

- يجب جمع دم الحبل السري من الأطفال الذكور الحديثي الولادة كلهم لحاملات الهيموفيليا من أجل تقييم مستويات عامل التخثر للتحديد المبكر للهيموفيليا ومعالجتها. يجب إبلاغ نتائج الاختبار إلى الوالدين من خلال عضو ملائم من فريق الهيموفيليا.
- عادةً، لدى الرضع الحديثي الولادة أو المولودين قبل تمام مدة الحمل من دون هيموفيليا، تكون مستويات العامل الثامن (FVIII) عند الولادة ضمن المستويات الطبيعيّة للبالغين أو مرتفعة بشكل خفيف. وبالتالي، من الممكن تشخيص غالبية حالات الهيموفيليا A عند الولادة؛ مع استثناء الهيموفيليا A الخفيفة، في حال كانت نتيجة مستوى العامل الثامن (FVIII) في الطرف الأدنى للهامش الطبيعي، يجب تكرار الفحص عندما يبلغ الطفل حوالي 6 أشهر. (23)
- في مقابل العامل الثامن (FVIII)، تكون مستويات العامل التاسع (FIX) عند الولادة أدنى بشكل ملحوظ من المستويات الطبيعيّة لدى حديثي الولادة من دون هيموفيليا وحتى بشكل أكبر بالنسبة إلى الرضع المولودين

التوصية 9.2.9:

- يجب إخضاع الأطفال الذكور المولودين لحاملات هيموفيليا معروفات أو محتملات لاختبار الحبل السري لمستويات العامل أو مستويات زمن الثرومبولاستين الجزئي المنشط (APTT) - (Activated partial thromboplastin time). (الإجماع)

معالجة الإجهاض

- يُشير الإجهاض إلى إجهاض تلقائي أو فقدان الحمل قبل مرور 20 أسبوعًا على الحمل (24,25) من خلال الاستخراج الكامل أو غير الكامل لمنتجات الحمل من الرحم، من خلال عجز الجنين عن النمو أو بسبب وفاة الجنين في الرحم. (25)
- متى تمّ تحديد إذا ما كان الحمل قد انتهى بسبب وفاة الجنين أو إذا كان إجهاضًا جاريًا، يُنظف طبيب التوليد جراحيًا الرحم أو ينتظر الطرد التلقائي لمنتجات الحمل.
- يُستحسن اعتماد المعالجة الجراحية للإجهاض التلقائي لدى المرضى مع خلل إرقائي، على غرار اضطراب نزيقي موروث. (24) في مثل هذه الحالات، لا بدّ من علاج إرقائي ملائم وفق البروتوكولات الموصى بها ما قبل العملية الجراحية. (راجع 9.5 العملية الجراحية والعمليات الشاملة، أذناه، والفصل 7: معالجة حالات نزف مُحدّدة - الجدول 2-7 لاستبدال تركيبات عامل التخثر للجراحات الثانوية والأساسية)
- بما أن النزف في الحمل يُعزى بشكل شبه دائم إلى النزف التوليدي، لا بدّ من المعالجة التوليديّة الملائمة. في حال النزف لدى حامله حامل، قد يكون من الضروري المعالجة الوقائية الملائمة.
- تعني المعالجة الوقائية استبدال عامل التخثر الناقص أو طرق العلاج الأخرى وفق بروتوكولات معالجة مضاعفات النزف لدى مرضى الهيموفيليا.

9.3 | الختان

- الختان عملية جراحية ممارسة بشكل شائع؛ حتى 30% من الذكور في العالم مختونون. (26,27)
- تشمل المنافع الطبيّة للختان الحدّ من خطر الأمراض المنقولة جنسيًا، والحدّ من خطر الإصابة بسرطان القضيب، والحدّ من خطر الإصابة بسرطان عنق الرحم لدى الشريكات الجنسيات للذكور المختونين. (28)
- تشمل الدواعي الطبيّة المقبولة معالجة الشَّيم، والجَّلَاع، والتَّهاب الحشفة المتكرّر، والتَّهاب القُلْفَة والحشفة المتكرّر. (27,29) قد تكون الدواعي والأسباب غير الطبيّة اجتماعيّة، أو ثقافيّة، أو شخصيّة، أو دينيّة.
- في حال الهيموفيليا، يرتبط الختان بعدد من المضاعفات، بما في ذلك النزف المطوّل، والالتَّهاب، والتَّام الجلد المتأخر/الاعتلال المتزايد، والغنغرين، وفيروس نقص المناعة البشريّة والتَّهاب الكبد المكتسب من

التوصية 9.3.7:

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا بعد الختان، يجب إزالة القطب غير القابلة للانحلال (في حال استخدامها) بعد مرور 10-14 يومًا على العملية الجراحية؛ يجب معالجة النزف الذي لا مفر منه من خلال استبدال عامل التخثر. (الإجماع)

التوصية 9.3.8:

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا المصابين بنزيف حاد ما بعد الختان، يجب النظر إلى المستويات كافة، بما في ذلك الأوعية الدموية، والخلل في عامل التخثر، والاختلالات في الصفائح. (الإجماع)

التوصية 9.3.9:

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا المصابين بنزيف حاد ما بعد الختان، يجب اللجوء إلى العلاج المساعد والداعم؛ يشمل ذلك نقل الدم والتدابير الوقائية الموضعية، على غرار تطبيق العوامل الموضعية. (الإجماع)

9.4 | التلقيحات

- يُعتبر التلقيح ضد الأمراض المعدية أساسيًا للوقاية من الأمراض. يجب أن يتلقى مرضى الهيموفيليا التلقيحات كلها الموصى بها لفئتهم العمرية.
- تشمل التحديات المرتبطة بالتلقيحات ما يلي:
 - معالجة موضع التلقيح؛
 - وتلقيح المرضى ذوي المناعة المهذدة (مثلًا التهاب فيروس نقص المناعة البشرية).
- قد يوصى بعدم إعطاء التلقيحات بالفيروس الحي بالنسبة إلى المرضى ذوي المناعة الضعيفة.
- لا أدلة تُشير إلى أن التلقيحات تولد المثبّطات. (31)

التوصية 9.4.1:

- يجب إعطاء الأطفال والبالغين المصابين بالهيموفيليا التلقيحات الروتينية نفسها أسوةً بالأفراد غير المصابين؛ لكن، يُستحسن أن يتلقوا اللقاحات تحت الجلد، بدل داخل العضل أو داخل الجلد، بما أنها طريقة آمنة وفعالة ولا تقتضي حقن عامل تخثر.
- الملاحظة: في حال كان من الضروري الحقن في داخل العضل، يجب إعطاء جرعة من تركيز عامل تخثر ويجب استخدام أصغر قياس إبرة متاح (قياس 25-27).
- الملاحظة: بالإضافة إلى ذلك، يجب وضع كيس من الثلج على منطقة الحقن لمدة خمس دقائق قبل إعطاء حقنة التلقيح. كما يجب تطبيق الضغط على موضع الحقن لمدة لا تقل عن عشر دقائق للحد من النزف والتورم. (الإجماع)

التوصية 9.4.2:

- بالنسبة إلى الأطفال والبالغين المصابين بالهيموفيليا وبالتهاب فيروس نقص المناعة البشرية، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالتلقيحات

- خلال منتجات الدم الملوثة من أجل معالجة النزف، وخطر تكوين حديثي الولادة للمثبّطات، والآثار الاجتماعية والنفسية، وخطر الوفيات. (29,30)
- تشمل الاعتبارات الأساسية للختان لدى مرضى الهيموفيليا عوامل فردية لدى المرضى، مثل تكوين المثبّطات، والوصول الوريدي، ورعاية الجروح، بالإضافة إلى الخبرات والموارد في المستشفى/مركز المعالجة. ينزف المرضى دائمًا عند إزالة القطب ويجب معالجة ذلك باستبدال عامل التخثر. (راجع الفصل 7: معالجة حالات نزف مُحدّدة - الجدول 7 - 2 لاستبدال تركيزات عامل التخثر للعمليات الجراحية الثانوية)
- يجب إجراء تقييم لنسبة المخاطر إلى المنافع ومناقشتها مع العائلة ومقدمي الرعاية الآخرين.

التوصية 9.3.1:

- لدى مرضى الهيموفيليا، يجب إجراء عملية الختان بشكل اختياري من قبل جراح يتمتع بالخبرة وفريق أمراض الدم في مركز معالجة أمراض الدم، يتمتع بالموارد، مع توفر تركيزات عامل التخثر. (الإجماع)

التوصية 9.3.2:

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا، يجب رفع مستوى العامل في البلازما إلى 100-80 و/د/دل فُيبل العملية. (الإجماع)

التوصية 9.3.3:

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا الذين يخضعون للختان، يجب تأمين الرعاية في خلال العملية من أجل كي الأوعية النازفة كلها. (الإجماع)

التوصية 9.3.4:

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا الذين يخضعون للختان، يقترح الاتحاد العالمي للهيموفيليا استخدام لاصق الفيبرين الموضعي كعلاج مساعد، من خلال استخدام منتج مصنع بواسطة عمليات التعطيل/التخفيض الفيروسي المتين في حال توفرها، من أجل الحد من نقل المسببات المرضية عبر الدم. (الإجماع)

التوصية 9.3.5:

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا الذين يخضعون للختان، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بتكييف استبدال عامل التخثر بحسب المسار السريري للعملية. في حال استلزم الأمر مواصلة استبدال عامل التخثر، يقضي الهدف بالمحافظة على مستويات العامل ما فوق 50 و/د/دل للأيام الثلاثة الأولى، وما فوق 30 و/د/دل للأيام 4 - 8 التالية. (الإجماع)

التوصية 9.3.6:

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا ما بعد الختان، يجب تكرار قياس المثبّطات في حال وجود نزيف مستعص لا يستجيب بشكل جيّد للعلاج أو التدابير الوقائية الموضعية. (الإجماع)

الجدول 9-1 تعريف كفاية الإرقاء للعمليات الجراحية (33)

ممتاز	جيد	مقبول	سيء/لا ينطبق
<ul style="list-style-type: none"> خسارة الدم في خلال العملية و/أو ما بعد العملية (ضمن 10%) شبيهة للنسبة لدى المريض غير الهيموفيلي. لا جرعات إضافية (غير مخطط لها) من العوامل العابرة/العامل التاسع (FIX)/العامل الثامن (FVIII) الضرورية وتُعتبر عمليات حقن مركبات الدم اللازمة شبيهة بتلك المعتمدة لمريض غير مُصاب بالهيموفيليا. 	<ul style="list-style-type: none"> ارتفعت خسارة الدم في خلال العملية و/أو ما بعد العملية قليلاً عن التوقعات للمريض غير المُصاب بالهيموفيليا (ما بين 10 و25% من المستوى المتوقع)، لكن يعتبر طبيب التخدير/الجراح المعني الفارق على أنه غير مهم سريريًا. لا ضرورة لجرعات إضافية (غير مخطط لها) من العوامل العابرة/العامل التاسع (FIX)/العامل الثامن (FVIII) وتُعتبر عمليات حقن مركبات الدم اللازمة شبيهة بتلك المعتمدة لمريض غير مُصاب بالهيموفيليا. 	<ul style="list-style-type: none"> ارتفعت خسارة الدم في خلال العملية و/أو ما بعد العملية فوق التوقعات للمريض غير المُصاب بالهيموفيليا (ما بين 25% و50% من المستوى المتوقع)، لكن لا ضرورة لعلاج إضافي. ثمة ضرورة لجرعات إضافية (غير مخطط لها) من العوامل العابرة/العامل التاسع (FIX)/العامل الثامن (FVIII) أو شرط زيادة مركبات الدم (ضمن الضعفين) لعملية نقل الدم المتوقعة. 	<ul style="list-style-type: none"> ارتفعت خسارة الدم في خلال العملية و/أو ما بعد العملية بشكل ملحوظ فوق التوقعات (أعلى من 50%) للمريض غير المُصاب بالهيموفيليا، وتقتضي التدخل، وهي غير مُبررة بمسألة طبية/جراحية غير الهيموفيليا. هبوط غير متوقع في ضغط الدم أو تحويل غير متوقع إلى وحدة العناية الفائقة بسبب النزف، أو زيادة مركبات الدم بشكل ملحوظ (أكثر من الضعفين) لعملية نقل الدم المتوقعة.

الملاحظة: باستثناء تقديرات خسارة الدم خلال العملية الجراحية، يُمكن استخدام البيانات حول مستويات الهيموغلوبين ما قبل العملية الجراحية وما بعدها وعدد وحدات كريات الدم الحمراء المنقولة، عند الاقتضاء، من أجل تقدير خسارة الدم الجراحية. يجب تقييم الإرقاء الجراحي من خلال طبيب تخدير و/أو طبيب جراح ويجب استكمال السجلات في غضون 72 ساعة ما بعد الخضوع لعملية جراحية. يُمكن تصنيف العمليات الجراحية على أنها عمليات أساسية أو ثانوية. يتم تعريف عملية جراحية أساسية على أنها عملية تقتضي دعماً إرقائياً لفترات تتجاوز 5 أيام متتالية.

- القياسية، بما في ذلك التلقيحات ضد الإنفلونزا وضد المكورات الرئوية والتلقيح ضد التهاب الكبد A وB. (الإجماع)

التوصية 9.4.3:

- بالنسبة إلى الأطفال والبالغين المصابين بالهيموفيليا وبالتهاب فيروس نقص المناعة البشرية، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بتفادي التلقيحات بالفيروس الحية (مثل الجدري، والحمى الصفراء، والروتافيروس، واللقاح الفموي لشلل الأطفال واللقاح ضد الحصبة/النكاف/الحميراء). (الإجماع)

9.5 | العمليات الجراحية والعمليات الشاملة

- قد تكون العملية الجراحية ضرورية بسبب المضاعفات المرتبطة بالهيموفيليا أو الأمراض بلا صلة. المسائل المناقشة هنا ذات أهمية قصوى عند خضوع مرضى الهيموفيليا لعملية جراحية.
- تقتضي العملية الجراحية لمرضى الهيموفيليا التخطيط الإضافي والتفاعل مع فريق الرعاية الصحية مقارنةً مع ما هو مطلوب لمرضى آخرين.
- يجب أن يكون لطبيب التخدير الخبرة اللازمة في معالجة المرضى المصابين باضطرابات نزفية.
- يقتضي التخدير المحوري العصبي مستويات عامل تتجاوز 50 و/دل من أجل تفادي النزف والمضاعفات العصبية الناتجة. (32)
- يجب توقيت الجراحة في بداية الأسبوع وفي بداية اليوم من أجل الاستفادة من دعم بنك الدم والمختبر المثالي، عند الضرورة.

- يجب توفر الكميات الملائمة من تركيزات عامل التخثر (أو العوامل العابرة للمرضى مع مثبطات) للعملية الجراحية بحد ذاتها والمحافظة على التغطية الملائمة ما بعد العملية للفترة الزمنية اللازمة للتعافي و/أو إعادة التأهيل. (للمرضى مع مثبطات، يُرجى مراجعة الفصل 8: مثبطات عامل التخثر - العملية الجراحية والعمليات الشاملة).
- في حال عدم توفر تركيزات عامل التخثر أو العوامل العابرة، لا بد من دعم بنك الدم الملائم إلى مكونات البلازما.
- تعتمد جرعات تركيزات عامل التخثر أو التغطية الوقائية الأخرى ومدتها الزمنية على نوع العملية الجراحية المجرى. (راجع الفصل 7: معالجة حالات نزف مُحَدَّدة - الجدول 7 - 2 لاستبدال تركيزات عامل التخثر للعمليات الجراحية الثانوية والأساسية).
- يُمكن تقييم فاعلية إرقاء العمليات الجراحية وفق المعايير التي تُحددها لجنة القواعد والعلوم للجمعية الدولية حول التخثر والإرقاء (راجع الجدول 1-9). (33)
- يجب اعتبار المعالجة بواسطة تركيزات عامل التخثر أو عوامل وقائية أخرى قبل العمليات التشخيصية الشاملة، على غرار البزل القطني، أو تحديد غازات الدم الشرياني، أو بواسطة أي تنظير داخلي مع خزعة.
- قد يكون الديسموبريسين (DDVAP) علاجاً وقائياً مفيداً للعملية الجراحية وعمليات شاملة أخرى لدى مرضى الهيموفيليا A الخفيفة المستجيبين (من دون تعليمات طبية مُضادة) لنزف أو لعملية جراحية ثانوية. (34) تشمل حدود الديسموبريسين (DDVAP) احتباس المياه، ونقص صوديوم الدم، وتسرع المناعة. يكون هناك تسرع مناعة عندما تُعطى جرعات متكررة من الديسموبريسين (DDVAP) ضمن فترات زمنية قصيرة (12-24 ساعة)، مع انخفاض بنسبة 30% تقريباً في الاستجابة للعامل الثامن (FVIII) بدءاً

- للإرقاء في حال أظهر المريض استجابةً علاجيةً جديدةً للديسموبريسين (DDVAP) في الفحوصات ما قبل العملية الجراحية.
- الملاحظة: لا يوصى بالديسموبريسين (DDAVP) في حال الإرقاء الجراحي لدى مرضى الهيموفيليا A الخفيفة حيث الاستجابة للديسموبريسين (DDAVP) (زيادة مستويات نشاط العامل الثامن (FVIII) في البلازما) غير مرضية أو حيث يوصى بعدم اللجوء إلى الديسموبريسين (DDAVP) (مثلاً، لدى المرضى المصابين بأمراض قلبية وعائية).
- بسبب خطر تسرع المناعة، يجب عدم إعطاء الديسموبريسين (DDAVP) لأكثر من 3-5 أيام إلا في حال يُمكن مراقبة المريض عن كثب والانتقال إلى تركيز عامل التخثر (Clotting factor concentrate) في هذه الحال. وبالتالي، في حال كانت مدة العلاج المُسبق أطول من 3-5 أيام (مثلاً بعد الخضوع لعملية جراحية أساسية)، قد يختار مزودو الخدمة تفادي استخدام الديسموبريسين (DDVAP) منذ البداية.
- الملاحظة: يُعتبر الديسموبريسين الخيار (DDVAP) الأول لمرضى الهيموفيليا A الخفيفة من أجل تفادي كلفة تركيزات عامل التخثر والتعرض لتركيزات العامل الثامن (FVIII) والخطر المحتمل لتكوّن المثبّطات، مما يزيد من عدد حالات التعرّض.
- الملاحظة: نظراً إلى الحاجة إلى المراقبة عن كثب، على فريق أمراض الدم المتمرس معالجة هؤلاء المرضى (الإجماع).

التوصية 9.5.6:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا الذين يخضعون لعملية جراحية، يجب اعتماد مضادات تحلل الفيبرين والعوامل الإرقائية الموضوعية في حال وجود ضرورة لاعتماد علاجات مساعدة تتجاوز استبدال العامل (الإجماع)

التوصية 9.5.7:

- يجب أن يشمل التقييم ما قبل العملية الجراحية وما بعدها لمرضى الهيموفيليا A وB كافة الكشف عن المثبّطات ومقايسة المثبّطات. (الإجماع)

التوصية 9.5.8:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا الذين يخضعون لعملية جراحية، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بعدم اللجوء إلى التخدير المحوري العصبي. في حال وجود ضرورة للجوء إلى التخدير المحوري العصبي، يجب ألا يتم ذلك سوى ضمن تغطية عامل التخثر الملائم بما أنه لم يتم إثبات سلامة العمليات المحورية العصبية لدى مرضى الهيموفيليا.
- الملاحظة: من المعلوم أن في بعض المراكز، يُعتبر التخدير المحوري العصبي مقبولاً بعد إعادة الإرقاء لدى مرضى الهيموفيليا، بينما في مراكز أخرى، لا يوصى باللجوء إلى هذه العملية ويُستحسن اللجوء إلى التخدير العام. (الإجماع)

التوصية 9.5.9:

- يُعتبر المرضى المصابون بالهيموفيليا A الخفيفة ومرضى الهيموفيليا كافة الذين يتلقون استبدال العامل المكثف للمرة الأولى معرضين لخطر بشكل خاص لتكوين المثبّطات، وبالتالي، يجب إخضاعهم لإعادة الكشف

من الجرعة الثانية في حال فترة 24 ساعة. بسبب تسرع المناعة المحتمل، قد لا يكون الديسموبريسين خياراً جيداً للمرضى الذين يحتاجون إلى الإرقاء الملائم لفترات أطول من الوقت، مثلاً إثر عملية جراحية أساسية. (35)

- قد يكون إعطاء الديسموبريسين (DDVAP) مع تركيز العامل الثامن (FVIII) قادراً على تجاوز عدّة انتكاسات من خيارات العلاج المنفصلة هذه؛ لكن، ثمة افتقار للتجربة والمعرفة بالنسبة إلى فعالية وسلامة توليفة العلاج. (35)
- عند الضرورة أو في حال توفّر تركيزات عامل التخثر، يُعتبر الديسموبريسين (DDVAP) ومضادات تحلل الفيبرين (حامض ترانليكساميك أو حامض ايسيلون امينوكابروييك) خيارات علاجية كدعم وقائي لعلاج الاستبدال الأولي. (36) يُعتبر حامض الترانيكساميك من مضادات حل الفيبرين الأكثر قدرة والأكثر مقبولية. يُعتبر هذا المركب فاعلاً بشكل خاص ومفيداً في حالات النزف المخاطي.
- راجع الفصل 5: العوامل الإرقائية - خيارات دوائية أخرى - ديسموبريسين (DDAVP).
- يجب تقييم المثبّطات قبل الخضوع للجراحة وعندما تكون الاستجابة للعلاج في مرحلة ما بعد الخضوع للعملية الجراحية دون المستوى (راجع الفصل 8: مثبّطات عامل التخثر - العملية الجراحية والعمليات الشاملة).

التوصية 9.5.1:

- يجب أن يكون لمرضى الهيموفيليا A وB وصول مباشر إلى العمليات الجراحية الحادة والاختيارية التي يُمكنها أن تعزّز رفاهتهم أو نوعية حياتهم والخضوع إلى تقييم بشأنها. (الإجماع)

التوصية 9.5.2:

- يوصي الاتحاد العالمي بمعالجة مرضى الهيموفيليا الذين يحتاجون إلى الخضوع لعملية جراحية في مركز معالجة الهيموفيليا الشاملة أو أن يتم ذلك بالتشاور معه. (الإجماع)

التوصية 9.5.3:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا الذين يحتاجون إلى عملية جراحية، يجب توفّر كميات كافية من تركيزات عامل التخثر للعملية الجراحية بحدّ ذاتها والمحافظة على التغطية الملائمة ما بعد العملية الجراحية للمدة اللازمة للتعافي و/أو إعادة التأهيل. (الإجماع)

التوصية 9.5.4:

- يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بأن تتمتع المراكز التي تؤمّن العمليات الجراحية إلى المرضى المصابين بالهيموفيليا بدعم مخبري ملائم من أجل المراقبة الموثوقة لمستويات عامل التخثر في المرحلة المُحيطة بالعملية الجراحية. (الإجماع)

التوصية 9.5.5:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا A الخفيفة الذين يخضعون لعملية جراحية، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام الديسموبريسين (DDVAP)

- كما قد تؤدي الأمراض المرتبطة بالسِّن، على غرار ارتفاع ضغط الدم وداء السكري، إلى مشاكل جنسية، بالإضافة إلى بعض الأدوية لمعالجة الاعتلالات المشتركة.

• في بعض الحالات، قد تكون مثبطات فوسفودايستراز من النوع 5 عبر الفم (سيلدينافيل، تادالافيل) مفيدة. تجدر الإشارة إلى أن هذه الأدوية تثبط بشكل خفيف تجمع الصفائح بشكل اصطناعي وقد تُسبب الرُعاف (النزف الأنفي) بسبب احتقان الأنف.

• بالإضافة إلى الآثار الجسدية على النشاط الجنسي، قد يختبر مرضى الهيموفيليا آثارًا اجتماعيةً ونفسيةً تُحيط بالصحة الجنسية. تم الإبلاغ عن الشواغل بسبب التعرُّض لنزيف بسبب نشاط جنسي، أو غياب الرغبة، وصورة الجسد، أو الخوف من الرفض، أو الآثار الجانبية للأدوية، والألم، والتعب التي تؤثر على الحياة الجنسية لمرضى الهيموفيليا. (40)

• قد تلعب التأثيرات الثقافية دورًا في قرار شخص ما بشأن مناقشة قضايا الصحة الجنسية مع مؤمن الرعاية الصحية أو عدم مناقشتها. بما أن بعض الأفراد قد يترددون في إجراء مثل هذه المناقشات، يجب أن يكون أعضاء فريق الرعاية الشاملة كافةً قادرين على التحدُّث مع المرضى بشأن صحتهم الجنسية وجودة حياتهم، ويجب إدراج هذه المقاربة في رعايتهم الروتينية. (40)

• يُعتبر تدمي المنى (المُحدَّد على أنه وجود الدم المجهري في السائل المنوي) غير شائع لدى مرضى الهيموفيليا وقد يُسبب قلقًا بالغًا لدى بعض الأفراد وشركائهم.

• نادرًا ما يُعزى تدمي المنى إلى اختلالات خطيرة؛ لكن، قد يكون هناك مرض أخطر كامن، يقتضي بالتالي تحقيقات إضافية.

9.6.1 التوصية

• يجب تقييم البالغين المصابين بالهيموفيليا بالنسبة إلى مسائل الصحة الجنسية، كجزء من الرعاية الروتينية للتطرق إلى الآثار المحتملة المرتبطة بالسِّن، ونزف المفاصل، وألم المفاصل، وتيبسها، ونزف العضلات (مثلًا العضلة القطنية)، التي قد تنشأ أحيانًا في خلال النشاط الجنسي. (الإجماع)

9.6.2 التوصية

• بالنسبة لمرضى الهيموفيليا مع حالات اعتلال مشتركة الذين قد يختبرون مضاعفات الهيموفيليا، يرافقها خلل جنسي، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بأن يؤمن مؤمنو الرعاية الصحية في مراكز معالجة الهيموفيليا مقاربة نفسية واجتماعية متعددة المستويات تشمل التواصل بشكل منفتح بشأن النشاط الجنسي وجودة الحياة بطريقة متسقة وشاملة. (الإجماع)

9.7 | المسائل النفسية والاجتماعية

• الهيموفيليا الشديدة مرتبطة بالأعباء الاقتصادية والنفسية الأساسية لمرضى الهيموفيليا ومؤمني الرعاية لهم. (41) وبما أن الهيموفيليا تؤثر على

لرصد المثبطات في غضون 4-12 أسبوعًا ما بعد الخضوع لعملية جراحية. (الإجماع)

9.5.10 التوصية

• بالنسبة لمرضى الهيموفيليا B الذين خضعوا لعملية جراحية ويحتاجون إلى علاج مكثف بالاستبدال، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بعدم استخدام تركيبات مركبات البروثرومبين بسبب خطر تكدس عوامل التخثر الثاني (II) والسابع (VII) والعاشر (X)، مما قد يرتبط بخطر أكبر للتعرُّض لجلطات. (الإجماع)

9.5.11 التوصية

• يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بعلاج الاستبدال لمدة 3 أيام على الأقل لعمليات جراحية ثانوية و7-10 أيام على الأقل لعمليات جراحية أساسية. (الإجماع)

9.5.12 التوصية

• بالنسبة لمرضى الهيموفيليا A وB الذين يخضعون لعملية جراحية أساسية، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بعدم الاستخدام الروتيني للعلاج الوقائي الدوائي التخثري. (الإجماع)

9.6 | النشاط الجنسي

• باستطاعة مرضى الهيموفيليا أن يكون لديهم حياة جنسية طبيعية بالكامل. (37) صحيح أن الصحة الجنسية بشكل عام تم تقييمها بشكل عام بطريقة غير ملائمة في الرعاية الروتينية لمرضى الهيموفيليا، لكن أظهرت دراسات أخيرة أن انتشار صعوبة النشاط السياسي أعلى بكثير مقارنة مع الأفراد غير المُصابين. (38)

• يُمكن أن يرافق مضاعفات الهيموفيليا خلل جنسي، على غرار نقص في النشاط الجنسي أو عجز جنسي. قد يؤثر الألم، أو الخوف من الألم، أو المسكّنات على الرغبة الجنسية وقد يفرض اعتلال المفاصل الهيموفيلي الحدود الجسدية حول الجماع الجنسي.

• يُساهم كبر السن، ونزف المفاصل، وحالة المفاصل في تدهور الصحة الجنسية؛ إلى ذلك، يرتبط تدهور الصحة الجنسية بشكل كبير بتدهور الوضع الصحي العام. (38)

• بلُغ مرضى الهيموفيليا عن تيبس المفاصل الذي يؤثر على حياتهم الجنسية (53%)، والألم في المفاصل بسبب النشاط الجنسي (53%)، وعدم توفر المعلومات الملائمة بشأن النشاط الجنسي. (39)

• قد ينشأ نزف العضل (مثلًا العضلة القطنية) أحيانًا عن النشاط الجنسي؛ مما قد يقتضي معالجة ناشطة أو مشورة مُحددة للحد من التكرار. (40).

(راجع الفصل 10: مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي)

• قد تتأثر الحياة الجنسية أيضًا بمضاعفات فيروسية، على غرار فيروس التهاب الكبد C المزمن (HCV) أو التهاب فيروس نقص المناعة البشرية. (40)

التوصية 9.7.3:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالبرمجة الملائمة لمراكز معالجة الهيموفيليا ومنظمات المرضى من أجل المساعدة في التقدم في السن بشكل ناجح من خلال تقييم تقدّمهم التنموي، وتقييم الاعتلالات المشتركة والاختلالات الوظيفية وتقييمها، وتقييم الوظيفة العاطفية والمعرفية، وتحديد الكآبة والإحالة إلى العلاج، وتعزيز الترابط الاجتماعي. (الإجماع)

9.8 | الاعتلالات المشتركة

- ترافق زيادة توقّعات الحياة لدى مرضى الهيموفيليا - بسبب الانجازات الأساسية في رعاية الهيموفيليا، بما في ذلك توفر تركيزات عامل التخثر الآمنة والفاعلة - مجموعة من التحديات الجديدة. يُصاب عدد متزايد من مرضى الهيموفيليا باعتلالات مشتركة ملحوظة، على غرار الأمراض الأيضية والقلبية الوعائية، والأمراض الكلوية، والسرطان/الأمراض الخبيثة. (43)
- نتيجةً لذلك، تحتاج مراكز معالجة الهيموفيليا بشكل متزايد إلى خبرة الأخصائيين الذين نادراً ما كانت تبرز الحاجة إليهم في السابق، مثل أخصائي أمراض القلب، وأخصائي الغدد الصم، أخصائي أمراض السرطان. (44)
- بشكل عام، يجب معالجة الاعتلالات المشتركة التي تحدث لمرضى الهيموفيليا الأكبر سناً بالتشاور مع أخصائيين معيّنين كما هي الحال مع أفراد غير مصابين في السن نفسه، إنّما يجب تكييف العلاج عند زيادة خطر النزف من خلال استخدام أدوية أو إجراءات شاملة قد تُسبب النزف. (44)

السرطان

- يزداد خطر الإصابة بالسرطان مع التقدم في السن، وينطبق الأمر نفسه على مرضى الهيموفيليا المتقدمين في السن. (45)
- تمّ التوثيق بشكل جيّد أن مرضى الهيموفيليا الأكبر سناً أكثر عرضة للأمراض الخبيثة المرتبطة بالفيروس بسبب نقص المناعة المكتسبة (مثلاً لمفومة غير هودجكينية، سرطان الخلايا القاعدية، ساركوما كابوزي) والتهاب الكبد C (مثلاً سرطان الخلايا الكبدية). (46-48)
- من غير الواضح إذا كانت الهيموفيليا تؤثر على انتشار السرطانات الأخرى بالنسبة لمرضى الهيموفيليا وتؤثر على المسار السريري للأمراض الخبيثة. (49-51)
- تُشير تحاليل أكثر حداثةً إلى أنه، باستثناء سرطان الخلايا الكبدية بسبب التهاب الكبد المزمن، تُعتبر معدلات الوفيات بسبب السرطان متشابهة، بالنسبة لمرضى الهيموفيليا وبالنسبة إلى الأفراد غير المصابين بالهيموفيليا على حدّ سواء. (52)
- يزداد خطر التعرّض للنزف بالنسبة لمرضى الهيموفيليا والسرطان بسبب العوامل التالية (44):

- استخدام العمليّات العلاجية والتشخيصية الشاملة؛
- قلة الصفيحات بسبب العلاج الكيميائي و/أو العلاج الإشعاعي.

- أوجه عديدة من الحياة اليومية والحياة الأسرية، يُعتبر الدعم الاجتماعي والنفسي مكونات مهمة للرعاية الشاملة للهيموفيليا. (42)
- الرعاية النفسية الاجتماعية وجه مهم من خدمات الرعاية الصحية للأفراد والأسر التي تتعايش مع الهيموفيليا والمضاعفات ذات الصلة.
- يلعب العامل الاجتماعي في مركز معالجة الهيموفيليا و/أو أعضاء آخرون في فريق الرعاية الشاملة بشكل عام هذا الدور. تشمل الوظائف الأساسية ما يلي:

- تأمين أكبر قدر مستطاع من المعلومات حول الجوانب كافة للرعاية، بما في ذلك الأبعاد الجسدية، والنفسية، والعاطفية، والاقتصادية للتعايش مع الهيموفيليا، بطريقة يفهمها المريض/أعضاء العائلة.
- تأمين المشورة والدعم الاجتماعي والنفسي إلى المرضى، وعوائلهم، وأعضاء العائلة الآخرين (بما في ذلك الشقيقات والأشقاء غير المصابين).
- التفاعل والتحدّث مباشرةً إلى الأطفال المصابين بالهيموفيليا بشأن علاجهم، لا التحدّث إلى أهلهم فحسب.
- تقييم المسائل المرتبطة بالامتثال والتطرق إليها.
- مساعدة المرضى على فهم المسائل والتحديات المرتبطة بالمدرسة أو العمالة والتعامل معها.
- تشجيع المرضى وأعضاء الأسرة من أجل بناء شبكة دعم (مثلاً، من خلال تشكيل مجموعات دعم في مركز معالجة الهيموفيليا ومنظمة المرضى أو الانضمام إليها).
- العمل بالشراكة مع منظمة المرضى من أجل تأمين التثقيف للمرضى، والأسر، ومؤمّني الرعاية الصحية، وتعزيز رعاية الهيموفيليا.
- تحديد مساعدة منظمات الرعاية الصحية المحلية عندما لا يتوفر العاملون الاجتماعيون .
- تشجيع المرضى، وأعضاء الأسرة، ومقدّمي الرعاية من أجل مناقشة المسائل أو التحديات فيما يخصّ الصحة العقلية، على غرار الكآبة أو القلق.
- التعرّف إلى الإشارات التحذيرية للكآبة والإرهاق، وهي من الأعراض الشائعة للأمراض المزمنة، وتأمين المقترحات والموارد للتعامل معها.
- تشجيع المرضى على المشاركة في أنشطة منتجة ومرضية في المنزل وفي مكان العمل.
- راجع 9.9 المسائل الطبية مع التقدم في السن - المسائل الاجتماعية والنفسية مع التقدم في السن، أدناه.

التوصية 9.7.1:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا الشديدة، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بتأمين الدعم الاجتماعي والنفسي كجزء من رعاية الهيموفيليا الشاملة، مع إدراج المساعدة من منظمات الرعاية الصحية المحلية عندما لا يتوفر العاملون الاجتماعيون أو المعالجون النفسيون. (الإجماع)

التوصية 9.7.2:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بأن تساعد مراكز معالجة الهيموفيليا المرضى والأسر في تشكيل شبكات أو مجموعات دعم والانضمام عليها وتشجيع المشاركة في منظمات المرضى. (الإجماع)

العامل، يجب إدارتها بتأنٍ من أجل الإبقاء على مستويات العامل دون نطاق الخطر للانصمام الخثاري الوريدي.

- الملاحظة: في حال استخدام العلاج الدوائي الوقائي من الجلطات لمرضى الهيموفيليا من دون مثبّطات الذين تمّ تشخيص إصابتهم بالسرطان، يجب نسخ ما يوصى به إلى الأفراد غير المصابين، شرط إعطاء علاج ملائم لاستبدال العامل، مع أخذ بعين الاعتبار أن استبدال العامل عند مستويات عامل مرتفعة تتجاوز المستويات الطبيعية يشكل عامل خطر محتمل للتعرّض للانصمام الخثاري الوريدي. (الإجماع)

السكتة الدماغية

- مرضى الهيموفيليا معرّضون لسكتة نزفية، وهي من أخطر أنواع النزف لهذه الفئة؛ لكن، تم الإبلاغ أيضاً عن سكتات دماغية/تخثرية. (55,56). (راجع الفصل 7: معالجة حالات نزف محددة - الجدول 7 - 2).

الرجفان الأذيني (Atrial fibrillation)

- يُعتبر الرجفان الأذيني غير الصمامي من أنواع اضطراب دقات القلب الأكثر شيوعاً وهو مرتبط بزيادة ملحوظة في خطر التعرّض لسكتة انصمامية. تزداد نسبة حدوثه لدى الأفراد غير المصابين مع تقدّم في السن، يتراوح بين > 0.1% لدى المرضى دون 55 سنة إلى 3% لدى المرضى بين 65 و69 سنة، وحتى 9% بالنسبة إلى المرضى ما فوق 80 سنة. (57-59)
- تُشير نتائج الدراسات الأخيرة إلى أن نسبة حدوث لدى مرضى الهيموفيليا شبيهة بالنسبة المبلّغ عنها لدى النظراء الأفراد غير المصابين. (60)
- لا أدلة تُشير إلى أن مرضى الهيموفيليا والرجفان الأذيني محميّون من المضاعفات الانصمامية والتخثرية.
- تشمل معالجة الرجفان الأذيني غير الانصمامي استراتيجية مراقبة دقات القلب، على غرار تقويم نظم القلب أو الاستئصال؛ لكن، لا تزال هذه الاستراتيجيات دائماً الحاجة إلى مضادات التخثر العلاجي. (54)
- يجب أن يختار أخصائي أمراض القلب في مركز معالجة الهيموفيليا مجموعة من مرضى الهيموفيليا الذين لديهم فرصة كبيرة للخضوع لتقويم نظم القلب الكهربائي ناجح. (44)
- قد يكون سدّ لاحقة الأذين اليسرى خياراً للمرضى المصابين بالرجفان الأذيني غير الانصمامي المعرّضين لخطر كبير للنزف والانصمام القلبي. (61)
- بالنسبة إلى المرضى من دون استعداد للنزف، تُحدّد قرارات العلاج المرتبطة بمنع تخثر الدم في من خلال تقييم خطر تعرّض المريض لسكتة كما يُحتسب مجموع CHA2DS2-VASc مقارنة مع خطر النزف المقدّر نتيجة لعلاج منع التخثر (يُحتسب خطر النزف المرتبط بمنع التخثر في حال بالنسبة إلى الأفراد غير المصابين على أساس مجموع HAS-BLED). (54)
- لا أدلة لدعم أو رفض فرضية أن يكون مجموعا CHA2DS2-VASc و HAS-BLED مفيدتين بشكل متساوٍ بالنسبة إلى المرضى الهيموفيليا. (54,60)
- لا خطوط توجيهية قائمة على أدلة لمعالجة لدى مرضى الهيموفيليا.

- وبالتالي، يجب تأمين العلاج الوقائي، لا بشكل عرضي فحسب في حال العمليّات الشاملة، إنّما أيضاً على شكل علاج وقائي جارٍ في حال قلّة الصفائح الحادة بسبب العلاج الكيميائي و/أو العلاج الإشعاعي. (44)
- من غير المعروف أي تعداد للصفائح يكون آمناً بالنسبة لمرضى الهيموفيليا والأمراض الخبيثة. ينصح بعض الخبراء باعتماد العلاج الوقائي مع استبدال عامل التخثر الناقص عندما يكون تعداد الصفائح/ دون 30 غ/ل، بغض النظر عن معالجة قلّة الصفائح، (44) وإن كانت دراسات سابقة أظهرت ضرورة فرض العلاج الوقائي عندما ينخفض تعداد الصفائح دون 50 بسبب خطر إصابة الجهاز العصبي المركزي والتعرّض لحالات نزف خطيرة أخرى. (53) (راجع الفصل 7: معالجة حالات نزف محددة - الجدول 7 - 2).
- بما أن قلّة الصفائح تحدّ ذاتها ليست مقاومة للجلطات، لا بدّ من اعتماد علاج وقائي مقاوم للجلطات لدى أنواع الأمراض الخبيثة المرتبطة بخطر مرتفع للإصابة بجلطات. (44)
- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا الذين تمّ تشخيص إصابتهم بالسرطان، الذي يترافق بالنسبة إلى الأفراد غير المصابين مع زيادة خطر التعرّض لانصمام خثاري وريدي (Venous thromboembolism)، قد لا يكون العلاج الوقائي للوقاية من الانصمام ضرورياً بما أن المرضى الذين يعانون اختلالات في عامل التخثر محميّون نسبياً من الإصابة بانصمام خثاري وريدي. (53,54)

التوصية 9.8.1:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالكشف عن السرطان الملائم وفق الفئات العمرية. (الإجماع)

التوصية 9.8.2:

- بالنسبة إلى تشخيص الأمراض الخبيثة لدى مرضى الهيموفيليا ومعالجتها، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بتأمين استبدال العامل الملائم عند الضرورة من أجل الحدّ من خطر النزف. (الإجماع)

التوصية 9.8.3:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا، في حال رافقت العلاج الكيميائي أو العلاج الإشعاعي قلّة صفائح شديدة ولفترة طويلة، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باعتماد علاج استبدال وقائي مستمر. (الإجماع)

التوصية 9.8.4:

- يجب أن تكون العلاجات المضادة للأورام بالنسبة لمرضى الهيموفيليا المشخّصة إصابتهم بالسرطان هي نفسها التي يوصى بها إلى الأفراد غير مرضى الهيموفيليا. (الإجماع)

التوصية 9.8.5:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا من دون مثبّطات الذين تمّ تشخيص إصابتهم بالسرطان، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بأن تعتمد قرارات معالجة العلاج الوقائي للانصمام الخثاري الوريدي على تقييم خطر إصابة المريض الفرد بالتخثر والنزف. في حال الاستخدام لدى مرضى يتلقون تركيزات

التوصية 9.8.6:

- لا بدّ من أبحاث إضافية من أجل فهم أفضل للعلاج المضاد للتخثر لدى مرضى الهيموفيليا A المضاعفة بمثبطات العامل الثامن (FVIII) المعالجين بواسطة إيميسيزوماب.

- يجب معالجة مرضى الهيموفيليا و غير الصمامي على يد أفرقة طبيّة مؤلفة من أخصائيي أمراض قلب وأخصائيي أمراض دم يتمتعون بالخبرة. (الإجماع)

الانصمام الخثاري الوريدي/التخثر**التوصية 9.8.7:**

- يُعتبر مرضى الهيموفيليا محميين ضد الانصمام الخثاري الوريدي نظراً إلى اختلال عامل التخثر لديهم.
- يُعتبر الانصمام الخثاري الوريدي التلقائي غير شائع لدى مرضى الهيموفيليا، بمن فيهم المرضى المصابين بأهبة التخثر الموروثة؛ لكن، تمّ الإبلاغ عن الانصمام الخثاري الوريدي المرتبط بعمليات جراحية (مثلاً استبدال كامل للورك أو الركبة أو عملية جراحية بارزة في البطن بسبب السرطان). تمّت الإشارة إلى أنه، في هذه البيئة السريرية، يُمكن الحد من الحماية الطبيعية ضد الانصمام الخثاري الوريدي من خلال جرعات مرتفعة لعامل التخثر الناقص. (64-62)

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا الشديدة أو المعتدلة و، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالمعالجة السريرية على أساس مستويات العامل الثامن (FVIII)/الناسع (FIX) وخطر التعرّض لسكتة من خلال احتساب مجموع CHA2DS2-VASc على أساس تقييم خطر النزف المقدّر نتيجة للعلاج المضاد للتخثر والامتناع عن اللجوء إلى مضادات التخثر في حال اعتُبر خطر التعرّض لسكتة دون خطر التعرّض لنزف. (الإجماع)

التوصية 9.8.8:

- قد يؤدّي علاج الاستبدال المكثّف بواسطة تركيزات مركّبات البروثرومبين لدى مرضى الهيموفيليا B إلى تكثّف عوامل التخثر الثاني (II)، والسابع (VII)، والعاشر (X)، ممّا قد يرتبط بخطر أكبر بالإصابة بالانصمام الخثاري الوريدي. (65)

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا و المعرّضين لخطر مرتفع للإصابة بالنزيف والانصمام الخثاري، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بسدّ لاحقة الأذنين اليسرى، لا سيما إذا كان من غير الممكن اعتماد علاج الاستبدال الطويل الأمد مع عامل التخثر الناقص.
- ملاحظة: يجب أن يسبق سد لاحقة الأذنين اليسرى بالنسبة لمرضى الهيموفيليا والرجفان الأذيني تقييم لخطر تعرّض الفرد للنزف والانصمام الخثاري ويتمّ تنفيذها بدعم من أخصائي أمراض القلب. (الإجماع)

التوصية 9.8.9:

- قد يرتبط العلاج المكثّف بواسطة العوامل العابرة بخطر أكبر بالإصابة بالانصمام الخثاري الوريدي. (54،65)
- قد يؤدّي الاستخدام المتزامن للإيميسيزوماب و(Activated prothrombin complex concentrate) تركيزات مركّبات البروثرومبين المنشطة (aPCC) إلى مضاعفات تخثرية، بما في ذلك الانصمام الخثاري الوريدي واعتلال الأوعية الدقيقة التخثرية. (66) (راجع الفصل 8: مثبطات عامل التخثر).
- حالياً، ثمة نقص في الإجماع القائم على أدلّة حول كيفية معالجة الانصمام الخثاري الوريدي لدى مرضى الهيموفيليا. تُفترح معالجة الجرعات العلاجية لمضادات التخثر عندما تتم المحافظة على مستويات عامل التخثر الناقص أعلى من 30 و/دل (44) أو أعلى من 15 و/دل. (54)
- غالباً ما تكون الاستجابة الوقائية للعوامل العابرة غير قابلة للتوقع؛ وبالتالي، يجب عدم استخدام مضادات التخثر إلا لدى مرضى الهيموفيليا والمثبطات العالية الاستجابة الذين هم الأكثر عرضة للإصابة بجلطات. في حالات نادرة، قد يتجاوز خطر الجلطات غير المعالجة خطر المضاعفات النزفية، وبالتالي يُبرّر استخدام العوامل المضادة للجلطات. (بالنسبة إلى المرضى مع مثبطات، راجع الفصل 8: مثبطات عامل التخثر)

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا المعرّضين لخطر مرتفع للإصابة بسكتة مرتبطة ب غير الصمامي أو إذا كان خطر الإصابة يتجاوز خطر التعرّض لمضاعفات النزف، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باعتماد استخدام مضادات التخثر بحذر.
- الملاحظة: يعتمد الاختيار بين مضادات التخثر المباشرة عبر الفم ومضادات الفيتامين K على البروتوكولات المحلية، وتوفّر المضادات لعكس النشاط المضاد للتخثر، وجدوى المحافظة على مستويات منخفضة ملائمة لعامل التخثر الناقص.
- الملاحظة: بالرغم من ندرة البيانات القائمة على أساس أدلّة للدلالة على ذلك لدى مرضى الهيموفيليا، تقترح غالبية الخبراء المحافظة على مستويات منخفضة لعامل التخثر الناقص لدى المريض عند $\leq 15-30$ و/دل بينما يتابع علاجاً مضاداً للتخثر للرجفان الأذيني.

التوصية 9.8.11:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا الخاضعين لإجراءات جراحية والمعرّضين لخطر مرتفع للإصابة بانصمام خثاري وريدي (Venous thromboembolism) (مثلاً في حال عملية جراحية بارزة في العظم، أو في البطن بسبب داء السرطان، أو بسبب مرحلة عدم حراك طويلة بعد الخضوع لعملية جراحية)، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بإجراء تقييم للخطر الفردي للإصابة بانصمام خثاري وريدي. (الإجماع)

- الملاحظة: نظراً إلى أن الاستجابة لمضادات التخثر المباشرة عبر الفم (DOACs) ومضادات الفيتامين «K» (VKAs) قد تختلف، يجب أن تعتمد قرارات العلاج المضاد للتخثر على المرضى الأفراد بالاستشارة مع أخصائي أمراض القلب. (الإجماع)

التوصية 9.8.10:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا مع مثبطات، لا يوصى عادةً بعلاج مضاد للتخثر. (الإجماع)

التوصية 9.8.12:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا الذين يخضعون لعملية جراحية مرتبطة بخطر مرتفع للإصابة بالانصمام الخثاري الوريدي ومضاعفات النزف، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باعتماد استخدام الطرق الميكانيكية للعلاج الوقائي للجلطات.
- الملاحظة: في مقابل العلاج الوقائي الدوائي للجلطات، لا ترتبط الطرق الميكانيكية للعلاج الوقائي للجلطات بخطر التعرض لمضاعفات نزفية. (الإجماع)
- تُعتبر السُمنة (مؤشر كتلة الجسم ≤ 30 كلغ/م²) من الشواغل الصحية البارزة في الدول المتقدمة بالنسبة لمرضى الهيموفيليا وبالنسبة إلى الأفراد غير المصابين. (67) كما أنّ عدد مرضى الهيموفيليا الذين يعانون من الوزن الزائد في ازدياد. (68)
- تؤثر السُمنة على النشاط البدني لدى الأطفال (69) وبالبالغين (70). صحيح أن الدراسات قليلة التي قيّمت آثار السمنة على النتائج الخاصة بالهيموفيليا، لكن ثمة أدلة تُشير إلى أن للوزن الزائد وقع ملحوظ على القدرة الوظيفية ونطاق حركة المفاصل الطرفية الأدنى، بالإضافة إلى ألم المفاصل، مع آثار ملحوظة بشكل مُحتمل على جودة الحياة بشكل عام. (71،72)

التوصية 9.8.13:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا حيث خطر النزف مقارنة مع خطر الانصمام الخثاري الوريدي يعزّز العلاج الوقائي الدوائي للجلطات، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باعتماد الممارسة نفسها المطبقة على الأفراد غير المصابين، شرط تأمين علاج استبدال ملائم.
- الملاحظة: يجب أن تسبق القرارات حول العلاج المضاد للتخثر لدى مرضى الهيموفيليا عمليات تقييم مستوى نزف المرضى ودرجة تعرضهم لجلطات. بالنسبة إلى بعض مرضى الهيموفيليا، قد يتجاوز خطر النزف غير المُسيطر عليه منفعة منع التخثر. (الإجماع)
- يُمكن للوزن الزائد والسمنة أن يؤثرا على وتيرة النزف بطرق مختلفة: قد يكون لبعض المرضى المصابين بالوزن الزائد/السمنة معدلات نزف أدنى، إنّما قد يعود ذلك إلى مستويات أدنى من النشاط المدني؛ وعلى عكس ذلك، يميل مرضى الهيموفيليا الذين يعانون السمنة إلى التعرّض لحالات نزف أكثر، مقارنة مع مرضى الهيموفيليا غير المصابين بالهيموفيليا. (70)
- يعتبر الوصول الوريدي أكثر تعقيداً بالنسبة لمرضى الهيموفيليا الذين يُعانون السمنة، مما قد يُثبط قدرتهم على الحقن الذاتي وبالتالي يؤدي إلى امتثال أدنى لنظام العلاج الوقائي. (73) قد يؤدي الامتثال الأدنى للعلاج الوقائي إلى مزيد من نزف المفاصل ويزيد سوءاً اعتلال الأوعية الدقيقة الهيموفيلي والفُصال العظمي لدى مرضى الهيموفيليا المصابين بالسمنة. (70)

التوصية 9.8.14:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا من دون مثبطات، لا يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام جرعات العلاج الوقائي بمضادات التخثر إلا بعد ضمان المراقبة الوقائية بواسطة علاج الاستبدال الملائم.
- الملاحظة: في حال كان خطر النزف غير المراقب يتجاوز منفعة منع التخثر، يجب عدم استخدام مضادات التخثر.
- الملاحظة: لا تنطبق هذه التوصية لمرضى الهيموفيليا مع مثبطات الذين لا يوصى لهم باستخدام مضادات التخثر بشكل عام. (الإجماع)
- يُعتبر استرداد العامل مختللاً لدى مرضى الهيموفيليا الذين يعانون الوزن الزائد أو السمنة. تمّت ملاحظة استرداد العامل الثامن (FVIII) المتوسط لدى الأطفال الذين يعانون السمنة (2،65)، مقارنةً مع الأطفال الذين وزيهم طبيعي (1،94)، (74،75)
- بالنسبة إلى بعض المرضى الذين يعانون السمنة، قد يكون تحديد جرعات وزن الجسم الخالي من الدهن فاعلاً مع تخفيض كلفة العلاج على أساس وزن الجسم. لكن، يجب تقييم كل مريض من خلال دراسات حركية الدواء، بما في ذلك المستويات المنخفضة والمرتفعة، ومستويات العامل عند نقاط زمنية إضافية لتحديد الجرعة المثالية.

التوصية 9.8.15:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا من دون مثبطات الذين يتعرّضون لنوبة حادة من الانصمام الخثاري الوريدي، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام مضادات التخثر العالية القوة للمدّة الزمنية الدنيا وضمن حماية استبدال عامل التخثر والمراقبة المخبرية والسريية عن كثب.
- الملاحظة: لا تنطبق هذه التوصية لمرضى الهيموفيليا مع مثبطات الذين لا يوصى عادةً باستخدام مضادات التخثر لهم. (الإجماع)
- لا بد من أبحاث إضافية من أجل فهم أفضل لسلامة العلاج المضاد للجلطات لدى مرضى الهيموفيليا A المضاعفة بسبب مثبطات العامل الثامن (FVIII) والمعالجين بواسطة إيميسيزوماب.
- المتلازمة الأيضية مرتبطة بالسمنة وعدم النشاط البدني، وهما عاملان شائعان لدى مرضى الهيموفيليا الأكبر سناً بسبب اعتلال المفاصل الهيموفيلي الشديد. (43)
- يجب اعتبار معالجة الوزن كجزء من عملية تعزيز الصحة ضمن مراكز معالجة الهيموفيليا للمرضى كافة. يجب أن يشمل ذلك:
 - التثقيف الغذائي لأهل الأطفال، بالإضافة إلى البالغين مرضى الهيموفيليا؛
 - برامج معالجة الوزن؛
 - الدعم النفسي؛
 - برامج التمارين (يُستحسن أن تكون تحت إشراف المعالج الطبيعي للمركز)؛
 - العلاج الدوائي؛
 - الجراحة لمعالجة البدانة؛
 - التعاون مع أو الإحالة إلى الفرق الجراحية/الطبية لمعالجة السمنة.
- الجراحة لمعالجة السمنة ممكنة لدى مرضى الهيموفيليا المصابين بالسمنة بشكل مرضي. (76)

المتلازمة الأيضية

- المتلازمة الأيضية مرتبطة بالسمنة وعدم النشاط البدني، وهما عاملان شائعان لدى مرضى الهيموفيليا الأكبر سناً بسبب اعتلال المفاصل الهيموفيلي الشديد. (43)

التوصية 9.8.16:

- يجب أن يكون قياس الوزن والطول لمرضى الهيموفيليا بشكل منتظم من أجل مراقبة مؤشر كتلة الجسم. (الإجماع)

التوصية 9.8.17:

- يجب إحالة مرضى الهيموفيليا الذين يعانون السمنة أو الوزن الزائد إلى مشورة غذائية و/أو معالجة الوزن. (الإجماع)

التوصية 9.8.18:

- يجب أن يحصل مرضى الهيموفيليا المصابون بالسمنة على علاج استبدال العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX) على أساس وزن الجسم الخالي من الدهون بعد إجراء عمليات تقييم حركية الدواء الفردية. (الإجماع)

داء السكري

- لا يُعرّف الكثير عن انتشار داء السكري لدى مرضى الهيموفيليا، إنَّما اتضح أنه أكثر انتشاراً لدى مرضى الهيموفيليا مقارنةً مع الأشخاص غير المصابين. (43)
- في حال التوصية بالمعالجة بالإنسولين، يُمكن إعطاء الحقن تحت الجلد من دون نرف ومن دون الحاجة إلى استبدال العامل. (37)
- يُعتبر مؤشر كتلة الجسم/وزن الجسم الأعلى عامل خطر أساسياً، لا للإصابة بداء السكري فحسب، إنَّما أيضاً بالتصلب العصيدي، والأمراض الوعائية والقلبية، والمزيد من الأضرار في المفاصل. ونتيجة لذلك، يُنصح بممارسة نشاط بدني منتظم وعلاج طبيعي يهدفان إلى الوقاية من تدهور المفاصل بشكل أكبر. (43)

التوصية 9.8.19:

- يجب أن يكون لمرضى الهيموفيليا الكشف نفسه أسوة بالأفراد غير المصابين لداء السكري. (الإجماع)

التوصية 9.8.20:

- يجب أن يكون لمرضى الهيموفيليا والسكري استراتيجيات المعالجة نفسها من أجل السيطرة على داء السكري أسوةً بالأفراد غير المصابين؛ في حال تمَّت التوصية بعلاج بواسطة الإنسولين، يُمكن إعطاء الحقن دون الجلد من دون نرف ومن دون الحاجة إلى استبدال العامل. (الإجماع)

المرض الكلوي

- تم الإبلاغ عن نسبة حدوث أكبر للمرض الكلوي لدى مرضى الهيموفيليا، مقارنةً مع الأفراد غير المصابين. إلى ذلك، يُعتبر احتمال الوفاة بسبب خلل كلوي 50 ضعفاً أعلى في صفوف مرضى الهيموفيليا مقارنةً مع الأفراد غير المصابين. (45)
- يُرجَّح أن تعزى الوتيرة المتزايدة للمرض الكلوي لدى مرضى الهيموفيليا الأكبر سناً إلى عدد من عوامل الخطر المتزامنة، بما في ذلك (44،45):
 - السن الأكبر؛
 - الأفراد غير البيض؛

- ارتفاع ضغط الدم؛

- تاريخ حالات النزف الكلوي والبول الدموي، ممَّا قد يلحق الضرر ببني الكلى؛

- التهاب فيروس نقص المناعة البشرية والعلاج المؤتلف المضاد للفيروسات؛

- استخدام الحوامض الأمينية المضادة لتحلل الفيبرين.

• وبالتالي، قد ترتفع الحاجة إلى غسل الكلى لدى مرضى الهيموفيليا. (44)

• بالنسبة إلى المرضى الذين يحتاجون إلى علاج باستبدال الكلى، يعتمد الخيار بين الغسيل الكلوي البريتوني والغسيل الكلوي الدموي على عوامل خاصة بالمرضى، على غرار خطر الالتهاب المتزايد لدى المرضى المصابين بتليف الكبد و/أو الاستسقاء. (45)

• من الناحية النظرية، يُفضَّل الغسيل الكلوي البريتوني على الغسيل الكلوي الدموي نظراً إلى أنه يقتضي تغطية العامل عند إدخال القسطرة ليس إلا؛ لكن، العملية ترتبط بخطر مرتفع للإلتهابات البريتونية، لا سيما لدى مرضى التهاب الكبد وفيروس نقص المناعة البشرية. وبالتالي، يُفضَّل الغسيل الكلوي الدموي الذي يستخدم الهيبارين وجرعة واحدة من تركيزات عامل التخثر قبل وبعد كل عملية في غالبية الحالات. (44)

• في حال اختيار الغسيل الكلوي الدموي، يُعتبر الوصول الوريدي المركزي إلزامياً. قبل تركيب الجهاز، يجب أن تكون مستويات العامل 80-100 ود/دل ومن ثم يجب إنقاؤها ما بين 50 و70 ود/دل لمدة 3 أيام بعد العملية. (45،77)

ترقق العظام

- الكثافة المعدنية للعظم (BMD) أدنى لدى مرضى الهيموفيليا، تترافق مع زيادة عدد المفاصل المصابة باعتلال المفاصل، وفقدان حركة المفاصل، وضمور العضل، ممَّا يؤدي إلى انعدام الحركة. (78،79)
- من غير الواضح إذا كان مرضى الهيموفيليا يحتاجون إلى مراقبة روتينية للكثافة العظمية؛ قد يوصى بها لدى المرضى المعرضين لخطر مرتفع أو لعوامل خطر عدَّة.
- يجب تشجيع أنشطة حمل الأوزان والرياضات الملائمة التي تعزِّز النمو والصيانة لكثافة العظم الجيدة لدى المرضى الأصغر سناً، في حال سمحت صحة مفاصلهم بذلك، من أجل بناء الكثافة العظمية والحد من خطر الإصابة بترقق العظم في فترة لاحقة.
- يجب اعتماد مكملات الكالسيوم والفيتامين D أو بيسفوسفونات لدى المرضى المصابين بقلَّة العظم المثبتة. كما يجب إجراء تقييم للأسنان قبل إطلاق علاج بالبيسفوسفونات الطويل الأمد. (80،81)

الداء المفصلي التنكسي

- يزداد الضرر الذي يلحق بالمفاصل مع التقدُّم في السن بطريقة شبه خطية، لا لمرضى الهيموفيليا الشديدة فحسب، إنَّما أيضاً في الحالات المعتدلة. (44)
- تشمل العوامل المساهمة بترقق العظم وقلَّة العظم، وأسلوب حياة قليل الحركة، وزيادة الوزن، والسمنة. (44)
- بسبب زيادة معدَّل اعتلال المفاصل، تعتبر الاستراتيجيات الوقائية ضرورية. بينما العلاج الوقائي الثانوي يحد من نسبة حدوث النزف، لم يتم بعد

ارتفاع ضغط الدم

- أظهرت الدراسات أن لمرضى الهيموفيليا متوسط ضغط دم أعلى، عرضة لارتفاع ضغط الدم بنسبة الضعفين، وهم يستخدمون بشكل أكبر الأدوية لمكافحة ارتفاع ضغط الدم، مقارنةً مع الأفراد غير المصابين. (82،83)
- يرتبط ارتفاع ضغط الدم بعوامل خطر اعتيادية، على غرار التقدّم في السن، أو داء السكري، أو ارتفاع مستوى الدهون في الدم، أو مؤشر أعلى لكتلة الجسم، والسمنة؛ لكن، تبقى أسباب الحدوث المتزايد لارتفاع ضغط الدم لدى مرضى الهيموفيليا غير واضحة. (84،85)
- يُعتبر ارتفاع ضغط الدم عامل خطر معروفاً للأمراض القلبية الوعائية، والأمراض الكلوية، والنزف داخل الجمجمة، وتشكّل كلها تحديات كبيرة لمعالجة رعاية مرضى الهيموفيليا. (84)
- نظراً إلى ارتفاع خطر التعرّض للنزف، يجب أن يتلقّى مرضى الهيموفيليا الذين يعانون ارتفاعاً في ضغط الدم العلاج الملائم، مع مراقبة ضغط دمهم بشكل منتظم.
- في غياب عوامل خطر وعائية قلبية، يجب الإبقاء على ضغط دم انقباضي ≥ 130 وضغط دم انبساطي ≥ 80 .

التوصية 9.9.3:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا كافة، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بقياس ضغط الدم بشكل منتظم كجزء من الرعاية القياسية لهم.
- الملاحظة: تعتمد هذه التوصية على بيانات تُشير إلى نسبة حدوث أعلى لارتفاع الضغط الشرياني في صفوف مرضى الهيموفيليا، بغض النظر عن عمرهم مقارنة مع ذكور في صفوف الأفراد غير المصابين. (الإجماع)

التوصية 9.9.4:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالمعالجة نفسها لارتفاع ضغط الدم الشرياني كما هي الحال بالنسبة إلى الأفراد غير المصابين.
- الملاحظة: يُمكن معالجة مرضى الهيموفيليا الذين تمّ تشخيصهم بارتفاع ضغط الدم في مركز لمعالجة الهيموفيليا أو إحالتهم إلى مؤمّني الرعاية الأولية بحسب الممارسات ونظم الرعاية الصحية المحليّة. (الإجماع)

مرض الشريان التاجي

- ثمة أدلة تُشير إلى إصابة مرضى الهيموفيليا بتصلّب الشرايين عند معدلات شبيهة لمعدّلات الأفراد غير المصابين. (86،87)
- في المقابل، لمرضى الهيموفيليا معدلات وفيات أدنى بسبب الأمراض القلبية الوعائية مقارنةً مع الأفراد غير المصابين (على الأرجح نظراً إلى توليد أدنى للثرومبين عند انقطاع اللويحات). (87،88)
- من غير المعروف إذا كان الاستخدام المتزايد للعلاج الوقائي لدى مرضى الهيموفيليا المتقدّمين في السن سيؤدّي إلى زيادة في معدّل الوفيات بسبب الأمراض القلبية والوعائية. (89)
- قد يُصاب الأفراد مع هيموفيليا شديدة، أو معتدلة، أو خفيفة، بمرض القلب الاقشاري الصريح. يجب أن تكون معالجة مثل هذه الحالات مكثّفة بحسب الحاجات الفردية وتقتضي التعاون الوثيق بين فريق الهيموفيليا وأمراض القلب.

- تحديد فعاليته في تحسين وظيفة تقويم العظام بشكل واضح فحسب. (45)
- راجع أيضاً الفصل 10: مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي.

التوصية 9.8.21:

- يجب تشجيع مرضى الهيموفيليا على المشاركة في نشاط بدني منتظم وتناول الكالسيوم والفيتامين D بكمية ملائمة.
- الملاحظة: يجب أن يخضع مرضى الهيموفيليا مع إصابات وحالات عظمية وعضلية محدّدة لعلاج طبيعي وإعادة تأهيل بإشراف معالج طبيعي يتمتّع بخبرة الهيموفيليا. (الإجماع)

التوصية 9.8.22:

- يجب معالجة مرضى الهيموفيليا بترقق العظم، والكسور بسبب هشاشة العظم، أو المعرّضين لخطر أكبر للكسور بواسطة أدوية مضادة لترقق العظم يتمّ تكييفها بحسب الحاجات الفردية. (الإجماع)

9.9 | المسائل الطبيّة والتقدّم في السن

- راجع أيضاً 9.8 الاعتلالات المشتركة، الواردة أعلاه، لمناقشة أمراض السرطان/ الأمراض الخبيثة، والسكتات/الحوادث الوعائية الدموية، والرجفان الأذيني (Atrial fibrillation)، والانصمام الخثاري الوريدي/الجلطات، والمتلازمة الأيضية، وداء السكري، والمرض الكلوي، والداء المفصلي التنكّسي.
- من المهم تزويد المرضى الأكبر سناً بالتحقيق والمشورة بشكل منتظم حول أهمية إبلاغ فريق الهيموفيليا بشأن المسائل الصحية من أجل تأمين العلاج الملائم.
- يحتاج مرضى الهيموفيليا المتقدّمون في السن، أسوأه بالأفراد غير المصابين، إلى الوصول إلى التحقيق الصحي والاستراتيجيات الوقائية من أجل الحدّ من خطر أو أثر الاعتلال المرتبط بالسن.
- على فريق الهيموفيليا أن يكون معنياً عن كُتب بمعالجة جوانب الرعاية ومضاعفاتها المرتبطة بالتقدّم في السن والحرص على التشاور عن كُتب والاتفاق على خطط العلاج.
- قد يحتاج مرضى الهيموفيليا الخفيفة إلى انتباه وتثقيف مُحدّدَيْن من أجل تسليط الضوء على مسائل محتملة مرتبطة بالهيموفيليا وبأمراض أخرى.

التوصية 9.9.1:

- يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بأن يُمنح مرضى الهيموفيليا المتقدّمون في السن الوصول نفسه إلى التحقيق الصحي والاستراتيجيات الوقائية من أجل الحدّ من المخاطر أو الآثار المرتبطة بالاعتلالات المشتركة، أسوأه بالأفراد غير المصابين. (الإجماع)

التوصية 9.9.2:

- يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بأن يكون فريق الهيموفيليا معنياً عن كُتب بمعالجة أوجه الرعاية ومضاعفاتها المرتبطة بالتقدّم في السن وضمان التشاور عن كُتب والاتفاق على خطط العلاج. (الإجماع)

التوصية 9.9.9:

- نظراً إلى ندرة البيانات المنشورة حول العلاج المضاد للصفائح لدى مرضى الهيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالتقييم المتأني لخطر تعرّض الأفراد للنزف والجلطات.
- الملاحظة: جرى اقتراح أن يكون المستوى المنخفض لعامل التخثر الناقص $\leq 1-5$ ود/دل خلال العلاج الثنائي للمضاد للصفائح وعند $\leq 1-5$ ود/دل خلال العلاج المضاد للصفائح الأحادي العامل؛ لكن، يجب تكييف استراتيجيّة العلاج بحسب الأفراد.
- الملاحظة: يجب اتخاذ القرار بشأن استخدام العلاج المضاد للصفائح لدى مرضى الهيموفيليا بالتشاور مع أخصائي أمراض القلب. (الإجماع)

التوصية 9.9.10:

- نظراً إلى ندرة البيانات المنشورة بشأن مرضى الهيموفيليا الذين يخضعون لتدخل في الشرايين التاجية بطريق الجلد (PCI)، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بإجراء تقييم متأن لخطر تعرّض الأفراد للنزف والجلطات. (الإجماع)

- الملاحظة: بالنسبة لمرضى الهيموفيليا من دون مثبطات الذين يخضعون لتدخل في الشرايين التاجية بطريق الجلد، يُقترح الإبقاء على عامل التخثر الناقص عند مستوى ذروة قدره 80-100 ود/دل طالما أنه يتم استخدام جرعات علاجية مضادة للجلطات؛ لكن، يجب تكييف استراتيجيّة العلاج بحسب حاجات الأفراد.
- الملاحظة: يجب أن يُتخذ قرار استخدام العلاج المضاد للجلطات بالتشاور مع طبيب أمراض قلب. (الإجماع)

التوصية 9.9.11:

- نظراً إلى ندرة البيانات المنشورة حول مرضى الهيموفيليا الذين يخضعون لتطعيم مجازة الشريان التاجي (Coronary artery bypass grafting) (CABG)، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالتقييم المتأني لخطر تعرّض الأفراد للنزف والجلطات.
- الملاحظة: بالنسبة لمرضى الهيموفيليا من دون مثبطات الذين يخضعون ل، كما هي الحال مع عمليات جراحية أساسية، يُقترح الإبقاء على عامل التخثر الناقص عند مستوى ذروة قدره 80-100 ود/دل، وقبل، وخلال، وبعد تطعيم مجازة الشريان التاجي، حتى التئام الجرح بما يكفي؛ لكن يجب تكييف استراتيجيّة العلاج بحسب حاجات الأفراد.
- الملاحظة: يجب أن يُتخذ قرار استخدام العلاج المضاد للجلطات بالتشاور مع طبيب أمراض قلب. (الإجماع)

التوصية 9.9.12:

- نظراً إلى ندرة البيانات المنشورة حول مرضى الهيموفيليا واحتشاء عضل القلب مع ارتفاع الجزء ST حيث لا يمكن إجراء تدخل في الشريان التاجي بطريقة الجلد، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالتقييم المتأني لخطر الأفراد للتعرض لنزف وحدّة الأمراض القلبية.
- الملاحظة: لا يمكن اعتماد علاج تحلل الفبرين إلا بعد التصحيح الكامل للإرقاء مع استبدال عامل التخثر الناقص.

- يُعتبَر من الصعب جداً اتخاذ قرار بشأن العلاج المضاد للجلطات بالنسبة إلى مريض مع ميل نزفي خلقي؛ أظهرت دراسة أخيرة أن الأدوية المضادة للصفائح وللتخثر تزيد من النزف الحاد لدى مرضى الهيموفيليا (نسبة الأرجحية (OR) = 3.5). (90)
- عند النظر في العلاج المضاد للجلطات لدى مرضى الهيموفيليا، يجب تقييم الجوانب التالية: (54)
 - النمط الظاهر لنزف المريض؛
 - حدّة العلاج المضاد للجلطات؛
 - مدة العلاج المُخطط له؛
 - ومواصفات العامل المضاد للجلطات.
- على مؤمني الرعاية الصحيّة الذين يعملون مع مرضى الهيموفيليا تثقيفهم بشأن المخاطر القلبية والوعائية وتشجيع الحدّ من الخطر (التدخين، والسمنة، والتمارين) أو تحسينها (ارتفاع ضغط الدم، وفرط شحميّات الدم). (89)

التوصية 9.9.5:

- يتلقى مرضى الهيموفيليا الكشف نفسه والمعالجة نفسها لخطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية، على غرار الأفراد غير المصابين. (الإجماع)

التوصية 9.9.6:

- يجب أن يتلقى مرضى الهيموفيليا والأمراض القلبية والوعائية الرعاية الروتينية المكيفة بحسب وضعهم الفردي بالتشاور مع أخصائي أمراض قلب. (الإجماع)

التوصية 9.9.7:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا من دون مثبطات الذين تمّ تشخيصهم بإصابتهم بمرض قلبي وعائي، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باعتماد المعالجة نفسها المطبّقة على الأفراد غير المصابين، باستثناء التصحيح الإضافي الضروري اعامل التخثر الناقص مع تركيزات عامل التخثر.
- الملاحظة: يجب أن تسبق دائماً قرارات استراتيجيّة العلاج القلبي والوعائي لمرضى الهيموفيليا عمليات تقييم خطر الإصابة بنزيف وجلطات وحدّة أمراض القلب وتنفيذها مع استشارة أخصائي أمراض قلب. (الإجماع)

التوصية 9.9.8:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا مع مثبطات عالية الاستجابة، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالحد من استخدام مضادات الجلطات للمرضى حيث خطر الجلطات غير المعالجة يتجاوز خطر مضاعفات النزف.
- الملاحظة: تعتمد هذه التوصية على ملاحظة أن الاستجابة الوقائية للعوامل العابرة غالباً ما تكون غير قابلة للتوقع.
- الملاحظة: لا بدّ من أبحاث إضافية من أجل فهم أفضل لسلامة علاج مضاد للجلطات لدى المرضى المعالجين بالايبيسيوزوماب. (الإجماع)

تقييم جودة الحياة

- قد يواجه مرضى الهيموفيليا مجموعة من المسائل النفسية والاجتماعية التي قد تؤثر على رفاههم. يُمكن لتقييمات جودة الحياة أن تساعد على:
 - تحديد مفهوم المرض لحاجاتهم ووضعهم الصحي؛
 - جمع البيانات حول النتائج السريرية التي قد تحسن جودة الرعاية؛
 - يشكّل كسفاً سريعاً لتحديد الفئات أو المرضى الأفراد الذين قد يحتاجون إلى تقييم أكثر تفصيلاً لحاجاتهم الصحية وحاجاتهم الحياتية من أجل جودة حياة أفضل؛
 - وتحديد حاجات المرضى العامة والفردية من حيث الفجوات في المعرفة و/أو التثقيف من أجل تسهيل المعالجة الذاتية الأفضل.
- راجع أيضًا الفصل 11: تقييم النتائج.

المراجع

1. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108(1):52-56.
2. Ljung R, Tedgard U. Genetic counseling of hemophilia carriers. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29(1):31-36.
3. Lee CA, Chi C, Pavord SR, et al. 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;12(4):301-336.
4. Rizza CR, Rhymes IL, Austen DE, Kernoff PB, Aroni SA. Detection of carriers of haemophilia: a 'blind' study. *Br J Haematol*. 1975;30(4):447-456.
5. Mauser-Bunschoten EP. *Symptomatic Carriers of Hemophilia. Treatment of Hemophilia Monograph No. 46*. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia; 2008. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1202.pdf>. Accessed September 18, 2019.
6. Byams VR, Kouides PA, Kulkarni R, et al. Surveillance of female patients with inherited bleeding disorders in United States Haemophilia Treatment Centres. *Haemophilia*. 2011;17(Suppl 1):6-13.
7. Pai M, Chan A, Barr R. How I manage heavy menstrual bleeding. *Br J Haematol*. 2013;162(6):721-729.
8. Lambert C, Meite ND, Sanogo I, et al. Hemophilia carrier's awareness, diagnosis, and management in emerging countries: a cross-sectional study in Cote d'Ivoire (Ivory Coast). *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):26.
9. Alabek M, Mohan R, Raia M. *Genetic Counselling for Hemophilia. Treatment of Hemophilia Monograph No. 25*. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia; 2015. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1160.pdf>. Accessed February 12, 2020.
10. Gillham A, Greyling B, Wessels TM, et al. Uptake of genetic counseling, knowledge of bleeding risks and psychosocial impact in a South African cohort of female relatives of people with hemophilia. *J Genet Couns*. 2015;24(6):978-986.
11. Genetics Working Party on behalf of the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Clinical Genetics Services for Haemophilia*; 2018. http://www.ukhcd.org/wp-content/uploads/2015/12/Guidelines_on_genetics_services_for_haemophilia_v5-3_1_final.pdf. Accessed May 4, 2020.
12. von der Lippe C, Frich JC, Harris A, Solbraekke KN. "It was a lot tougher than I thought it would be": a qualitative study on the changing nature of being a hemophilia carrier. *J Genet Couns*. 2017;26(6):1324-1332.
13. 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):584-592.
14. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(1):56-64.

- الملاحظة: يجب اتخاذ قرار استخدام علاج تحلل الفبرين لهذه الحالة بالتشاور مع أخصائي أمراض القلب. (الإجماع)

التوصية 9.9.13:

- عندما يوصى باستبدال صمام القلب لدى مرضى الهيموفيليا، يجب أن يكون صمام القلب الحيوي الخيار الأول لتفادي الحاجة إلى منع التخثر لفترة غير مُحدّدة. (الإجماع)

فرط كوليسترول الدم

- تمّ الإبلاغ عن معدلات كوليسترول متوسطة لدى مرضى الهيموفيليا دون تلك السائدة لدى الأفراد غير المصابين. (91) يجب قياس مستويات الكوليسترول (مجموع الكوليسترول، الكوليسترول الحميد (HDL)، والكوليسترول الضار (LDL)) لدى مرضى الهيموفيليا الكبارين في السن المعرضين للإصابة بأمراض وعائية قلبية.
- يوصى بالعلاج في حال كانت مستويات الكوليسترول مرتفعة. وكقاعدة عامة، يجب ألا تكون نسبة الكوليسترول الحميد (HDL) إلى مجموعة الكوليسترول أعلى من 8.

التوصية 9.9.14:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا، يجب أن تكون معالجة فرط كوليسترول الدم نفس المعالجة المقدمة للأفراد غير المصابين. (الإجماع)

المسائل النفسية والاجتماعية مع التقدّم في السن

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا المتقدمين في السن، يمكن أن يؤثر اعتلال المفاصل المؤلم والمُشَل على جودة الحياة وقد يُسبب فقدان الاستقلالية. (92)
- قد يُعاني المرضى المتقدمون في السن مشاكل عاطفية غير متوقعة بسبب ذكريات تجارب سلبية مرتبطة بالهيموفيليا (مثلاً الاستشفاء) في خلال شبابهم. (89)
- يوصى بتكييف مكان الإقامة ومكان العمل واعتماد نظام ملائم لمعالجة الألم من أجل تحسين جودة الحياة وضمان الاستقلالية.
- على اخصائي اجتماعي، و/أو ممرض (ة) هيموفيليا، و/أو طبيب، و/أو عالم نفسي تأمين دعم نفسي واجتماعي ناشط.
- تُعتبر المراجعة الطبية السنوية للمريض في مركز معالجة الهيموفيليا فرصة سانحة لتقييم والتطرق إلى الحاجات المتغيرة مع التقدّم في السن. يُرجى إحالة المرضى إلى الموارد والخدمات الملائمة عند الاقتضاء وكما يُنْفَق عليها من الأطراف كافة.

التوصية 9.9.15:

- بما أن مرضى الهيموفيليا البالغين يختبرون تغييرات شخصية واجتماعية مع التقدّم في السن، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بإجراء عمليات تقييم اجتماعية ونفسية ناشطة ودعم حاجاتهم المتغيرة. (الإجماع)

- severe haemophilia A: protocol for a multicentre single-armed trial, the DAVID study. *BMJ Open*. 2019;9(4):e022719.
36. Coppola A, Windyga J, Tufano A, Yeung C, Di Minno MN. Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD009961.
 37. Mauser-Bunschoten EP, Franssen Van De Putte DE, Schutgens RE. Comorbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy. *Haemophilia*. 2009;15(4):853-863.
 38. Chai-Adisaksopha C, Skinner M, Curtis R, et al. Sexual health in patients with hemophilia: the insights from the Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) study. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):2141.
 39. Tobase P, Mahajan A, Francis D, Leavitt AD, Giermasz A. A gap in comprehensive care: sexual health in men with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(4):e389-e391.
 40. Blamey G, Buranahirun C, Buzzzi A, et al. Hemophilia and sexual health: results from the HERO and B-HERO-S studies. *Patient Relat Outcome Meas*. 2019;10:243-255.
 41. O'Hara J, Hughes D, Camp C, Burke T, Carroll L, Diego DG. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHESSE study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):106.
 42. Miller R. Counselling about diagnosis and inheritance of genetic bleeding disorders: haemophilia A and B. *Haemophilia*. 1999;5(2):77-83.
 43. Zimmermann R, Staritz P, Huth-Kuhne A. Challenges in treating elderly patients with haemophilia: a focus on cardiology. *Thromb Res*. 2014;134(Suppl 1):S48-S52.
 44. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood*. 2009;114(26):5256-5263.
 45. Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:41-47.
 46. Franchini M, Lippi G, Montagnana M, et al. Hemophilia and cancer: a new challenge for hemophilia centers. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(4):374-377.
 47. Tradati F, Colombo M, Mannucci PM, et al. A prospective multi-center study of hepatocellular carcinoma in Italian hemophiliacs with chronic hepatitis C: the Study Group of the Association of Italian Hemophilia Centers. *Blood*. 1998;91(4):1173-1177.
 48. Thalappillil A, Ragni MV, Comer DM, Yabes JG. Incidence and risk factors for hepatocellular cancer in individuals with haemophilia: a National Inpatient Sample study. *Haemophilia*. 2019;25(2):221-228.
 49. Miesbach W, Alesci S, Krekeler S, Seifried E. Comorbidities and bleeding pattern in elderly haemophilia A patients. *Haemophilia*. 2009;15(4):894-899.
 50. Walker IR, Julian JA. Causes of death in Canadians with haemophilia 1980-1995: Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. *Haemophilia*. 1998;4(5):714-720.
 51. Hermans C, de Moerloose P, Dolan G. Clinical management of older persons with haemophilia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;89(2):197-206.
 52. Dunn AL, Austin H, Soucie JM. Prevalence of malignancies among U.S. male patients with haemophilia: a review of the Haemophilia Surveillance System. *Haemophilia*. 2012;18(4):532-539.
 53. Ragni MV, Bontempo FA, Myers DJ, Kiss JE, Oral A. Hemorrhagic sequelae of immune thrombocytopenic purpura in human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs. *Blood*. 1990;75(6):1267-1272.
 54. Martin K, Key NS. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. *Blood*. 2016;128(2):178-184.
 55. Girolami A, Silvia F, Elisabetta C, Edoardo P, Bruno G. Ischemic strokes in congenital bleeding disorders: comparison with myocardial infarction and other acute coronary syndromes. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2016;16(1):6-12.
 56. Chu WM, Ho HE, Wang JD, et al. Risk of major comorbidities among workers with hemophilia: a 14-year population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(6):e9803.
 15. James PD, Mahlangu J, Bidlingmaier C, et al. Evaluation of the utility of the ISTH-BAT in haemophilia carriers: a multinational study. *Haemophilia*. 2016;22(6):912-918.
 16. Dunkley S, Curtin JA, Marren AJ, Heavener RP, McRae S, Curnow JL. Updated Australian consensus statement on management of inherited bleeding disorders in pregnancy. *Med J Aust*. 2019;210(7):326-332.
 17. James AH, Konkle BA, Kouides P, et al. Postpartum von Willebrand factor levels in women with and without von Willebrand disease and implications for prophylaxis. *Haemophilia*. 2015;21(1):81-87.
 18. Kadir RA, Davies J, Winikoff R, et al. Pregnancy complications and obstetric care in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2013;19(Suppl 4):1-10.
 19. Kletzel M, Miller CH, Becton DL, Chaddock WM, Elser JM. Postdelivery head bleeding in hemophilic neonates: causes and management. *Am J Dis Child*. 1989;143(9):1107-1110.
 20. Girgis MR, Gusba L, Kuriakose P. Management of haemophilia carriers around the time of their delivery: phenotypic variation requiring customization of management. *Haemophilia*. 2018;24(3):e128-e129.
 21. Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):29-36.
 22. Canadian Hemophilia Society. *All About Carriers: A Guide for Carriers of Hemophilia A and B*. Montreal, QC: Canadian Hemophilia Society; 2007. <https://www.hemophilia.ca/files/All%20About%20Carriers.pdf>. Accessed September 18, 2019.
 23. Chalmers E, Williams M, Brennand J, et al. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br J Haematol*. 2011;154(2):208-215.
 24. James AH. Bleeding and the management of hemorrhagic disorders in pregnancy. In: Kitchens CS, Kessler CM, Konkle BA, eds. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013:616-626.
 25. Saraiya M, Green CA, Berg CJ, Hopkins FW, Koonin LM, Atrash HK. Spontaneous abortion-related deaths among women in the United States—1981-1991. *Obstet Gynecol*. 1999;94(2):172-176.
 26. Kearney S, Sharathkumar A, Rodriguez V, et al. Neonatal circumcision in severe haemophilia: a survey of paediatric haematologists at United States Hemophilia Treatment Centers. *Haemophilia*. 2015;21(1):52-57.
 27. Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Haemophilia*. 2017;23(2):207-214.
 28. Haghpanah S, Ardeshiri R, Zahedi Z, Golzadeh MH, Silavizadeh S, Karimi M. Attitudes and practices with regard to circumcision in haemophilia patients in Southern Iran. *Haemophilia*. 2013;19(3):e177-e178.
 29. Seck M, Sagna A, Gueye MS, et al. Circumcision in hemophilia using low quantity of factor concentrates: experience from Dakar, Senegal. *BMC Hematol*. 2017;17:8.
 30. Elalfy MS, Elbarbary NS, Eldebeiky MS, El Danasoury AS. Risk of bleeding and inhibitor development after circumcision of previously untreated or minimally treated severe hemophilia A children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29(5):485-493.
 31. Platokouki H, Fischer K, Gouw SC, et al. Vaccinations are not associated with inhibitor development in boys with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2018;24(2):283-290.
 32. Englbrecht JS, Pogatzki-Zahn EM, Zahn P. [Spinal and epidural anesthesia in patients with hemorrhagic diathesis: decisions on the brink of minimum evidence?] *Anaesthesist*. 2011;60(12):1126-1134.
 33. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
 34. Batty P, Austin SK, Khair K, et al. Treatment burden, haemostatic strategies and real world inhibitor screening practice in non-severe haemophilia A. *Br J Haematol*. 2017;176(5):796-804.
 35. Schütte LM, Nossen MH, van Hest RM, et al. Desmopressin treatment combined with clotting factor VIII concentrates in patients with non-

75. Graham A, Jaworski K. Pharmacokinetic analysis of anti-hemophilic factor in the obese patient. *Haemophilia*. 2014;20(2):226-229.
76. Yerrabothala S, McKernan L, Ornstein DL. Bariatric surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 2016;22(3):e232-e234.
77. Ewenstein BM, Valentino LA, Journeycake JM, et al. Consensus recommendations for use of central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(5):629-648.
78. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filippini P. Bone mineral density in haemophilia patients: a meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2010;103(3):596-603.
79. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al. Osteoporosis in haemophilia—an underestimated comorbidity? *Haemophilia*. 2007;13(1):79-84.
80. Kovacs CS. Hemophilia, low bone mass, and osteopenia/osteoporosis. *Transfus Apher Sci*. 2008;38(1):33-40.
81. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. *Oral Health Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Dental Clinical Guidance*. Dundee: Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme; 2017. <https://www.sdcep.org.uk/wp-content/uploads/2017/04/SDCEP-Oral-Health-Management-of-Patients-at-Risk-of-MRONJ-Guidance-full.pdf>. Accessed September 18, 2019.
82. Biere-Rafi S, Baarslag MA, Peters M, et al. Cardiovascular risk assessment in haemophilia patients. *Thromb Haemost*. 2011;105(2):274-278.
83. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(5):402-406.
84. Sun HL, Yang M, Sait AS, von Drygalski A, Jackson S. Haematuria is not a risk factor of hypertension or renal impairment in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2016;22(4):549-555.
85. Alperstein W, Corrales-Medina FF, Tamariz L, Palacio AM, Davis JA. Prevalence of hypertension (HTN) and cardiovascular risk factors in a hospitalized pediatric hemophilia population. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(3):196-199.
86. Biere-Rafi S, Tuinenburg A, Haak BW, et al. Factor VIII deficiency does not protect against atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. 2012;10(1):30-37.
87. Biere-Rafi S, Zwieters M, Peters M, et al. The effect of haemophilia and von Willebrand disease on arterial thrombosis: a systematic review. *Neth J Med*. 2010;68(5):207-214.
88. Makris M, Van Veen JJ. Reduced cardiovascular mortality in hemophilia despite normal atherosclerotic load. *J Thromb Haemost*. 2012;10(1):20-22.
89. Shapiro S, Makris M. Haemophilia and ageing. *Br J Haematol*. 2019;184(5):712-720.
90. Desjonqueres A, Guillet B, Beurrier P, et al. Bleeding risk for patients with haemophilia under antithrombotic therapy: results of the French multicentric study ERHEA. *Br J Haematol*. 2019;185(4):764-767.
91. Rosendaal FR, Briet E, Stibbe J, et al. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol*. 1990;75(4):525-530.
92. Street A, Hill K, Sussex B, Warner M, Scully MF. Haemophilia and ageing. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 3):8-12.
57. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-2375.
58. Wilke T, Groth A, Mueller S, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*. 2013;15(4):486-493.
59. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-2429.
60. Schutgens RE, Klamroth R, Pabinger I, Malerba M, Dolan G, ADVANCE Working Group. Atrial fibrillation in patients with haemophilia: a cross-sectional evaluation in Europe. *Haemophilia*. 2014;20(5):682-686.
61. Schutgens RE, Tuinenburg A, Rosendaal G, Guyomi SH, Mauser-Bunshoten EP. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia*. 2009;15(4):952-958.
62. Hermans C. Venous thromboembolic disease in patients with haemophilia. *Thromb Res*. 2012;130(Suppl 1):S50-S52.
63. Dargaud Y, Meunier S, Negrier C. Haemophilia and thrombophilia: an unexpected association! *Haemophilia*. 2004;10(4):319-326.
64. Franchini M. Thrombotic complications in patients with hereditary bleeding disorders. *Thromb Haemost*. 2004;92(2):298-304.
65. Girolami A, Scandellari R, Zanon E, Sartori R, Girolami B. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B: a critical review of all reported cases. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(3):279-284.
66. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818.
67. Majumdar S, Morris A, Gordon C, et al. Alarming high prevalence of obesity in haemophilia in the state of Mississippi. *Haemophilia*. 2010;16(3):455-459.
68. 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):1035-1038.
69. Khair K, Holland M, Bladen M, et al. Study of physical function in adolescents with haemophilia: the SO-FIT study. *Haemophilia*. 2017;23(6):918-925.
70. Biere-Rafi S, Haak BW, Peters M, Gerdes VE, Buller HR, Kamphuisen PW. The impairment in daily life of obese haemophiliacs. *Haemophilia*. 2011;17(2):204-208.
71. Kahan S, Cuker A, Kushner RF, et al. Prevalence and impact of obesity in people with haemophilia: review of literature and expert discussion around implementing weight management guidelines. *Haemophilia*. 2017;23(6):812-820.
72. Witkop M, Neff A, Buckner TW, et al. Self-reported prevalence, description and management of pain in adults with haemophilia: methods, demographics and results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2017;23(4):556-565.
73. Ullman M, Zhang QC, Brown D, Grant A, Soucie JM, Hemophilia Treatment Center Network Investigators. Association of overweight and obesity with the use of self and home-based infusion therapy among haemophilic men. *Haemophilia*. 2014;20(3):340-348.
74. Henrard S, Hermans C. Impact of being overweight on factor VIII dosing in children with haemophilia A. *Haemophilia*. 2016;22(3):361-367.

المعلومات الداعمة

يُمكن العثور على المعلومات الداعمة الإضافية على الشبكة الإلكترونية في قسم المعلومات الداعمة.

الفصل 10: مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي

أدولفو ليناس (1) - براديب م. بونوز (2) - نيكولاس ج. غودار (3) - غرايغ بلايمي (4) - عبد العزيز الشريف (5)
- بيت دي كلين (6) - غايتان دوبور (7) - ريشا موهان (8) - جيان لويجي باستا (9) - غلان ف. بيرس (10) -
ألوك سريفاستافا (11)

- (1) مؤسسة سانتا في دي بوغوتا وجامعة لوس أنديس، بوغوتا، كولومبيا
- (2) قسم طب جراحة العظام، كلية طب كريستيان، فيلور، الهند
- (3) قسم جراحة العظام والكسور، المستشفى الملكي المجاني، لندن، المملكة المتحدة
- (4) عيادة اضطرابات النزف لدى البالغين، مركز علوم الصحة في وينيبغ، وينيبغ، كندا
- (5) عمان، الأردن
- (6) عيادة فان كريفلديكلينيك، المركز الطبي لجامعة أوتريخت، أوتريخت، هولندا
- (7) ليون، فرنسا
- (8) مجتمع تمكين الأذهان للأبحاث والتطوير، نيو دلهي، الهند
- (9) قسم جراحة العظام وطب الصدمات، Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia، بافيا، إيطاليا
- (10) الاتحاد العالمي للهيموفيليا، مونتريال، كيبك، كندا
- (11) قسم أمراض الدم، كلية طب كريستيان، فيلور، الهند

- البيانات كافة المُحدّدة على أنها توصيات موضع إجماع، يُشار إليه بـ(الإجماع).
- يُعتبر العلاج الوقائي من أجل الوقاية من نوبات النزف الرعاية القياسية ضمن الحدود التي تسمح بها الموارد.(4)
- يقتضي العلاج الناجح من أجل استرداد الوظائف الكاملة بشكل عام توليفة من علاج استبدال عامل التخثر أو تغطية إرقائية أخرى (مثلاً العوامل العابرة للمرضى مع مثبّطات) والعلاج الطبيعي.

10.1 | المقدمة

- تتسم الهيموفيليا بحالات نزف حاد، تُصيب نسبة تتجاوز 80% منها مفاصل مُحدّدة (الأكثر شيوعاً، مفاصل الكاحل، والركبة، والكوع، وفي الحالات الشائعة، مفاصل الورك، والكتف، والمعصم) وبشكل خاص العضلات (العضلة القطنية وعضلة الساق). (1,2) قد يحدث النزف التلقائي بحسب شدّة المرض (راجع الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا - الجدول 2 - 1)، أو قد يحدث النزف الاختراقي بحسب مقارنة العلاج الوقائي.
- بالنسبة إلى الأطفال المصابين بالهيموفيليا الشديدة، تحدث حالات نزف المفاصل والعضلات الأولى بشكل عام عندما يبدأون بالحبو والمشي، عادةً بين السنة الأولى والثانية، إنّما في بعض الحالات بعد بضعة أعوام.(3)
- تُسبب حالات نزف المفاصل المتكرّرة ضرراً تقدماً في المفاصل نتيجةً لتكدّس الدم في فجوة المفصل والتهاب الغشاء الزليلي، ممّا يؤدي إلى مضاعفات، مثل التهاب الغشاء الزليلي واعتلال المفاصل الهيموفيلي.(1,2)

10.2 | التهاب الغشاء الزليلي

- إثر الإصابة باعتلال المفاصل الدموي الحاد، يُصبح الغشاء الزليلي ملتهباً، وتبيغياً، وهشاً. وقد يحتاج التهاب الغشاء الزليلي الحاد إلى عدة أسابيع للتعافي.(2,6,7)
- تؤدّي عدم إدارة التهاب الغشاء الزليلي الحاد إلى حالات اعتلال المفاصل الدموي وحالات نزف دون سريريّة متكرّرة (1,2)؛ ويُصاب الغشاء الزليلي بشكل مزمن بالالتهاب والتضخّم، وتصبح المفاصل عرضةً لمزيد من النزف. وقد يؤدي ذلك إلى دائرة مفرغة من النزف، وفقدان حركة المفاصل، والتهابها، ممّا يلحق أضراراً غير قابلة للعكس في الغضروف(7,8) وفي العظم، ويُعيق وظيفة المفاصل.(6)

- تتسم الهيموفيليا بحالات نزف حاد، تُصيب نسبة تتجاوز 80% منها مفاصل مُحدّدة (الأكثر شيوعاً، مفاصل الكاحل، والركبة، والكوع، وفي الحالات الشائعة، مفاصل الورك، والكتف، والمعصم) وبشكل خاص العضلات (العضلة القطنية وعضلة الساق). (1,2) قد يحدث النزف التلقائي بحسب شدّة المرض (راجع الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا - الجدول 2 - 1)، أو قد يحدث النزف الاختراقي بحسب مقارنة العلاج الوقائي.
- بالنسبة إلى الأطفال المصابين بالهيموفيليا الشديدة، تحدث حالات نزف المفاصل والعضلات الأولى بشكل عام عندما يبدأون بالحبو والمشي، عادةً بين السنة الأولى والثانية، إنّما في بعض الحالات بعد بضعة أعوام.(3)
- تُسبب حالات نزف المفاصل المتكرّرة ضرراً تقدماً في المفاصل نتيجةً لتكدّس الدم في فجوة المفصل والتهاب الغشاء الزليلي، ممّا يؤدي إلى مضاعفات، مثل التهاب الغشاء الزليلي واعتلال المفاصل الهيموفيلي.(1,2)
- للمناقشة والتوصية حول حالات نزف المفاصل، راجع الفصل 7: معالجة أنواع مُحدّدة من النزف والجدول 2-7.
- قد يؤدي العلاج غير الملائم لحالات النزف داخل العضلة إلى انقباض العضلة، لا سيما العضلات الثنائية المفاصل (مثلاً عضلات باطن الساق والعضلة القطنية)، وغالباً ما يكون ذلك في عقود الحياة الأولى.(1,2) كما قد تظهر مضاعفات خطيرة أخرى، على غرار متلازمة الحيّز والأورام الناجمة عن التهابات (راجع «علاج باستبدال عامل التخثر و10.5 الأورام الناجمة عن التهابات أدناه).

- في حال تجاوزت هذه العملية 3 أشهر، تُعرف هذه الحالة على أنها إلتهاب الغشاء الزليلي المزمن.
- لا بدّ من عمليات تقييم منتظمة حتى إعادة تأهيل حالة المفاصل والغشاء الزليلي بالكامل. ولا أدلة تُشير إلى وجود رواسب دم و/أو إلتهاب الغشاء الزليلي المرتبطة به (9). يجب إجراء الفحص البدني للتغيرات في المفاصل (مثلاً في محيط المفاصل، وقوّة العضلات، والانصباب المفصلي، وزاوية المفاصل، والألم، وفق سلم شبيه بصري) في عمليات المتابعة الروتينية كافةً. (راجع الفصل 11: تقييم المحصلات). لكن، في حالات عدّة، لا يعود الغشاء الزليلي إلى حالته الأصليّة.

التوصية 10.2.3:

- بالنسبة إلى المرضى الهيموفيليا المصابين بالتهاب الغشاء الزليلي المزمن (الذي يتسم بألم أدنى وفقدان نطاق الحركة)، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستشارة أخصائي جهاز عضلي وعظمي يتمتّع بالخبرة في مركز لمعالجة الهيموفيليا. (الإجماع)

العلاج الطبيعي للتهاب الغشاء الزليلي

- يوصى بالعلاج الطبيعي (15،16) بتوجيه من مركز لمعالجة الهيموفيليا في خلال مرحلة إعادة التأهيل الكاملة، مع تمارين تدريجية من أجل الاستعداد لتحميل الوزن الكامل والتعافي الوظيفي الكامل. قد يشمل ذلك تمارين يومية من أجل تحسين قوّة العضلات واسترداد نطاق حركة المفصل (17).
- قد يبدأ التدريب الوظيفي على أساس أهداف عملية لكل فرد (18)
- قد يكون التركيب التقويمي ملائماً من أجل تثبيت المفصل المصاب والحدّ من الحركة من أجل الوقاية من النزف المتكرّر وتصادم الغشاء الزليلي في خلال الحركة. (راجع الفصل 7: معالجة أنواع مُحددة من النزف - نزف المفاصل - العلاج الطبيعي وإعادة التأهيل).
- في حالات المرض المزمن التي لم تعد تستجيب لتدابير غير جراحية، قد يوصى باستئصال الغشاء الزليلي/تشجيع باطن الزليل.

استئصال الغشاء الزليلي/تشجيع باطن الزليل

- يجب اعتماد استئصال الغشاء الزليلي في حال استمرار إلتهاب الغشاء الزليلي مع حالات نزف متكرّر وشائع لا يُمكن السيطرة عليه بوسائل أخرى.
- يُمكن إجراء العملية بطرق مختلفة: بواسطة حقنة كيميائية أو بواسطة حقنة نظائر مشعّة داخل المفاصل (تشجيع باطن الزليل)؛ أو استئصال الغشاء الزليلي بمنظار المفصل؛ أو استئصال الغشاء الزليلي المفتوح. (20،21)
- يجب أن يكون استئصال الغشاء الزليلي غير الجراحي الإجراء المفضّل للمرضى كافةً.
- يوصى باستئصال الغشاء الزليلي بواسطة الأشعّة في حال إلتهاب الغشاء الزليلي (المؤكّد سريريّاً أو بواسطة الموجات فوق الصوتية لأهداف الممارسة الطبية)، تُسبّب حالتها نزف أو أكثر في مفصل مُعيّن في خلال الأشهر الستة الماضية بالرغم من تناول علاج ملائم (9)
- يُعتبر استئصال الغشاء الزليلي بواسطة نظائر مشعّة تعتمد على باعث بيتا صافٍ (فوسفوروس-32، أو يتريوم-90، أو رينيوم-186، أو رينيوم-188) فاعلاً بشكل كبير، وآثارها الجانبية محدودة، ويُمكن أن يتمّ ذلك في خلال عملية واحدة خارج المستشفى. (9،22،30)
- يعتمد اختيار النظائر المشعّة وجرعتها على المفصل موضع الحقن، وعلى حالة الغشاء الزليلي، وعلى النظائر المشعّة المتوفرة.

التوصية 10.2.1:

- بالنسبة إلى المرضى الهيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بإجراء تقييم جسدي منتظم لحالة الغشاء الزليلي بعد كل نزف، ويُستحسن استخدام تقنيات التصوير الملائمة، مثل التصوير فوق الصوتي (عند الإمكان) حتى السيطرة على الوضع، بما أن التقييم السريري وحده غير ملائم لرصد إلتهاب الغشاء الزليلي المبكر. (الإجماع)

معالجة إلتهاب الغشاء الزليلي المزمن

- تهدف معالجة إلتهاب الغشاء الزليلي إلى القضاء على تفعيل الغشاء الزليلي والحدّ من الالتهاب من أجل حماية صحة المفاصل ووظيفتها. (11،12)
- تشمل الخيارات غير العلاجية العلاج الوقائي ل6-8 أسابيع (لمن لا يتابع علاجاً وقائياً عادياً)، والعلاج الطبيعي، ومثبطات COX-2 الاختيارية من أجل الحدّ من الالتهاب. (13،14)

التوصية 10.2.2:

- بالنسبة إلى المرضى الهيموفيليا المصابين بالتهاب الغشاء الزليلي المزمن ولا يمكنهم الوصول إلى علاج وقائي منتظم، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالعلاج غير الجراحي، بما في ذلك العلاج الوقائي القصير الأمد لمدة 6-8 أسابيع للسيطرة على النزف؛ والعلاج الطبيعي من أجل تحسين قوّة العضلات ووظيفة المفاصل؛ ومثبطات COX-2 الاختيارية من أجل الحدّ من الألم والالتهاب.
- الملاحظة: يجب البدء بالعلاج الطبيعي مع تمارين وأهداف مكثفة حسب حاجات الفرد على أساس المستوى الوظيفي للمريض بوتيرة بطيئة، مع الزيادة التدريجية في أنشطة تحميل الوزن.
- الملاحظة: بالنسبة إلى المرضى الذين يعانون ألماً حاداً ونزفاً متكرراً، قد يُتّبت التركيب التقويمي المفصل المصاب ويحدّ من حركته، لكن يُنصح بتوخّي الحذر بما أنّ التثبيت المطوّل يؤدي إلى ضعف في العضلات، فيُنصح بممارسة التمارين الإسوية القياس، حتى مع التركيب التقويمي.

- في الحالات حيث يكون التهاب الغشاء الزليلي المزمن يقاوم العلاج بواسطة استئصال الغشاء الزليلي بالأشعة، يُمكن إجراء إحداث الإنصمام الاختياري للأوعية الدموية التي تُغذي الغشاء الزليلي. لا تُجرى هذه العملية سوى في مراكز تصوير طبي متخصصة. (37)
- قد يكون استئصال الغشاء الزليلي بواسطة الجراحة خيارًا عندما تفشل العمليات الأخرى الأقل شموليةً أو عندما تبرز الحاجة إلى عملية إضافية من خلال تنظيف المفاصل، (38) على غرار إزالة نابتة عظمية ظنبوية أمامية في الكاحل.
- يُفضّل استئصال الغشاء الزليلي بواسطة تنظيف المفاصل على استئصال الغشاء الزليلي المفتوح. (39)
- في حال برزت الحاجة إلى استئصال الغشاء الزليلي بواسطة الجراحة (سواء المفتوح أو بتنظير المفاصل)، يجب الحرص على وجود تغطية أطول للعلاج الوقائي بواسطة تركيبات عامل التخثر أو عوامل إرقائية ملائمة أخرى كافية لإجراء العملية وإعادة التأهيل ما بعد العملية. يجب أن يجري العملية فريق يتمتع بالخبرة في مركز متخصص لمعالجة الهموفيليا.

التوصية 10.2.5:

- بالنسبة للمرضى الهموفيليا المصابين بالتهاب الغشاء الزليلي المزمن الذي لم يعد يتسبب للتدخلات غير الجراحية، يوصي الاتحاد العالمي للهموفيليا باستئصال الغشاء الزليلي بواسطة عملية جراحية (يُستحسن أن تكون بتنظير المفاصل، لا مفتوح)، على يد فريق يتمتع بالخبرة في مركز لمعالجة الهموفيليا. (الإجماع)
- راجع أيضًا الفصل 7: معالجة أنواع مُحددة من النزف - الجدول 7 - 2؛ الفصل 8: مثبطات عامل التخثر - الهموفيليا A/الهموفيليا B - الجراحة والعمليات الشاملة؛ الفصل 9: مسائل الإدارة المُحددة - الجراحة والعمليات الشاملة.

10.3 | الاعتلال المفصلي النزفي

- يُمكن أن يؤدي الاعتلال المفصلي النزفي إلى حالة نزف واحدة أو حالات نزف متكررة. يتطور عادةً بشكل تدريجي من اعتلال مفصلي نزفي إلى التهاب الغشاء الزليلي المزمن والتآكل الواسع النطاق لمساحة المفصل، يبلغ ذروته في المرحلة الأخيرة لتلف المفصل عند الاعتلال المفصلي الهموفيلي المزمن، (40) الذي غالبًا ما يظهر في العقد الثاني من الحياة، لا سيما في حال عدم توفر العلاج الوقائي أو في حال كان العلاج الوقائي غير ملائم.
- قد تؤدي حالات نزف العضلات إلى تشوه المفاصل وتقفعها، لا سيما عند النزف في العضلة القطنية أو عضلة الساق. تؤدي تقفعات الانحناء الثابتة إلى فقدان الحركة وإلى عجز وظيفي كبير، فلا بد من الوقاية منها.
- مع ازدياد اعتلال المفاصل سوءًا، غالبًا ما ينخفض نطاق الحركة وتورم المفصل بسبب التليف التدريجي للغشاء الزليلي والمحافظة المفصليّة. ومع تيبس المفصل، قد يتراجع الألم أو يختفي.
- تُعتبر تقنية التصوير الملائمة من أجل تقييم اعتلال المفاصل الهموفيلي المزمن على مرحلة التقدّم.

- يجب إعطاء العلاج الوقائي قبل استئصال الغشاء الزليلي بالأشعة؛ عادةً، تكون جرعة واحدة من تركيبات عامل التخثر كافية من أجل حقنة واحدة من النظائر المشعة.
- عند الإمكان، يوصى بإعطاء الستيرويدات داخل المفصل في الوقت نفسه. (31)
- عندئذ يجب إراحة المفصل لمدة 24-48 ساعة على الأقل (31,32) في تجبيرة أو جهاز تثبيت آخر، تبدأ بعد ذلك عملية إعادة التأهيل.
- تُعتبر عملية إعادة التأهيل بعد استئصال الغشاء الزليلي بالأشعة أقل حدة مقارنةً مع استئصال الغشاء الزليلي الجراحي، لكن لا يزال من الضروري مساعدة المرضى على إعادة اكتساب القوة، والإحساس العميق، والاستخدام الوظيفي للمفصل. (15) قد يكون من الملائم اعتماد برنامج إعادة تأهيل وفق الحاجات الفردية لمدة 3 أسابيع على الأقل، (26) يجب تفادي التمارين المكثفة وتحميل الوزن مباشرة بعد استئصال الغشاء الزليلي بالأشعة. (33)
- يهدف العلاج إلى الحدّ من التهاب الغشاء الزليلي وتيرة النزف، مما يحدّ من الألم بشكل غير مباشر. ولا يؤثر على تدهور حال المفاصل. مع تحسّن الألم وتراجع حالات النزف، قد يُعيد المريض اكتساب وظيفة المفاصل من خلال إعادة التأهيل الملائمة. عادةً، يتراجع الألم في غضون 1-3 أسابيع بعد الحقن. (31,32)
- تُعتبر الفترة الزمنية الدنيا بين العلاجات المتكررة في المفصل نفسه 6 أشهر. (31)
- في حال لم تكن النظائر المشعة متوفرة، يُمكن اعتبار تشيع باطن الزليل الكيميائي سواءً بواسطة ريفامبيسين أو هيدرو كلوريد أوكسي تتراسكلين. قد يكون تشيع باطن الزليل الكيميائي مؤلماً ويجب إرفاق الحقنة المُصلبة بمخدر محلي داخل المفصل من أجل الحدّ من الألم، بالإضافة إلى المسكنات عبر الفم (توليفة من الأستيامينوفين/الباراسيتامول ومادة أفيونية) حسب الاقتضاء. (34-36)
- قد تبرز الحاجة إلى حقنات شائعة؛ عادةً، 5-6 حقنات أسبوعياً حتى تتم السيطرة على التهاب الغشاء الزليلي. (34-36)

التوصية 10.2.4:

- بالنسبة للمرضى الهموفيليا الذين يعانون التهاباً للغشاء الزليلي لا يُمكن شفاؤه، يوصي الاتحاد العالمي للهموفيليا باستئصال الغشاء الزليلي بطريقة غير جراحية على أنه خيار العلاج الأول من خلال استخدام النظائر المشعة مع باعث بيتا صافٍ (فوسفوروس-32، أو بيتريوم-90، أو رينيوم-186، أو رينيوم-188). يجب استخدام جرعة واحدة من تركيز عامل التخثر (Clotting factor concentrate) لكل جرعة من النظير.
- الملاحظة: يعتمد خيار النظير على المفصل موضع الحقن وتوفر النظير.
- الملاحظة: يجب تثبيت المفصل لـ 24 ساعة على الأقل، تليه إعادة تأهيل تدريجية لاسترداد قوة المفصل ووظيفته.
- الملاحظة: عندما تكون النظائر المشعة غير متوفرة، يُعتبر تشيع الغشاء الزليلي بواسطة ريفامبيسين أو هيدرو كلوريد أوكسي تتراسكلين خياراً بديلاً، ترافقه جرعة من تركيز عامل التخثر (Clotting factor concentrate) لكل علاج، ومخدر موضعي، ومسكن عبر الفم. (الإجماع)

- يُعتبر التصوير بالرنين المغناطيسي مفيداً من أجل تشخيص مبكر لاعتلال المفاصل وسيظهر تغيّرات مبكرة في الأنسجة الرخوة وفي الغضروف العظمي. (41-43)
- يُعتبر التصوير بالموجات فوق الصوتية مفيداً من أجل تشخيص الأمراض في الأنسجة الرخوة والغضروف المحيطي في اعتلال المفاصل الهميوفيلي المبكر. (44)
- لا ترصد الصور العادية أي تغيّر مبكر ويتم استخدامها من أجل تقييم تغيّرات متأخرة في اعتلال المفاصل. (45,46)
- راجع الفصل 11: تقييم النتائج.
- تشمل تقنيات الإدارة التحفظية الأخرى:
 - التجبير التسلسلي من أجل تصحيح التشوهات (49)؛
 - أجهزة الجرّ؛
 - التركيب التقويمي من أجل دعم المفاصل المؤلمة وغير المستقر (19)؛
 - الأجهزة المساعدة على المشي أو أجهزة المساعدة على الحركة من أجل تقليص الضغط على المفاصل التي تحمل الوزن؛
 - تكييف المنزل، أو المدرسة، أو بيئة العمل من أجل السماح بالمشاركة في أنشطة المجتمع والعمالة، وتسهيل أنشطة الحياة اليومية. (50)

التوصية 10.3.2:

- للوقاية من آثار اعتلال المفاصل ومعالجتها لدى مرضى الهميوفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهميوفيليا بتدابير غير جراحية، على غرار التركيب التقويمي، والأجهزة المساعدة على الحركة، والتجبير التسلسلي، وأجهزة الجرّ، للمساعدة في تصحيح تقفّعات الانحناء. يُمكن أن يتم ذلك مع تغطية العامل أو من دونها. (الإجماع)

العمليات الجراحية

- في حال لا تساهم التدابير غير الجراحية في الحدّ من الألم وتحسين الوظيفة بشكل مُرضٍ، قد يكون من الضروري التدخل جراحياً.
- قد تشمل العمليات الجراحية، وفق الحالة المحددة، ما يلي:
 - استئصال الغشاء الزليلي وإنضار المفاصل، عند الاقتضاء (38)؛
 - تنظيف المفاصل من أجل إزالة الالتصاقات داخل المفاصل وتصحيح الانحشار، لا سيما في مفصل الكاحل أو الكوع (51)؛
 - تحرير الأنسجة الرخوة خارج المفصل من أجل معالجة التقفّعات (52)؛
 - قطع العظم من أجل تصحيح تشوّه زاوي؛
 - أجهزة تثبيت خارجية من أجل المساعدة في تصحيح التشوّه (53)؛
 - استبدال المفاصل الترقيعي (الركبة، أو الورك، أو الكتف، أو الكوع، أو الكاحل) (54)؛
 - شقّ الرأس الكعبري لمرضى محدّدين مُصابين باعتلال المفاصل عند مفصل الكعبرة - رؤيس العضد (55)؛
 - إيثاق المفصل لاعتلال مفصل الكاحل المؤلم.
- يجب توفّر الموارد الملائمة، بما في ذلك العلاج الوقائي (مثلاً تأمين تركيزات عامل التخثر بكمية كافية) وإعادة التأهيل ما بعد الجراحة، من أجل دعم وزيادة فرصة النجاح لأي عملية جراحية. (56-58)

التوصية 10.3.3:

- بالنسبة لمرضى الهميوفيليا المصابين باعتلال المفاصل الهميوفيلي المزمن الذين لم تنجح التدابير غير الجراحية بشأنه بالحدّ من الألم وتحسين الوظيفة بشكل مُرضٍ، يوصي الاتحاد العالمي للهميوفيليا بالتشاور مع أخصائي تقويم العظام حول خيارات العمليات الجراحية التي قد تشمل:
 - استئصال الغشاء الزليلي وإنضار المفاصل؛
 - تنظيف المفاصل من أجل إزالة الالتصاقات داخل المفاصل وتصحيح الانحشار؛
 - تحرير الأنسجة الرخوة خارج المفصل من أجل معالجة التقفّعات؛
 - إيثاق المفصل لاعتلال مفصل الكاحل المؤلم؛

معالجة الاعتلال المفصلي النزفي المزمن

- يهدف العلاج إلى الحدّ من نسبة حدوث اعتلال المفاصل الهميوفيلي، وتحسين وظيفة المفاصل، والتخفيف من الألم، ومساعدة المرضى على مواصلة أنشطة الحياة اليومية العادية أو استئنافها.
- تعتمد خيارات العلاج لاعتلال المفاصل الهميوفيلي المزمن على عوامل عدّة، منها:
 - مرحلة الحالة؛
 - عوارض المريض؛
 - عمر المريض؛
 - الآثار على نمط حياة المريض وقدراته الوظيفية؛
 - الموارد المتوفّرة.
- يجب السيطرة على الألم بواسطة المسكّنات الملائمة.
- راجع الفصل 2: الرعاية الشاملة للهميوفيليا - إدارة الألم.
- العلاج الطبيعي لاعتلال المفاصل الهميوفيلي
 - يُعتبر العلاج الطبيعي الآيل إلى حماية قوة العضلات وقدرتها الوظيفية مكوّنًا أساسيًا لمعالجة اعتلال المفاصل الهميوفيلي المزمن.
 - يجب زيادة حدّة العلاج الطبيعي بشكل تدريجي وتكييفها وفق نطاق العلاج الوقائي؛ ويجب أن يكون العلاج الطبيعي أقل حدّةً بالنسبة إلى المرضى ذوي الوصول المحدود إلى استبدال عامل التخثر.
 - في حال توفّر موارد محدودة وتوفّر العامل، يمكن إجراء العلاج الطبيعي من دون تغطية العامل في حال تمّ تنسيق العلاج من قبل فريق متعدّد الاختصاصات يتمتّع بالخبرة في الجهاز العضلي والعظمي. (47)
 - قد يكون نطاق العلاج الوقائي المتقطّع ضروريًا في حال النزف الاختراقي نتيجةً للعلاج الطبيعي. (16) تمّ استخدام أنماط علاج أخرى، مثل العلاج بالتمارين، والعلاج اليدوي، والعلاج الكهربائي، والعلاج بالماء، من أجل استكمال العلاج الطبيعي. (48)

التوصية 10.3.1:

- بالنسبة إلى الوقاية من اعتلال المفاصل الهميوفيلي المزمن ومعالجته لدى مرضى الهميوفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهميوفيليا بتوليفة من علاج استبدال عادي من أجل الحدّ من وتيرة النزف والعلاج الطبيعي الهادف إلى المحافظة على قوة العضل والقدرة الوظيفية. يُمكن أن يتم العلاج الطبيعي مع ومن دون تغطية العامل، حسب توفّر العلاج وتوفّر استجابة المريض للعلاج. (الإجماع)

علاج استبدال عامل التخثر

- يُمكن أن يؤدي نَزف عضلي غير معالج إلى متلازمة الحيَز (نزف عضلي عميق ضمن مجال مغلق) مع إلحاق الضرر بالأوترة والأوعية والأعصاب الثانوية وتفقُّع العضلات والنخز. إلى ذلك، قد يُسبب عضل مُصاب لم تتم إعادة تأهيله بشكل ملائم آثارًا ثانويَّةً على المفاصل المجاورة. (63)
- تقضي الممارسات الفُضلى من أجل تحقيق أفضل النتائج بمعالجة نَزف العضلات بواسطة تركيزات عامل التخثر فورًا، وبشكل مثالي عندما يرصد المريض أولى إشارات الانزعاج أو المباشرة بعد التعرُّض لصدمة، من أجل رفع مستوى العامل لدى المريض لوضع حدٍّ للنزف. يجب مواصلة العلاج باستبدال العامل حتى تسوية إشارات النزف وأعراضه، عادةً لـ 5-7 أيام أو لمُدَّة أطول، في حال أشارت الأعراض إلى نزف متكرَّر أو في حال ازدادت الأعراض الوعائيَّة العصبية سوءًا. (64-66) (راجع الفصل 7: معالجة أنواع مُحدَّدة من النزف- الجدول 7 - 2).
- في غالبية الحالات، تقتضي الحاجة إلى عمليَّات تسريب متكرَّرة، لا سيما في حال وجود خطر محتمل للإصابة بمتلازمة الحيَز و/أو في حال وجود ضرورة لإعادة تأهيل مكثَّفة. (67، 2)
- راجع الفصل 8: مثبطات عامل التخثر لإدارة حالات النزف لدى مرضى مع مثبَّطات.

التوصية 10.4.1:

- يجب إعطاء مرضى الهيموفيليا كافة المصابين بنزف عضلي علاجًا باستبدال عامل التخثر فورًا، وعند الاقتضاء، ويجب أن يكونوا موضع مراقبة لرصد المضاعفات الوعائيَّة والعصبية المرتبطة بالنزف. (الإجماع)

الإدارة والمراقبة السريريَّتان

- من المهمَّ مراقبة المريض بشكل مستمر من أجل رصد متلازمة الحيَز. تشمل أعراض متلازمة الحيَز المحتملة زيادة الألم، وفقدان الحسِّ، وفقدان الوظيفة، وسوء وصول الدم إلى المنطقة القاصية. في حال الشك، يجب قياس ضغط الدم في الحيَز.
- يجب تقييم الألم بوتيرة شائعة ومنظمة، بما أنه قياس غير مباشر للضغط على الحيَز.
- قد تقتضي حالات نزف العضل الحاد تصعيد بروتوكول المسكَّات من أجل التخفيف من الألم. (راجع الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا - إدارة الألم).
- بالإضافة إلى العلاج باستبدال العامل أو علاج إرقائي ملائم آخر، قد يطبق أطباء سريريُّون التدابير التالية كإدارة مساعدة لحالات النزف العضلي الحاد:
 - إراحة العضلة المُصابة.
 - عند الإمكان، رفع المنطقة المُصابة، ممَّا يُساهم في الحدِّ من التورم. (68).
 - عند الاقتضاء، تثبيت الطرف المُصاب في وضعيَّة مريحة والتكييف بحسب وضعيَّة عمليَّة عند تراجع الألم.
 - وضع أكياس باردة/أكياس ثلج على العضلة لمدة 15-20 دقيقة كل 4-6 ساعات للتخفيف من الألم. يجب عدم وضع الثلج مباشرةً على الجلد.
 - راجع أيضًا «العلاج الطبيعي وإعادة التأهيل لحالات النزف العضلي» أدناه.

- استبدال المفصل في التهاب المفاصل في نهاية المرحلة.
- الملاحظة: يجب توفير موارد ملائمة، بما في ذلك إمدادات كافية لتركيزات عامل التركُّز أو عوامل إرقائية ملائمة أخرى (مثلًا، العوامل العابرة للمرضى مع مثبطات) وخدمات إعادة التأهيل ما بعد العمليَّة الجراحية من أجل زيادة فرص نجاح أي عمليَّة جراحية. (الإجماع)
- راجع أيضًا الفصل 7: معالجة أنواع محددة من النزف - نَزف المفاصل والجدول 7-2؛ الفصل 8: مثبطات عامل التخثر - الهيموفيليا A/الهيموفيليا B - الجراحة والعمليَّات الشاملة؛ والفصل 9: مسائل الإدارة المحدَّدة - الجراحة والعمليَّات الشاملة.

10.4 | النزف العضلي

- قد يتعرَّض أي عضل في الجسم للنزف، غالبًا ما يكون نتيجة لإصابة أو لشدِّ مفاجئ.
- يُعرَّف النزف العضلي على أنه حالة نزف في عضل، يتمَّ تحديدها سريريًّا و/أو من خلال دراسات التصوير الطبي. عادةً، يترافق مع ألم و/أو تورم وعجز وظيفي، مثلًا عرجة مع نزف في بطة الساق. (59)
- يُعتبر التحديد المبكر والإدارة الملائمة للنزف العضلي مهمَّين من أجل الوقاية من التفقُّع الدائم، وإعادة النزف، والتكوين المحتمل اللاحق للأورام الناجمة عن التهابات. (60)
- تشمل أعراض نزف عضلي الأعراض التالية:
 - الانزعاج في العضل وصعوبة المحافظة على الطرف في وضعيَّة مريحة؛
 - ألم حاد في حال انقباض العضل أو تمديده بشكل ناشط؛
 - الشدِّ والايلام عند اللمس؛
 - التورم.
- تقتضي مواقع نزف العضل المرتبطة بالتسوية العصبية والوعائية، على غرار مجموعات العضلات المثنية العميقة للأطراف، الإدارة الفوريَّة من أجل الوقاية من الأضرار الدائمة وفقدان الوظيفة. تشمل هذه المجموعات:
 - العضلة القطنية (خطر شلل العصب الفخذي)؛
 - الحيزان الخلفي العميق والسطحي للجزء الأسفل من الساق (خطر إصابة العصب الشظوي العميق والعصب الظنبوبي الخلفي)؛
 - ومجموعة عضلات الساند المثنية (خطر تقفُّع فولكمان الإقفاري).
- يُمكن أن يحدث النزف في عضلات أكثر سطحيَّة، على غرار العضلة ذات الرأسين، والعضلات المأبضية، والعضلات الرباعية الرؤوس، والعضلات الألوئية.
- تُشير أدلَّة ناشئة إلى أن التصوير بالموجات فوق الصوتية للجهاز العضلي والعظمي (MSKUS) قد يكون مفيدًا للتمييز بين نزف العضلات ومتلازمات ألم موضعية أخرى. (61، 62) لكن، في حال شكِّ مريض أو طبيب سريري بنزف عضلي وواجه صعوبة في تقييم إذا ما كان النزف جاريًا، يوصى بعلاج إرقائي فورًا قبل إجراء عمليَّات التحقيق المؤكَّدة أو بانتظار نتائجها.

التوصية 10.4.2:

- الحرص على تغطية العلاج الوقائي الملائمة في خلال العلاج الطبيعي وإعادة التأهيل. في الحالات حيث الموارد محدودة وحيث توفر العامل محدود، يُمكن إجراء العلاج الطبيعي من دون تغطية العامل في خلال فترة إعادة التأهيل في حال كان العلاج بالتنسيق مع فريق متعدّد الاختصاصات يتمتّع بالخبرة في الجهاز العضلي والعظمي. (47)
- استخدام التجبير التسلسلي أو جبيرة حسب الاقتضاء من أجل تصحيح أي تقوّع.
- استخدام جهاز تقويم داعم في حال تلف الأعصاب.
- إجراء تقييم مُنتظّم لألم المريض في خلال العلاج الطبيعي، ممّا قد يُشير إلى إعادة نرف. (77)

نزيف العضلة القطنية

- قد تسبّب حالات نرف العضلة القطنية أضرارًا في الجهاز العضلي والعظمي؛ وبالتالي، يُعتبر العلاج باستبدال العامل المبكر والفاعل أو العلاجات الإرقائية الملائمة الأخرى أساسيةً من أجل الحدّ من المضاعفات ذات الصلة والوقاية منها. (65)
- قد تكون أعراض نرف العضلة القطنية مميزة ومضلّة أحيانًا. (68) قد تشمل الأعراض ألمًا في أسفل البطن، والأربية، و/أو أسفل الظهر، مع عدم القدرة على الاستقامة أو الوقوف انطلاقًا من وضعيّة الجلوس؛ والألم عند الانبساط، لا عند الدوران، لمفصل الورك. (64) قد تُشبه أعراض نرف العضلة القطنية أعراض التهاب الزائدة الحاد، بما في ذلك علامة بلومبيرغ الإيجابية (الإيلام الارتدادى). (9) يُمكن اعتبارها نرفًا في مفصل الورك على وجه الخطأ.
- قد يكون هناك مذل (تمثيل) في الجانب المتوسط للفخذ أو أعراض أخرى لضغط العصب الفخذي، على غرار فقدان منعكس وتر الرضفة، وضعف العضلة الرباعية، وبالتالي هدر العضل. (9)
- قد تبرز الحاجة إلى إدخال المرضى المصابين بنرف في العضلة القطنية إلى المستشفى للمراقبة والسيطرة على الألم.
- قد يوصى بملزمة السرير. يجب تفادي التنقل مع عكازين بما أن الانقباضات العضلية قد تزيد من الألم والنرف. (64-66)
- من المفيد التأكيد على التشخيص ومراقبة تعافي المريض من خلال استخدام دراسات التصوير الطبي (الموجات فوق الصوتية، أو التصوير المقطعي) (59)، أو التصوير بالرنين المغناطيسي (78). (64-66)
- يجب منع النشاط البدني إلى حد معالجة الألم وتحسّن امتداد الورك. لا بدّ من برنامج علاج طبيعي تحت إشراف متأنّ من أجل استعادة بسط الورك والنشاط والوظيفة بالكامل، ومنع إعادة النرف. (64-66)
- في حال استمر وجود اختلالات عصبية وعضلية، لا بدّ من دعم تقويمي إضافي، لا سيّما من أجل منع ثني الركبة بسبب ضعف في العضلة الرباعية.
- راجع أيضًا الفصل 7: معالجة أنواع مُحدّدة من النرف - الجدول 7 - 2؛ والفصل 8: مثبطات عامل التخثر.

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا كافة الذين يعانون نرفًا عضليًا، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالتقييم السريري المفضّل، والتصنيف، ومراقبة الألم وفق سلم الألم لمنظمة الصحة العالمية، بما أن الألم الناتج عن نرف عضلي قد يكون مؤسّرًا مبكرًا لتلف الأنسجة والأوعية والأعصاب بشكل قابل للعكس.
- الملاحظة: ثمة درجات عدّة لتقييم الألم، لكن يُستحسن استخدام سلم تقييم الألم لمنظمة الصحة العالمية لأنها أداة عالمية وبسيطة تسمح بقياس موحد للألم لدى مرضى الهيموفيليا وتولّد بيانات على مستوى الناس قابلة للمقارنة ومهمّة بالنسبة إلى تحقيق تقدّم في الأبحاث حول الهيموفيليا ومعالجتها.

متلازمة الحيز

- تُعتبر التسوية الوعائية العصبية حالة طارئة للجهاز العضلي والعظمي وتقتضي مراقبة مستمرة ومباشرة للحاجة إلى بضع اللفافة. يجب إعطاء العلاج الوقائي من أجل رفع مستويات العامل والمحافظة عليها لمدة 5-7 أيام أو لمدة أطول، كما تُشير العوارض إليه، إلى جانب العلاج الطبيعي وإعادة التأهيل من أجل استرداد وظيفة العضلة الأساسية. (69-71) (راجع الفصل 7: معالجة أنواع مُحدّدة من النرف - الجدول 7 - 2).
- في حال اشتبه بمتلازمة الحيز على أسس سريرية، يُرجى قياس ضغط الحيز. وفي حال التأكيد عليه، يجب إجراء بضع اللفافة في غضون 12 ساعة من بدء ظهور متلازمة الحيز. (72-74) يُسبّب بضع اللفافة المتأخّر مضاعفات كبيرة ولا يوصى باعتماده. (75)
- يُساهم بضع اللفافة المبكر بتحسين النتائج بالنسبة إلى المريض، بما في ذلك الحدّ من إصابة الأعصاب والعضلات. في حال حدوث خلل في الأعصاب الحركية، نادرًا ما يتعافى المرضى بالكامل من بضع اللفافة.
- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا، في حال عدم التأكد من مواءمة الاستجابة الإرقائية، كما قد تكون الحال بالنسبة إلى المرضى مع مثبطات عالية الاستجابة، قد تبرز الحاجة إلى فترة مراقبة أطول من أجل تفادي احتمال بضع اللفافة وخطر النرف غير المُسيطر عليه بعد العملية. لكن، قد يؤدي أي تأخير في إجراء بضع اللفافة متى تمّ إثبات متلازمة الحيز إلى محضلات دون المستوى في تعافي العضلات وفقدان الوظيفة التالية. (76)

التوصية 10.4.3:

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا المصابين بنرف عضلي مع وجود أدلة لمتلازمة الحيز والتسوية العصبية والوعائية، لا بد من بضع اللفافة في غضون 12 ساعة منذ بدء ظهور العوارض قبل الإصابة بأضرار غير قابلة للعكس بسبب نخر الأنسجة. (الإجماع)

العلاج الطبيعي وإعادة التأهيل للنرف العضلي

- يجب أن يبدأ العلاج الطبيعي ما أن يتراجع الألم ويجب أن يتقدّم بشكل تدريجي من أجل استعادة طول العضلات، وقوتها، ووظيفتها بالكامل. (15.73)
- يجب إطلاق العلاج الطبيعي المُشرف عليه وإعادة التأهيل بتوجيه من معالج طبيعي يتمتّع بالخبرة في إدارة الهيموفيليا:

10.5 | الأورام الكاذبة

- تُعتبر إدارة الأورام الكاذبة عملية معقدة ومرتبطة بنسبة عالية من المضاعفات المحتملة. تشمل البدائل العلاجية إحداث الانصمام، والاشعاع، والإدارة عن طرق الجلد، والإزالة الجراحية، وحشو التجويف الميت. (9)
- قد يشفي شفت الورم الكاذب، يليه حقن من لاصق الفيبرين، أو إحداث الانصمام الوعائي، أو العلاج الإشعاعي بعض الإصابات الأصغر. (81،82)
- قد يكون من الضروري إجراء شق جراحي للأورام الكاذبة الكبيرة. لا بد من إزالة الورم الكاذب بواسطة المحفظة الكاذبة بدل إزالة الورم الدموي.
- يجب عدم إعادة الشق الجراحية للأورام الكاذبة الكبيرة في الحوض/في البطن، التي تشكل تحديًا خاصًا في الإدارة الجراحية للهِيموفيليا، إلا على يد فريق جراحي يتمتع بالخبرة في الهِيموفيليا. اتضح أن إحداث الانصمام ما قبل العملية الجراحية مفيدًا في قطع هذه الأورام الكبيرة.

التوصية 10.5.3:

- بالنسبة للمرضى الهِيموفيليا المصابين بأورام كاذبة كبيرة، لا يوصي الاتحاد العالمي للهِيموفيليا بالقطع الجراحي للورم الكاذب بواسطة المحفظة الكاذبة، إلا على يد فريق جراحي يتمتع بخبرة الهِيموفيليا، في مركز لمعالجة الهِيموفيليا، أينما أمكن ذلك، يليه مراقبة مقربة وعلاج وقائي طويل الأمد من أجل الوقاية من تكرار النزف.
- الملاحظة: قد تزيد التقلبات في مستويات العامل في خلال العام الأول ما بعد الجراحة من احتمال تكرار النزف. بالتالي، يُعتبر كل من المراقبة المقربة والتصحيح المثالي لمستويات العامل مهمًا جدًا. (الإجماع)
- راجع أيضًا الفصل 7: معالجة أنواع مُحددة من النزف - الجدول 7 - 2؛ الفصل 8: مثبطات عامل التخثر - الهِيموفيليا A/الهِيموفيليا B - الجراحة والعمليات الشاملة؛ والفصل 9: مسائل الإدارة المحددة - الجراحة والعمليات الشاملة.

10.6 | الكسور

- ليست الكسور شائعة لدى مرضى الهِيموفيليا بالرغم من نسبة حدوث مرتفعة لقلّة العظم وترقق العظم، يُحتمل أن يعود سببها إلى تدني مستوى الحركة وحدّة الأنشطة. (83)
- لكن، قد يكون مريض مصاب باعتلال المفاصل الهِيموفيلي عرضة للكسور في جوار مفصل ما مع فقدان نسبة كبيرة من حركته وترقق عظمه.
- تقتضي معالجة كسر ما علاجًا فوريًا باستبدال العامل. (83-85) بشكل مثالي، يجب أن يتابع المرضى علاجًا وقائيًا مستمرًا (مثلًا جرعات مرتفعة من مستويات تركيز عامل التخثر (Clotting factor concéntrate)) ويجب الإبقاء على مستويات عامل أدناها 50 و/د/دل لمدة أسبوع واحد على الأقل. (83، 11-85) وبالتالي، يُمكن المحافظة على مستويات أدنى لمدة 10-14 يومًا بينما يثبت الكسر ومن أجل الوقاية من نزف الأنسجة الرخوة. (راجع الفصل 7: معالجة أنواع مُحددة من النزف - الجدول 7 - 2).

- يُعتبر ورم كاذب حالة مهددة للحياة أو لطرف ما خاصة بالهِيموفيليا.
- يتطور الورم الكاذب نتيجة لحالات نزف في الأنسجة الرخوة لم تتمّ معالجتها بشكل ملائم، عادة في العضلات المجاورة للعظام، التي قد تكون معنية بشكل ثانوي.
- في حال عدم معالجة ورم كاذب، قد يُصبح الورم كبيرًا، ممّا يمارس ضغوطًا على البنى الوعائية العصبية المجاورة وقد يسبب كسورًا مرضية.
- يمكن أن يظهر ناسور عبر الجلد السطحي.
- يُمكن تقييم الأورام الكاذبة ومتابعتها بشكل تسلسلي من خلال استخدام التصوير بالموجات فوق الصوتية.
- يُمكن الحصول على تقييم دقيق وأكثر تفصيلاً للورم الكاذب من خلال التصوير المقطعي والتصوير بالرنين المغناطيسي.

التوصية 10.5.1:

- بالنسبة للمرضى الهِيموفيليا المصابين بنزف في الأنسجة الرخوة وبأعراض ورم كاذب، يوصي الاتحاد العالمي للهِيموفيليا بالتقييم السريري والتأكيد الإشعاعي بواسطة الأشعة السينية، والموجات فوق الصوتية، والتصوير بالرنين المغناطيسي، حسب الاقتضاء.
- الملاحظة: صحيح أن التصوير بالموجات فوق الصوتية مفيد للتقييم التسلسلي لورم كاذب في الأنسجة الرخوة، لكن يقدّم التصوير بالرنين المغناطيسي معلومات أكثر تفصيلاً قبل العملية الجراحية.
- الملاحظة: قد يوصى بتصوير مقطعي أو تصوير الأوعية المقطعي، لا سيما لورم كاذب كبير و/أو لتخطيط ما قبل العملية الجراحية. (الإجماع)
- تعتمد إدارة ورم كاذب على موقعه، وحجمه، ومعدّل نموه، وأثره على البنى المجاورة. تشمل الخيارات علاجًا باستبدال العامل والمراقبة، والشفط، والشطب، والشق الجراحي، والاستئصال الجراحي.
- بالنسبة إلى الأورام الكاذبة المبكرة الصغيرة، يُمكن محاولة العلاج باستبدال العامل لفترة موجزة (6-8 أسابيع)، ويُمكن مراقبة الورم الكاذب بواسطة التصوير بالموجات فوق الصوتية التسلسلية. في حال ظهر أن الورم الكاذب يتقلص حجمه، يواصل العلاج باستبدال العامل مع تكرار تقييم بالموجات فوق الصوتية لـ 4-6 أشهر. (79،80) (راجع الفصل 7: معالجة أنواع مُحددة من النزف - الجدول 7 - 2)

التوصية 10.5.2:

- بالنسبة للمرضى الهِيموفيليا المصابين بأورام كاذبة صغيرة مبكرة (قبل تناول محفظة كاذبة) ولا يُمكنهم الوصول إلى علاج وقائي منتظم، يوصي الاتحاد العالمي للهِيموفيليا بعلاج استبدال عامل التخثر لفترة وجيزة (6-8 أسابيع) مع احتمال مواصلة العلاج في حال أشارت عمليات التقييم بالموجات فوق الصوتية التسلسلية إلى أن الورم الكاذب يتقلص، مع تكرار التقييم بعد مرور 4-6 أشهر. (الإجماع)

التوصية 10.6.1:

متعددة الاختصاصات والكفاءات من أجل إدارة حالات هؤلاء المرضى

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا الذين يتعرّضون لكسور، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالمعالجة الفورية بواسطة تركيزات عامل التخثر أو عوامل إرقائية أخرى، ومواصلة العلاج من أجل المحافظة بشكل كافٍ على مستويات عامل مرتفعة للسيطرة على النزف لأسبوع أو أكثر، حسب نسبة احتمال التعرّض لنزف بسبب موقع الكسر أو الاستقرار. وبالتالي، يُمكن المحافظة على مستويات عامل أدنى لمدة 10-14 يومًا من أجل الوقاية من نزف الأنسجة الرخوة بينما يثبت الكسر. تُعتبر المراقبة السريرية مهمة جدًا بسبب خطر الإصابة بمتلازمة الحيّز. (الإجماع)
 - يجب إعداد خطة إدارة من أجل كسر مُحدّد ليشمل علاجًا وقائيًا ملائمًا في حال برزت الحاجة إلى عمليات جراحية.
 - يجب تفادي التجبيرات المشطورة والبلاستيكية الدائرية بالكامل إذا أمكن، لا سيما في المراحل الأولى؛ يُستحسن اللجوء إلى الجبيرات. (83) من الضروري المراقبة، لا سيما في حال الكسور في الساعد، من أجل تفادي المضاعفات، على غرار متلازمة الحيّز.
 - اعتماد المثبتات الخارجية للكسور المفتوحة/الملتبهة. (86)
 - تفادي التثبيت المطوّل إذا أمكن بما أنه قد يحدّ من نطاق الحركة في المفاصل المجاورة بشكل كبير. (83،84)
 - تأمين العلاج الطبيعي ما أن يثبت الكسر من أجل استعادة نطاق الحركة، وقوة العضلات، ووظيفتها. (33)
- بواسطة مقاربات مكثفة بحسب حاجاتهم. (5،11)
- يُمكن للجراحة الاختيارية المتعددة المواقع مع إجراءات متعاقبة أو متزامنة أن تسمح في الوقت نفسه بعملية تعافي أسرع للمشية والوظيفة الكاملة، بالإضافة إلى استخدام سليم لعلاج باستبدال العامل (87) أو عوامل إرقائية أخرى (راجع الفصل 7: معالجة أنواع مُحدّدة من النزف - الجدول 7-2)
 - يمكن أن يكون استخدام العوامل المعززة للتخثر الموضعي ملائمًا. قد يكون من المفيد تسريب عوامل مُحدّدة محلية (لينوكاين/ليدوكاين و/أو بوبيفاكايين) مع رذاذ/مِلصق فيبرين وأدرينالين من أجل مراقبة التسرب عند العمل في مجالات جراحية مكثفة. (56،88،89)
 - تقتضي الرعاية ما بعد العملية الجراحية لدى مرضى الهيموفيليا، بالإضافة إلى علاج باستبدال العامل (يُستحسن التسريب المستمر) أو علاج وقائي آخر، مراقبة مقربة للألم، وغالبًا جرعات أعلى من المسكّنات في الفترة المباشرة ما بعد العملية الجراحية. (56)
 - يُعتبر التواصل الجيّد مع فريق إعادة التأهيل ما بعد العملية الجراحية أساسيًا. (33) من شأن معرفة تفاصيل الجراحة ووضع المفاصل في خلال العملية تسهيل التخطيط لبرنامج إعادة تأهيل ملائم.
 - في إطار الرعاية الشاملة، لا بدّ من علاج طبيعي قبل العملية الجراحية وما بعدها من أجل تحقيق النتيجة الوظيفية المثلى.

التوصية 10.7.1:

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا الذين يحتاجون إلى جراحة عظم، لا سيما في الحالات حيث التسريب قائم عند الإقفال، بالإضافة إلى التجويف أو المجال الميت، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام معززات التخثر الموضعي وتسريب العوامل التخديرية الموضعية (لينوكاين/ليدوكاين و/أو بوبيفاكايين) إلى الجرح، مع رذاذ أو مِلصق فيبرين وأدرينالين للسيطرة على تسرب الدم عند العمل في مجالات جراحية مكثفة. (الإجماع)

التوصية 10.7.2:

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا الذين يحتاجون إلى جراحة في العظام، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بعلاج باستبدال العامل ومراقبة الألم المقربة، مع جرعات أعلى من المسكّنات في خلال الفترة التي تلي العملية الجراحية مباشرة. (الإجماع)

التوصية 10.7.3:

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا في الفترة ما بعد العملية الجراحية إثر عملية جراحية في العظم، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بإعادة التأهيل التدريجية على يد معالج طبيعي يتمتع بالخبرة في إدارة الهيموفيليا. (الإجماع)

- راجع أيضًا الفصل 7: معالجة أنواع مُحدّدة من النزف - الجدول 7-2؛ الفصل 8: مثبتات عامل التخثر - الهيموفيليا A/الهيموفيليا B - الجراحة

التوصية 10.6.2:

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا المصابين بكسور، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام الجبيرة بدل التجبير الكامل من أجل تفادي متلازمة الحيّز (لا سيما في المراحل الأولى) واستخدام المثبتات الخارجية للكسور المفتوحة أو الملتبهة. (الإجماع)

التوصية 10.6.3:

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا المصابين بكسور، يوصي الاتحاد العالمي بتفادي التثبيت المطوّل وينصح بإعادة التأهيل والعلاج الطبيعي المُشرف عليه ما أن يثبت الكسر من أجل استعادة نطاق الحركة، وقوة العضلات، ووظيفتها. (الإجماع)
- راجع أيضًا الفصل 7: معالجة أنواع مُحدّدة من النزف - الجدول 7-2؛ الفصل 8: مثبتات عامل التخثر - الهيموفيليا A/الهيموفيليا B - الجراحة والعمليات الشاملة؛ الفصل 9: مسائل الإدارة المُحدّدة - الجراحة والعمليات الشاملة.

10.7 | جراحة العظام في الهيموفيليا

- بالنسبة للمرضى الهيموفيليا الذين يخضعون لجراحة عظام، يتمّ تحقيق أفضل النتائج في مراكز الهيموفيليا المُخصّصة حيث يتم إعداد فرق

- لا إجماع حول استخدام أنابيب التصريف.
- لا إجماع حول استخدام أفضل نوع من أنواع التثبيت لاستبدال الورك.(94)

العلاج الطبيعي ما بعد الجراحة

- يجب بدء العلاج الطبيعي في أسرع وقت ممكن، ويُستحسن أن يكون في يوم الجراحة. يجب أن تركز جلسات العلاج على إعادة إكتساب وظائف الجسم، على غرار نطاق الحركة وقوة العضلات قبل زيادة القدرة على الاحتمال والتدريب الوظيفي.
- من أجل الوقاية من تكوين الالتصاقات على المفاصل، يُعتبر التثبيت المبكر والعمل المكثف لإعادة اكتساب الحركة أساسيين.(95) وفي خلال هذه المرحلة، لا بد أيضًا من إعطاء الأهمية إلى تأخير التمام الجراح والنسيج ومخاطر التعرّض لإعادة نزف. لا تكون إعادة التأهيل الوظيفية الهدف، إلا عند استرداد وظائف الجسم الممكنة كلها.
- بشكل عام، يُعتبر المعالج الطبيعي في مركز معالجة الهموفيليا أفضل مورد لإعداد برنامج شامل وآمن لمعالجة المرضى خارج المستشفيات. وفي المقابل، يُمكن لمعالج طبيعي للهموفيليا الاتصال بمعالج طبيعي في مجتمع المريض من أجل تأمين الرعاية ما بعد العملية الجراحية.(57)

التوصية 10.8.1:

- بالنسبة للمرضى الهموفيليا، لا يوصي الاتحاد العالمي للهموفيليا باستبدال المفصل إلا في الحالات التي أثبت فيها اعتلال المفاصل الهموفيلي الذي لا يستجيب لعلاجات غير جراحية أو علاجات جراحية أخرى، وبتوافق مع ألم، وعجز وظيفي، وفقدان المشاركة في أنشطة الحياة اليومية.
- الملاحظة: يُمكن استخدام لاصقات الفبرين وحامض ترانكساميك من أجل الحد من فقدان الدم.
- الملاحظة: في أفضل الحالات، يبدأ العلاج الطبيعي في يوم الجراحة مع تعبئة مبكرة وتمارين تدريجية ملائمة من أجل إعادة إكتساب الحركة وقوة العضلات. (الإجماع)

المضاعفات والاعتبارات الطويلة الأمد

- يميل مرضى الهموفيليا إلى أن يكون لديهم مجموع علامات بشأن وظيفة الركبة أقل مواءمةً ومضاعفات أكثر ما بعد الخضوع لعملية إثر استبدال الركبة، مقارنة مع الأفراد غير المصابين. يعود ذلك بشكل أساسي إلى العوامل المعقدة وإصابة مفاصل متعددة. (96-98)
- يجب عدم تأجيل جراحة الركبة لفترة طويلة جدًا، بما أن لتشوّه الثني أثر ملحوظ على النتيجة ما بعد العملية. للركب المصابة بتشوّه في الثني لأكثر من 25 درجة خطر أكبر لتسجيل نتيجة سيئة والتعرّض لتشوّهات في الثني بعد الخضوع لعملية جراحية.(99)
- تاريخيًا، كانت معدلات الالتهاب ما بعد تقويم المفاصل لدى مرضى الهموفيليا أعلى من تلك المرصودة لدى الأفراد غير المصابين. لكن، تراجعت معدلات الالتهاب هذه في العقد الماضي. واليوم، يظهر أنها هي نفسها تقريبًا كما هي الحال بالنسبة إلى الأفراد غير المصابين.(54)
- مرضى الهموفيليا معرّضون لخطر التعرّض لالتهاب ثانوي مؤخّر بشكل أكبر.(100)

- والعمليات الشاملة؛ والفصل 9: مسائل الإدارة المُحددة - الجراحة والعمليات الشاملة.

10.8 | استبدال المفاصل

- يوصى باستبدال المفاصل في حالات اعتلال المفاصل الهموفيلي المثبت، التي ترافق مع الألم والعجز الوظيفي والتي لا تستجيب لعلاجات غير جراحية أو علاجات جراحية أخرى.
- يجب عدم استبدال المفاصل إلا في مراكز معالجة الهموفيليا المُعترف بها على يد جراحي عظم يتمتعون بالخبرة، مع دعم ملائم من المختبرات وأخصائيي أمراض الدم.
- لهذه المراكز فريق متعدّد الاختصاصات، بما في ذلك ممرض، وعامل اجتماعي، ومعالج طبيعي مُطلعين على شروط مرضى الهموفيليا الذين يخضعون لتقويم المفاصل.(90)

الإبقاء في الفترة المُحيطة بالجراحة

- يُعتبر الإبقاء المتأني مهّمًا لنجاح العملية الجراحية. مستويات عامل البلازما المُحددة الضرورية في مختلف مراحل الجراحة مُحددة في الفصل 7: معالجة أنواع مُحددة من النزف - الجدول 7 - 2. يستخدم بعض المراكز التسريب المستمر لعلاج باستبدال العامل، لا سيّما في خلال الساعات الـ 24 والسبعين الأولى، التي تُبقي على مستوى حمائي منخفض للعامل بشكل اتسافي أكبر.(91)
- أثبت أن استخدام لاصقات الفبرين ومضادات حل الفيبرين في خلال الفترة المُحيطة بالعملية الجراحية يحدّ من خسارة الدم. لكن، لا إجماع حول الفترة الزمنية للعلاج ما بعد العملية الجراحية.(92)
- عادةً لا ضرورة لعلاج وقائي لتخثر الأوعية العميقة لمن يخضع لتقويم للمفاصل ضمن تغطية العامل إلا في حال الإبقاء على مستويات البلازما المرتفعة جدًا في خلال الفترة ما بعد العملية الجراحية.(93) (لاعتبارات الانصمام التخثري الوعائي والعلاج الوقائي للتخثر لأهداف الجراحة، راجع الفصل 9: مسائل الإدارة المُحددة - الجراحة والعمليات الشاملة)

الاعتبارات الجراحية

- في الركبة، غالبًا ما يكون هناك تفاوت أمامي خلفي/جانبي متوسط يجب استباقه. وفي بعض الحالات، قد تبرز الحاجة إلى زرع شائع. وفي حالات عدّة، قد يكون هناك تشويه كبير للعظم الزاوي، وخلع رضى، وخلع خلفي للظنوب، ممّا قد يقتضي إطلاقًا مكثفًا للأنسجة الرخوة.
- في بعض الحالات، يوصى باستبدال الركبة الثنائي في الوقت نفسه، ويجب إحداث إجراءات إضافية، إذا اقتضى الأمر.(87)
- مبادئ استبدال الركبة هي نفسها أسوة بالأفراد غير المصابين. وفي غالبية الحالات، يتم استخدام الزرع المثبت خلفيًا أو الزرع مع جذوع وزيادات للعيوب العظمية ذات الصلة.
- يجب استخدام الاسمنت المُحمّل بالمضادات الحيوية في الحالات كافةً حيث يتمّ التثبيت بواسطة الاسمنت.
- يجب أن يتمّ إغلاق الجرح بطريقة متأنية.

- قد يتعرّض المرضى المصابون بفيروس نقص المناعة المكتسبة أو فيروس التهاب الكبد لخطر أكبر للإصابة بالتهاب في المفصل البديل.
- قد تكون نسبة البقاء الطويل الأمد لزراعة المفاصل البديلة هي نفسها مقارنة مع الأفراد غير المصابين، بحسب مستوى الخبرة لفريق رعاية الهيموفيليا، ونوع الزرع المستخدم، وحدّة مرض الجهاز العضلي والعظمي للمفصل. (101، 54)
- راجع أيضًا الفصل 8: مشطات عامل التخثر - الهيموفيليا A/الهيموفيليا B - الجراحة والعمليات الشاملة والفصل 9: مسائل الإدارة المحددة - الجراحة والعمليات الشاملة.
- يجب تكييف التدخلات النفسية والاجتماعية بحسب الحاجات من أجل سدّ الحاجات المحدّدة لكل فرد، بما في ذلك الحاجات الجسدية، والعاطفية، والاجتماعية، والتربوية، والثقافية. (105)
- قد تهدف استراتيجيات التدخل النفسي والاجتماعي الفردية إلى مساعدة الأفراد على التكيف مع الألم والعجز الوظيفي (105) وإعداد استراتيجيات التكيف، على غرار:
 - تحديد عناصر الضغط ومواطن القوة؛
 - توزيع الشواغل (مثلًا تحديد الأهداف والأولويات وإعداد الاستراتيجيات من أجل التطرق إلى المسائل، كل مسألة على حدة)؛
 - دراسة الخيارات؛
 - البحث عن معلومات؛
 - تعزيز نظم الدعم؛
 - التواصل بشكل فاعل؛
 - إعادة تأطير الوضع؛
 - استخدام تقنيات تشتيت الانتباه؛
 - استخدام البيانات الذاتية للتكيف. (106)
- يُعزّز التدخل النفسي والاجتماعي مقاومة المريض من خلال تعزيز فعالية الذات والصحة، والمرونة المعرفية، والمتانة، والتفاؤل، والمناصرة الذاتية.
- تُساهم فرص التعلّم الجماعية وتوجيه النظراء في تعزيز الدعم، والحدّ من الوحدة، وتعزيز مقبولية المعلومات، وتعزيز القدرة على التحمل. (107)

التوصية 10.9.1:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا الذين يعانون ألمًا مزمنًا في الجهاز العضلي والعظمي أو حدودًا وظيفية، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالتدخلات الاجتماعية والنفسية المكثفة وفق الحاجات المحدّدة لكل فرد على أساس ظروفه الجسدية، والعاطفية، والاجتماعية، والتعليمية، والثقافية. (الإجماع)

التوصية 10.9.2:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا الذين يعانون ألمًا مزمنًا في الجهاز العضلي والعظمي أو حدودًا وظيفية، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بإجراء التقييمات الاجتماعية والنفسية الفردية والاستراتيجيات في التدخل التي تهدف إلى تحسين نوعية الحياة، بما في ذلك المشورة الاجتماعية والنفسية، والمشورة التعليمية والمهنية، والتخطيط المالي. (الإجماع)

التوصية 10.9.3:

- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا الذين يعانون ألمًا مزمنًا في الجهاز العضلي والعظمي أو حدودًا وظيفية، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بتعزيز شبكات الدعم، وتوجيه النظراء، والفرص التعليمية الجماعية من أجل دعم قدرتهم على التعامل مع المضاعفات في الجهاز العضلي والعظمي، والحدّ من الانعزال الاجتماعي، وتعزيز القدرة على التحمل. (الإجماع)

10.9 | الآثار النفسية والاجتماعية للمضاعفات في الجهاز العضلي والعظمي

- بالرغم من تقدّم ملحوظ في رعاية الهيموفيليا في السنوات الأخيرة، يواصل مرضى الهيموفيليا مواجهة تحديات اجتماعية ونفسية، ترافقها مضاعفات في الجهاز العضلي والعظمي مرتبطة بالهيموفيليا. وبشكل خاص، يؤثر ذلك على من كبر قبل تناول علاج وقائي ومن لا وصول لديه لعلاج وقائي. (102)
- أظهرت دراسة لأشخاص مصابين بهيموفيليا معتدلة إلى شديدة أن من يعاني اعتلالًا مفصليًا أكثر شدةً لديه نوعية حياة أدنى، لا سيّما على المستوى البدني. (103)
- قد تتراعى الحدود النفسية والاجتماعية من اعتلال المفاصل الهيموفيلي مع ما يلي (104):
 - تغييرات في المشية؛
 - مفاصل عدّة مُصابة؛
 - ألم مزمن.
- قد تؤدي الآثار الاجتماعية والنفسية لهذه العوامل المتضافرة إلى ما يلي (104):
 - خسارة الوقت في المدرسة أو في العمل؛
 - الحدود في المشاركة الرياضية؛
 - تراجع مستوى العلاقات الاجتماعية و/أو زيادة الانعزال؛
 - المفاهيم الذاتية السلبية المرتبطة بصورة الجسد، والذكورية، و/أو تقدير الذات؛
 - غياب الشعور بالحياة الطبيعية؛
 - المرونة البدنية المحدودة مع الوضعيات الجنسية؛
 - التحديات في العلاقات الشخصية؛
 - فترات الدور و/أو تبدل الأدوات؛
 - زيادة التعب؛
 - سلوكيات تكيف سلبية.
- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا، تظهر إعاقة بسبب مرض المفاصل بوتيرة شائعة في سن مبكر، بنسبة أكبر مقارنة مع الأفراد غير المصابين وقد تؤثر على أدائهم الموثوق في مكان العمل، ممّا قد يدفع بعض الأفراد إلى التقاعد في وقت أبكر ممّا هو مخطّط له، فيؤدي ذلك إلى فقدان الدور أو تغيير أوجه الحياة كافةً ويؤثر سلبيًا على وضعهم المالي. (104)

24. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, et al. Radioactive synovectomy with Yttrium90 citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia*. 2011;17(1):e211-e216.
25. Zulfikar B, Turkmen C, Kilicoglu O, et al. Long-term outcomes in haemophilic synovitis after radiosynovectomy using rhenium-186: a single-centre experience. *Haemophilia*. 2013;19(2):275-280.
26. Teyssler P, Taborska K, Kolostova K, Bobek V. Radiosynoviorthesis in hemophilic joints with yttrium-90 citrate and rhenium-186 sulfide and long term results. *Hell J Nucl Med*. 2013;16(1):44-49.
27. Martinez-Esteve A, Alvarez-Perez RM, Nunez-Vazquez R, et al. Radioisotope synoviorthesis in paediatric and adolescent patients with haemophilia. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2016;35(1):12-16.
28. Chew EM, Tien SL, Sundram FX, Ho YK, Howe TS. Radionuclide synovectomy and chronic haemophilic synovitis in Asians: a retrospective study. *Haemophilia*. 2003;9(5):632-637.
29. Li P, Chen G, Zhang H, Shen Z. Radiation synovectomy by 188Re sulfide in haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2004;10(5):422-427.
30. Kachooei AR, Heidari A, Divband G, et al. Rhenium-188 radio-synovectomy for chronic haemophilic synovitis: evaluation of its safety and efficacy in haemophilic patients. *Haemophilia*. 2020;26(1):142-150.
31. European Association of Nuclear Medicine. *EANM Procedure Guidelines for Radiosynovectomy*. European Association of Nuclear Medicine; 2002. http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_radio_synovectomy.pdf. Accessed May 3, 2020.
32. Williams PL, Crawley JC, Freeman AM, Lloyd DC, Gumpel JM. Feasibility of outpatient management after intra-articular yttrium-90: comparison of two regimens. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6257):13-14.
33. De Kleijn P, Blamey G, Zourikian N, Dalzell R, Lobet S. Physiotherapy following elective orthopaedic procedures. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 3):108-112.
34. 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;17(2):296-299.
35. Caviglia HA, Fernandez-Palazzi F, Galatro G, Perez-Bianco R. Chemical synoviorthesis with rifampicin in haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(Suppl 2):26-30.
36. Suh HC, Kim DK, Kang SH, et al. Clinical and radiological evaluation after chemical synovectomy with rifampicin in hemophilic arthropathy: Korean experience with a 2-week interval protocol. *Ann Rehabil Med*. 2018;42(3):449-456.
37. Shanmugasundaram S, Chandra V, Kolber M, Kumar A, Contractor S, Shukla PA. Endovascular management of hemarthrosis in patients with bleeding diatheses: systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020;43:362-368.
38. Silva M, Luck JV Jr. Radial head excision and synovectomy in patients with hemophilia: surgical technique. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(Suppl 2 Pt 2):254-261.
39. Verma N, Valentino LA, Chawla A. Arthroscopic synovectomy in haemophilia: indications, technique and results. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 3):38-44.
40. Poenaru DV, Patrascu JM, Andor BC, Popa I. Orthopaedic and surgical features in the management of patients with haemophilia. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014;24(5):685-692.
41. Doria AS, Lundin B, Miller S, et al. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of elbows in haemophilic children. *Haemophilia*. 2008;14(2):303-314.
42. Keshava S, Gibikote S, Mohanta A, Doria AS. Refinement of a sonographic protocol for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2009;15(5):1168-1171.
43. Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS, et al. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia*. 2007;13(3):293-304.
44. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method
1. Llinas A. Haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):121.
2. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J*. 2010;6(1):37-42.
3. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood*. 2002;99(7):2337-2341.
4. Poonnoose P, Carneiro JDA, Cruickshank AL, et al. Episodic replacement of clotting factor concentrates does not prevent bleeding or musculoskeletal damage—the MUSFIH study. *Haemophilia*. 2017;23(4):538-546.
5. Escobar MA, Brewer A, Caviglia H, et al. Recommendations on multidisciplinary management of elective surgery in people with haemophilia. *Haemophilia*. 2018;24(5):693-702.
6. Seuser A, Djambas Khayat C, Negrier C, Sabbour A, Heijnen L. Evaluation of early musculoskeletal disease in patients with haemophilia: results from an expert consensus. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018;29(6):509-520.
7. Rodriguez-Merchan EC. Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res*. 1997;343:6-11.
8. Jansen NW, Roosendaal G, Lafeber FP. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *Br J Haematol*. 2008;143(5):632-640.
9. Rodriguez-Merchan EC. The role of orthopaedic surgery in haemophilia: current rationale, indications and results. *EFORT Open Rev*. 2019;4(5):165-173.
10. Timmer MA, Foppen W, Schutgens RE, Pisters MF, Fischer K. Comparing findings of routine Haemophilia Joint Health Score and Haemophilia Early Arthropathy Detection with UltraSound assessments in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(2):e141-e143.
11. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(1):8-16.
12. Seuser A, Berdel P, Oldenburg J. Rehabilitation of synovitis in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 3):26-31.
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):514-517.
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):1785-1790.
15. 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):136-145.
16. 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.
17. Watson T. Current concepts in electrotherapy. *Haemophilia*. 2002;8(3):413-418.
18. De Kleijn P, Gilbert M, Roosendaal G, Poonnose PM, Narayan PM, Tahir N. Functional recovery after bleeding episodes in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 4):157-160.
19. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia*. 2002;8(3):407-412.
20. Llinas A. The role of synovectomy in the management of a target joint. *Haemophilia*. 2008;14(Suppl 3):177-180.
21. Yoon KH, Bae DK, Kim HS, Song SJ. Arthroscopic synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee. *Int Orthop*. 2005;29(5):296-300.
22. van Kasteren ME, Novakova IR, Boerbooms AM, Lemmens JA. Long term follow up of radiosynovectomy with yttrium-90 silicate in haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(7):548-550.
23. McGuinn C, Cheng D, Aschman D, et al. Radionuclide synovectomy/synoviorthesis (RS) in patients with bleeding disorders: a review of patient and procedure demographics and functional outcomes in the ATHNdataset. *Haemophilia*. 2017;23(6):926-933.

67. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissing C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med.* 2010;39(2):158-165.
68. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med.* 2014;5:207-218.
69. 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 Surg Br.* 1983;65(1):19-23.
70. Beyer R, Ingerslev J, Sorensen B. Current practice in the management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16(6):926-931.
71. Railton GT, Aronstam A. Early bleeding into upper limb muscles in severe haemophilia: clinical features and treatment. *J Bone Joint Surg Br.* 1987;69(1):100-102.
72. Llinas A, Silva M, Pasta G, et al. Controversial subjects in musculoskeletal care of haemophilia: cross fire. *Haemophilia.* 2010;16(Suppl 5):132-135.
73. Donaldson J, Goddard N. Compartment syndrome in patients with haemophilia. *J Orthop.* 2015;12(4):237-241.
74. Rodriguez-Merchan EC. Orthopedic management in hemophilia: a Spanish outlook. *Semin Hematol.* 2008;45(2 Suppl 1):S58-S63.
75. Sheridan GW, Matsen FA 3rd. Fasciotomy in the treatment of the acute compartment syndrome. *J Bone Joint Surg Am.* 1976;58(1):112-115.
76. Long B, Koyfman A, Gottlieb M. Evaluation and management of acute compartment syndrome in the emergency department. *J Emerg Med.* 2019;56(4):386-397.
77. Beeton KE, Rodriguez-Merchan C, Alltree J, Cornwall J. *Rehabilitation of Muscle Dysfunction in Hemophilia*, Revised ed. Treatment of Hemophilia Monograph No. 24. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia; 2012. <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1158.pdf>. Accessed February 13, 2020.
78. 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-S73.
79. D'Young AI. Conservative physiotherapeutic management of chronic haematoma and haemophilic pseudotumours: case study and comparison to historical management. *Haemophilia.* 2009;15(1):253-260.
80. Rodriguez-Merchan EC. The haemophilic pseudotumour. *Int Orthop.* 1995;19(4):255-260.
81. Alcalay M, Deplas A. Rheumatological management of patients with hemophilia, part II: muscle hematomas and pseudotumors. *Joint Bone Spine.* 2002;69(6):556-559.
82. Espandar R, Heidari P, Rodriguez-Merchan EC. Management of haemophilic pseudotumours with special emphasis on radiotherapy and arterial embolization. *Haemophilia.* 2009;15(2):448-457.
83. Rodriguez-Merchan EC. Bone fractures in the haemophilic patient. *Haemophilia.* 2002;8(2):104-111.
84. Lee VN, Srivastava A, Nithyananth M, 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):391-394.
85. Mortazavi SM, Heidari P. Retrograde intramedullary nailing of supracondylar femoral fractures in haemophilic patients. *Haemophilia.* 2008;14(3):661-664.
86. Lee V, Srivastava A, PalaniKumar C, et al. External fixators in haemophilia. *Haemophilia.* 2004;10(1):52-57.
87. Schild FJ, Mauser-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):1741-1743.
88. Kavakli K. Fibrin glue and clinical impact on haemophilia care. *Haemophilia.* 1999;5(6):392-396.
89. Serban M, Poenaru D, Pop L, et al. Surgery—a challenge in haemophiliacs with inhibitors. *Hamostaseologie.* 2009;29(Suppl 1):S39-S41.
90. Alhaosawi MM. Guidelines of management of musculoskeletal complications of hemophilia. *J Appl Hematol.* 2014;5(3):75-85.
- for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost.* 2013;109(6):1170-1179.
45. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy: current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am.* 1977;59(3):287-305.
46. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res.* 1980;149:153-159.
47. John JA. Low-cost treatment for haemophilic knee contractures [rapid response]. *BMJ.* 1997;315:962.
48. Strike K, Mulder K, Michael R. Exercise for haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(12):CD011180.
49. Fernandez-Palazzi F, Battistella LR. Non-operative treatment of flexion contracture of the knee in haemophilia. *Haemophilia.* 1999;5(Suppl 1):20-24.
50. Spilsbury M. Models for psychosocial services in the developed and developing world. *Haemophilia.* 2004;10(Suppl 4):25-29.
51. Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy: state of the art. *Haemophilia.* 2002;8(3):372-374.
52. Rodriguez-Merchan EC. Therapeutic options in the management of articular contractures in haemophiliacs. *Haemophilia.* 1999;5(Suppl 1):5-9.
53. Balci HI, Kocaoglu M, Eralp L, Bilen FE. Knee flexion contracture in haemophilia: treatment with circular external fixator. *Haemophilia.* 2014;20(6):879-883.
54. 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;92(8):1085-1089.
55. Atalar AC, Koc B, Birisik F, Ersen A, Zulfikar B. Benefits of radial head excision in patients with haemophilia: mid-term functional results. *Haemophilia.* 2016;22(1):e25-e29.
56. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia.* 2009;15(3):639-658.
57. Lobet S, Pendeveille E, Dalzell R, et al. The role of physiotherapy after total knee arthroplasty in patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2008;14(5):989-998.
58. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, et al. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31(5):538-543.
59. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-1939.
60. Caviglia HA, Landro ME, Salgado P, Douglas Price AL, Daffunchio C, Neme D. Epidemiology of iliopsoas haematoma in patients with haemophilia. *J Epidemiol Res.* 2016;2(2):18-21.
61. Ceponis A, Wong-Sefidan I, Glass CS, von Drygalski A. Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients. *Haemophilia.* 2013;19(5):790-798.
62. Kidder W, Nguyen S, Larios J, Bergstrom J, Ceponis A, von Drygalski A. Point-of-care musculoskeletal ultrasound is critical for the diagnosis of hemarthroses, inflammation and soft tissue abnormalities in adult patients with painful haemophilic arthropathy. *Haemophilia.* 2015;21(4):530-537.
63. Stephensen D, Drechsler WI, Scott OM. Influence of ankle plantar flexor muscle architecture and strength on gait in boys with haemophilia in comparison to typically developing children. *Haemophilia.* 2014;20(3):413-420.
64. Ashrani AA, Osip J, Christie B, Key NS. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders—experience from one centre. *Haemophilia.* 2003;9(6):721-726.
65. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia.* 2005;11(5):463-467.
66. 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.

101. Song SJ, Bae JK, Park CH, Yoo MC, Bae DK, Kim KI. Mid-term outcomes and complications of total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy: a review of consecutive 131 knees between 2006 and 2015 in a single institute. *Haemophilia*. 2018;24(2):299-306.
102. Carneiro JDA, Blanchette V, Ozelo MC, et al. Comparing the burden of illness of haemophilia between resource-constrained and unconstrained countries: the Sao Paulo-Toronto Hemophilia Study. *Haemophilia*. 2017;23(5):682-688.
103. Fischer K, Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Berg HM. Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters. *Haemophilia*. 2005;11(1):43-48.
104. Poon JL, Zhou ZY, Doctor JN, et al. Quality of life in haemophilia A: Hemophilia Utilization Group Study Va (HUGS-Va). *Haemophilia*. 2012;18(5):699-707.
105. Forsyth AL, Gregory M, Nugent D, et al. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) study: survey methodology and population demographics. *Haemophilia*. 2014;20(1):44-51.
106. Santavirta N, Bjorvell H, Solovieva S, Alaranta H, Hurskainen K, Kontinen YT. Coping strategies, pain, and disability in patients with hemophilia and related disorders. *Arthritis Rheum*. 2001;45(1):48-55.
107. Breakey VR, Bouskill V, Nguyen C, Luca S, Stinson JN, Ahola Kohut S. Online peer-to-peer mentoring support for youth with hemophilia: qualitative needs assessment. *JMIR Pediatr Parent*. 2018;1(2):e10958.
91. Wong JM, Mann HA, Goddard NJ. Perioperative clotting factor replacement and infection in total knee arthroplasty. *Haemophilia*. 2012;18(4):607-612.
92. Huang ZY, Huang Q, Zeng HJ, et al. Tranexamic acid may benefit patients undergoing total hip/knee arthroplasty because of haemophilia. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):402.
93. Lieberman JR, Pensak MJ. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(19):1801-1811.
94. Parsa A, Azizbaig Mohajer M, Mirzaie M. Hip arthroplasty in haemophilia: a systematic review. *Hip Int*. 2018;28(5):459-467.
95. Strauss AC, Schmolders J, Friedrich MJ, et al. Outcome after total knee arthroplasty in haemophilic patients with stiff knees. *Haemophilia*. 2015;21(4):e300-e305.
96. Rodriguez-Merchan EC. Correction of fixed contractures during total knee arthroplasty in haemophiliacs. *Haemophilia*. 1999;5(Suppl 1):33-38.
97. Bae DK, Yoon KH, Kim HS, Song SJ. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy of the knee. *J Arthroplasty*. 2005;20(5):664-668.
98. Silva M, Luck JV Jr. Long-term results of primary total knee replacement in patients with hemophilia. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(1):85-91.
99. Atilla B, Caglar O, Pekmezci M, Buyukasik Y, Tokgozoglul AM, Alpaslan M. Pre-operative flexion contracture determines the functional outcome of haemophilic arthropathy treated with total knee arthroplasty. *Haemophilia*. 2012;18(3):358-363.
100. Rodriguez-Merchan EC, Gomez-Cardero P, Jimenez-Yuste V. Infection after total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy with special emphasis on late infection. *Haemophilia*. 2011;17(5):e831-e832.

المعلومات الداعمة

يُمكن العثور على المعلومات الداعمة الإضافية على الشبكة الإلكترونية في قسم المعلومات الداعمة.

الفصل 11: تقييم النتائج

براديب م. بونوز (1) - براين م. فالدمان (2) - بيت دي كلاين (3) - مانويل أ. بارسلاغ (4) - رادوسلو كازماريك (5) - جوني مالانغو (6) - مارغريت ف. راغني (7) - غلان ف. بيرس (8) - أوك سريفاستافا (9)

- (1) قسم طب جراحة العظام، كلية طب كريستيان، فيلور، الهند
- (2) قسم طب الأطفال، جامعة تورونتو، فرع أمراض الروماتيزم، مستشفى الأطفال المرضى، تورونتو، أونتاريو، كندا
- (3) عيادة كريفيلديكلينيك، المركز الطبي لجامعة أوتريخت، أوتريخت، هولندا
- (4) بيميل، هولندا
- (5) قسم طب الأطفال، كلية الطب في جامعة إنديانا، إنديانابوليس، الولايات المتحدة الأمريكية
- (6) قسم أمراض الدم والطب الجزيئي، جامعة ويتواتسراند، قسم مختبر الصحة الوطني، جوهانسبرغ، جنوب أفريقيا
- (7) قسم أمراض الدم/الأورام، قسم الطب، المركز الطبي لجامعة بيتسبورغ، بيتسبورغ، بانسيلفانيا، الولايات المتحدة الأمريكية
- (8) الاتحاد العالمي للهيموفيليا، مونتريال، كيبك، كندا
- (9) قسم أمراض الدم، كلية طب كريستيان، فيلور، الهند

- البيانات كافة المُحدّدة على أنها توصيات موضع إجماع، يُشار إليه بـ(الإجماع).
- وأيضاً يُمكن استخدام تقييم النتائج لأهداف بحثية، على غرار توثيق التاريخ الطبيعي للمرض، أو اختبار علاجات جديدة، أو المقارنة بين علاجات مختلفة.
- قد يتم استخدام نتائج الأبحاث الصحية من أجل اتخاذ القرارات المتعلقة بالإففاق على العلاج.

11.1 | المقدمة

- من أجل الاستفادة من العلاج قدر المستطاع واتخاذ قرارات سريرية سليمة من الناحية الاقتصادية، لا بدّ من توفير أدلة موضوعية للنتائج القصيرة والطويلة الأمد لنظم العلاج.(1)
- تُشير «النتيجة» إلى حالة المريض بسبب مرض أو تدخل طبي. يتم تقييمها من خلال تقييم سريري، بما في ذلك استخدام أدوات التقييم العامة وتقييم جودة الحياة المرتبطة بالصحة والخاصة بالمرض، وتدابير قياس النتائج الصادرة عن المريض، والفحوصات المخبرية، بما في ذلك دراسات التصوير الطبي التشخيصي.(2-7) تُقيس هذه الأدوات مجموعة من البرامترات، بما في ذلك الأنشطة والمشاركة، ووظيفة الجسم وبناءه، وعبء المرض، والوضع الصحي الشخصي، كما سيرد لاحقاً في هذا الفصل.
- بفضل أدوات التقييم العامة وأدوات التقييم الخاصة بالهيموفيليا، يُمكن تقييم طبيعة العجز البدني والحدود الوظيفية وأثرها على حياة مرضى الهيموفيليا وأسره (1)
- من شأن الاستخدام المتزايد لهذه الأدوات توحيد مقاييس التقييم والسماح بمقارنة البيانات بين الأفراد والمجموعات.(8-10)

أهداف تقييم النتائج

- قد يتم استخدام تقييم النتائج من أجل متابعة مجرى مرض مريض ما والحصول على معلومات من أجل توجيه الرعاية السريرية الروتينية، وقياس مدى الاستجابة للعلاج، وتحديد إذا ما كان تعديل العلاج ضرورياً. كما يُمكن استخدام تقييم النتائج من أجل تقييم صحة مجموعة من المرضى، وقياس نوعية الرعاية المقدمة إليهم، وتعبئة الموارد.

11.2 | تقييم النتائج في الهيموفيليا

- يجب أن يُعطي تقييم النتائج في الهيموفيليا جانبين: النتائج المرتبطة بالمرض وتلك المرتبطة بالعلاج.
- تتعلّق النتائج المرتبطة بالمرض بفاعلية العلاج الإرقائي وهي تتبلور على الشكل التالي:
 - وتيرة النزف
 - وأثر النزف على الجهاز العضلي والعظمي وعلى الأجهزة الأخرى
 - على الأمدّين القصير والطويل، بما في ذلك الأثر الاجتماعي والنفسي للهيموفيليا.
- يجب مراقبة النتائج الخاصة بالعلاج من خلال استخدام خطة منهجية واستباقية ويجب أن تشمل الكشف والاختبار لمرضى الهيموفيليا المعالجين بواسطة تركيبات عامل التخثر لرصد تطوّر المثبّطات. (راجع الفصل 8: مثبّطات عامل التخثر).
- تشمل المضاعفات الأقل شيوعاً لعلاج الاستبدال بتركيزات عامل التخثر الجلطات وردود الفعل الحساسية/التأقية (راجع الفصل 9: مسائل الإدارة المحددة).

وتيرة النزف

- تُعتبر وتيرة النزف (لا سيما نزف العضلات والمفاصل) والاستجابة للعلاج من أبرز المؤشرات الدالة على فاعلية العلاج الإرقائي وأفضل الدلائل البديلة للنتائج الطويلة الأمد على الجهاز العضلي والعظمي.

- خاصة بالمرض، على غرار استمارة ألم الهيموفيليا المتعددة الأبعاد (MHPQ Multidimensional Haemophilia Pain Questionnaire).
- كما يُمكن تقييم الألم من خلال مستويات فرعية ضمن استمارات جودة الحياة - استمارات عامة (18) واستمارات خاصة بالمرض (19) على حدّ سواء - وضمن أدوات تقييم للمفاصل مُحدّدة، على غرار مجموع علامات جيلبيرت (Gilbert Score) (20) ومجموع علامات صحة المفاصل في الهيموفيليا (HJHS Hemophilia Joint Health Score) (21).
- يتمّ تقييم الألم ومعالجته بأفضل طريقة في سياق الرعاية الشاملة. (16)

مجالات تقييم أثر النزف على الجهاز العضلي والعظمي وعلى الأجهزة الأخرى

- في حالات مثل الهيموفيليا، يوصى بتقييم النتائج وفق المجالات الواردة في نموذج التصنيف الدولي لتأدية الوظائف، والعجز، والصحة لمنظمة الصحة العالمية. (22،23)
- بحسب نموذج التصنيف الدولي لتأدية الوظائف، والعجز، والصحة، يجب أن يركّز تقييم العجز والصحة (4،24) على أثر المرض على بنى الجسم، ووظائفه، وأنشطة المريض ومشاركته.
- يُمكن أن تتأثر هذه المجالات بالعوامل السياقية الفردية التي تشكل خلفيّة المريض وظروفه، وتشمل عوامل بيئية وشخصية على حدّ سواء.
- تشمل العوامل البيئية البيئات الطبيعية، والاجتماعية، والسلوكية، حيث يعيش الفرد ويقوم بأنشطته اليومية.
- تشمل العوامل الشخصية الأوجه التي لا تشكّل بالضرورة جزءاً من الوضع الصحيّ أو الحالة الصحية للفرد، على غرار العمر، والجنس، والأصل.
- راجع الرسم 1-11 حول لمحة عن نموذج التصنيف الدولي لتأدية الوظائف، والعجز، والصحة وأدوات تقييم النتائج بحسب كل مجال.
- يُعتبر مفهوم جودة الحياة معقّداً ويشمل مواصفات عدّة لبيئة الفرد الطبيعية، والاقتصادية، والثقافية، والاجتماعية، بالإضافة إلى صحته الجسدية والعقلية. (4،22).

- تُعتبر جودة الحياة المرتبطة بالصحة مرادفاً للوضع الصحي الذاتي التبليغ؛ تشمل قياسات جودة المعيشة المرتبطة بالصحة عادةً عدّة جوانب من نموذج التصنيف الدولي. (25) وتحققاً لأفضل نتيجة، يُستحسن عدم استخدامه بشكل منفصل، وإنما مع تقييم لبنى الجسم، ووظيفته، وأنشطته.
- صحيح أنه تمّت المصادقة على غالبية أدوات تقييم النتائج بالنسبة إلى الأطفال الأكبر سنّاً، إنما قليلة هي الأدوات الخاصة بالمرض المصادق عليها من أجل تقييم النتائج لدى الأطفال الصغار جدّاً (مثلاً دون 4 أعوام) والمصابين بهيموفيليا شديدة في خلال الفترة التي بدأوا فيها تناول علاج وقائي طويل الأمد والتي تكون فيها فرص تطوير المشبطات في ذروتها.
- تُعتبر قدرة الأدوات على رصد التغييرات الطفيفة إثر الخضوع للعلاج لدى الأطفال الذين يتمتّعون بمفاصل في حالة جيّدة مع وتيرة نزف مُتدنية محدودةً وتحتاج إلى مزيد من الانتباه. (26)

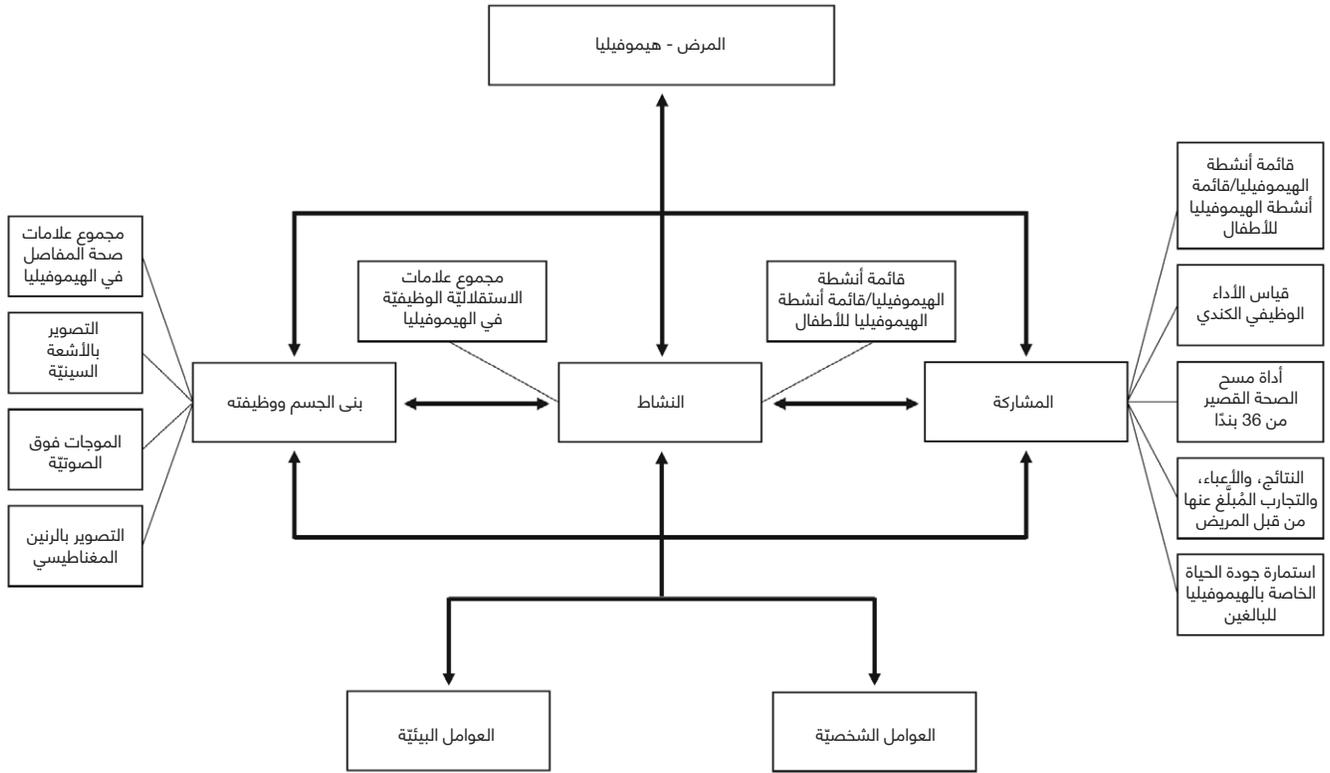
- يجب توثيق حالات النزف كافةً من قبل المرضى/مقدمي الرعاية في الوقت الفعلي عند حدوثها من خلال تدوين يوميّات خطيّة أو إلكترونيّة أو من خلال نظم إبلاغ أخرى، وتحليلها بشكل منتظم (على الأقل مرة واحدة سنويّاً) من قبل الجهة المعالجة للهيموفيليا التابعين لها، وذلك بواسطة بروتوكول معياري. (راجع الفصل 2: الرعاية الشاملة للهيموفيليا - المعالجة المنزلية - الإدارة الذاتية)
- بشكل خاص، يقتضي النزف في الجهاز العصبي المركزي التوثيق نظراً إلى أنه المحتمل على الوظائف العصبية والوظائف العضلية والعظمية.
- نظراً إلى الصعوبات المحتملة في التحديد السريري لنزف المفاصل والعضلات وتحقيق الاتساق في توثيق هذا المعيار المهمّ، يجب اتباع المعايير التي حدّتها لجنة الأدلة العلمية وتوحيد المقاييس التابعة للجمعية الدولية لتجلّط وتخثر الدم. (11)
- يتمّ تحديد نزف مفصل على أنها «هالة» حسية غير طبيعية في المفصل، تترافق مع أي من الأعراض التالية (11):
 - زيادة التورّم أو سخونة الجلد على المفصل؛
 - أو زيادة الألم
 - أو فقدان التدريجي لنطاق الحركة أو الصعوبة في استخدام الطرف، مقارنةً بالتقييم الأساسي أو التقييم السابق للتقييم الحالي
- يتمّ تحديد نزف عضلة ما على أنها نوبة نزف في العضلة، تُحدّد سريرياً و/أو بواسطة التصوير الطبي التشخيصي، تترافق عادةً مع ألم و/أو تورّم وفقدان الحركة بشكل يتجاوز التقييم الأساسي. (11)
- بالنسبة إلى الرضع والأطفال الصغار، قد يدلّ التردّد في استخدام طرف ما وحده إلى نزف عضلي أو مفصلي. (11)
- تمّ إعداد تعريفات فاعلية العلاج الإرقائي لنزف المفاصل والعضلات ويجب استخدامها عند توثيق نتائج العلاج. (راجع الفصل 7: معالجة أنواع مُحدّدة من النزف - الجدول 7 - 1)

التوصية 11.2.1:

- بالنسبة إلى مقدمي الرعاية المرضى الهيموفيليا، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بالحرص على توثيق وتيرة حالات النزف كافة في الوقت الفعلي من قبل المرضى/مقدمي الرعاية واستعراضها معاً بوتيرة سنوية على الأقل، مع الإشارة بشكل خاص إلى حالات النزف في المفصل، وفي العضل، وفي الجهاز العصبي المركزي، بما في ذلك حالة تعافهم. يجب استخدام المعايير القياسية التي حدّتها لجنة الأدلة العلمية وتوحيد المقاييس للجمعية الدولية لتجلّط وتخثر الدم. (الإجماع)

تقييم الألم في الهيموفيليا

- يُمكن أن يكون الألم في الهيموفيليا حاداً (نتيجة نزف حاد) أو مزمنًا (نتيجةً لاعتلال المفاصل)، أو الاثنين معاً.
- يُمكن تقييم الألم المرتبط بهيموفيليا بواسطة مقياس تصنيف بصري أو مقياس رقمي أحادي الأبعاد (12)، على غرار مقياس وونغ - بايكر فايسيز - Baker - Wong (13،14) أو استمارات تحديد الألم متعددة الأبعاد، مثل استمارة الألم العامة من ماك غيل (McGill) (15) أو جردة الألم الموجزة (BPI Brief Pain Inventory) (16،17)، أو أدوات



الرسم 11-1: نموذج التصنيف الدولي لتأدية الوظائف، والعجز، والصحة مع أدوات تقييم النتيجة بحسب كل مجال.

التي يُمكن من خلالها قياس اعتلال المفاصل من خلال التصوير بالرنين المغناطيسي (30,31)؛ لكن التصوير بالرنين المغناطيسي، مكلف، ومستهلك للوقت، وصعب التطبيق لدى الأطفال الصغار. (راجع الجدول 11 - 2)

- باتت نظم احتساب علامات التغيير في المفاصل المتأثرة بالهيموفيليا؛ ومن ثم تقييم الاعتلال الناتج؛ متوقّرة اليوم باستخدام الموجات فوق الصوتية (32-35) حيث يُمكنها رصد الانصمام المفصلي (36)، ومرض المفاصل المبكر (37)، ومرض المفاصل بدون أعراض (38)، وتعزيز الامتثال للأدوية. (39) (الجدول 11-3)
- قد تتأثر، نسبياً، خوارزميات مجموع العلامات بالموجات فوق الصوتية بالانطباع الشخصي لمن يجري الفحص بالموجات فوق الصوتية، لكن يُمكن تحسين موثوقيتها في حال أجرى التقييم مؤمّن رعاية الهيموفيليا المدرب على تصوير الجهاز العضلي والعظمي بالموجات فوق الصوتية. (35)
- تُشير أدلة ناشئة إلى أن التصوير بالأشعة فوق الصوتية للجهاز العضلي والعظمي قد يكون مفيداً في التقييم السريري وإدارة اعتلال المفاصل الهيموفيلي المؤلم، بما أنه يُميّز بين حالات نزف المفاصل والتهاب المفاصل وبين حالات نزف العضلات ومتلازمات ألم موضعية أخرى (40,41) لكن، في أي حال، إذا شكّ مريض أو طبيب سريري بوجود نزف حاد في مفصل أو عضل أو في حال واجه صعوبة في تقييم إذا ما كان النزف يتقدّم، يوصى باعتماد علاج إرقائي فوراً قبل المباشرة بالتحقيق التثبتي أو خلال انتظار هذه النتائج.

11.3 | بنى الجسم ووظيفته

- تعني بنى الجسم البنى التشريحية وأجزاء الجسم، مثل الأعضاء، والأطراف، ومكوّناتها. (22,24)
- تُشير وظيفة الجسم إلى الوظائف الفيزيولوجية لهذه النظم، مثل نطاق الحركة، والقوة، واستقرار المفصل.
- وفي حال الهيموفيليا، يُشير ذلك، على سبيل المثال، إلى حالة مجموعة مُحدّدة من المفاصل والعضلات، التي يتمّ تقييمها بشكل سريري وبشكل إشعاعي.

التدابير الموصى بها لبنى الجسم ووظيفته في الهيموفيليا

- يُعتبر مجموع علامات صحة المفاصل في الهيموفيليا من أدوات الفحص البدني لدى الأطفال والبالغين الأكثر دراسةً (21,27,28) (راجع الرسم 11-2).
- يُعتبر مؤشر بيتيرسون (Pettersson) الإشعاعي (29) أداة قياس التصوير الطبي التشخيصي الأكثر استخداماً لبنى المفصل. ولكنه غير حساس للتغيرات المبكرة؛ وبالتالي؛ تمّ إعداد أدوات أخرى أكثر حساسية من أجل تقييم اعتلال المفاصل. (راجع الجدول 11-1).
- يُعتبر التصوير بالرنين المغناطيسي على الأرجح هو الأداة الأكثر حساسية لتغيرات بنى المفصل. ثمة عدد من أدوات القياس الكمية

Subject ID #: _____

Name of Physiotherapist: _____

Assessment #: _____

Date: _____

Time: _____

yyyy / mm / dd

Hemophilia Joint Health Score 2.1 - Summary Score Sheet

	Left Elbow	Right Elbow	Left Knee	Right Knee	Left Ankle	Right Ankle
Swelling	<input type="checkbox"/> NE					
Duration (swelling)	<input type="checkbox"/> NE					
Muscle Atrophy	<input type="checkbox"/> NE					
Crepitus on motion	<input type="checkbox"/> NE					
Flexion Loss	<input type="checkbox"/> NE					
Extension Loss	<input type="checkbox"/> NE					
Joint Pain	<input type="checkbox"/> NE					
Strength	<input type="checkbox"/> NE					
Joint Total						

Sum of Joint Totals

NE = Non-Evaluable

Global Gait Score

(NE included in Gait items)

HJHS Total Score

Swelling

- 0 = No swelling
- 1 = Mild
- 2 = Moderate
- 3 = Severe

Crepitus on Motion

- 0 = None
- 1 = Mild
- 2 = Severe

Strength (Using The Daniels & Worthingham's scale)

- Within available ROM
- 0 = Holds test position against gravity with maximum resistance (gr.5)
- 1 = Holds test position against gravity with moderate resistance (but breaks with maximal resistance) (gr.4)
- 2 = Holds test position with minimal resistance (gr. 3+), or holds test position against gravity (gr.3)
- 3 = Able to partially complete ROM against gravity (gr.3-/2+), or able to move through ROM gravity eliminated (gr.2), or through partial ROM gravity eliminated (gr.2-)
- 4 = Trace (gr.1) or no muscle contraction (gr.0)
- NE = Non-evaluable

Duration

- 0 = No swelling or < 6 months
- 1 = ≥ 6 months

Flexion Loss

- | | |
|-----------------------|--------------------------|
| Contralateral: | Normative Tables: |
| 0 = < 5° | 0= within range |
| 1 = 5° - 10° | 1 = 1° - 4° |
| 2 = 11° - 20° | 2 = 5° - 10° |
| 3 = > 20° | 3 = > 10° |

Muscle Atrophy

- 0 = None
- 1 = Mild
- 2 = Severe

Extension loss (from hyperextension)

- | | |
|-----------------------|--------------------------|
| Contralateral: | Normative tables: |
| 0 = < 5° | 0= within range |
| 1 = 5° - 10° | 1 = 1° - 4° |
| 2 = 11° - 20° | 2 = 5° - 10° |
| 3 = > 20° | 3 = > 10° |

Global Gait (walking, stairs, running, hopping on 1 leg)

- 0 = All skills are within normal limits
- 1 = One skill is not within normal limits
- 2 = Two skills are not within normal limits
- 3 = Three skills are not within normal limits
- 4 = No skills are within normal limits
- NE = Non-evaluable

Joint Pain

- 0 = No pain through active range of motion
- 1 = No pain through active range; only pain on gentle overpressure or palpation
- 2 = Pain through active range

NOTE: There is an accompanying instruction manual and worksheets that are required when administering the HJHS

General Comments:

Hemophilia Joint Health Score 2.1 , © The Hospital for Sick Children, Centre Hospitalier Universitaire Sainte Justine, the Regents of the University of Colorado, Karolinska Hospital, University Medical Center Utrecht, 2009. Used under license by The Hospital for Sick Children

الجدول 11-1 مؤشر بيتيرسون الإشعاعي (29)

العلامات (مجموع العلامات)	النتيجة	التغيير الإشعاعي
0	غائب	ترقق العظام
1	موجود	
0	غائب	توسيع المشاشة
1	موجود	
0	غائب	عدم انتظام السطح تحت الغضروف
1	خفيف	
2	كثير	
0	غائب	تضييق مساحة المفصل
1	أقل من 50%	
2	أكثر من 50%	
0	غائب	تكوين كيس على سطح الغضروف
1	كيس واحد	
2	أكثر من كيس واحد	
0	غائب	حالات التآكل عند هامش المفصل
1	موجود	
0	غائب	عدم الاتساق بين مساحات المفصل
1	خفيف	
2	شديد	
0	غائب	التشوه (الزاوية و/أو كسر العظام المفصليّة)
1	خفيف	
2	شديد	

(أ) مجموع علامات المفصل المحتمل: 0 - 13 نقطة لكل مفصل (مجموع علامات محتمل،
78 = 13 × 6)

11.4 | الأنشطة والمشاركة

- يُشير «النشاط» إلى تنفيذ مهمة أو عمل من قبل فرد ما. (4) في سياق الهيموفيليا، يُشير «النشاط» عادةً إلى أنشطة الحياة اليومية الأساسية (مثلًا، المشي، وصعود الأدراج، وتنظيف الأسنان، واستخدام المراض).
- تُشير المشاركة إلى الانخراط في الحالات الحياتية في سياق التفاعلات الاجتماعية.
- غالبًا ما يكون من الصعب تصنيف البنود أو أدوات تقييم النتائج بشكل منفصل على أنها تنتمي إلى أحد هذين المجالين ليس إلا؛ وبالتالي، غالبًا ما يُمزج المجالين في تقييم النتائج.
- في الهيموفيليا، يتم تحديد قياسات الأنشطة على أنها ذاتية التبليغ أو قائمة على الأداء (مثلًا مراقبة). (22)

الأدوات الموصى بها لقياس الأنشطة والمشاركة

- تُعتبر قائمة أنشطة الهيموفيليا (15،44) أداة قياس خاصة بالمرض. إنها أداة القياس الأفضل دراسةً للأنشطة الذاتية الإبلاغ للبالغين (45) وتمت ترجمتها إلى لغات عديدة. أثبتت مجاميع العلامات الفرعية الثلاثة (الطرف الأعلى، والطرف الأدنى الأساسي، والطرف الأدنى المعقد) نجاعتها في الولايات المتحدة الأمريكية والمملكة المتحدة. (15،16،46) (راجع الجدول 11-4).
- قائمة أنشطة الهيموفيليا للأطفال (47) منبسة من قائمة أنشطة الهيموفيليا. إنها أداة قياس ذاتية الإبلاغ للأطفال المصابين بالهيموفيليا. (45) (راجع الجدول 11-5).
- أعد قائمة أنشطة الهيموفيليا وقائمة أنشطة الهيموفيليا للأطفال معالجو هيموفيليا في هولندا؛ وبالتالي، قد لا تنطبقان بشكل جيد عند استخدامهما في بيئة ثقافية أخرى. (48،49)
- يُعتبر مجموع علامات القياس المستقل عن الوظيفة في الهيموفيليا (FISH) (48،50)، كقياس للأداء بالملاحظة في مرضي الهيموفيليا، الأفضل دراسةً، (45) مع تقارير عدّة عن استخدامها في بلدان مختلفة ولفئات عمرية مختلفة. (راجع الجدول 11 - 6)
- تشتمل استمارة النتائج، والأعباء، والتجارب المُبلّغ عنها من قبل المريض (PROBE) علي وحدات قياسية لتقييم الأنشطة والمشاركة، مثل المدرسة/التعليم، والعمالة، والحياة الأسرية، والأثر على أنشطة الحياة اليومية. (6،7) (راجع 11.8 النتائج الصادرة عن المريض، أدناه)
- يُعتبر قياس الأداء الوظيفي الكندي (COPM) (51) واستمارة تورونتو ماك ماستير لعجز المريض (MACTAR) (52) أداتين عامتين تم استخدامهما من أجل التقييم اليومي لمفهوم التغييرات لدى الفرد في مجالات الأنشطة والمشاركة. يُمكن استخدامهما لتقييم مدى إنجاز الأهداف المحددة.

11.5 | العوامل البيئية والشخصية

العوامل البيئية

- بينما تُعتبر العوامل البيئية جزءًا من نموذج التصنيف الدولي، نادرًا ما تُعتبر «نتائج» في حدّ ذاتها، إنما قد تشكل التدخل الأساسي في عملية إعادة التأهيل. (4)
- تشمل العوامل البيئية التي تؤثر على النتائج العوامل التي تسهل العلاج وتلك التي تعيقها. قد يشمل ذلك الوصول إلى مركز لرعاية شاملة للهيموفيليا، وتوفير تركيبات عامل التخثر، والفهم الطبي، وتغطية التأمين الطبي، (53)، ومسافة السفر إلى مركز معالجة الهيموفيليا. (54)
- بالنسبة لمرضى الهيموفيليا، قد يُعتبر دعم الأسرة، وإذا اقتضى الأمر، التقييم والدعم النفسي والاجتماعي الإضافي الذي يقدمه فريق رعاية الهيموفيليا، من العوامل المسهّلة المهمة أيضًا.

العوامل الشخصية

- قد تؤثر مواطن الخلل ومواطن القوة لدى الفرد بشكل ملحوظ على نتائج العلاج.

الجدول 11-2: سلم التصوير بالرنين المغناطيسي لمجموعة الدراسة الدولية حول العلاج الوقائي (ISPG MRI) من أجل تقييم الاعتلال المفصلي النزفي

تغييرات في الأنسجة الرخوة	الانصمام المفصلي/اعتلال المفاصل الدموي	خفيفة	(1) ___
		معتدلة	(2) ___
		كبيرة	(3) ___
<hr/>			
	تضخم الغشاء الزليلي	خفيفة	(1) ___
		معتدلة	(2) ___
		كبيرة	(3) ___
<hr/>			
	الهيموسيدرين	خفيفة	(1) ___
		معتدلة	(2) ___
		كبيرة	(3) ___

مجموع العلامات الفرعي للأنسجة الرخوة	9 نقاط كحد أقصى	___
	تآكل السطوح الذي يُصيب القشرة دون الغضروف أو هوامش المفصل	تآكل أي سطح
		نصف مساحة المفصل أو أكثر عرضة للتآكل في عظمة واحدة على الأقل
		(1) ___
		(1) ___
<hr/>		
	الأكياس دون الغضروف	كيس واحد دون الغضروف على الأقل
		الأكياس دون الغضروف في عظمين على الأقل، أو تغييرات كيسية تُصيب عظمة ثالثة أو أكثر من مساحة المفصل في عظمة واحدة على الأقل
		(1) ___
		(1) ___
<hr/>		
	تدهور الغضروف	أي فقدان في طول غضروف المفصل
		فقدان نصف مجموع حجم غضروف المفصل أو أكثر في عظمة واحدة على الأقل
		فقدان السماكة الكاملة لغضروف المفصل في منطقة ما على الأقل في عظمة واحدة على الأقل
		فقدان السماكة الكاملة لغضروف المفصل، بما في ذلك نصف مساحة المفصل على الأقل في عظمة واحدة على الأقل
		(1) ___
		(1) ___
<hr/>		
مجموع العلامات الفرعي للتغيرات في العظمية الغضروفية	8 نقاط كحد أقصى	___

الجدول 3-11 طريقة احتساب المؤشر بواسطة برنامج رصد الاعتلال المفصلي النزفي المبكر بواسطة الموجات فوق الصوتية (HEAD-US)

سلم العلامات		نشاط المرض (الغشاء الزليلي)
0		تضخم الغشاء الزليلي 0. غائب/خفيف جدا
1		1. خفيف/معتدل
2		2. شديد
أضرار المرض (سطح المفصل)		الغضروف
0		0. طبيعي
1		1. اختلالات في طبيعة الأنسجة في التصوير الطبي، فقدان سماكة الغضروف بصورة جزئية/فقدان كلي لسماكة الغضروف يصيب أقل من 25% من المساحة الكلية لسطح الغضروف تحت الاختبار (أ)
2		2. فقدان سماكة الغضروف بصورة جزئية/فقدان كلي لسماكة الغضروف يصيب أقل من 50% من المساحة الكلية لسطح الغضروف تحت الاختبار (أ)
3		3. فقدان سماكة الغضروف بصورة جزئية/فقدان كلي لسماكة الغضروف يصيب أكثر من 50% من المساحة الكلية لسطح الغضروف تحت الاختبار (أ)
4		4. التدمير الكامل للغضروف أو غياب إمكانية تصوير الغضروف المفصلي على مساحة سطح العظم تحت الاختبار (أ)
		العظمة
0		1. طبيعي
1		2. اختلالات خفيفة للعظمة تحت الغضروف مع/من دون نباتات عظمية أولية حول المفصل
2		3. العظمة دون الغضروف غير ثابتة مع/من دون تآكل ووجود نباتات عظمية حول المفصل

(أ) الكوع، الجانب الأمامي للغدة الصنوبرية العضدية القاصية؛ الركبة، البكرة الفخذية؛ الكاحل؛ الوجه الأمامي للقبعة الكاحلية .

الجدول 5-11 قائمة أنشطة الهيموفيليا للأطفال (PedHAL) الطبعة 11 (47)

عدد البنود	مجموع بنود قائمة أنشطة الهيموفيليا للأطفال بشكل عام
53	مجالات قائمة أنشطة الهيموفيليا للأطفال
10	التمدد/الجلوس/الركوع/الوقوف
11	وظائف الساقين
6	وظائف الذراعين
3	استخدام وسائل النقل
9	الرعاية الذاتية
3	المهام المنزلية
11	الرياضة والأنشطة الترفيهية

ملاحظة: متوفر على:

<http://elearning.wfh.org/resource/haemophilia-activities-list-pediatric-pedhal/>

الجدول 4-11: قائمة أنشطة الهيموفيليا 2005 (15)

عدد البنود	مجموع بنود قائمة أنشطة الهيموفيليا بشكل عام
42	مجالات قائمة أنشطة الهيموفيليا
8	التمدد/الجلوس/الركوع/الوقوف
9	وظائف الساقين
4	وظائف الذراعين
3	استخدام وسائل النقل
5	الرعاية الذاتية
6	المهام المنزلية
7	الرياضة والأنشطة الترفيهية

مكونات قائمة أنشطة الهيموفيليا

9	الطرف الأعلى (HAL _{upper})
6	الطرف الأدنى الأساسي (HAL _{lowbas})
9	الطرف الأدنى المعقد (HAL _{lowcom})

ملاحظة: متوفر بلغات عدة على:

<http://elearning.wfh.org/resource/hemophilia-activities-list-hal/>

الجدول 11-6: مؤشر الاستقلال الوظيفي في الهيموفيليا (FISH)(48)

قائمة الأنشطة موضع الاختبار		
الرعاية الذاتية	التحويلات	وسيلة النقل
الأكل	نقل الكرسي	المشي
الحلاقة	القرفصاء	صعود على الأدراج
الاستحمام		الركض
اللبسارتداء الملابس		

الملاحظات: تتراوح مجاميع العلامات من 1 إلى 4 لكل نشاط، بحسب درجة الاستقلالية: 1، غير قادر على الأداء؛ 2، يحتاج إلى مساعد/مساعدة؛ 3، قادر على إجراء نشاط من دون مساعد، لكن ليس كفرد في صحة جيدة؛ 4، قادر على أداء نشاط مثل أي فرد آخر في صحة جيدة. متوفر على: <http://elearning.wfh.org/resource/functional-independence-score-in-hemophilia-fish/>

الجدول 11-7: استمارة جودة الحياة الخماسية الأبعاد (EQ-5D)(68)

توصيف استمارة جودة الحياة الخماسية الأبعاد النظام (أ)	المقياس التمثيلي البصري (Visual analogue scale) EQ-VAS
الحركة الرعاية الذاتية الأنشطة الاعتيادية الألم/الانزعاج القلق/الاكتئاب	يسجل التقييم الذاتي للصحة بواسطة المريض على سلم شبيه بصري عامودي، يتراوح من 0 (أسوأ وضع صحي يُمكن تصوّره) إلى 100 (أفضل وضع صحي يُمكن تصوّره)

(أ) متوفرة نسخة للشباب وأيضاً نسخ أخرى من ثلاثة بنود، وخمسة بنود

- تقيّم استمارة النتائج والأعباء والتجارب المبلغ عنها من قبل المريض (PROBE) جودة الحياة، بالإضافة إلى عبء المرض على عاتق مريض الهيموفيليا. (65-6,63)
- بالنسبة إلى الأطفال المصابين بالهيموفيليا، تم استخدام الأداة الكندية لتقييم نتائج الهيموفيليا على الحياة لدى الأطفال (CHO-KLAT) بشكل مكثف. (4,66)
- بالنسبة إلى البالغين المصابين بالهيموفيليا، تم استخدام مؤشر وفرة الصحة للهيموفيليا (67) واستمارة جودة الحياة الخاصة بالهيموفيليا للبالغين (HAEMO-QoL-A) بشكل شائع. (4,5)

التوصية 11.7.1:

- يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بتقييم وتوثيق الصحة العامة وصحة الجهاز العضلي والعظمي لكل مريض مرة واحدة سنوياً على الأقل. يجب أن يشمل ذلك تقييم بنى الجسم ووظيفته، ومستويات الأنشطة، والمشاركة وجودة الحياة المرتبطة بالصحة، وفق التصنيف الدولي لأداء الوظائف والعجز والصحة لمنظمة الصحة العالمية، قدر المستطاع، في السياق السريري الصحيح.

- يُمكن استخدام تقييم العوامل، على غرار موضع تركيز المراقبة، والمواصفات النفسية، على غرار الغضب، والاكتئاب، والتفاؤل، من أجل توجيه الأبحاث والرعاية الفردية وإغنائها. (55)
- يُعتبر امتثال المريض/الأُسرة للعلاج (56,57) عنصراً مهماً آخر قابلاً للقياس، يؤثر على نتائج العلاج.

11.6 | العوامل الاقتصادية

- يُمكن تحديد قيمة تكاليف الرعاية الطبية والمنافع ذات الصلة واستخدامها في الأبحاث، وتطوير البرامج، والمناصرة.

التكاليف المباشرة

- تشمل التكاليف المباشرة كلفة العلاجات الطبية، والخدمات الصحية، والإمدادات الجراحية والطبية.
- تشكّل تركيزات عامل التخثر للمرضى المصابين بالهيموفيليا الشديدة عادةً أكثر من 90% من التكاليف المرتبطة بالعلاج. (58)

التكاليف غير المباشرة

- تنشأ التكاليف غير المباشرة عن فقدان إنتاجية العمل للمرضى البالغين وأهل المرضى الأطفال بسبب الوقت الذي يقضونه في مركز رعاية الهيموفيليا مع طفلهم.
- أحياناً، تكون التكاليف التي تنشأ عن المرض أو عن طلب الرعاية الطبية شبيهة، إنمّا غالباً ما تختلف من بلد إلى آخر. (59)

11.7 | جودة الحياة المرتبطة بالصحة

- تُعتبر جودة الحياة المرتبطة بالصحة مرادفاً للتقييم الشخصي لوضع المريض الصحي (مبلغ عنه ذاتياً من قبل المريض أو الأسرة). (25)
- تُعتبر أدوات قياس جودة الحياة المرتبطة بالصحة عادةً استمارات تهدف إلى تقييم صحة المريض بشكل عام.
- نظراً إلى طبيعتها العامة، غالباً ما تكون أدوات قياس جودة الحياة المرتبطة بالصحة أكثر سطحية في نطاقها، مقارنةً مع أدوات القياس الفردية للمجالات المختلفة المدرجة أعلاه؛ وبالتالي، تُطبّق على أفضل وجه مع تقييمات مُحدّدة لمجالات نموذج التصنيف الدولي (ICF)، لا بشكل منفرد. (60)
- يجب التحقق من ملائمة صياغتها للغة المستخدمة والنطاق الاجتماعي والثقافي المستخدمة فيهما، وهذا يُشكّل تحدياً إضافياً لاستخدامها.

الأدوات الأكثر استخداماً لقياس جودة الحياة المرتبطة بالصحة

- استمارة جودة الحياة الخماسية الأبعاد (EQ-5D)(2,3) وأداة مسح الصحة القصير من 36 بنوداً (SF-36)(61,62) أداتان عامتان شائعتان الاستخدام من أجل تقييم جودة الحياة في حال الهيموفيليا. (راجع الجدول 11 - 7 و 11 - 8).

الجدول 11-8 أداة مسح الصحة القصير المؤلف من 36 بندًا (SF-36)

عدد البنود	
36	المجموع الكلي لأداة مسح الصحة القصير المؤلف من 36 بند
مجالات أداة مسح الصحة القصير المؤلف	
10	الوظيفة الجسدية
4	حدود الدور بسبب مشاكل صحة جسدية
3	حدود الدور بسبب مشاكل شخصية أو عاطفية
4	الطاقة/التعب
5	الرفاه العاطفي
2	الأداء الوظيفي الاجتماعي
2	الألم
5	الصحة العامة

11.9 مجموعة أساسية من التدابير لاستخدامها في العيادة أو في سياق بحث

- في الرعاية الصحية، يتحول التركيز بشكل متنامٍ من التركيز على حجم الخدمات المؤتمنة إلى التركيز على القيمة المولدة للمرضى. في هذا السياق، تُحدّد القيمة على أنها نتائج تمّ تحقيقها نسبة إلى التكاليف (75).
- صحيح أن خيارات تقييم نتائج عديدة تمّ تحديدها في هذا الفصل، لكن، عملياً، قد يختار الأطباء السريريون ومراكز معالجة الهيموفيليا الأدوات الأكثر ملاءمة لمرضاهم. يُمكن تصنيف أدوات تقييم النتائج على أنها إلزامية، وموصى بها، واختيارية (1).
- من أجل الحصول على الرعاية الصحية على أساس القيمة، يجب تشجيع تدابير قياس النتائج الموحدة.
- يعني ذلك الالتزام بقياس حد ادني كاف من مجموع النتائج لكل حالة طبية محددة، بواسطة طرق مُحدّدة بشكل جيّد لجمعها ومن ثم تطبيقه لاحقاً على المستوى العام.
- يُعتبر السجل العالمي لاضطرابات النزف الصادر عن الاتحاد العالمي للهيموفيليا قاعدة بيانات لمراكز معالجة الهيموفيليا لجمع النتائج والبيانات القياسية والموحدة على المستوى العالمي، من أجل توجيه الممارسة السريرية ([http://www.wfh.org/en/our-work-research-data/world-\(bleeding-disorders-registry\)](http://www.wfh.org/en/our-work-research-data/world-(bleeding-disorders-registry).) (8.9)).
- يُعتبر تحديد مجموعة أساسية قياسية من أدوات قياس النتائج لحالات سريرية مُحدّدة في المواقع التي تتم فيها معالجة الهيموفيليا علي مستوى العالم أساسياً من أجل تحقيق التقدّم في الرعاية السريرية المقدمة لمرضى الهيموفيليا وإجراء دراسات إضافية حول خيارات العلاج (1). يُمكن الوصول إلى مجموعة من أدوات تقييم النتائج على صفحة الموقع الشبكي لمجموعة أدوات التقييم التابعة للاتحاد العالمي للهيموفيليا (elearning.wfh.org/resource/compendium-of-assessment-tools/) (10).

- الملاحظة: يجب استخدام التعريفات القياسية والأدوات المصادق عليها قدر المستطاع، بما في ذلك ما يلي:
 - بالنسبة إلى بني الجسم ووظيفته، تُجرى عمليات التقييم السريري للمفاصل بشكل شائع (في غالبية الحالات) بواسطة مجموع علامات صحة المفاصل في الهيموفيليا لدى الأطفال والمراهقين.
 - ضمن المجال نفسه، يتم تقييم التغييرات البنيوية المبكرة في المفاصل بأفضل طريقة من خلال التصوير بالموجات فوق الصوتية أو التصوير بالرنين المغناطيسي. يُمكن تقييم أحدث التغييرات العظمية الغضروفية على أساس صور شعاعية عادية.
 - يجب تقييم مستويات النشاط الوظيفي من خلال استخدام الخيار الأكثر ملاءمة المتوفّر للفرد المعني، بما في ذلك قائمة أنشطة الهيموفيليا، أو قائمة أنشطة الهيموفيليا للأطفال، أو مجموع علامات الاستقلالية الوظيفية في الهيموفيليا (Functional Independence Score in Hemophilia).
 - تُعتبر جودة المعيشة المرتبطة بالصحة جانباً مهماً لقياس النتائج التي يُمكن تقييمها سواءً من خلال أدوات عامة أو أدوات خاصة بالمرض وذلك فقط في الإطار المتفق مع المجالات الأخرى للتصنيف الدولي لأداء الوظائف والعجز والصحة لمنظمة الصحة العالمية. (الإجماع)

11.8 النتائج الصادرة عن المريض

- تُعطي النتائج الصادرة عن المريض تقريراً عن وضع المريض الصحي الصادر مباشرة من المريض، من دون تفسير لاستجابة المريض من قبل طبيب سريري أو من قبل أي طرف آخر. (70)
- يشمل ذلك قياس الأعراض الأحادية الأبعاد والمتعددة الأبعاد، وجودة الحياة المرتبطة بالصحة، والوضع الصحي، والامتثال للعلاج، والرضا عن العلاج، وتدابير قياس أخرى. (71)
- تشمل النتائج الصادرة عن المريض أدوات عامة، على غرار استمارة جودة الحياة الخماسية الأبعاد (EQ-5D-5L)، وجردة الألم الموجزة في طبيعتها الثانية (BPI)، واستمارة النشاط البدني الدولية (IPAQ)، واستمارة الصحة القصيرة من 36 بنداً في طبيعتها الثانية (SF-36v2)، ونظام معلومات قياس النتائج الصادرة عن المريض (PROMIS)، والأدوات الخاصة بالمرض، على غرار قائمة أنشطة الهيموفيليا (73)، وأدوات قياس جودة الحياة المرتبطة بالصحة- على غرار الأداة الكندية لتقييم نتائج الهيموفيليا على الحياة لدى الأطفال (CHO-KLAT) (66)، واستمارة جودة الحياة الخاصة بالهيموفيليا للبالغين HAEMO-QoL-A (5)، وعبء استمارات المرض، على غرار النتائج، والأعباء، والتجارب الصادرة عن المريض (PROBE) (6).
- بينما يُمكن للبيانات الناشئة عن أداة لنتائج صادرة عن مريض أن تُعطي أدلة على منفعة علاج من وجهة نظر المريض، يجب تكييف خيار الأداة بحسب تصميم الدراسة أو الحاجة السريرية إلى تقييم نتائج مُحدّدة، بدل مجرد الاعتماد على المواصفات القياسية النفسية للأداة (74).

21. Hilliard P, Funk S, Zourikian N, et al. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia*. 2006;12(5):518-525.
22. Poonnoose PM, Srivastava A. Outcome assessment in hemophilia. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, eds. *Textbook of Hemophilia*. 3rd ed. Hoboken, NJ: Blackwell Publishing Ltd; 2019:253-261.
23. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). World Health Organization website. <https://www.who.int/classifications/icf/en/>. Accessed November 5, 2019.
24. World Health Organization. Towards a Common Language for Functioning, Disability and Health: ICF. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002. <https://www.who.int/classifications/icf/icfbeginnersguide.pdf>. Accessed January 15, 2020.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Health-Related Quality of Life (HRQOL). Centers for Disease Control and Prevention website. <https://www.cdc.gov/hrqol/index.htm>. Accessed November 18, 2019.
26. Carcao M, Zunino L, Young NL, et al. Measuring the impact of changing from standard half-life (SHL) to extended half-life (EHL) FVIII prophylaxis on health-related quality of life (HRQoL) in boys with moderate/severe haemophilia A: lessons learned with the CHO-KLAT tool. *Haemophilia*. 2020;26(1):73-78.
27. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):223-230.
28. Gouw SC, Timmer MA, Srivastava A, et al. Measurement of joint health in persons with haemophilia: a systematic review of the measurement properties of haemophilia-specific instruments. *Haemophilia*. 2019;25(1):e1-e10.
29. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;149:153-159.
30. Doria AS. State-of-the-art imaging techniques for the evaluation of haemophilic arthropathy: present and future. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):107-114.
31. Chan MW, Leckie A, Xavier F, et al. A systematic review of MR imaging as a tool for evaluating haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia*. 2013;19(6):e324-e334.
32. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*. 2013;109(6):1170-1179.
33. Keshava SN, Gibikote SV, Mohanta A, et al. Ultrasound and magnetic resonance imaging of healthy paediatric ankles and knees: a baseline for comparison with haemophilic joints. *Haemophilia*. 2015;21(3):e210-e222.
34. Kandagaddala M, Sundaramoorthy M, Keshava SN, et al. A new and simplified comprehensive ultrasound protocol of haemophilic joints: the Universal Simplified Ultrasound (US-US) protocol. *Clin Radiol*. 2019;74(11):897 e899-897 e816.
35. Volland LM, Zhou JY, Barnes RFW, et al. Development and reliability of the joint tissue activity and damage examination for quantitation of structural abnormalities by musculoskeletal ultrasound in hemophilic joints. *J Ultrasound Med*. 2019;38(6):1569-1581.
36. Nguyen S, Lu X, Ma Y, Du J, Chang EY, von Drygalski A. Musculoskeletal ultrasound for intra-articular bleed detection: a highly sensitive imaging modality compared with conventional magnetic resonance imaging. *J Thromb Haemost*. 2018;16(3):490-499.
37. Foppen W, van der Schaaf IC, Beek FJA, Mali W, Fischer K. Diagnostic accuracy of point-of-care ultrasound for evaluation of early blood-induced joint changes: comparison with MRI. *Haemophilia*. 2018;24(6):971-979.
38. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Alvarez-Roman MT, Martin-Salces M, Martinoli C, Jimenez-Yuste V. The value of HEAD-US system in detecting subclinical abnormalities in joints of patients with hemophilia. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(3):253-261.
39. Di Minno A, Spadarella G, Nardone A, et al. Attempting to remedy sub-optimal medication adherence in haemophilia: the rationale for repeated ultrasound visualisations of the patient's joint status. *Blood Rev*. 2019;33:106-116.
1. Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. *Haemophilia*. 2017;23(1):11-24.
2. Wille N, Badia X, Bonsel G, et al. Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. *Qual Life Res*. 2010;19(6):875-886.
3. Ravens-Sieberer U, Wille N, Badia X, et al. Feasibility, reliability, and validity of the EQ-5D-Y: results from a multinational study. *Qual Life Res*. 2010;19(6):887-897.
4. Limperg PF, Terwee CB, Young NL, et al. Health-related quality of life questionnaires in individuals with haemophilia: a systematic review of their measurement properties. *Haemophilia*. 2017;23(4):497-510.
5. Rentz A, Flood E, Altisent C, et al. Cross-cultural development and psychometric evaluation of a patient-reported health-related quality of life questionnaire for adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(5):1023-1034.
6. Skinner MW, Chai-Adisaksopha C, Curtis R, et al. The Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) project: development and evaluation of a questionnaire assessing patient reported outcomes in people with haemophilia. *Pilot Feasibility Stud*. 2018;4:58.
7. Patient Outcomes Research Group. Patient Reported Outcomes Burdens and Experiences (PROBE) study. PROBE website. <https://probestudy.org/>. Accessed November 6, 2019.
8. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry. World Federation of Hemophilia website. <https://www.wfh.org/en/our-work-research-data/world-bleeding-disorders-registry>. Accessed January 15, 2020.
9. Coffin D, Herr C, O'Hara J, et al. World bleeding disorders registry: the pilot study. *Haemophilia*. 2018;24(3):e113-e116.
10. World Federation of Hemophilia. Compendium of Assessment Tools. World Federation of Hemophilia website. <https://elearning.wfh.org/resource/compendium-of-assessment-tools/>. Accessed January 16, 2020.
11. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
12. Witkop M, Lambing A, Divine G, Kachalsky E, Rushlow D, Dinnen J. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia*. 2012;18(3):e115-e119.
13. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Funk S, Murphy J. Joint evaluation instruments for children and adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2000;6(6):649-657.
14. Rambod M, Forsyth K, Sharif F, Khair K. Assessment and management of pain in children and adolescents with bleeding disorders: a cross-sectional study from three haemophilia centres. *Haemophilia*. 2016;22(1):65-71.
15. van Genderen FR, Westers P, Heijnen L, et al. Measuring patients' perceptions on their functional abilities: validation of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*. 2006;12(1):36-46.
16. Kempton CL, Recht M, Neff A, et al. Impact of pain and functional impairment in US adults with haemophilia: patient-reported outcomes and musculoskeletal evaluation in the pain, functional impairment and quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2018;24(2):261-270.
17. Witkop M, Neff A, Buckner TW, et al. Self-reported prevalence, description and management of pain in adults with haemophilia: methods, demographics and results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2017;23(4):556-565.
18. Witkop M, Lambing A, Kachalsky E, Divine G, Rushlow D, Dinnen J. Assessment of acute and persistent pain management in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17(4):612-619.
19. Remor E, Arranz P, Quintana M, et al. Psychometric field study of the new haemophilia quality of life questionnaire for adults: the 'Hemophilia-QoL'. *Haemophilia*. 2005;11(6):603-610.
20. Gilbert MS. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. *Semin Hematol*. 1993;30(3 Suppl 2):3-6.

- and Opportunities into Solutions (B-HERO-S) study. *Eur J Haematol*. 2017;98(Suppl 86):18-24.
60. vanden Berg HM, Feldman BM, Fischer K, Blanchette V, Poonnoose P, Srivastava A. Assessments of outcome in haemophilia—what is the added value of QoL tools? *Haemophilia*. 2015;21(4):430-435.
 61. Ware JE. The SF36 Health Survey. In: Spilker B, ed. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 1996:337-345.
 62. Brazier J, Usherwood T, Harper R, Thomas K. Deriving a preference-based single index from the UK SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(11):1115-1128.
 63. Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, et al. Exploring regional variations in the cross-cultural, international implementation of the Patient Reported Outcomes Burdens and Experience (PROBE) study. *Haemophilia*. 2019;25(3):365-372.
 64. Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, et al. Test-retest properties of the Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) questionnaire and its constituent domains. *Haemophilia*. 2019;25(1):75-83.
 65. Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, et al. Psychometric properties of the Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) questionnaire. *BMJ Open*. 2018;8(8):e021900.
 66. Young NL, Bradley CS, Blanchette V, et al. Development of a health-related quality of life measure for boys with haemophilia: the Canadian Haemophilia Outcomes-Kids Life Assessment Tool (CHO-KLAT). *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 1):34-43.
 67. Remor E. Development and psychometric testing of the Hemophilia Well-being Index. *Int J Behav Med*. 2013;20(4):609-617.
 68. EuroQol Research Foundation. EQ-5D. EQ-5D website. <https://euroqol.org/>. Accessed November 7, 2019.
 69. RAND Health Care. 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36). RAND Health Care website. https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/survey-instrument.html. Accessed November 7, 2019.
 70. U.S. Department of Health and Human Services, FDA, CDER, CBER, CDRH. Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. Silver Spring, MD, United States: U.S. Department of Health and Human Services, 2009. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>. Accessed March 9, 2020.
 71. European Medicines Agency. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: the use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. 2016. http://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf. Accessed May 20, 2020.
 72. HealthMeasures. PROMIS® (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System). HealthMeasures website. <https://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis>. Accessed April 22, 2020.
 73. Recht M, Konkle BA, Jackson S, Neufeld EJ, Rockwood K, Pipe S. Recognizing the need for personalization of haemophilia patient-reported outcomes in the prophylaxis era. *Haemophilia*. 2016;22(6):825-832.
 74. Beeton K, De Kleijn P, Hilliard P, et al. Recent developments in clinimetric instruments. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 3):102-107.
 75. Kempton CL, Wang M, Recht M, et al. Reliability of patient-reported outcome instruments in US adults with hemophilia: the Pain, Functional Impairment and Quality of life (P-FiQ) study. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1603-1612.
 76. Porter ME, Larsson S, Lee TH. Standardizing patient outcomes measurement. *N Engl J Med*. 2016;374(6):504-506.
 40. Ceponis A, Wong-Sefidan I, Glass CS, von Drygalski A. Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013;19(5):790-798.
 41. Kidder W, Nguyen S, Larios J, Bergstrom J, Ceponis A, von Drygalski A. Point-of-care musculoskeletal ultrasound is critical for the diagnosis of hemarthroses, inflammation and soft tissue abnormalities in adult patients with painful haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2015;21(4):530-537.
 42. International Prophylaxis Study Group. Hemophilia Joint Health Score (HJHS). World Federation of Hemophilia website. https://www1.wfh.org/docs/en/Publications/Assessment_Tools/HJHS_Summary_Score.pdf. Accessed January 15, 2020.
 43. Lundin B, Manco-Johnson ML, Ignas DM, et al. An MRI scale for assessment of haemophilic arthropathy from the International Prophylaxis Study Group. *Haemophilia*. 2012;18(6):962-970.
 44. van Genderen FR, van Meeteren NL, van der Bom JG, et al. Functional consequences of haemophilia in adults: the development of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*. 2004;10(5):565-571.
 45. Timmer MA, Gouw SC, Feldman BM, et al. Measuring activities and participation in persons with haemophilia: a systematic review of commonly used instruments. *Haemophilia*. 2018;24(2):e33-e49.
 46. McLaughlin P, Morris R, Chowdry P. Investigating the relationship between the HJHS and HAL in routine clinical practice: a retrospective review. *Haemophilia*. 2018;24(6):988-994.
 47. Groen WG, van der Net J, Helders PJ, Fischer K. Development and preliminary testing of a Paediatric Version of the Haemophilia Activities List (pedhal). *Haemophilia*. 2010;16(2):281-289.
 48. Poonnoose PM, Thomas R, Keshava SN, et al. Psychometric analysis of the Functional Independence Score in Haemophilia (FISH). *Haemophilia*. 2007;13(5):620-626.
 49. Wharfe G, Buchner-Daley L, Gibson T, et al. The Jamaican Haemophilia Registry: describing the burden of disease. *Haemophilia*. 2018;24(4):e179-e186.
 50. Poonnoose PM, Manigandan C, Thomas R, et al. Functional Independence Score in Haemophilia: a new performance-based instrument to measure disability. *Haemophilia*. 2005;11(6):598-602.
 51. Padankatti SM, Macaden AS, Cherian SM, et al. A patient-prioritized ability assessment in haemophilia: the Canadian Occupational Performance Measure. *Haemophilia*. 2011;17(4):605-611.
 52. Tugwell P, Bombardier C, Buchanan WW, Goldsmith CH, Grace E, Hanna B. The MACTAR Patient Preference Disability Questionnaire—an individualized functional priority approach for assessing improvement in physical disability in clinical trials in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1987;14(3):446-451.
 53. Zhou ZY, Wu J, Baker J, et al. Haemophilia utilization group study, Part Va (HUGS Va): design, methods and baseline data. *Haemophilia*. 2011;17(5):729-736.
 54. Eichler H, Schleicher C, Heine S, Graf N, von Mackensen S. Feasibility and results of a mobile haemophilia outpatient care pilot project. *Hamostaseologie*. 2018;38(3):129-140.
 55. Triemstra AH, Van der Ploeg HM, Smit C, Briet E, Ader HJ, Rosendaal FR. Well-being of haemophilia patients: a model for direct and indirect effects of medical parameters on the physical and psychosocial functioning. *Soc Sci Med*. 1998;47(5):581-593.
 56. Duncan N, Kronenberger W, Roberson C, Shapiro A. VERITAS-Pro: a new measure of adherence to prophylactic regimens in haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(2):247-255.
 57. Witkop ML, McLaughlin JM, Anderson TL, Munn JE, Lambing A, Tortella B. Predictors of non-adherence to prescribed prophylactic clotting-factor treatment regimens among adolescent and young adults with a bleeding disorder. *Haemophilia*. 2016;22(4):e245-e250.
 58. Globe DR, Curtis RG, Koerper MA. HUGS Steering Committee. Utilization of care in haemophilia: a resource-based method for cost analysis from the Haemophilia Utilization Group Study (HUGS). *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 1):63-70.
 59. Cutter S, Molter D, Dunn S, et al. Impact of mild to severe hemophilia on education and work by US men, women, and caregivers of children with hemophilia B: the Bridging Hemophilia B Experiences, Results

المعلومات الداعمة

يُمكن العثور على المعلومات الداعمة الإضافية على الشبكة الإلكترونية في قسم المعلومات الداعمة.

الفصل 12: المنهجية

ساندرا زيلمان لويس (1) - دونا كوفين (2) - لوسي ت. هنري (3) - صونيا أو هارا (4) - طوماس ج. شوفيلد (5) - مورا سوستاك (6) - ديبى هام (2) - ميلاني م. غولوب (7) - فيونا روبينسون (2) - مارك بروكر (8) - فينسينت دوميز (9) - غلان بيرس (2) - ألوك سريفاستافا (9)

- (1) الشركة الاستشارية EBQ Consulting LLC، نورث بروك، إيلينو، الولايات المتحدة الأميركية
- (2) الاتحاد العالمي للهِيموفيليا، مونتريال، كيبك، كندا
- (3) أوتاوا، أونتاريو، كندا
- (4) HCD Economics، تشيستير، المملكة المتحدة
- (5) EBQ Consulting LLC، سانتا مونيكا، كاليفورنيا، الولايات المتحدة الأميركية
- (6) EBQ Consulting LLC، فيلادلفيا، بنسلفانيا، الولايات المتحدة الأميركية
- (7) EBQ Consulting LLC، أولامبيا، واشنطن، الولايات المتحدة الأميركية
- (8) الاتحاد العالمي للهِيموفيليا سابقاً، مونتريال، كيبك، كندا
- (9) مركز اللامتياز حول الشراكة مع المرضى والرأي العام، جامعة مونتريال، مونتريال، كيبك، كندا
- (10) قسم أمراض الدم، كلية طب كريستيان، فيلور، الهند

الأدلة المتوقّرة (التي تمّ تحديدها من خلال طريقة منهجية من أجل الحدّ من الانحياز) والمشورة السريرية الخبيرة.

يصف هذا الفصل المنهجية المستخدمة من أجل إعداد الطبعة الثالثة للدليل التوجيهي لمعالجة الهموفيليا الصادر عن الاتحاد العالمي للهِيموفيليا.

12.2 | المنهجية

الاعتماد على طريقة البيانات المنهجية الموثوقة والمبنية على الاجماع (TCBS) يولد توصيات قائمة على أدلة تدعمها عملية بحث شامل ومنهجي للأدبيات العلمية ذات الصلة، هذه الأدبيات تمّ مسحها في المرة الأولى على أساس معايير استثناء/ ادراج مُحدّدة مُسبقاً، يليها استخراج بيانات من الأدلة المتوقّرة وذات الصلة. تُستخدَم تقنية «دالفي» بشكل شائع وهي عملية مقبولة بشكل جيد للحصول على معلومات مسترجعة والتوصّل إلى إجماع (8) هنالك فوارق متعددة بتقنية «دالفي» (9-12) لكن طريقة «دالفي» المعدلة والمعدّة لعمل التوصيات للأدلة التوجيهية تسمح بالأخذ في الاعتبار البناء على البراهين بالإضافة إلى رأي الخبراء مع تحجيم انحياز تداخل المجموعة المشاركة. اعتمد الاتحاد العالمي للهِيموفيليا طريقة البيانات المنهجية الموثوقة والمبنية على الاجماع (TCBS)، المستخدمة أصلاً من قبل جمعيات مهنية طبية عدّة (13،14) لان هذا النوع من الدليل التوجيهي يضمن شمولية وشفافية عملية إعداد الدليل التوجيهي الذي تنسق منه توصيات فريق الخبراء مبنية على الأدلة ومتفق عليها بالاجماع (7) كما هي الحال مع كل الأدلة التوجيهية المبنية على الأدلة، تشمل طريقة البيانات المنهجية الموثوقة والمبنية على الاجماع (TCBS) مراجعة صارمة للمحتوى والطرق من قبل

12.1 | الخلفية

أعدّ الاتحاد العالمي للهِيموفيليا الطبعة الأولى للدليل التوجيهي لمعالجة مرض الهموفيليا في العام 2005، (1) تمّ تحديث هذا الدليل في العام 2012 (2) وتمّ توزيع أكثر من مليون نسخة مطبوعة وإلكترونية عالمياً منذ ذلك الحين (بما في ذلك تنزيل نسخات من صحيفة الهموفيليا *Haemophilia* والمواقع الشبكية للاتحاد العالمي للهِيموفيليا، وتوزيع النسخات المطبوعة للاتحاد العالمي للهِيموفيليا، وترجمات الاتحاد العالمي للهِيموفيليا و الأعضاء من المنظمات الوطنية). بالنسبة إلى الطبعة الثالثة، قرّر الاتحاد العالمي للهِيموفيليا اعتماد طريقة مختلفة من أجل إعداد ودمج مقاربات بيانات موثوقة وموضع إجماع وقائمة على أدلة (3) وفق المعايير الدولية للدليل التوجيهي العملي والسريري (4،5)

بالنسبة إلى الأمراض النادرة، على غرار الهموفيليا (6)، ثمة حدود لإعداد دليل توجيهي قائم على الأدلة بسبب الفجوات في قاعدة الأدلة المرتبطة بأحجام العينات الصغيرة وندرة البيانات المنهجية القوية الناتجة عن التجارب العشوائية المضبوطة. كما يُساهم النطاق الواسع للممارسات والعلاجات المستخدمة عالمياً في الهموفيليا الي تباين الأبحاث في علوم الهموفيليا في الوقت الراهن. لا يُمكن إجراء تحاليل كمية للبيانات لأوجه عديدة للمعالجة (مثلاً التحاليل التلوية المباشرة أو التحاليل التلوية الشبكية) ضمن هذه الظروف.

عندما لا تكون الأدلة من القوة بما يكفي لدعم التحاليل الكمية لتوصيات قائمة على أدلة، من المهمّ تزويد الأطباء ومزودي الرعاية الصحية الآخرين، ومرضى الهموفيليا، والمناصرين بالمشورة ذات المصادقية (4،7) يؤدّي الاعتماد على طريقة البيانات المنهجية الموثوقة والمبنية على الاجماع (TCBS) الي توصيات غير متحيزة، صالحة علمياً، وموثوقة، من خلال عملية شفافة تشمل

طريقة سير عمل فريق الخبراء والمراقبة

وجّه قادة الفصول والمحتوى أفرقة الخبراء خلال إعداد الفصول وأمنوا الخبرة اللازمة للمحتوى. شملت مسؤوليات قادة الفصول، بمساعدة أخصائيي رعاية صحية آخرين، الاتي: إعداد مجموعة شاملة من المواضيع الفرعية المهمة لكل فصل، تقديم المشورة إلى أمناء المكتبات الطبية حول مصطلحات البحث ذات الصلة، صياغة توصيات أولية وإعداد المخطوطات بما في ذلك ذكر الأبحاث المهمة. كما شملت مسؤوليات قادة الفصول أيضًا الحرص على تحفيز وجهات نظر أعضاء الفرق من المرضى ومؤمني الرعاية والتطرق إليها. صحيح أن الغالبية الساحقة للتوصيات تتطرق إلى رعاية المرضى وإدارتهم، بدل العلاجات. إنما حرص قادة الفصول والمحتوى على عدم ذكر أي مُنتج أو علامة تجارية مُحددة، باستثناء فصل المتابعة الطبية والتشخيص المخبري، حيث قد يجهل المجتمع الأسماء الدولية ذات الملكية غير المسجلة للمنتجات العلاجية وبالتالي، أُدرجت أسماء العلامات التجارية للمنتجات كافة للحيلولة دون ارتكاب أخطاء طبية عن غير قصد. بالنسبة إلى الكواشف التشخيصية، تم إدراج العلامات التجارية المُحددة التي تتوفر بشأنها أدلة منشورة عن المصادقة على المقاييس ضمن كل فئة من الكواشف.

ساهم جميع الاعضاء في الفرق في تنظيم المواضيع وتوليد الأدلة والتوصّل إلى إجماع حول التوصيات وصياغة المخطوطات، والمراجعات. كما أُجريت الاجتماعات، والاتصالات، والتدريبات عبر طرق الاجتماعات الالكترونية، والرسائل الالكترونية، والمسوحات الالكترونية. ولاحقًا توفرت التسجيلات والشرائح والاعلانات للدورات التدريبية للأعضاء كافة. وسنحت الفرصة إلى أعضاء جميع الفرق لاستعراض كل الفصول قبل وضع اللمسات الأخيرة والحصول على المراجعات الخارجية.

إثناء عمليات التدريب تمّ التشديد على الوضع المتساوي لأعضاء الفرق كافةً (سواءً كانوا أخصائيي رعاية صحية أو مرضى/مؤمني رعاية)، وأهمية خبرات كل فرد، وضرورة تعاون كافة الاعضاء والعمل مع بعضهم البعض من أجل تحفيز جميع وجهات النظر والمصادقة عليها. وبإدارة فرقة العمل الخاصة لعمليّة إعداد الدليل التوجيهي، تمّ استخدام شريك من المرضى من أجل المساهمة وتيسير التدريب علي هذه الطريقة واطهار القيمة التي تضيفها لإعداد الدليل التوجيهي وامكانية تطبيقه والمساعدة في تنفيذ هذه الفلسفة. دعم الشريك المساعد من المرضى أعضاء الفرق من المرضى/مقدمي الرعاية طوال عمليّة إعداد الدليل التوجيهي من خلال اتصالات شهرية وتقديم المشورة والدعم غير المالي حسب الاقتضاء.

التمويل

كان الاتحاد العالمي للهيموفيليا مصدر التمويل الوحيد للدليل التوجيهي هذا.

12.3 | إنتاج الأدلة

تمّ تشكيل فريق مؤلف من أمناء مكتبات طبية، ومسؤولين عن مسوحات، وواضعي منهجيات، ومستخرجي بيانات يتمتعون بالخبرة والمؤهلات من أجل تحديث قاعدة الأدلة. أُجريت مراجعات منهجية منفصلة للأدبيات المنشورة بشأن 10 فصول من أصل 11 فصلاً. لم تبرز الحاجة إلى مراجعة الأدبيات لفصل واحد، مبادئ الرعاية، الذي يركّز على الطموحات والأهداف المثالية

الجهات المعنية الداخلية والخارجية من كافة الأنواع. وتعتمد هذه الطريقة على خمس ركائز مهمة:

- الثقة في المسح وتركيبه فريق الخبراء
- عمليات بحث عن أدلة منهجية وشاملة
- التوصل إلى إجماع رسمي
- شفافية كاملة في البيانات والطرق
- عمليّة مراجعة واستعراض صارمة

تركيبة فرق الخبراء: البنى والمراجعة

عين الاتحاد العالمي للهيموفيليا قائد محتوى عام (AS) ومساعد قائد محتوى (GP)، وهما يتمتعان بخبرة عالية في مجال الهيموفيليا، ومستشار منهجية (SZL) يتمتع بخبرة مكثفة في إعداد أدلة توجيهية وخبرة كافية في طريقة البيانات المنهجية الموثوقة والمبنية على الإجماع (TCBS). تمّ تشكيل فرقة عمل خاصة لعمليّة إعداد الدليل التوجيهي (GPTF) تابعة للاتحاد العالمي للهيموفيليا من أجل الإشراف على العمليّة بشكل موضوعي. تتألف فرقة العمل الخاصة لعمليّة إعداد الدليل التوجيهي من أعضاء لجنة التعليم التابعة للاتحاد العالمي للهيموفيليا، بما في ذلك المرضى وأخصائي أمراض دم غير معني بإعداد الأدلة التوجيهية.

أرسل قائد المحتوى ونائب الرئيس السابق للشؤون الطبية للاتحاد العالمي للهيموفيليا الدعوات الأولية إلى فريق الخبراء والممثلين من أجل احترام المعايير الواردة أدناه. كان أحد الأهداف التي حرصنا عليها، التي قلما تحقّقها منظمات الأبحاث والأدلة التوجيهية (15)، هو الحرص على تفادي أي تضارب مصالح عميق بين القادة في المواضيع ذات الصلة وتقليل نسبة اللجان التي توجد بين اعضائها نزاعات في ذات المواضيع.

تشمل هذه الطبعة الثالثة للدليل التوجيهي للاتحاد العالمي للهيموفيليا مراجعة مكثفة للفصول السبعة القائمة في طبعة العام 2012، بالإضافة إلى بعض الفصول الجديدة. كل فصل مُنط بفرقة خبراء مؤلف من 7-10 أعضاء، بما في ذلك قائد فصل، وخبراء رعاية صحية يتمتعون بالخبرة السريرية، ومرضى/راعيين مرضي، شكل المرضى ومقدمي الرعاية لهم 25% على الأقل من فريق خبراء كل فصل. كان مجموع الاعضاء في كل الفرق هو 50 عضو كل مجموعة منهم كُلفت بفصل من فصول الدليل التوجيهي الاحدي عشر، ويعمل بعض الأعضاء لصالح أكثر من فريق خبراء واحد. عوّل الاتحاد العالمي للهيموفيليا على متطوعيه الدوليين وعلى شبكة الجهات المعنية الواسعة من أجل استخدام الخبراء في اختصاصات مختلفة من الرعاية الصحية (أخصائي أمراض الدم، وأخصائيي جراحة العظم، وأخصائيين اخريين ذوي صلة بالجهاز العضلي والعظمي، ومعالجين طبيعيين وأخصائيي الصحة المهنية، وعلماء مخبريين، وممرضين، وأطباء أسنان، وأخصائيين اجتماعيين ونفسيين). كما شمل فريق الخبراء تمثيلاً واسعاً لمرضى الهيموفيليا، بمن في ذلك الذي يعانون مضاعفات ذات صلة، مثل المثبطات، والمضاعفات في الجهاز العظمي والعضلي، واعتلالات مختلفة، بالإضافة إلى أهالي الأطفال الذين يعيشون في هذه الظروف. تمّ استخدام أعضاء أفرقة الخبراء من خلفيات ديموغرافية، وجغرافية، واجتماعية، واقتصادية مختلفة حرصاً على الأهمية العالمية لهذه الأدلة التوجيهية.

فرداً. وتمّ التأكد لاحقاً على أن بعض الدراسات المشمولة رجعية في خلال عملية الاستخراج. وتمّ الاحتفاظ بها في جداول الأدلة وتمّ توسيمها على أنها رجعية في عامود تصميم الدراسة. أدرجت الدراسات المقطعية في قاعدة الأدلة في فصلي المراقبة والتشخيص المختبري، تمّ إدراج المرجعيات المنهجية للإحالة فقط.

اختيار الدراسة

لكل من استراتيجيات البحث الحادية عشرة، تم إعداد معايير المسح على أساس معايير مُحددة مسبقاً كما هي واردة في النداءات لتطوير البحث في الفصل وبالتعاون مع قادة الفصول. وتم الكشف عن المراجع المُحددة لرصد الأهلية الخاصة بالفصل من خلال استخدام برنامج إدارة المراجع Distiller SR*. كشف فريق مكون من 7 مراجعين مدرّبين عن العناوين والموجزات. قبل هذا أُجري الاختبار التجريبي لكل فصل، حيث قام جميع المراجعين بالكشف عن المراجع الخمسين نفسها، وبلي ذلك نقاشات وتعديلات لأشكال الكشف عند الاقتضاء لأهداف التوضيح. وتمّ استكمال ما تبقى من الكشف عن العنوان والموجز من خلال مراجعة واحدة للفصول كافة. لم تُجرّ عمليات كشف مزدوجة. بالنسبة إلى 8 فصول من أصل 11، أُجريت جولة ثانية من الكشف عن العنوان والموجز لهذه الدراسات التي يُحتمل أن تكون مؤهلة لسببَيْن. أولاً، عندما أصبح فريق الكشف أكثر اطلاعاً على الأدبيات المُحددة من قبل عمليات البحث ومن خلال نقاشات إضافية مع قادة الفصول والمحتوى، طُبقت معايير كشف إضافية على جولات المراجعة التالية. واتخذت قرارات كشف من دون اطلاع أعضاء الفرق على الأدبيات المُحددة من أجل تفادي انحياز النتائج. وثانياً، سمحت عملية الكشف الثانية عن العنوان والموجز للفريق بإزالة المراجع التي لا تمتّ بصلة بالموضوع بشكل فاعل، ممّا وقّر الوقت وأدّخر المال. المراجع التي لم تُحدّف في خلال الكشف عن العنوان والموجز تم رصد أهليتها عند الكشف الكامل.

للحصول على مزيد من التفاصيل بشأن تدفق المراجع في الرسوم البيانية لبنود الإبلاغ المفضلة للتحليل التلوي والمراجعات المنهجية (PRISMA)، يُرجى الاطلاع على المواد الإضافية الإلكترونية.

استخراج البيانات وإعداد جداول الأدلة

تمّ إعداد جداول أدلة لكل فصل. وتمّ تحديد النتائج ذات الصلة بمساعدة قادة الفصول.

أشرف مُعدّ منهجية رفيع المستوى (TS) على مراقبة جداول الأدلة وتنظيمها. واستخرج فريق مؤلف من 15 محلل بيانات ومعدّ منهجيات البيانات ذات الصلة من الدراسات المشمولة كلها. ولم تُجرّ عمليات الاستخراج المزدوجة. تمّت مشاركة جداول الأدلة ومقالات الأبحاث الأساسية لكل فصل مع فريق الفصل الكامل وتمّ استخدامها من قبل قادة الفصول وأخصائيي الرعاية الصحية من أجل إغناء التوصيات. جداول الأدلة متوفرة في المواد الإضافية الإلكترونية.

خطر الانحياز في الدراسات الفردية

لم تُجرّ دراسات كمية رسمية، ولم تُجرّ تقييمات صارمة للتقييم النوعي لكل دراسة علي حدة. تجدر الإشارة إلى أن الهموفيليا مُصنّفة (6) على أنه مرض نادراً ما يُولد محدودية وجود الدراسات البحثية الأولية؛ وبالتالي التقييم

على ضوء الفهم الحالي للهموفيليا والعلوم والتقنيات المتوفرة. كما تمّ تنظيم عمليات بحث إضافية تستهدف بشكل خاص الإجراءات الخاصة بالأسنان، والجراحات الطارئة والمُخطّط لها، ومجال التقييم الوراثي الاخذ في الازدياد، ممّا يُولد مجموع 11 عملية مراجعة. التفاصيل بشأن استراتيجيات البحث، بنود الإبلاغ المفضلة للتحليل التلوي والمراجعات المنهجية (PRISMA) والأدلة المستخرجة متوفرة في المواد الإضافية الإلكترونية.

معايير أهلية الدراسة

السكان/التدخلات/المقارنات/النتائج

بالنسبة إلى الفصول كلها، تمّ الاحتفاظ بالدراسات التي شملت مرضى مصابين بالهموفيليا A أو الهموفيليا B. وتمّ وضع معايير إضافية لمجموعة العينات لكل فصل. لم يكن من استثناءات على أساس الجنس أو العمر. ولم تكن أهلية الدراسات المشمولة مقيّدة بالتدخلات، أو المقارنات، أو النتائج لكل محتوى في المجالات المختلفة.

استراتيجيات البحث ومصادر المعلومات

أعد أمين مكتبة طبية استراتيجيات البحث كلها بالتعاون مع خبراء المحتوى المعنيين في كل فصل من الفصول ومع قائد المحتوى العام. شملت عمليات البحث الدراسات باللغة الانجليزية فقط وتلك التي اجريت علي البشر فقط. لم يتم إدخال أي استثناءات على أساس نوع الرعاية أو الجغرافيا. كانت عمليات البحث بإدارة PubMed، وقاعدة بيانات كوشران للمراجعات المنهجية (Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR))، وسجل كوشران المركزي للتجارب المضبوطة (Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL))، وEMBASE التي تُغطّي الفترة الممتدة من 1 كانون الثاني/يناير 2000 إلى تاريخ البحث بين أيار/مايو وتشرين الثاني/نوفمبر 2019. يُمكن العثور على استراتيجيات البحث الكاملة في المواد الإضافية الإلكترونية. لم يُجرّ أي زحف شبكي أو أي بحث في القوائم المرجعية للادبيات المنهجية التي تم تحديدها. أُجريت استثناء واحد لورقه استعراضية ممنهجة واحدة جديدة تناولت تقييم النتائج، حيث أُجري زحف شبكي بشأن القائمة المرجعية لورقة بارزة جديرة بالاحترام بشكل عام. تمّت دعوة قادة الفصول وأعضاء أفرقة الخبراء لاقترح أدبيات ذات صلة مباشرة لم يتمّ تحديدها من خلال عملية البحث الرسمية لاستعراضها بهدف دمجها.

تصاميم الدراسة والسياق

نظراً إلى حجم الأدبيات المُحددة، تمّ تطبيق القيود الخاصة باللاحقة على الدراسات المشمولة (مثلاً بحسب عام النشر وتصميم الدراسة) من دون معرفة الأدبيات المُحددة. اقتصرت غالبية الدراسات المختارة من أجل عمليات الاستخراج على تواريخ نشر بعد 1 كانون الثاني/يناير 2010 (ما قبل تاريخ البحث الأقصى للطبعة السابقة للدليل التوجيهي)، باستثناء الفصل الجديد حول تقييم النتائج، التي تمّ تمديد تاريخ الدمج بالنسبة إليه إلى 1 كانون الثاني/يناير 2005. كما تمّت الإشارة إلى ورقات إضافية ومرجعيات نوعية عند الاقتضاء لكن لم يتمّ استخراج بيانات منها. كانت تصاميم الدراسات المختارة تجارب مضبوطة عشوائية، وتجارب مضبوطة شبه عشوائية، ودراسات مقارنة تنبؤية، في بعض الحالات، أدرجت دراسات رجعية بناء على طلب قادة فصول

المنهجية الموثوقة والمبنية على الإجماع (TCBS)، وتذكيرات خطية بشأن عملية «دالفي» وقواعدها، والتعليمات الواردة على الصفحة الأولى من المسوحات.

أعدّ التوصيات الأولية أخصائيو رعاية صحية، كما طلب قادة الفصول. واعتمدت التوصيات على الأدلة الواردة في المقالات وجدول الأدلة، بالإضافة إلى التجربة والخبرة لأعضاء الفرق. كما تمّ تدريب أعضاء الفرق على صياغة توصيات. وأمن المستشار والمحروون المشورة وراجعوا التوصيات لتكون مُحَدّدة وقابلة للتفعيل.

قبل بدء عملية «دالفي» المعدلة، دعي فريق خبراء الفصل بالكامل، بما في ذلك مقدّمي الرعاية/المرضى، إلى اجتماع افتراضي لمناقشة الأدلة كمجموعة وتلقّي التعليمات بشأن عملية «دالفي». ولم يُسمح لهم بمناقشة مسودة التوصيات من أجل تفادي حدوث أي انحياز في التفاعل بين أفراد المجموعة أو حتى مجرد إدراك مثل هذا الانحياز. سُمح لأعضاء الفرق باقتراح مواضيع لتوصيات إضافية لم تظهر على القائمة. وعند اقتراح مواضيع جديدة، طُلب من أخصائيو الرعاية الصحية المعيّنين لهذا القسم من الفصل صياغة توصيات جديدة لسدّ الفجوات القائمة.

تمّ تشجيع أعضاء الفرق للاستجابة بالكامل إلى التوصيات كافة في كل جولة من المسوحات. وطُلب من أخصائيو الرعاية الصحية أن يعتمدوا على الأدلة وعلى تجاربهم لمعالجة مرضى الهيموفيليا من أجل إظهار مدى اتفاقهم أو عدم اتفاقهم. وكذلك طُلب من أعضاء الفرق من المرضى/مقدّمي الرعاية أن يصدروا أحكاماً شبيهة على أساس الأدلة وتجاربهم كمقدّمي الرعاية من الأسرة/المرضى في نظام الرعاية الصحية. استفاد هذا الدليل التوجيهي من تجارب أعضاء الفرق من مقدّمي الرعاية/المرضى. لكن، أعرب البعض عن بعض التردد عندما طُلب منهم التصويت على توصيات لم يكن لديهم أي خبرة أو تجربة بشأنها. وبالتالي، إذا كانت التوصية تنطرق إلى مجال ليس أعضاء الفرق من المرضى/مقدّمي الرعاية متألّفين معها، يُمكنهم الانسحاب من بيانات المقام من خلال الإدلاء بصوت حيادي وإضافة جملة «لا تجربة في هذا المجال» في حقل التعليقات. يُشير ذلك إلى أن صوتهم الحيادي يجب عدم إضافته إلى بيانات المقام عند احتساب الأصوات. في الفصول كافة، حققت 53 (15%) توصية من أصل 344 الإجماع مع مرعاة ان واحدا على الأقل من فريق المرضى/مقدّمي الرعاية يختار هذا الخيار وقد قام أعضاء الفرق من المرضى/مقدّمي الرعاية بهذه الخيارات بشكل اختياري وفردى على أساس كل توصية على حدة ولم يؤثر على تصويت الآخرين.

بالنسبة إلى التوصيات التي لم تكن موضع إجماع في الجولة الأولى أو الثانية، أعدّ قادة الفصول مراجعات على أساس التعليقات التي قدّمها المُجيبون. وقدّمت التوصيات المُراجعة لجولة التصويت المقبلة. مواضيع التوصيات التي لم تكن موضع إجماع في نهاية الجولة الثالثة قد امكن تدوينها في المخطوطات إلى جانب النداءات من أجل أبحاث إضافية في المجالات المعنية. بعد استكمال جولات «دالفي» كلها، تبقى (دون 4%) 13 توصية لم يتم الإجماع عليها وفي هذا السياق، يتم تشجيع وكالات تمويل الأبحاث من أجل إعطاء الأولوية لهذه المجالات من أجل سدّ فجوات المعرفة.

نتائج المسوحات مع درجة الإجماع بشأن كل توصية متوفرة عند الطلب (research@wfh.org).

النوعي الصارم كان سيولد مستوى أدلة متدنياً أو متدنياً جداً. باستثناء حدود تصميم الدراسة المفروضة على الكشف عن الأدبيات والبحث عنها، لم يكن من استثناءات إضافية على أساس النوعية المنهجية للدراسات البحثية.

بناء على التصميم المعد لاعداد الدليل، لم يتم تدرّج أي توصية لأن الغالبية الساحقة للأدلة مستخرجة من الممارسة في المجال لان البيانات المتوفرة والأبحاث السريرية في حال الأمراض النادرة غير كافية لدعم التحاليل التلوية. يعتمد التصنيف او التدرّج بالنسبة للدلة على مكوّنين، نوعية الأدلة والتوازن بين المنافع والسيئات و/أو المخاطر. يُعتبّر المكوّن الأول تقييماً لنوعية الأدلة التي تدعم التوصيات الخاصة بكل نتيجة. عندما يتمّ تقسيم الأدلة المتدنية المستوى بحسب النتائج، تبقى البيانات المتبقية غير كافية لدعم التحاليل الكمية وعليه يُمكن أن يكون السعي إلى تصنيف وتدرّج هذه التوصيات مفضلاً للفئة المستهدفة من مؤمني الرعاية الصحية (16) و المكون الثاني (التوازن بين المنافع والسيئات) لا يكون جلياً في غياب تقييمات النوعية وعليه فلم نحدّد مستوى قوّة التوصيات. وبالتالي، حرصاً على الشفافية، لم يتم تصنيف او تدرّج توصيات الدليل التوجيهي للاتحاد العالمي للهيموفيليا، إنّما تمّ تحديدها بكل وضوح على أنها موضع إجماع.

12.4 تحقيق الإجماع الرسمي من خلال تقنيات «دالفي» Delphi

العمليات والقواعد المُسبقة

إثر إعداد التوصيات من قبل أخصائيو رعاية صحية معيّنين، خضعت كل مجموعة من التوصيات لعملية التوصل إلى إجماع من خلال تقنية «دالفي» المعدلة.

حدّدت فرقة عمل عملية إعداد الدليل التوجيهي عدّة قرارات مُسبقة توجّه عملية «دالفي» المعدلة:

- السماح بثلاث جولات كحد أقصى لمسوحات «دالفي» كحد أقصى من أجل التوصل إلى إجماع.
- حدّدت نسبة الرد الدنيا لكل جولة مسوحات عند 75% من أعضاء الفرق المصوّتين والمؤهلين.
- كانت عتبة التوصل إلى إجماع 80% من المستجيبين، تشير إلى تأييد أو تأييد قوي.
- لم تخضع البيانات موضع إجماع في الجولتين الأولى أو الثانية لجولات لاحقة.
- لم يُسمح بتقارير أقلية.

لا تظهر مسودة التوصيات التي لم تكن موضع إجماع بعد ثلاث جولات على شكل توصيات في الدليل التوجيهي النهائي. لكن، قد يتم إدراج المواضيع المعنية بهذه التوصيات في نص الفصل المعني، وغالباً ما يتوافق ذات مع دعوة إلى إجراء أبحاث إضافية في هذه المجالات من أجل المساهمة في تسوية بعض الجدليات.

مسوحات «دالفي» Delphi

أجريت مسوحات «دالفي» المعدلة بواسطة برنامج SurveyMonkey، وتبقى الأجوبة عليها كلها من دون إسم باستثناء الإداري المستقل (MG) الذي أعدّ العملية وأدارها. حصل أعضاء الفرق على تدرّبين بشأن طريقة البيانات

التعليقات عند كل مرحلة مراجعة، وأدخلت التعديلات اللازمة إليه. لم يُسمح بتنقيح أو تعديل التوصيات أو الملاحظات. كما أُجري استعراض نظراً مستقلاً ونهائياً من خلال صحيفة «هيموفيليا» وتمّ التطرّق إلى التعليقات المكثفة في هذا الخصوص.

12.6 | حدود المنهجية

كما هي الحال بشكل شائع في إعداد الدليل التوجيهي، يجب تكييف منهجية الاعداد من أجل احتضان التحديات و الأدلة المتوقّرة، والمسائل التنظيمية، والقيود الأخرى.

وفي موازاة ذلك، مع الدليل التوجيهي هذا، كان لا بدّ من تسويات من أجل تأمين أفضل مشورة ممكنة في المجال السريري مع محدودية قاعدة الأدلة.

تمّ تنظيم أفرقة الخبراء بدعوة ومن دون مراجعة صريحة لتضارب المصالح (وإن كانت عمليات الإفصاح الحالية تُرافق هذا المنشور). تمّت دعوة أعضاء الفرق كافة للمشاركة في نطاق عمليات البحث للفصول، الذي شكّل وسيلة للتوصل إلى أسئلة مُحدّدة بشكل مُسبق حول صيغة العينة/التدخل/عوامل المقارنة/النتائج (PICO).

لاحقاً، أعد استراتيجيات البحث أمناءً مكاتباً طبيّة يتمتّعون بخبرة عالية على أساس نطاق المناقشات والمسودّات الأولى، وإن لم تكن قد رجعت بواسطة النظراء. بما أن الدليل التوجيهي الأخير نُشر في العام 2012، جرى تقييد عمليات البحث بالأعوام 2010 - 2019 للفصول موضع المراجعة من الطبعة السابقة. لكن، بما أن هذه الطبعة (2012) لم تشمل مراجعة منهجية رسمية، قد تبرز الحاجة إلى العودة إلى الوراثة بشكل أكبر بالنسبة إلى عمليات البحث المستقبلية.

تمّ استثناء الدراسات التي حُدّدت على أنّها رجعية من قبل الكاشفين، باستثناء الدراسات المُحدّدة أعلاه. بالنسبة إلى مرض نادروبلاخيص المواضيع الانطباعية لا بد من احتواء المرجعيات علي قاعدة أدلة أكثر مصداقية وشمولية. نظراً إلى عدد المراجع الكبير الناتج عن عمليات البحث لفصل العلاج الوقائي في الهيموفيليا، اقتضت المراجع على الدراسات ذات حجم عينة أدنى قدره 40. حجم العينة ليس بديل لضمان النوعية إنّما حل للحدّ من عدد الدراسات لاحترام الإطار الزمني لإعداد الدليل.

كان الكشف الفردي، بدل الكشف المزدوج مع التحكيم، وعمليات استخراج البيانات الفردية، بدل عمليات استخراج المزدوجة مع التحكيم، تسويات ضرورية.

لم تجري عمليات تقييم أساسية لنوعية الأدلة أو عمليات تقييم جدوى التحاليل الكمية بما أنّها مُستبعدة بشكل مُسبق بسبب الجهود السابقة لإجراء مراجعات منهجية حول هذا المرض النادر.

دعم بشكل كبير أعضاء الفرق المتطوعين (للحدّ من العبء عليهم) في عمليات البحث الأدبية، وعمليات الكشف، وعمليات استخراج البيانات وصياغة المخطوطات. وكما هو الحال في اعداد الأدلة التوجيهية المتعدّدة الفصول، تباين مستوى الاتساق في الصياغة عبر الفصول، لكنّ المحرّرين الطبيين سعوا إلى الحدّ من الازدواجية وضمان التوحيد، ممّا ساهم في التوصل إلى نموذج نهائي متسق في هذا الدليل التوجيهي المهمّ للمستخدمين كافة.

الانحرافات عن العملية

كان هناك بعض الانحرافات عن العملية المُحدّدة التي تستلزم مسوحات إضافية بعد الجولة الثالثة. تمّت إعادة طرح توصية في قسم النزف العضلي في فصل «معالجة أنواع مُحدّدة من النزف» على التصويت نظراً إلى وجود أدلة جديدة (وإن كانت متدنية المستوى) أثارت الشكوك بشأن الإطار الزمني المُحدّد في التوصية. بسبب مناقشة جماعية غير مُخطّط لها لهذه التوصية، تمّ نقل هذا القسم مع التوصيات الثلاث كلها إلى فصل «مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي»، المؤلف من أعضاء مختلفين، من أجل تفادي الانحياز في التفاعل بين أفراد المجموعة. تمّ إطلاع أعضاء أفرقة الخبراء في فصل «مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي» على مجموعة الأدلة الكاملة والورقات البحثية ذات الصلة والبيانات المستخرجة ومن ثم تم التصويت على التوصية المُحدّثة. في خلال عمليات المراجعة بهدف تحقيق الاتساق وسدّ الفجوات، احتاجت ثلاث توصيات أخرى (توصية من فصل «معالجة أنواع مُحدّدة من النزف» وتوصيتين من فصل «مُتبطّات عامل التخثر») إلى مراجعات إضافية أو إضافة ملاحظات وتوصية واحدة أخرى سقطت من غير قصد من المسوحات الأصلية لفصل «العلاج الوقائي في الهيموفيليا». كل هذه تمّ تصحيحها من خلال جولات مسح إضافية.

12.5 | وضع اللمسات الأخيرة على التوصيات وإعداد المخطوطات

عند اختتام الجولة الأخيرة لمسوحات «دالفي» المعدّلة، وضع قادة الفصول اللمسات الأخيرة على المخطوطات للفصول المناطة بهم. وتمّ إدراج التوصيات كلها التي كانت موضع إجماع في قسم المخطوط الملائم، بالحرف السميك ومرقمة بشكل صحيح. واعتُبرت الملاحظات كافة على أنّها أساسية بالنسبة إلى التوصيات بحدّ ذاتها وبالتالي وردت كجزء من التوصيات. يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بأنّه، عند تحميل التوصيات على البرامج الرقمية، أو إدراجها ضمن قوائم منفصلة، أو إلزتها من الدليل التوجيهي بالكامل، يجب الإبقاء على الملاحظات دائماً مع باقي التوصية على أنّها وحدة واحدة متكاملة.

للدليل التوجيهي نظام فهرسة خاص به للفصول، والأقسام، والتوصيات، والمواد الإضافية. يستخدم نظام الترقيم رقم الفصل على أنّه الرقم الأولي، يليه رقم القسم. ويتمّ ترقيم التوصيات وفق الفصل والقسم حيث ترد، ممّا يساعد القراء على تحديد موقع المعلومات الأساسية التي تشكّل الأساس للتوصيات بعد ذاتها. على سبيل المثال، التوصية الحاملة رقم 4.2.3 هي التوصية الثالثة من الفصل 4، القسم 2.

المراجعة ووضع اللمسات الأخيرة

خضع كل مخطوط فصل لمراجعة مكثفة. وتمّ استعراض المخطوطات النهائية من قبل قائد الفصل وأعضاء أفرقة الخبراء؛ وقائد المحتوى والقائد المشارك؛ وفرقة العمل الخاصة لعملية إعداد الدليل التوجيهي؛ والأعضاء الأساسيين في فريق الإدارة العليا للاتحاد العالمي للهيموفيليا؛ يليه فريق خارجي مؤلّف من أخصائيّ رعاية صحيّة يتمتّعون بالتجربة العالية والخبرة في رعاية مرضى الهيموفيليا، ومرضى هيموفيليا خبراء مطلّعين بشكل جيد من عبر العالم، ممّا يضمن وجهة نظر عالمية. أخيراً، تمّ تقديم الدليل التوجيهي بكامله إلى عدّة منظمات لاستعراضه ومراجعته للمصادقة عليه. واطلع قادة الفصول على

12.7 | الخط المستقبليّ للتحدّث

المراجع

1. Srivastava A, Giangrande P, Poon MC, Chua M, McCraw A, Wiedel J. *Guidelines for the Management of Hemophilia*. Montreal, QC, Canada: World Federation of Hemophilia; 2005.
2. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. *Guidelines for the Management of Hemophilia*. Montreal, QC, Canada: World Federation of Hemophilia; 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x>. Accessed January 8, 2020.
3. Lewis SZ, Diekemper R, Ornelas J, Casey KR. Methodologies for the development of CHEST guidelines and expert panel reports. *Chest*. 2014;146(1):182-192.
4. Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, Board on Health Care Services, Institute of Medicine of the National Academies. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: National Academy of Sciences; 2011. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/pdf/Bookshelf_NBK209539.pdf. Accessed January 8, 2020.
5. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, et al. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med*. 2012;156(7):525-531.
6. WHO Human Genetics Programme. Delivery of treatment for haemophilia: report of a Joint WHO/WFH/ISTH Meeting, London, United Kingdom, 11-13 February 2002. World Health Organization, London, United Kingdom: World Health Organization, 2002. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67792>. Accessed February 28, 2020.
7. Neumann I, Schunemann HJ. Guideline groups should make recommendations even if the evidence is considered insufficient. *CMAJ*. 2020;192(2):E23-E24.
8. Whitman NI. The Delphi technique as an alternative for committee meetings. *J Nurs Educ*. 1990;29(8):377-379.
9. Hsu CC, Sandford BA. The Delphi technique: making sense of consensus. *Pract Assess Res Eval*. 2007;12(10):1-8.
10. Kwong JS, Chen H, Sun X. Development of evidence-based recommendations: implications for preparing expert consensus statements. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(24):2998-3000.
11. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health*. 1984;74(9):979-983.
12. Djulbegovic B, Guyatt G. Evidence vs Consensus in Clinical Practice Guidelines. *JAMA*. 2019;322(8):725-726.
13. Miller R, Chrissian A. American Association for Bronchoscopy and Interventional Pulmonology. Personal communication. 2019.
14. Diekemper RL, Patel S, Mette SA, Ornelas J, Ouellette DR, Casey KR. Making the GRADE: CHEST updates its methodology. *Chest*. 2018;153(3):756-759.
15. Califf RM. A beginning to principles of ethical and regulatory oversight of patient-centered research. *Ann Intern Med*. 2018;169(8):579-580.
16. Detterbeck FC, Gould MK, Lewis SZ, Patel S. Extending the reach of evidence-based medicine: a proposed categorization of lower-level evidence. *Chest*. 2018;153(2):498-506.

المعلومات الداعمة

يُمكن العثور على المعلومات الداعمة الإضافية على الشبكة الإلكترونية في قسم المعلومات الداعمة.

مع هذه الطبعة الثالثة، أحرز الدليل التوجيهي لإدارة الهيموفيليا الصادر عن الاتحاد العالمي للهيموفيليا تقدماً ملحوظاً وهو يمثل للقواعد الحالية لإعداد الدليل التوجيهي بواسطة طريقة البيانات المنهجية الموثوقة والمبنية على الإجماع TCBS (3) مع إجراء أبحاث إضافية في مجال الهيموفيليا، وتوحيد الطرق، وتطور المعرفة، يجب أن تُصبح البيانات المنشورة أكثر تجانساً وأكثر قابلية لتحديد كميتها، مما يسمح بتحديث الدليل التوجيهي من قبل الاتحاد العالمي للهيموفيليا على أساس الأدلة في عدد كبير من المجالات المتعددة، مما من شأنه أن يزيد من الصرامة المنهجية ويسمح للعلم المتقدم أن يوجّه التوصيات المستقبلية، لا سيما في المجالات حيث الأبحاث تنمو، مثل طرق التشخيص، والعوامل الإرقائية، واستراتيجيات الاستبدال المنتظمة، وإدارة المثبطات، بغض النظر عن العلاجات الشافية. مجهودات اخرى سوف تتبع العمل المتقدم بواسطة مبادرات دولية عدّة من أجل تقديم توصيات و قواعد بيانات للمنصات والبرامج الرقمية حتى تزيد عملية التنفيذ، لا سيما عند نقطة الرعاية السريرية.

12.8 | الخلاصة

وإن كانت هذه الطبعة الثالثة للدليل التوجيهي الصادر عن الاتحاد العالمي للهيموفيليا لإدارة الهيموفيليا تستهدف أخصائيي الرعاية الصحية بشكل أولي، ستكون مفيدة أيضاً لمرضى الهيموفيليا والوكالات التي تقدّم رعاية الهيموفيليا ومناصريها عبر العالم. إنها توصيات موثوقة، وحقيقية، وقائمة على أدلة، وموجهة من خبراء اختصاصيين، والمرضى، ومقدمي الرعاية إليهم، وتمكنهم ليكونوا مشاركين مطلعين بشكل أفضل وناشطين في مشاطرة صنع القرارات التي توجّه خطط إدارة الهيموفيليا ومعالجتها.

لم يتلقّ الاتحاد العالمي للهيموفيليا، وأعضاء أفرقة الخبراء للدليل التوجيهي، والموظفون، والمستشارون أي تمويل خارجي للدليل التوجيهي هذا.

كيفية ذكر هذا المقال:

Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020; 26(Suppl 6):1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>

شكر وتقدير

مساهمات المؤلف

أعضاء الفريق

قام أوك سريفاستافا قائد المحتوى لمشروع الدليل التوجيهي العام. بمساهمات جوهرية في التصميم وتنظيم فريق الخبراء، واتخاذ القرارات المنهجية، وكان المؤلف الأساسي لفصل المقدمة ومبادئ الرعاية.

كان غلان ف. بيرس قائد المحتوى المشارك لمشروع الدليل التوجيهي العام، وعضو فريق لثلاثة فصول، وأجرى مراجعات مكثفة بشأن الفصول كافة في مراحل متعددة من العملية. كما ساهم في إصدار القرارات المنهجية. وساهم ه. ماريكي فان دن برغ، بصفته قائد المحتوى المشارك الأولي، في تصميم المشروع والفريق، بالإضافة إلى كونه عضو فريق في فصول ثلاثة.

كان قادة الفصول المؤلفين الأساسيين للفصول المناطة بهم وكانت غالبهم من أعضاء فرق لفصول أخرى. صوّت أعضاء الفرق كافة في جولات «دالفي».

مانويل كاركاو	مارغريت ف. راغني
ستيف كتشين	إيلينا سانتاغوستينو
أدولفو ليناس	ميغان ساذيرلاند
جونى مالانغو	ألوك سريفاستافا
ستيفين و. بايب	جيرزي وينديغا
براديب م. بونوز	

استعرض أعضاء فريق مؤمني الرعاية الصحية غير قادة الفصول بشكل أساسي حالات تكرار مختلفة للفصول المناطة بهم وتقدّموا بالتعليقات بشأنها، إنّما عمل البعض منهم أيضاً على الصياغة المكثفة لأقسام الفصول. صوّت أعضاء الفريق كافة في جولات دالفي وكانوا مدعويين لمراجعة الفصول كلها والتعليق بشأنها.

إيريك بارنتورب	كايت خاير
غرايغ بلايمي	باربراه أ. كونكلييه
كارلوس د. دي برازي	رولف ك. ر. ليونغ
بيت دي كلاين	ريشا موهان
سيلمارا أ. دي ليما مونتاڤاوا	مارغاريت ك. أوزيلو
جيرارد دولان	جيان لويجي باستا
أليسون دوغال	شريماتي شاتي
كارمن إسكوريولا إيتينغزهاوزين	أليسون ستريت
براين م. فالدمان	كلود تايبو تانيي
نيكولاس ج. غودار	بيار تولون
إيمانا غويدر	

شارك مرضى الهموفيليا وأهالي أعضاء أفرقة مرضى الهموفيليا كمراجعين لمخطوطات الفصول وكمصوّتين في جولات «دالفي» كلها ذات الصلة، وتمّت دعوتهم للمراجعة والتعليق على الفصول كافة.

عبد العزيز خالد الشريف	رادوسلو كازماريك
مانويل أ. بارسلاغ	أوغوستاس نيدزينسكاس
ليزا باغليه	إنريكي دايفيد بريزا هيرنانديز
فرانسيسكو دي باولا كاريتا	برادلي راينر
كيم تشو	ر. ساثيانايرانان
غايتان دوبور	أندرو سالفاجي
ماثيو جاكسون	إيكاوات سووانتاروج

آخرون

الأفراد التاليون مستشارون أو موظفون ولم يصوّتوا في أي جولة من جولات «دالفي»:

- ساهمت ساندرا زيلمان لويس في المسودة الأولى لفصل المنهجية وقدمت المشورة بشأن إعداد الدليل التوجيهي، وعملية مقارنة بيانات موثوقة وموضع إجماع (TCBS)، وطرقها. كما ساهمت في مراجعة الفصول وأمنت المشورة العامة بشأن خطوات الإعداد والنشر.
- أمنت دونا كوفين الإدارة العامة لإعداد الدليل التوجيهي وكانت مسؤولة عن أقسام محدّدة لفصل المنهجية.
- أشرفت لوسي ت. هنري على عمل المكتبة وساهمت في صياغة أقسام من فصل المنهجية.
- كانت صونيا أو هارا مراجعة أساسية، وقدمت المشورة بشأن استراتيجيات البحث، والكشف، والمراجعة، وساهمت في فصل المنهجية.
- كان طوماس ج. شوفيلد معدّ منهجية أساسياً لعمليات استخراج البيانات، وقدم المشورة بشأن عدة أنشطة في المكتبة، وساهم في فصل المنهجية.
- كانت مورا سوستاك أمينة المكتبة الأساسية، عملت على إعداد عمليات البحث كافة وتنظيمها. وساهمت في فصل المنهجية.
- وجهت ديبى هام، المحررة الطبية الأساسية والمؤلفة المشاركة لفصل مبادئ الرعاية، المراجعة، والتحرير، والتنظيم، وتنفيذ المراجع من قبل فريق التحرير للمخطوطات كافة وساهمت في فصل المنهجية.
- كانت ميلاني م. غولوب مديرة المشروع، تُراقب أوجه المشروع كافة وتنظّمه. كما كانت المسؤولة الإدارية المستقلة عن عملية «دالفي» وساعدت في مراجعة فصل المنهجية وفصول أخرى.
- كانت فيونا روينسون المديرية الأولى لهذه العملية، تنسّق فريق الخبراء، والعمليات، وإعداد الفصول، وتُساهم في اختيار الطرق وفصل المنهجية.

- ساعد مارك بروكر في ترقية الفريق وإدارته، بالإضافة إلى اختيار الطرق وإعداد الفصول.
- كان فينسينت دوميز رئيس فرقة العمل الخاصة لعملية إعداد الدليل التوجيهي، يُدير أنشطة الفرقة الخاصة كافة، وقراراتها، ومراجعة المحتوى.

فريق مشروع الدليل التوجيهي

يحتوي المؤلفون عمل موظفي الاتحاد العالمي للهيموفيليا وفريق الأخصائيين التابع له بإدارة دونا كوفين، مديرة الأبحاث والسياسات العامة في الاتحاد العالمي للهيموفيليا، على إعداد الدليل التوجيهي واستكماله.

مديرة المشروع

دونا كوفين

مستشارة المنهجية

ساندرا زيلمان لويس

مسؤولة عن المشروع

ميلاني م. غولوب

مسؤولة عن الأدبيات

لوسي ت. هنري

ميسر الشركاء من المرضى

ماتيو جاكسون

أمناء المكتبة الطبية

مورا سوستاك

هايدي تيبولو

ألكسندا فلوريك

مراجعو الأدبيات

صونيا أو هارا

ريبيكا بونغاي

شانتيل غاريتي

بيانكا لاليتو

دينيس ميندوزا

إليا توتونشيان

صوفي يون

معدّو المنهجية ومحلّو البيانات

طوماس ج. شوفيلد

أولوواسون أكينيدي

زولاياكا أبونتيه

سارانيا شانوردو

رودان الحشاش

مايكل فراند

براندن كير

شاراث كريشنا

جاين لام

دينيس ماندوزا

إيرين موراي

شينا باتيل

آيمي شيم

أمبريش سينغ

ترايسي سلانغر

صوفي يون

المحرّرون الطبيّون

ديبي هام

إيلين كلاشكا إسبيو

جورجيا مايكل

دايفيد بايج

فرقة العمل الخاصة لعملية إعداد الدليل التوجيهي

فينسينت دوميز، رئيس

كايت ماير

غلان ف. بيرس

ماجدي الكيايبي

طوماس سانبيه

ديون يورك

المراجعون

المراجعون التنفيذيون للاتحاد العالمي للهيموفيليا

آلان بومان

غلان ف. بيرس

ألوك سريفاستافا

آلان فايل

المراجعون الخارجيون

فيكتور س. بلانشيت

(مراجعة الوثيقة كلها)

يان أستيرمارك

ميغيل أ. أسكوبار

جيلي كينيت

مايكل ماكريس

بيار م. مانوتشي

إنغريد باينغير - فاشينغ

كاثلين بيرلينك

راجيف ك. بروثي

دوريس ف. كون

ليونار أ. فالانتينو

كريستوفر إ. والش

عمليات الإفصاح

- جوني مالانغو (JM) - حصل على منح للأبحاث من بايو مارين BioMarin، وباكسالتا Baxalta، وكاتاليسست بايو ساينس Catalyst Biosciences، وسي أس آل CSL، ونوفارتيس Novartis، ونوفو نورديسك Novo Nordisk، وبفايزر Pfizer، وروش Roche، وسانوفي Sanofi، وسبارك Spark، وروش Roche، ويونيكور uniQure، ومن المجلس الاستشاري لبايو مارين BioMarin، وباكسالتا Baxalta، وكاتاليسست بايو ساينس Catalyst Biosciences، وسي أس آل CSL، ونوفارتيس Novartis، ونوفو نورديسك Novo Nordisk، وبفايزر Pfizer، وروش Roche، وسانوفي Sanofi، وسبارك Spark، وروش Roche، ويونيكور uniQure، ومكتب المتحدثين للجمعية الدولية لتجلط وتخثر الدم، ونوفو نورديسك Novo Nordisk، وبفايزر Pfizer، وروش Roche، وسانوفي Sanofi، وتاكيدا Takeda، والاتحاد العالمي للهيموفيليا.
- جيرزي وينديغا - يُشير إلى تلقي دعم منح من أنيلام فارماسوتيكيزل باكسالتا Alnylam Pharmaceuticals Baxalta، ونوفو نورديسك Novo Nordisk، وأوكتافارما Octapharma، وريغيل فارماسوتيكيزل Rigel Pharmaceuticals، وروش Roche، وشاير Shire/تاكيدا Takeda، وسوبي Sobi؛ ومحاضرات برعاية أليكسيون Alexion، وباكسالتا Baxalta، وسي أس آل بيرينغ CSL Behring، وفيرينغ فارماسوتيكيزل Ferring Pharmaceuticals، ونوفو نورديسك Novo Nordisk، وأوكتافارما Octapharma، وروش Roche، وسانوفي Sanofi/جانزيم Genzyme، وشاير Shire/تاكيدا Takeda، وسيمنز Siemens، وسوبي Sobi، وورفين Werfen.
- أدولفو ليناس - عمل كمستشار متعاقد لباير Bayer ونوفو نورديسك Novo Nordisk خلال الأشهر الاثني عشر الماضية.
- نيكولاس ج. غودار - لا مصالح متنافسة للإعلان عنها.
- ريشا موهان - لا مصالح متنافسة للإعلان عنها.
- براديب م. بونوز - لا مصالح متنافسة للإعلان عنها.
- براين م. فالدمان - تلقى تمويلاً من منحة بحثية من نوفو نورديسك Novo Nordisk، وهو من مؤلفي مجموع علامات صحة المفاصل في الهيموفيليا.
- ساندر زيلمان لويس - تعاقدها معها الاتحاد العالمي للهيموفيليا لتكون مستشارة الدليل التوجيهي في هذا المشروع.
- ه. ماريكي فان دن برغ - لا مصالح متنافسة للإعلان عنها.
- غلان ف. بيرس - مستشار: بايو مارين BioMarin، وجينيسابسيون Geneception، جينيرايشون بايو Generation Bio، ساينت جود Saint Jude؛ مجالس استشارية: تاكيدا Takeda، وبفايزر Pfizer؛ المجالس: نائب رئيس الشؤون الطبية في الاتحاد العالمي للهيموفيليا، المجلس الاستشاري العلمي والطبي للمؤسسة الوطنية للهيموفيليا NHF MASAC.
- حظي ألوك سريفاستافا (AS) بالدعم البحثي من سانوفي Sanofi، وروش Roche - جينينتيك Roche-Genentech، ونوفو نورديسك Novo Nordisk، وباير Bayer Healthcare، وكان عضوًا في المجلس الاستشاري/لجنة مراجعة المنح لتاكيدا Takeda، ونوفو نورديسك Novo Nordisk، وروش Roche - جينينتيك Roche-Genentech، وبفايزر Pfizer، وباير Bayer Healthcare.
- إيلينا سانتاغوستينو (ES) عضوة في مكتب المتحدثين و/أو المجلس الاستشاري برعاية شاير Shire/تاكيدا Takeda، وباير Bayer، وبفايزر Pfizer، وسي أس آل بيرينغ CSL Behring، ونوفو نورديسك Novo Nordisk، وغريفولز Grifols، وبيوفيراتف Bioverativ، وسوبي Sobi، وأوكتافارما Octapharma، وكيدريون Kedrion، وسبارك Spark، ويونيكور uniQure، وروش Roche.
- أليسون دوغال - لا مصالح متنافسة للإعلان عنها.
- ستيف كتشين (SK) تلقى رسوم محدث/مستشار من سوبي Sobi، ونوفو نورديسك Novo Nordisk، وورفين Werfen، وروش Roche، وباير Bayer، وبفايزر Pfizer، في العامَيْن الماضيين.
- ميغان ساذيرلاند - لا مصالح متنافسة للإعلان عنها.
- ستيفين و. بايب - رسوم استشارية: أبسينتاكس Apcintex، وباير Bayer، ويومارين BioMarin، وكاتاليسست بيو ساينس Catalyst Biosciences، وسي أس آل بيرينغ CSL Behring، وهيميا بايولوجيكس HEMA Biologics، وفراين Freeline، ونوفو نورديسك Novo Nordisk، وبفايزر Pfizer، وروش Roche/جينينتيك Genentech، وسانغامو تيرابوتيكز Sangamo Therapeutics، وسانوفي Sanofi، وتاكيدا Takeda، وسبارك تيرابوتيكز Spark Therapeutics، ويونيكور uniQure.
- مانويل كاركاو (MC) - يُشير إلى تلقيه دعم الأبحاث من باير Bayer، وبيوفيراتف Bioverativ/سانوفي Sanofi، وسي أس آل بيرينغ CSL Behring، ونوفو نورديسك Novo Nordisk، وأوكتافارما Octapharma، وبفايزر Pfizer، وشاير Shire/تاكيدا Takeda. كما تلقى شهادة شرف لتناول الكلام/المشاركة في مجالس استشارية من باير Bayer/سانوفي Sanofi، وبايو تاست Biotest، وسي أس آل بيرينغ CSL Behring، وغريفولز Grifols، وآل آف بي LFB، ونوفو نورديسك Novo Nordisk، وأوكتافارما Octapharma، وبفايزر Pfizer، وروش Roche، وشاير Shire/تاكيدا Takeda.
- مارغريت ف. راغني (MR) حصلت على الدعم المؤسسي للأبحاث من أنيلام Alnylam، وبايو مارين BioMarin، وبيوفيراتف Bioverativ، وسانغامو Sangamo، وسبارك Spark؛ وكانت في المجالس الاستشارية لأنيلام Alnylam، وبايو مارين BioMarin، وبيوفيراتف Bioverativ، وسبارك Spark.

المختصرات

adeno-associated virus	AAV	فيروس مرتبط بالغدية
annualized bleeding rate	ABR	معدّل النزف السنوي
annualized joint bleeding rate	AJBR	معدّل النزف المفصلي السنوي
American College of Medical Genetics and Genomics	ACMG	الكلية الأميركية لعلم الوراثة الطبي وعلم المجينيات
atrial fibrillation	AF	الرجفان الأذيني
activated prothrombin complex concentrate	aPCC	تركيزات مركبات البروثرومبين المنشطة
activated partial thromboplastin time	APTT	زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط
acetylsalicylic acid	ASA	الأسبرين
arteriovenous fistula	AVF	ناسور شرياني وريدي
B-domain-deleted	BDD	ذو الحقل B المحذوف
bone mineral density	BMD	الكثافة المعدنية للعظم
body mass index	BMI	مؤشر كتلة الجسم
Brief Pain Inventory	BPI	جدة الألم الموجزة
bleeding time	BT	زمن النزف
Bethesda unit	BU	وحدة بيتيسدا
coronary artery bypass grafting	CABG	تطعيم مجازة الشريان التاجي
(.U.S) Centers for Disease Control	CDC	مراكز مراقبة المرض ومعالجته (الولايات المتحدة)
Cochrane Database of Systematic Reviews	CDSR	قاعدة بيانات كوشران للمراجعات المنهجية
Cochrane Central Register of Controlled Trials	CENTRAL	سجل كوشران المركزي للتجارب المضبوطة
clotting factor concentrate	CFC	تركيز عامل التخثر
CDC Hemophilia A Mutation Project	CHAMP	مشروع طفرة الهيموفيليا A التابع لمراكز مراقبة المرض ومعالجته
CDC Hemophilia B Mutation Project	CHBMP	مشروع طفرة الهيموفيليا B التابع لمراكز مراقبة المرض ومعالجته
Canadian Hemophilia Outcomes-Kids Life Assessment Tool	CHO-KLAT	الأداة الكندية لتقييم نتائج الهيموفيليا على الحياة لدى الأطفال
central nervous system	CNS	الجهاز العصبي المركزي
copy number variation	CNV	متغيرة عدد النسخ
Canadian Occupational Performance Measure	COPM	قياس الأداء الوظيفي الكندي
cyclooxygenase-2	COX-2	سيكلوأكسجيناز-2
conformation sensitive gel electrophoresis	CSGE	الرحلان الهلامي حساس التعزيز
computed tomography	CT	التصوير المقطعي المحوسب
coefficient of variation	CV	مُعامل التفاوت/التباين
central venous access device	CVAD	جهاز الوصول الوريدي المركزي
1-deamino-8-D-arginine vasopressin, also known as desmopressin	DDAVP	الديسموبريسين
deoxyribonucleic acid	DNA	الحامض النووي الصبغي
direct oral anticoagulant	DOAC	مضاد التخثر المباشر عبر الفم
epsilon aminocaproic acid	EACA	حامض الإيسيلون الأمينوكابرويك
European Association for Haemophilia and Allied Disorders	EAHAD	الجمعية الأوروبية للهيموفيليا والاضطرابات ذات الصلة
extended half- life	EHL	نصف العمر الممدّد

European Medicines Agency	EMA	وكالة الأدوية الأوروبية
EuroQoL	EQ	استمارة جودة الحياة
external quality assessment	EQA	تقييم الجودة الخارجي
EuroQoL Visual Analogue Scale	EQ-VAS	المقياس التمثيلي البصري لاستمارة جودة الحياة
EuroQoL 5 Dimensions	EQ-5D	استمارة جودة الحياة الخماسية الأبعاد
(.U.S) Food and Drug Administration	FDA	إدارة الغذاء والدواء (الولايات المتحدة الأمريكية)
fresh frozen plasma	FFP	البلازما المجمدة حديثاً
factor II, activated factor II	FII, FIIa	العامل الثاني، العامل الثاني المنشط
Functional Independence Score in Hemophilia	FISH	مجموع علامات الاستقلالية الوظيفية في الهيموفيليا
factor IX, activated factor IX	FIX, FIXa	العامل التاسع، العامل التاسع المنشط
factor IX activity	FIX:C	نشاط العامل التاسع
factor V	FV	العامل الخامس
factor VII, activated FVII	FVII, FVIIa	العامل السابع، العامل السابع المنشط
factor VIII	FVIII	العامل الثامن
factor VIII activity	FVIII:C	نشاط العامل الثامن
factor X, activated factor X	FX, FXa	العامل العاشر، العامل العاشر المنشط
factor XI	FXI	العامل الحادي عشر
factor XIII	FXIII	العامل الثالث عشر
Genomics Quality Assessment	GenQA	تقييم جودة علم الجينوم
Gastrointestinal	GI	البطن/الجهاز الهضمي
Good Manufacturing Practices	GMP	ممارسات التصنيع الجيدة
Guidelines Process Task Force	GPTF	فرقة عمل خاصة لعملية إعداد الدليل التوجيهي
Haemophilia Activities List	HAL	قائمة أنشطة الهيموفيليا
hepatitis A virus	HAV	فيروس التهاب الكبد A
Hemophilia-specific quality of life questionnaire for adults	HAEMO-QoL-A	استمارة جودة الحياة الخاصة بالهيموفيليا للبالغين
surface antigen of the hepatitis B virus	HBsAg	مستضادات التهاب الكبد السطحي B
hepatitis B virus	HBV	فيروس التهاب الكبد B
Hemophilia comprehensive care centre	HCCC	مركز الرعاية الشاملة للهيموفيليا
hepatitis C virus	HCV	فيروس التهاب الكبد C
high density lipoprotein	HDL	الكوليسترول الحميد
Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound	HEAD-US	رصد الاعتلال المفصلي النزفي المبكر بواسطة الموجات فوق الصوتية
Human Genome Variation Society	HGVS	جمعية متغيرة الجينوم البشري
human immunodeficiency virus	HIV	فيروس نقص المناعة البشرية
Hemophilia Joint Health Score	HJHS	مجموع علامات صحة المفاصل في الهيموفيليا
high-molecular-weight kininogen	HMWK	مولد الكاينين العالي الوزن الجزيئي
health-related quality of life	HRQoL	جودة الحياة المرتبطة بالصحة
hemophilia treatment centre	HTC	مركز معالجة الهيموفيليا
(WHO) International Classification of Functioning, Disability and Health	ICF	التصنيف الدولي لتأدية الوظائف والعجز والصحة
intracranial hemorrhage; intracerebral hemorrhage	ICH	نزيف داخل الجمجمة
intensive care unit	ICU	وحدة العناية الفائقة
inferior alveolar dental block, inferior alveolar nerve block	IDB	مخدر العصب السنخي السفلي

International External Quality Assessment Scheme	IEQAS	مشروع تقييم الجودة الخارجي الدولي
(IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) immunoglobulin G	IgG	الغلوبولين المناعي G (IgG4, IgG1, IgG2, IgG3)
intron 1 inversion	Inv1	انعكاس انترون 1
International Physical Activity Questionnaire	IPAQ	استمارة النشاط البدني الدولية
International Prophylaxis Study Group	IPSG	مجموعة الدراسة الدولية حول العلاج الوقائي
internal quality control	IQC	مراقبة الجودة الداخليّة
International Society on Thrombosis and Haemostasis	ISTH	الجمعية الدولية لتجلط وتخثر الدم
immune tolerance induction	ITI	استقرار التحمل المناعي
international unit	IU	وحدة دولية
intrauterine device	IUD	جهاز إفراز داخل الرحم
Intravenous	IV	وريدي
lupus anticoagulant	LA	مضادات التخثر لداء الذئبة
low density lipoprotein	LDL	الكوليسترول الضار
McMaster Toronto Patient Disability Questionnaire	MACTAR	استمارة تورونتو ماك ماستير لعجز المريض
multiplex ligation-dependent probe amplification	MLPA	تضخيم السبر التعددي القائم على الربط
measles, mumps, rubella	MMR	الحصبة/النكاف/الحميراء
massively parallel sequencing	MPS	التسلسل المتوازي بشكل كبير
magnetic resonance imaging	MRI	التصوير بالرنين المغناطيسي
musculoskeletal	MSK	العظمي العضلي
musculoskeletal ultrasound	MSKUS	التصوير بالموجات فوق الصوتية للجهاز العضلي والعظمي
nucleic acid testing	NAT	اختبار الحامض النووي
National Guideline Clearinghouse	NGC	المركز الوطني لاعتماد الدليل التوجيهي
next generation sequencing	NGS	تسلسل الجيل المقبل
national member organization	NMO	منظمة عضو وطنيّة
nonsteroidal anti-inflammatory drugs	NSAIDs	الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويديّة
odds ratio	OR	نسبة الأرجحية
prothrombin complex concentrate	PCC	تركيزات مركبات البروثرومبين
percutaneous coronary intervention	PCI	تدخل في الشرايين التاجية بطريق الجلد
polymerase chain reaction	PCR	سلسلة ردود فعل البلمرة
Paediatric Haemophilia Activities List	PedHAL	قائمة أنشطة الهيموفيليا للأطفال
polyethylene glycol	PEG	غليكول البولي إيثيلين
pre-implantation genetic assessment	PGD	التقييم الوراثي ما قبل الزرع
Population/Intervention/Comparators/Outcomes	PICO	صيغة السكان/التدخل/عوامل المقارنة/النتائج
Pharmacokinetics	PK	الحركية الدوائية
prenatal diagnosis	PND	التشخيص ما قبل الولادة
pooled normal plasma	PNP	البلازما العادية المجمعة
protection, optimum loading, ice, compression, elevation	POLICE	الحماية، التحميل المثالي، الثلج، الضغط، الرفع
platelet-poor plasma	PPP	البلازما قليلة الصفائح
protection, rest, ice, compression, elevation	PRICE	الحماية، والراحة، والثلج والضغط، والرفع
Preferred Reporting Items for SystematicReviews and Meta-Analyses	PRISMA	بنود الإبلاغ المفضلة للتحاليل التلويّة والمراجعات المنهجية
patient-reported outcome	PRO	النتائج الصادرة عن المريض

Patient-Reported Outcomes, Burdens and Experiences	PROBE	النتائج والأعباء والتجارب الصادرة عن المريض
prothrombin time	PT	زمن البروثرومبين
previously untreated patients	PUPs	مرضى غير معالجين في السابق
quality assurance	QA	ضمان الجودة
quality of life	QoL	جودة الحياة
recombinant factor IX	rFIX	العامل التاسع المؤتلف
recombinant FIX-Fc	rFIXFc	العامل التاسع المؤتلف ذو الحقل Fc
recombinant activated factor VII	rFVIIa	العامل السابع أ المُنشَّط المؤتلف
recombinant factor VIII	rFVIII	العامل الثامن المؤتلف
recombinant FIX fusion protein	rIX-RFP	بروتين دمج للعامل التاسع المؤتلف
recombinant FVIII-Fc	rFVIII-Fc	العامل الثامن المؤتلف ذو الحقل Fc
single-chain recombinant FVIII	rVIII-SingleChain	العامل الثامن المؤتلف والوحيد السلسلة
rest, compression, ice, elevation	RICE	الراحة والضغط والتلج والرفع
ribonucleic acid	RNA	الحامض النووي الريبوي
36-Item Short Form Survey Instrument	SF-36	أداة مسح الصحة القصير المؤلف من 63 بندًا
standard half-life	SHL	نصف العمر القياسي
small interfering RNA agent targeting antithrombin	siRNA-AT	عامل تدخّل تحقيقي للحامض النووي الريبوي يستهدف مضاد الثرومبين
single nucleotide variant	SNV	متغيرات النيوكليوتيد المفرد
Scientific and Standardization Committee of the ISTH	SSC	لجنة الأدلة العلمية وتوحيد المقاييس التابعة للجمعية الدولية لتخثر وتجلط الدم
ST segment elevation myocardial infarction	STEMI	نوبة قلبية غير مرتفعة الـST
short tandem repeat	STR	واصمة تكرار قصير جنبًا لجنب
structural variant	SV	المتغيرة البنوية
half-life	$\frac{1}{2}t$	نصف عمر
Trustworthy Consensus-Based Statement	TCBS	بيانات موثوقة وموضع إجماع
tissue factor pathway inhibitor	TFPI	مثبط مسار العامل النسيجي
U.K. National External Quality Assessment Service	UK NEQAS	قسم تقييم الجودة الخارجي الوطني في المملكة المتحدة
ultrasonography, ultrasound	US	الفحص فوق الصوتي
visual analogue scale	VAS	المقياس التمثيلي البصري
variant Creutzfeldt-Jakob disease	vCJD	متغيرة مرض كروتزفيلد جاكوب
vitamin K antagonist	VKA	مضاد الفيتامين «K»
venous thromboembolism	VTE	انصمام خثاري وريدي
von Willebrand disease	VWD	داء فون ويلبراند
von Willebrand factor	VWF	عامل فون ويلبراند
World Bleeding Disorders Registry	WBDR	السجل العالمي للاضطرابات النزيفية
World Federation of Hemophilia	WFH	الاتحاد العالمي للهيموفيليا
whole genome sequencing	WGS	تسلسل الجينوم الكامل
World Health Organization	WHO	منظمة الصحة العالمية
X chromosome inactivation	XCI	تعطيل الكروموسوم X

الرموز والقياسات

centimetre	cm	سنتيمتر (سم)	(mcg) microgram	µg	ميكروغرام
decilitre	dL	ديسيلتر (دل)	Celsius degrees	C°	درجة مئوية
gram	g	غرام (غ)	greater than	<	أكثر من
international unit	IU	وحدة دولية (ود)	less than	>	أقل من
kilodalton	kDa	كيلو دالتون	equal to	=	يساوي
kilogram	kg	كيلوغرام (كلغ)	greater than or equal to	≤	أكثر من أو يساوي
metres	m	متر (م)	less than or equal to	≥	أقل من أو يساوي
microgram, also known as µg	mcg	ميكروغرام (مكغ)	plus or minus	±	زائد أو ناقص
milligram	mg	مليغرام (ملغ)	(times) multiplied by	×	ضرب (مرّات)
millilitre	mL	ملي لتر (مل)	Bethesda Unit	BU	وحدة بيتيسدا

أورسيد ORCID

https://orcid.org/0000-0001-5032-5020	ألوك سريفاستافا
https://orcid.org/0000-0001-9639-6422	إيلينا سانتاغوستينو
https://orcid.org/0000-0003-0543-3940	أليسون دوغال
https://orcid.org/0000-0002-6826-8519	ستيف كتشين
https://orcid.org/0000-0003-2558-2089	ستيفين و. بايب
https://orcid.org/0000-0001-5350-1763	مانويل كاركاو
https://orcid.org/0000-0002-7830-5379	مارغريت ف. راغني
https://orcid.org/0000-0001-5781-7669	جونى مالانغو
https://orcid.org/0000-0001-7877-4784	جيرزي وينديغا
https://orcid.org/0000-0001-9573-8902	أدولفو ليناس
https://orcid.org/0000-0001-7715-9982	براديب م. بونوز
https://orcid.org/0000-0002-7813-9665	براين م. فالدمان
https://orcid.org/0000-0003-3934-4452	ساندرا زيلمان لويس
https://orcid.org/0000-0002-2553-2324	ه. ماريكي فان دن برغ
https://orcid.org/0000-0002-3310-328X	غلان ف. بيرس
https://orcid.org/0000-0003-3270-6932	جيرارد دولان
https://orcid.org/0000-0001-5938-0675	مارغريت ك. أوزيلو
https://orcid.org/0000-0001-7315-3479	إيمنا غويدر
https://orcid.org/0000-0003-2001-5958	كايت زاير
https://orcid.org/0000-0001-8590-3089	فرانسيسكو دي باولا كاريتا
https://orcid.org/0000-0002-8920-3765	سيلمارا أ. دي ليما مونتاالفاو
https://orcid.org/0000-0001-8084-1958	رادوسلو كازماريك
https://orcid.org/0000-0002-2179-3105	كلود ت. تاني
https://orcid.org/0000-0002-3959-8797	باربرا أ. كونكليه
https://orcid.org/0000-0003-3999-8747	رولف ك. ر. ليونغ
https://orcid.org/0000-0002-2888-4931	إيريك بيرنتورب
https://orcid.org/0000-0002-1919-5130	جيان لويجي باستا
https://orcid.org/0000-0001-8372-4474	دونا كوفين
https://orcid.org/0000-0002-5800-3672	ميلاني غولوب

