

الفصل 3: التشخيص المخبري والمراقبة

ستيف كتشين، فرانسيسكو دي باولا كاريتا، سيلمارا أ. دي ليما مونزالفاو، إيمنا غويدير، رادولوكازماريك، كلود تابوتاني، بيار تولون، غلان ف. بيرس، ألوك سريفاساتافا.

1.3 التوصيات

3.1.1 التوصية

يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بأن يتم تشخيص الهيموفيليا الناعور ومراقبته من قبل كادر يتّمع بالمعرفة والخبرة في فحوصات التخثر المخبرية مع استخدام المعدات والكواشف الصحيحة التي تمّت المصادقة عليها لهذا الهدف المُحدّد.

- ملاحظة: التفاصيل بشأن الفحوصات المخبرية لتشخيص ومراقبة الناعور واردة في دليل مختبر الاتحاد العالمي الهيموفيليا. (بالإجماع)

3.2 الفحص المخبري للتخثر

3.2.1 التوصية

تحضيراً لجمع عينة دم لتحديد زمن البروثرومبين (PT)، أو زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل (APTT)، أو فعالية العامل الثامن/التاسع، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بأن يُحافظ مرضى الناعور على نظامهم الغذائي المعتاد – الصيام من 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 أنظمة بصرية. (بالإجماع)

3.2.2 التوصية

تحضيراً لجمع عينة دم من أجل تحديد زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل (APTT) أو فعالية العامل الثامن (التاسع)، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بأن يتجنب مرضى هيموفيليا الناعور التمارين المجهدة قبل سحب الدم.

- ملاحظة: يُمكن للتوتر أو التمارين المجهدة أن ترفع بشكل مؤقت مستوى فعالية العامل الثامن لدى المرضى المصابين بالناعور A الخفيف إلى المجال المرجعي؛ وبالتالي، يجب أن يرتاح المرضى ليضع دقائق قبل وخز الوريد. (بالإجماع)

3.2.3 التوصية

بالنسبة إلى تشخيص ومراقبة الهيموفيليا A وB يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بوضع علامة على عيّات الدم فوراً بتسجيل اسم المريض وشهرته، والرقم التعريفي أو تاريخ الولادة، وتاريخ جمع العينة وتوقيتها، ويجب أن يجري ذلك قبل مغادرة جانب المريض.

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

3.2.4 التوصية

يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بضرورة جمع عينات الدم لتحديد زمن البروثرومبين (PT) (أو زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل (APTT) أو فعالية العامل الثامن/التاسع في أنابيب سترات تحوي 0.105 م – 0.109 م (حوالي 3.2%) سترات مائية ثلاثية الصوديوم ثنائي الهيدرات، المُغطّاة خلال المعالجة، مع حفظها بدرجة 18 – 25 مئوية أثناء النقل والتخزين. يجب أن تنقل عينات الدم بدرجة حرارة الغرفة بمقدار 1700 غم على الأقل لفترة لا تقل عن 10 دقائق، ويتمّ 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 لأنّ 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/العامل التاسع. تخزين البلازما الفقيرة بالصفائح (PPP) بدرجة -20 مئوية يكون غير ملائم عادة. ويجب عدم استخدام المجمدات ذات التذويب التلقائي لتخزين البلازما الفقيرة بالصفائح (PPP) قبل تحديد زمن البروثرومبين (PT) أو زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل (APTT) أو فعالية العامل الثامن/العامل التاسع. (بالإجماع)

3.2.5 التوصية

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

- ملاحظة: إذا كانت أنابيب الجمع تحوي بين 80% و90% من حجم الامتلاء المستهدف، قد تبدي النتائج التي تم الحصول عليها باستخدام بعض الطرق تطاول مصطنع بسيط لزمن البروثرومبين أو لزمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل APTT أو انخفاض مصطنع لطيف لفعالية العامل الثامن/العامل التاسع. (بالإجماع)

3.2.6 التوصية

يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا برفض عينات الدم لتحديد زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل (APTT) أو فعالية العامل الثامن/العامل التاسع واستبدالها إذا حدث تخثر أو انحلال في المختبر أو تخثر أثناء جمع العينات ومعالجتها.

- ملاحظة: إن أثر الانحلال في المختبر على زمن البروثرومبين (PT) (Prothrombin time) 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 الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل (APTT) أو فعالية العامل الثامن/العامل التاسع. (بالإجماع)

الفصل 3: التشخيص المخبري والمراقبة

التوصية 3.2.7:

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

- ملاحظة: في بعض الأحيان، يستبعد الناعور A بالرغم من الاشتباه السريري بوجوده. قد يكون لمثل هذه الحالات نقص في عوامل أخرى. بعض المرضى المصابين ببعض اعواز العامل السابع قد يكون لديهم أعراض شبيهة بالناعور الخفيف، لكن قد يظهرون فعالية طبيعية للعامل السابع، ويكون زمن البروثرومبين (PT) طبيعيًا لديهم إذا كان الكاشف المخبري يحتوي على عامل نسيجي غير بشري بحيث لا يتم تشخيص المرض. (بالإجماع)

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 أو B

- ملاحظة: في بعض حالات الناعور الخفيف A و B قد يكون زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) ضمن المجال الطبيعي. (بالإجماع)

التوصية 3.2.9:

يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بأن نتيجة ضمن المجال الطبيعي لزمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) لعينة تحتوي على مزيج متساوي الحجم من بلازما المريض والبلازما الطبيعية المجمعة تم تحليلها فوراً بعد تحضير المزيج، يجب ان لا تستخدم لاستبعاد الوجود المحتمل لمثبط عامل ثامن.

- ملاحظة: يُصبح زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) لمزيج متساوي الحجم من بلازما المريض والبلازما الطبيعية المجمعة (PNP) ممتدا لاحقاً لفترة ساعة إلى ساعتين من الخضن بدرجة 37 مئوية إذا كانت عينة المريض تحتوي على مثبط مُعدّل مضاد للعامل الثامن. (بالإجماع)

التوصية 3.2.10:

بالنسبة إلى الاستقصاء المخبري للمرضى قيد التقييم بسبب الاشتباه السريري بإصابتهم بالناعور A، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام مقايضة المرحلة الواحدة للعامل الثامن ومقايضة لونية لفعالية العامل الثامن (FVIII:C) معاً في خطة عمل التشخيص الأولى.

- ملاحظة: يجب إجراء كلا المقايستين حتى في حال أظهرت نتيجة إحدى المقايستين فعالية عامل ثامن (FVIII) ضمن المجال الطبيعي.

- ملاحظة: تقتضي مقايضة 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 كالكيرين، و HMWK (بالإجماع)

التوصية 3.2.11:

بالنسبة إلى الاستقصاء المخبري للمرضى قيد التقييم بسبب الاشتباه السريري بإصابتهم بالناعور B، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام مقايضة المرحلة الواحدة للعامل التاسع في خطة عمل التشخيص الأولى.

- ملاحظة: البيانات في الوقت الحالي غير كافية من أجل إعداد توصيات حول دور المقايضة اللونية للعامل التاسع (FIX) في خطة عمل التشخيص الأولى للهيموفيليا B.
- ملاحظة: تقتضي مقايضة المرحلة الواحدة للعامل التاسع استخدام البلازما معوزة العامل التاسع التي تحتوي على أقل من 1 (ود/دل) (دون 1%) من فعالية العامل التاسع وعلى مستويات طبيعية لعوامل التخثر الأخرى التي يُمكنها أن تؤثر على زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) الفيبرينوجين، FII، FV، FVIII، FX، FXI، FXII، بري كالكيرين، و HMWK (بالإجماع)

التوصية 3.2.12:

بالنسبة إلى مقايسات المرحلة الواحدة أو اللونية للعامل الثامن/العامل التاسع، يجب أن تكون البلازما المرجعية/القياسية المستخدمة للمعايرة، سواء كانت تجارية أو معدة محليًا، قابلة للتتبع وفق المعيار الدولي لمنظمة الصحة العالمية (WHO) ويجب ان تصدر النتائج بالوحدات الدولية (ود).

- الملاحظة: يجب أن تصدر النتائج ك و/د/مل أو (ود/دل).
- ملاحظة: من حيث المبدأ، تُعتبر النسبة المئوية هي الوحدة الملائمة للفعالية فقط عندما تجرى المقايضة باستخدام جميعة بلازما طبيعية كبلزما مرجعية والتي لا يُمكن تتبع فعاليتها بالرجوع الى المعيار الدولي لمنظمة الصحة العالمية. (بالإجماع).

التوصية 3.2.13:

بالنسبة إلى الاستقصاء المخبري بسبب اشتباه سريري بالإصابة بالناعور باستخدام مقايسات المرحلة الواحدة للعامل الثامن/التاسع، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بإجراء التحليل باستخدام ثلاثة تخفيفات مختلفة لعينات بلازما الاختبار.

- ملاحظة: يجب مقارنة نتائج تمديدات 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 أقل 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 ذنبية (LPA) على بعض مقايسات المرحلة الواحدة للعامل الثامن/العامل التاسع. كما يُمكن أن تظهر أيضا بعض مضادات التخثر العلاجية هذا التأثير التداخلي. في كل هذه الظروف، تزداد فعالية العامل في المقايضة مع تمديد البلازما بشكل متزايد. يُقلل تقدير فعالية العامل عندما تمدد البلازما بشكل أقل، ويتم الحصول على نتيجة فعالية أكثر دقة عندما تُخفف بلازما الاختبار أكثر. (بالإجماع)

التوصية 3.2.14:

- في المجتمعات التي تحدث فيها مضادات تخثر ذنبية (LPA) يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام كاشف زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل (APTT) غير حساس لمضادات التخثر الذنبية (LPA) لإجراء مقايسات المرحلة الواحدة للعامل الثامن/العامل التاسع. (بالإجماع)

الفصل 3: التشخيص المخبري والمراقبة

التوصية 3.2.15:

في كل مقاييس المرحلة الواحدة للعامل الثامن/العامل التاسع، فقط زمن التخثر لتخفيفات عيّنات الاختبار التي تقع ضمن المجال المشمول بمنحنى المعايرة هي التي يجب ان تستخدم لحساب فعالية العامل الثامن/العامل التاسع في عينة الاختبار.

- ملاحظة: عند مقاييس عيّنات اختبار من مرضى ناعور A أو B معتدل أو شديد، قد تبرز الحاجة إلى منحى معايرة موسع أو إضافي. من غير المقبول توسيع منحى المعايرة بالتوقع من دون تحليل خفيفات إضافية لليلازما المرجعية/بلازما المعايرة. (بالإجماع)

التوصية 3.2.16:

بالنسبة إلى كافة أنواع مقاييس العامل الثامن والعامل التاسع، يجب إدراج عينة مراقبة الجودة الداخلية (IQC) مع كل دفعة من عيّنات الاختبار التي يتم تحليلها. ويجب عدم إطلاق النتائج لغرض معالجة المريض الا بعد التأكد من أن نتيجة عينة مراقبة الجودة الداخلية (IQC) تقع ضمن المجال المستهدف لتلك المادة.

- ملاحظة: يتوفر في دليل المختبر للاتحاد العالمي الهيموفيليا وصف لكيفية تحديد المجالات المستهدفة لمواد مراقبة الجودة الداخلية وكيفية التعامل مع نتائج مراقبة الجودة الداخلية التي هي خارج المجال. (بالإجماع)

التوصية 3.2.17:

بالنسبة إلى عيّنات مراقبة الجودة الداخلية مع فعالية العامل الثامن/العامل التاسع ضمن المجال 50-150 (ود/دل)، يجب أن يكون معامل التباين بين المقاييس أقل من 10%.

- ملاحظة: أظهرت بعض الدراسات ان استخدام منحى المعايرة المخزن يرتبط بمعاملات تباين أعلى بين المقاييس من استخدام منحى معايرة جديد تم انشاؤه جنباً إلى جنب مع عيّنات المريض. (بالإجماع)

التوصية 3.2.18:

لمراقبة العلاج المعوض بتركيزات العامل الثامن أو التاسع، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بأن تستخدم المختبرات مقاييس العامل الثامن/العامل التاسع التي تمت المصادقة عليها للاستخدام مع التركيز المُحدّد المستخدم للعلاج.

- ملاحظة: هذه التوصية مهمة بشكل خاص للأشكال المُعدّلة جزئياً من العامل الثامن والتاسع (بالإجماع)

التوصية 3.2.19:

لمراقبة العلاج المعوض بتركيزات العامل الثامن المشتقة من البلازما، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا باستخدام مقاييس المرحلة الواحدة أو المقاييس اللونية للعامل الثامن المُعايرة بواسطة بلازما قياسية يُمكن تتبعها وفق المعيار الدولي لمنظمة الصحة العالمية. (بالإجماع)

التوصية 3.2.20:

لمراقبة العلاج المعوض بتركيزات عوامل التخثر التي تحتوي على العامل الثامن المؤتلف الكامل الطول، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا باستخدام مقاييس المرحلة الواحدة أو اللونية للعامل الثامن والمُعَايرة بواسطة بلازما قياسية يُمكن تتبعها وفق المعيار الدولي لمنظمة الصحة العالمية. (بالإجماع)

التوصية 3.2.21:

لمراقبة العلاج المعوض بـ efmoroctocogalfa العامل الثامن المؤتلف المدمج بالغلوبيولين المناعي البشري (rFVIIIc)، (Elocta®/Eloctate®)، G1 يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا باستخدام مقاييس المرحلة الواحدة أو اللونية للعامل الثامن المُعايرة بواسطة بلازما قياسية يُمكن تتبعها وفق المعيار الدولي لمنظمة الصحة العالمية. (بالإجماع).

التوصية 3.2.22:

لمراقبة العلاج المعوض بـ turoctocogalfapegol العامل الثامن المؤتلف ذو الحقل B المحذوف مع بلمرة غليكول البولي إيثيلين 40 PEGylation kDa كيلو دالتون المُحدّدة الموقع (N8-GP)، (Esperoct®)، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا باستخدام مقاييس العامل الثامن اللونية أو مقاييس المرحلة الواحدة للعامل الثامن القائمة على زمن الثرومبولاستين الجزئي المفعّل مع كواشف معتمدة، بما في ذلك بعض الكواشف المفعلة لحمض بلاغيتش (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: تُقلّل مقاييس المرحلة الواحدة للعامل الثامن بواسطة الكواشف (APTT-SP®، أو STA®-PTT Automate، أو TriniCLOT™ APTT HS بشكل هام من الفعالية الحقيقية للعامل الثامن لـ N8-GP ويجب عدم استخدامها. (بالإجماع).

التوصية 3.2.23:

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

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

الفصل 3: التشخيص المخبري والمراقبة

3.2.24 التوصية

لمراقبة العلاج المعوض بـ ruriococogalfapegol (العامل الثامن المؤتلف الكامل مع بلمرة غليكول البولي إيثيلين (PEGylation) 20 كيلو دالتون (kDa) غير المُحدّدة الموقع، Adynovate®/Adynovi®)، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بإجراء المزيد من دراسات المقايسة المخبرية من أجل إغناء التوصيات بشأن المراقبة المخبرية.

- ملاحظة: ثمة موجودات متضاربة في الأدبيات التي تُقيم استخدام المقايسات اللونية ومقايسات المرحلة الواحدة للعامل الثامن (FVIII) في العينات التي تحتوي على ruriococogalfapegol. (بالإجماع)

3.2.25 التوصية

لمراقبة العلاج المعوض بـ Ionoctocogalfa (العامل الثامن (FVIII) المؤتلف وحيد السلسلة (rVIII-SingleChain)؛ Afstyla®)، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام مقايسة العامل الثامن (FVIII) اللونية والمُعارة 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) تُقلّل 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. (بالإجماع)

3.2.26 التوصية

لمراقبة العلاج المعوض بتركيزات العامل التاسع (FIX) المشتقة من البلازما، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام مقايسة المرحلة الواحدة أو المولدة للون للعامل التاسع (FIX) المُعارة بواسطة بلازما قياسية يُمكن تتبعها وفق المعيار الدولي لمنظمة الصحة العالمية. (بالإجماع)

3.2.27 التوصية

لمراقبة العلاج المعوض بتركيزات عامل التخثر التي تحتوي على العامل التاسع (FIX) المؤتلف غير المُعدّل، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام مقايسة المرحلة الواحدة للعامل التاسع (FIX) المُعارة بواسطة بلازما قياسية يُمكن تتبعها وفق المعيار الدولي لمنظمة الصحة العالمية.

- ملاحظة: يُشار إلى أن مقايسات العامل التاسع (FIX) اللونية تُقلّل من تقدير فعالية العامل التاسع (FIX) لركازة العامل التاسع (FIX) المؤتلف. (الإجماع)

3.2.28 التوصية

لمراقبة العلاج المعوض بـ eftrenonacogalfa (العامل التاسع (FIX) المؤتلف المدمج مع الغلوبين المناعي G1 البشري (rFIXFc)، Aprolix®)، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام مقايسة العامل التاسع (FIX) اللونية أو مقايسة المرحلة الواحدة للعامل التاسع (FIX) القائمة على زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المُفعّل APTT مع الكواشف المعتمدة، بما في ذلك بعض الكواشف المُفعلة لحمض يلاغيتش (Actin® FS، Actin® FSL، Actin®)، وبعض الكواشف المُفعلة للسليكا (Pathromtin® SL، SynthASil™) وكاشف مُفعّل للبوليفينول (Cephascreen®)، المُعارة بواسطة بلازما قياسية يُمكن تتبعها وفق المعيار الدولي لمنظمة الصحة العالمية.

- ملاحظة: تُقلّل مقايسات المرحلة الواحدة للعامل التاسع (FIX) بواسطة الكواشف STA®-PTT Automate أو الكواشف المُفعلة للكاولين (C.K. Prest®) بشكل كبير من تقدير الفعالية الحقيقية لـ rFIXFc (Aprolix®) ويجب عدم استخدامها. (بالإجماع)

3.2.29 التوصية

لمراقبة العلاج المعوض بـ albutrepenonacogalfa (العامل التاسع (FIX) المؤتلف المدمج مع الألبومين البشري (rFIX-RFP)، Idelvion®)، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام مقايسة المرحلة الواحدة للعامل التاسع (FIX) القائمة على زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المُفعّل APTT مع الكواشف المعتمدة، بما في ذلك بعض الكواشف المُفعلة للسليكا (SynthASil™، Pathromtin® SL)، المُعارة بواسطة بلازما قياسية يُمكن تتبعها وفق المعيار الدولي لمنظمة الصحة العالمية. (بالإجماع)

- ملاحظة: تُقلّل مقايسات المرحلة الواحدة للعامل التاسع (FIX) بواسطة الكاشف المُفعّل لحمض يلاغيتش Actin® FS أو الكاشف المُفعّل للكاولين (C.K. Prest®) بشكل كبير من تقدير الفعالية الحقيقية لـ rFIX-RFP (Idelvion®) ويجب عدم استخدامها. كما تُبالغ مقايسات المرحلة الواحدة بواسطة الكاشف المُفعّل لحمض يلاغيتش SynthAFax® أو مقايسات العامل التاسع اللونية بشكل كبير في تقدير الفعالية الحقيقية لـ rFIX-RFP (Idelvion®) ويجب عدم استخدامها

3.2.30 التوصية

لمراقبة العلاج المعوض بـ nonacog beta pegol (العامل التاسع (FIX) المؤتلف مع جزء غليكول البولي إيثيلين (PEGylation) 40 كيلو دالتون (kDa) (N9-GP)، Refixia®/Rebinyn®)، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام مقايسة العامل التاسع (FIX) اللونية أو مقايسة المرحلة الواحدة للعامل التاسع (FIX) القائمة على زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المُفعّل APTT مع الكواشف المعتمدة، بما في ذلك بعض الكواشف المُفعلة لحمض يلاغيتش (SynthAFax™) أو الكاشف المُفعّل للبوليفينول (Cephascreen®)، المُعارة بواسطة بلازما قياسية يُمكن تتبعها وفق المعيار الدولي لمنظمة الصحة العالمية.

- ملاحظة: تُبالغ غالبية مقايسات المرحلة الواحدة للعامل التاسع (FIX) بشكل هام في تقدير الفعالية الحقيقية للعامل التاسع (FIX) N9-GP أو تُقلّل من تقديرها بشكل هام ويجب عدم استخدامها. تُعتبر مقايسات المرحلة الواحدة التي تستخدم الكاشف المُفعّل لحمض يلاغيتش SynthAFax™ أو الكاشف المُفعّل للبوليفينول Cephascreen® ملائمة لمراقبة العلاج بواسطة N9-GP. (بالإجماع)

الفصل 3: التشخيص المخبري والمراقبة

3.2.31 التوصية

بالنسبة إلى المرضى الذين يتلقون ايميسيزوماب والذين يجب التأكد من أن لديهم من المستويات المتوقعة للايميسيزوماب، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام مقايصة المرحلة الواحدة المعدلة، التي تشتمل على مرحلة تخفيف مسبق إضافية ليلازما الاختبار ومعايرة المقايصة بعياريات خاصة بالاييميسيزوماب.

- ملاحظة: حتى عند مستويات تحت علاجية للايميسيزوماب، قد يكون زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل (APTT) طبيعياً أو دون المستوى الطبيعي عند مرضى الناعور A الشديد، مع مثبّطات أو من دونها. (بالإجماع)

3.2.32 التوصية

من أجل تحديد فعالية العامل الثامن (FVIII) لدى مرضى الناعور A الذين يتلقون ايميسيزوماب، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام مقايصة لونية العامل الثامن (FVIII) تحتوي على العامل العاشر (FX) البقري المنشأ.

- ملاحظة: عند المستويات العلاجية، يؤثّر الايميسيزوماب على أي مقايصة لونية للعامل الثامن (FVIII) تحتوي على العامل العاشر (FX) البشري المنشأ. كما قد يؤثّر الايميسيزوماب على مقايصات العامل الثامن (FVIII) اللونية التي تحتوي على العامل التاسع المفعّل (FIXa) البشري المنشأ والعامل العاشر (FX) البقري المنشأ، ولكن فقط عند مستويات ايميسيزوماب التي هي أعلى من المستويات المتوقعة لدى المرض الذين يتلقون الجرعات الموصى بها. (بالإجماع)

3.2.33 التوصية

من أجل تحديد مستويات مثبّط العامل الثامن (FVIII) لدى المرضى الذين يتلقون ايميسيزوماب، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام مقايصة العامل الثامن (FVIII) اللونية التي تحتوي على العامل العاشر (FX) البقري المنشأ. (بالإجماع)

3.2.34 التوصية

بالنسبة إلى المرضى الذين يُشتبه بوجود جسم مضاد معدل ضد الايميسيزوماب لديهم، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بقياس مستويات ايميسيزوماب بواسطة مقايصة المرحلة الواحدة المعدلة، والتي تشتمل على مرحلة تمديد إضافية ليلازما الاختبار ومعايرة المقايصة بعياريات خاصة بالاييميسيزوماب.

ملاحظة: يمكن أيضاً استخدام المقايصات المعتمدة للأجسام المضادة للأدوية لهذه الغاية، ان توفرت. (بالإجماع)

3.2.35 التوصية

من أجل تحديد المثبّطات ضد العامل الثامن (FVIII) في عينة تحتوي <5 (ود/دل) من فعالية العامل الثامن (FVIII)، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بتسخين العينة إلى درجة 56 مئوية لمدة 30 دقيقة قبل الاختبار وتثقيها بحرارة الغرفة بسرعة لا تقل عن 1700 g ل 5 دقائق على الأقل.

- ملاحظة: ان حد القياس الكمي لمقايصة نيميغين- بيثيسدا لمثبّط العامل الثامن (FVIII) هو حوالي 0.6 بي يو/مل.
- ملاحظة: تقتضي مقايصة نيميغين- بيثيسدا لمثبّط 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. (بالإجماع)

3.2.36 التوصية

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

3.2.37 التوصية

لتحديد كمية المثبّطات ضد العامل الثامن (FVIII)، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام مقايصة نيميغين- بيثيسدا.

ملاحظة: تكشف مقايصات بيثيسدا الأجسام المضادة المعدلة. إن نسبة صغيرة من الأجسام المضادة للعامل الثامن (FVIII) غير معدلة، تُقصر العمر النصفى للعامل الثامن (FVIII) المسرب وهي لا تكشف بمقايصات بيثيسدا.

ملاحظة: يصف تعديل نيميغين طريقة مُحَدّدة لتوقية البلازما الطبيعية المجمعّة (PNP)؛ قد تتوفّر طرق توقية أخرى ملائمة. (بالإجماع)

3.2.38 التوصية

لتحديد كمية مثبّطات العامل الثامن (FVIII) والعامل التاسع (FIX)، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بعدم استخدام سوى فعالية العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX) المتبقي بين 25% و 75% من العامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX) في مزيج المراقبة لحساب تراكيز المثبّط.

- ملاحظة: يتم الحصول على أكثر نتائج المثبّط دقّةً عندما تكون الفعالية المتبقية للعامل الثامن (FVIII)/العامل التاسع (FIX) قريبةً من 50% من مستواها في مزيج المراقبة. (بالإجماع)

3.2.39 التوصية

لتحديد كمية المثبّطات ضدّ العامل الثامن (FVIII) المنخفضة العيار (دون 2 بي يو/مل)، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام مقايصة نيميغين- بيثيسدا للعامل الثامن اللونية من أجل قياس الفعالية المتبقية للعامل الثامن (FVIII).

- ملاحظة: يقدم استخدام مقايصة نيميغين- بيثيسدا للعامل الثامن (FVIII) اللونية بدلا من مقايصة المرحلة الواحدة للعامل الثامن نوعية اعلى ويققل التباين المحتمل في قياس العامل الثامن (FVIII) المتبقي، مما يؤدي إلى تقدير خاطئ بحيث يتم اصدار تقرير مثبّط ايجابي خاطئ عندما يكون المثبّط غير موجود. (بالإجماع)

الفصل 3: التشخيص المخبري والمراقبة

التوصية 3.2.40:

للتحديد الكمي لفعالية العامل الثامن (FVIII) لدى متلقي الجين 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 مقارنة 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 والبلازمي والاستجابة السريرية لتحديد دقيق لفعالية العامل الثامن (FVIII) لدى المتلقين. (بالإجماع)

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) للعلاج الوراثي للعامل التاسع (FIX) لأن له فعالية نوعية أعلى مقارنةً مع العامل التاسع (FIX) الخام. يبدو أن مقارنة 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 والبلازمي من أجل تحديد دقيق لفعالية العامل التاسع بادوا (FIX Padua) لدى المتلقين. (بالإجماع)

3.3 | استخدام المعدات والكواشف الصحيحة

التوصية 3.4.1:

يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بشدة بأن تتفقد 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. (بالإجماع)

التوصية 3.4.2:

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

التوصية 3.4.3:

يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بشدة بأن تشارك المختبرات السريرية بشكل روتيني في تقييم الجودة الخارجي لكل مقاييس مستخدمة لتشخيص الناعور وعلاجه.

- ملاحظة: تُمكن المشاركة في مخطط التقييم الخارجي الدولي للجودة التابع للاتحاد الدولي للهيموفيليا IEQAS المختبرات من تحسين وتوحيد الفحوصات المخبرية للهيموفيليا. (بالإجماع)