



دليل المبادئ التوجيهية لعام 2021 بشأن تشخيص داء فون فليبراند (VWD) الصادرة عن منظمات ASH ISTH NHF WFH

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

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

داء فون فليبراند هو أحد اضطرابات نزف الدم الوراثية الشائعة. ويوجد حالياً تباين كبير في خيارات التدابير العلاجية المقدمة للمرضى المُصابين بهذا الداء.

معلومات أساسية

تهدف هذه المبادئ التوجيهية المستندة إلى أدلة والمقدمة من الجمعية الأمريكية لأمراض الدم (ASH)، والجمعية الدولية للتخثر والإرقاء (ISTH)، ومؤسسة الهيموفيليا الوطنية (NHF)، والاتحاد العالمي للهيموفيليا (WFH) إلى مساعدة المرضى والأطباء السريريين واختصاصيي الرعاية الصحية في اتخاذ قراراتهم بشأن التدابير العلاجية لداء فون فليبراند.

الغرض من الدليل

شكّلت كل من الجمعية الأمريكية لأمراض الدم (ASH)، والجمعية الدولية للتخثر والإرقاء (ISTH)، ومؤسسة الهيموفيليا الوطنية (NHF)، والاتحاد العالمي للهيموفيليا (WFH) لجنة مبادئ توجيهية متعددة التخصصات. وكان من بين أعضائها ثلاثة ممثلين للمرضى. ورُوعي تحقيق التوازن عند تشكيل اللجنة لتقليل أي تحيز يمكن أن ينشأ بسبب تعارض المصالح. وقد دعمت كل من وحدة تقييم منهجية الأبحاث ونتائجها بجامعة كانساس ومركز تصنيف تقدير التوصيات وتطويرها وتقييمها (GRADE) بجامعة ماكماستر عملية إعداد الدليل، بما في ذلك إجراء مراجعات منهجية للأدلة وتحديثها (حتى نوفمبر 2019). حدّدت اللجنة أولويات الأسئلة والنتائج السريرية وفقاً لأهميتها للأطباء السريريين والمرضى. واستخدمت اللجنة نهج GRADE (بما في ذلك أطر استخدام الأدلة لدعم اتخاذ القرارات وفقاً لنهج GRADE) لتقييم الأدلة وصياغة التوصيات؛ والتي أتاحت في وقت لاحق للتعليقات العامة.

نهج إعداد الدليل

أقرّت اللجنة 12 توصية.

النتائج

تقدّم هذه المبادئ التوجيهية توصيات رئيسية تتناول العلاج الوقائي لنزف الدم المتكرّر بكثرة، وإجراء تجارب باستخدام دواء ديزموبريسين لتحديد العلاج بناءً على النتائج، واستعمال الأدوية المضادة للصفائح والعلاج بمانعات التخثر، والحفاظ على مستويات نشاط عامل فون فليبراند وعامل التخثر الثامن بعد الجراحات الكبرى، ووضع إستراتيجيات لتقليل نزف الدم أثناء الجراحات الصغرى أو الإجراءات الباضعة، واقتراح خيارات علاجية للنزف الحوضي الغزير، واقتراح تدابير علاجية للمُصابين بداء فون فليبراند عند إجراء تخدير فوق الجافية أثناء المخاض والولادة، واقتراح تدابير علاجية لنزف ما بعد الولادة.

الاستنتاجات والتوصيات

*ساهم كل من ناتان تي كونيل وفرونیکا إتش فلود بجهدٍ متساوٍ في هذه الدراسة بوصفهما مؤلّفين أوليين. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264>

ملخص التوصيات

تستند هذه المبادئ التوجيهية على مراجعات منهجية مُحدّثة ومبتكرة للأدلة أُجريت تحت إشراف وحدة تقييم منهجية الأبحاث ونتائجها التابعة للمركز الطبي لجامعة كانساس (KUMC). وقد التزمت اللجنة عند وضعها لهذه المبادئ التوجيهية بأفضل الممارسات المُوصى بها من قبل معهد الطب والشبكة الدولية للمبادئ التوجيهية (G-I-N). ٣-١ واستخدمت الشبكة نهج GRADE لتقييم درجة اليقين في الأدلة وصياغة التوصيات. 10-4

داء فون فليبراند هو أكثر اضطرابات نزف الدم الوراثي شيوعاً. وتوجد عدّة أنماط فرعية لهذا الداء تتطلب علاجاً فردياً حسب تشخيص كل حالة على حدة والنمط الظاهري للنزف والسياق السريري للحالة¹¹ وتتضمّن أعراضه الرئيسية النزف المخاطي الجلدي (بما في ذلك الرُعاف)، وسهولة الإصابة بالكدمات، والنزف الحيضي الغزير إضافة إلى النزف المُحرّض عند إجراء الجراحات وغيرها من الإجراءات الباضعة. وتتضمّن العلاجات الرئيسية لهذا الداء استعمال ديزموبريسين لتحفيز إطلاق الخلايا البطانية لعامل فون فليبراند وعامل التخثّر الثامن المُخزّن، واستعمال مركّزات عامل فون فليبراند؛ بما في ذلك المنتجات المشتقة من بلازما الدم والمنتجات المؤتلفة، إضافة إلى العلاجات المساعدة مثل حمض الترانيكساميك المضاد لانحلال الفيبرين. لا تزال التدابير العلاجية لداء فون فليبراند تمثل تحدياً نظراً للتباين الواسع في أعراض النزف لكل مريض، والتباين الواسع في الممارسات السريرية، وعدم وجود أدلة يقينية بدرجة كبيرة لتوجيه عملية وضع الخطط العلاجية.

تفسير "التوصيات القوية" و "التوصيات المشروطة"

يُعبّر عن قوة التوصيات إما بأنها قوية بالعبارة التالية ("توصي لجنة المبادئ التوجيهية") أو بأنها مشروطة بالعبارة التالية ("تقترح لجنة المبادئ التوجيهية") وتُفسّر على النحو التالي:

التوصيات القوية

- بالنسبة للمرضى: من المتوقع أن يرغب معظم المرضى باتباع الإجراءات المُوصى بها وأن يرفضها عدد قليل.
- بالنسبة للأطباء السريريين: ينبغي أن يلتزم معظم الأطباء السريريين بالإجراءات المُوصى بها. ولا يُرَجَّح أن تكون هناك حاجة إلى الاستعانة بأدوات رسمية لمساعدة المرضى على اتخاذ قرارات تتفق مع قيمهم وتفضيلاتهم.
- بالنسبة لواجبي السياسات: يمكن اعتماد هذه التوصيات بوصفها سياسة عامة في معظم الحالات. كما يمكن أن يُعدّ التقيد بهذه التوصيات وفقاً للمبادئ التوجيهية من معايير الجودة أو مؤشرات الأداء.
- بالنسبة للباحثين: تكون التوصيات القوية مدعومة بأبحاث موثوق بها أو آراء أخرى مقنعة؛ لذا فمن غير المرجّح أن يؤدي إجراء أبحاث إضافية إلى تعديلها. وفي بعض الأحيان، تستند التوصيات القوية إلى درجة يقين منخفضة أو منخفضة للغاية في الأدلة. وفي هذه الحالات، يمكن أن يؤدي إجراء أبحاث إضافية إلى توفير معلومات مهمة يترتب عليها تعديل التوصيات.

*ساهم كل من نانان ني كونيل وفرونیکا إتش فلود بجهدٍ متساوٍ في هذه الدراسة بوصفهما مؤلّفين أوليّين. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264>

التوصيات المشروطة

- بالنسبة للمرضى: من المتوقع أن يرغب غالبية المرضى في الالتزام بالإجراءات المقترحة وقد يرفضها عدد كبير. يمكن أن تكون الأدوات المساعدة على اتخاذ القرار مفيدة في مساعدة المرضى على اتخاذ قرارات تتوافق مع عوامل الخطورة والقيم والتفضيلات الخاصة بكل منهم.
- بالنسبة للأطباء السريريين: يجب على الأطباء إدراك أنه سيكون من الملائم استخدام خيارات مختلفة مناسبة لحالة كل مريض على حدة، كما يجب عليهم مساعدة كل مريض على اختيار التدابير العلاجية التي تتفق مع قيمه وتفضيلاته؛ وقد يكون من المفيد استخدام أدوات تساعد المرضى على اتخاذ قرارات تتوافق مع عوامل الخطورة والقيم والتفضيلات الخاصة بكل منهم.
- بالنسبة لواقعي السياسات: سيتطلب وضع السياسات إجراء نقاشات موسّعة بشأن التوصيات المقترحة ومشاركة العديد من الجهات المعنية فيها. وينبغي أن تركز مقاييس الأداء بشأن الإجراءات المقترحة على ما إذا كانت عمليات اتخاذ القرار المقبولة مؤثقة على النحو المطلوب.
- بالنسبة للباحثين: من المرجح إجراء أبحاث إضافية لدعم هذه التوصيات (لتحديثها أو تعديلها في المستقبل). وسيساعد تقييم الشروط والمعايير (والآراء ذات الصلة وأدلة البحوث والاعتبارات الأخرى) المحددة للتوصيات المشروطة (وليس التوصيات القوية) على تحديد الفجوات البحثية المحتملة.

تفسير بيانات الممارسات الجيدة

وفقاً لما قرّرته مجموعة عمل GRADE، فإنّ بيانات الممارسات الجيدة تدعم التدخلات أو الممارسات التي اتفقت لجنة المبادئ التوجيهية على أنّ لها فوائد مؤكّدة؛ ومع ذلك قد لا تكون معترفاً بها أو مستخدمة على نطاق واسع.¹² لا تستند بيانات الممارسات الجيدة الواردة في هذه المبادئ التوجيهية إلى مراجعة منهجية للأدلة المتاحة. ومع ذلك، فمن الممكن تفسيرها على أنها توصيات قوية.

التوصيات

العلاج الوقائي:

التوصية 1:

فيما يتعلق بالمرضى المصابين بداء فون فليبراند الذين لديهم تاريخ من حالات النزف الحادة والمتكررة؛ تقترح لجنة المبادئ التوجيهية استخدام علاج وقائي طويل الأمد بدلاً من عدم استخدامه (توصية مشروطة تستند إلى درجة يقين منخفضة في الدليل على التأثيرات ⊕⊕○○).

ملاحظات:

- ينبغي تقييم أعراض النزف ومدى الحاجة إلى علاج وقائي على نحو دوري.

صعوبات/تجربة ديز موبريسيسين وطريقة إعطائه:

التوصية 2:

فيما يتعلق بالمرضى الذين يُعدّ ديز موبريسيسين خياراً علاجياً صالحاً لهم (وهم بشكل أساسي المصابون بداء فون فليبراند من النمط 1) والذين تقل النسبة الأساسية لعامل فون فليبراند لديهم عن 0,30 وحدة دولية/مل؛ تقترح اللجنة تجربة ديز موبريسيسين والمعالجة بناءً على النتائج بدلاً من عدم تجربته والعلاج بحمض الترنايكساميك أو مركز عامل فون فليبراند (توصية مشروطة تستند إلى درجة يقين منخفضة جداً في الدليل على التأثيرات ⊕○○○).

* ساهم كل من نانان ني كونيل وفرونیکا إتش فلود بجهدٍ متساوٍ في هذه الدراسة بوصفهما مؤلّفين أوليّين. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264>

التوصية 2ب:

فيما يتعلق بالمرضى المذكورين في التوصية 2أ؛ تقترح اللجنة عدم العلاج بديزموريسين في حالة عدم وجود نتائج لتجارب العلاج به (توصية مشروطة تستند إلى درجة يقين منخفضة جدًا في الدليل على التأثيرات ⊕○○○).

ملاحظات:

- لا تُطبَّق هذه التوصية على المرضى الذين لا يُعدّ ديزموريسين خيارًا علاجيًا مناسبًا لهم (مثل المرضى بداء فون فليبراند من النمط 3). يُمنع استعمال ديزموريسين للمصابين بداء فون فليبراند من النمط 3 بسبب عدم فعاليته، وكذلك يُمنع استعماله للمرضى بداء فون فليبراند من النمط 2B بسبب زيادة ترابط الصفائح الدموية ما قد يؤدي إلى نقص الصفائح الدموية.
- لا يستجيب الكثير من المرضى بداء فون فليبراند من النمط 2 لديزموريسين، ويحتاجون إلى أساليب علاجية أخرى. ومع ذلك، قد تكون تجربة ديزموريسين مفيدة لتأكيد التشخيص، وقد يظل ديزموريسين مفيدًا في بعض حالات النزف الخفيف لهذه الفئة من المرضى.
- ينبغي عدم علاج المرضى الذين يخضعون لجراحات كبرى بديزموريسين منفردًا (بما في ذلك الجراحات التي تُجرى في مواضع يمكن أن يؤدي حدوث نزف فيها حتى ولو بمقدار صغير إلى ضرر كبير للعضو، مثل جراحات النظام العصبي المركزي).
- يُفضّل التأكد من الاستجابة لديزموريسين قبل استخدامه في التدخلات العلاجية، لكن نظرًا لصعوبة تطبيق ذلك عمليًا، فيمكن اعتبار المرضى البالغين المصابين بداء فون فليبراند من النمط 1-الذين تكون مستويات عامل فون فليبراند الأساسية لديهم $\leq 0,30$ وحدة دولية/مل- مستجيبين لديزموريسين. وعلى الرغم من إمكانية معالجة هذه الفئة من المرضى بديزموريسين بدون الحاجة إلى تجربته، لكن من المنطقي قياس مستويات عامل فون فليبراند لديهم (قبل العلاج) للتأكد من استجابتهم بعد إعطائهم ديزموريسين. قد لا يستجيب مرضى النمط 1 الذين تقل مستويات عامل فون فليبراند لديهم عن 0,30 وحدة دولية/مل لديزموريسين؛ ومن هنا كانت التوصية بتجربته.
- هذه التوصية لا تتناول المفاضلة بين المعالجة بحمض الترانكساميك ومرکز عامل فون فليبراند.

بيانات الممارسات الجيدة:

بصفة عامة، يُمنع إعطاء ديزموريسين للمصابين بداء فون فليبراند من النمط 2B؛ لأنّ هذا قد يؤدي إلى قلة الصفائح الدموية نتيجة زيادة ترابطها.

إضافة إلى ذلك، يُمنع بصفة عامة استعمال ديزموريسين للمرضى المصابين بأمراض قلبية وعائية نشطة (مثل أمراض القلب التاجية، والأمراض الدماغية الوعائية، وأمراض الأوعية المحيطة) وللمرضى المصابين باضطرابات اختلاجية ولالأطفال المرضى بعمر أقل من سنتين وللمرضى بداء فون فليبراند من النمط 1C في حالة إجراء جراحة. استُخدم ديزموريسين بأمان لدى عدد كبير من النساء خلال فترات حملهن؛ وكان من بينهن مصابات باضطرابات نزف ومرض السكري الكاذب (البُوالَةُ التَفَهَةُ). وينبغي تجنّب استعمال ديزموريسين للمصابات بمقدمات الارتعاج (ما قبل تسمم الحمل) والمصابات بأمراض قلبية وعائية. غالبًا ما يُستعمل التسريب الوريدي للسوائل والأدوية المعجّلة للولادة أثناء المخاض والولادة، وكلاهما يزيد من مخاطر نقص صوديوم الدم الناجم عن استعمال ديزموريسين.

*ساهم كل من نانان في كونيل وفرونكا إتش فلود بجهدٍ متساوٍ في هذه الدراسة بوصفهما مؤلّفين أوليّين. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264>

يمكن أن يتعرّض المرضى الذين يتلقون ديزموبريسين لخطر نقص صوديوم الدم بسبب احتفاظ الكليتين بالمياه الخالية من الأملاح؛ لذلك ينبغي إعطاؤهم محلول ملح عادي عند الحاجة إلى تسريب السوائل الوريدي، وينبغي تقييد تناول الماء عن طريق الفم (لخلوه من الأملاح) للوقاية من نقص صوديوم الدم. ينبغي أن تتضمن توعية المرضى بشأن ديزموبريسين إستراتيجيات للحدّ من المخاطر المرتبطة بنقص صوديوم الدم (مثل تقييد استعمال المياه الخالية من الأملاح، والتوعية بعلامات نقص صوديوم الدم وأعراضه التي قد تُفضي إلى إجراء تقييم طبي عاجل) وبالأمرض القلبية الوعائية.

العلاجات المانعة للتخثر:

التوصية 3:

فيما يتعلق بالمرضى المصابين بداء فون فليبراند في وجود أمراض قلبية وعائية (الذين يحتاجون إلى المعالجة بأدوية مضادة للصفائح وإلى علاج مانع للتخثر)؛ تقترح اللجنة إعطاء العلاج الضروري المضاد للصفائح أو المانع للتخثر بدلاً من عدم إعطائه (توصية مشروطة تستند إلى درجة يقين منخفضة في الدليل على التأثيرات ⊕⊕○○).

ملاحظات:

- من المهم إعادة تقييم مخاطر النزف خلال مدّة المعالجة.

بيانات الممارسات الجيدة:

يلزم إجراء تحليل مخصّص لمخاطر وفوائد خطة العلاج المحددة للمرضى المقرّر معالجتهم بالاشتراك مع فريق متعدّد التخصصات يضم اختصاصيين في طب القلب والأوعية الدموية واختصاصيين في أمراض الدم بالإضافة إلى المرضى.

ينبغي توعية المريض بمخاطر وفوائد استخدام الأدوية المضادة للصفائح والعلاج بمانعات التخثر للمشاركة في اتخاذ القرار عن علم.

قد يحتاج المرضى المصابون بنمط ظاهري شديد النزف (مثل المصابين بداء فون فليبراند شديد من النمط 1 أو النمط 2 أو النمط 3) إلى علاج وقائي باستخدام مركّز عامل فون فليبراند لمنع النزف أثناء العلاج بمضاد الصفائح أو مانع التخثر؛ وقد تُطبّق احتياطات مماثلة على المرضى المصابين بداء فون فليبراند من النمط 1 ومشاكل نزف إضافية متزامنة.

بصفة عامة، يُمنع استعمال ديزموبريسين للمصابين بأمراض قلبية وعائية (مثل أمراض القلب التاجية، والأمراض الدماغية الوعائية، وأمراض الأوعية المحيطة) و/أو الذين تزداد خطورة إصابتهم بالتخثر.

* ساهم كل من نانان ني كونيل وفرونیکا إتش فلود بجهدٍ متساوٍ في هذه الدراسة بوصفهما مؤلّفين أوليّين. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264>

الجراحات الكبرى:

التوصية 4أ:

تقترح اللجنة استهداف ضبط مستويات نشاط كل من عامل التخثر الثامن وعامل فون فليبراند عند $0,50 \leq$ وحدة دولية/مل لمدة 3 أيام على الأقل بعد الجراحة (توصية مشروطة تستند إلى درجة يقين منخفضة جداً في الدليل على التأثيرات \oplus (○○○)).

التوصية 4ب:

تقترح اللجنة عدم استخدام عامل التخثر الثامن منفرداً عند مستوى مستهدف $0,50 \leq$ وحدة دولية/مل لمدة 3 أيام على الأقل بعد الجراحة (توصية مشروطة تستند إلى درجة يقين منخفضة جداً في الدليل على التأثيرات \oplus (○○○)).

ملاحظات:

- عندما يكون من الممكن الحفاظ على أقل تركيز يصل إليه عامل فون فليبراند وعامل التخثر الثامن عند مستوى $0,50 \leq$ وحدة دولية/مل لمدة 3 أيام على الأقل أو للمدة المحددة سريريًا بعد الجراحة (بدلاً من اختيار أحدهما فقط) فينبغي أن يكون هذا هو الخيار المفضل.
- ينبغي تحديد المستويات المستهدفة حسب حالة كل مريض ونوع الإجراء وتاريخ النزف إضافة إلى مدى توفر اختبارات عامل فون فليبراند وعامل التخثر الثامن.
- قد تختلف مدة التدخل في أنواع معينة من الجراحات.

الجراحات الصغرى/الإجراءات الباضعة الصغيرة:

التوصية 5أ:

فيما يتعلق بالمرضى الذين يخضعون لجراحات صغرى أو إجراءات باضعة صغيرة؛ تقترح اللجنة زيادة مستويات نشاط عامل فون فليبراند إلى $0,50 \leq$ وحدة دولية/مل باستخدام ديزموبيريسين أو مركز عامل فون فليبراند مع إضافة حمض الترانيكساميك؛ بدلاً من زيادة مستويات عامل فون فليبراند إلى $0,50 \leq$ وحدة دولية/مل باستخدام ديزموبيريسين أو مركز عامل فون فليبراند فقط (توصية مشروطة تستند إلى درجة يقين منخفضة جداً في الدليل على التأثيرات \oplus (○○○)).

التوصية 5ب:

تقترح اللجنة إعطاء حمض الترانيكساميك منفرداً بدلاً من زيادة مستويات عامل فون فليبراند إلى $0,50 \leq$ وحدة دولية/مل مع أي تدخل جراحي أو أي إجراء باضع، وذلك للمرضى المصابين بداء فون فليبراند من النمط 1 ومستوى أساسي لنشاط عامل فون فليبراند أكبر من 0,30 وحدة دولية/مل، وللمرضى المصابين بنمط ظاهري خفيف النزف الذين يخضعون لإجراءات جراحية مخاطية صغيرة (توصية مشروطة تستند إلى درجة يقين منخفضة جداً في الدليل على التأثيرات \oplus (○○○)).

*ساهم كل من نانان في كونيل وفرونیکا إتش فلود بجهد متساوٍ في هذه الدراسة بوصفهما مؤلفين أوليين. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264>

ملاحظات:

- ينبغي أن يُراعى في خطط العلاج المخصصة للتباين في مخاطر النزف للإجراء المحدد. تُعدّ خطط العلاج المخصصة مهمة خصوصًا للمرضى الذين قد يتعرّضون لمعالجة مفرطة عند زيادة نشاط عامل فون فليبراند إلى $0,50 \leq$ وحدة دولية/مل بواسطة أيّ علاج وإضافة حمض الترانيكساميك (على سبيل المثال: المرضى الذين يخضعون لإجراءات جلدية، مثل الخزعات الجلدية السطحية).
- سيحتاج المرضى بدءاً من النمط 3 إلى تلقي مركز عامل فون فليبراند لتحقيق أيّ زيادة كبيرة في مستويات نشاط عامل فون فليبراند. ويُمنع استعمال ديزموبريسين في هذه الشريحة لعدم فاعليته.
- سيحتاج الكثير من المرضى بدءاً من النمط 2 (ومنهم مرضى النمط 2B) إلى العلاج بمركّز عامل فون فليبراند بدلاً من ديزموبريسين.
- فيما يتعلق بالمرضى الذين تزيد لديهم احتمالية الإصابة بالتخثر، فقد يكون من المستحسن تجنّب الجمع بين زيادة مستويات عامل فون فليبراند مع مستويات عامل التخثر الثامن (أكبر من 1,50 وحدة دولية/مل) لمدة طويلة واستعمال حمض الترانيكساميك لمدة طويلة.
- يُفضّل أن يُراعى اختصاصيو جراحات الأسنان استعمال تدابير إيقاف النزف الموضعية (مثل إسفنجة الجيلتين أو غراء الفيبرين أو غسول حمض الترانيكساميك) بوصفها جزءاً من الخطط الإجرائية الفردية.

أمراض النساء: النزف الحيضي الغزير:

التوصية 6أ:

تقترح اللجنة استعمال علاج هرموني (موانع الحمل الهرمونية المركّبة [CHC] أو نظام إطلاق ليفونورجيستريل داخل الرحم) أو حمض الترانيكساميك بدلاً من ديزموبريسين لعلاج النساء المصابات ببدء فون فليبراند مع نزف حيضي غزير اللاتي لا يرغبن في الحمل (توصية مشروطة تستند إلى درجة يقين منخفضة جداً في الدليل على التأثيرات \oplus ○○○).

التوصية 6ب:

تقترح اللجنة استعمال حمض الترانيكساميك بدلاً من استعمال ديزموبريسين لعلاج المصابات ببدء فون فليبراند مع نزف حيضي غزير اللاتي يرغبن في الحمل (توصية مشروطة تستند إلى درجة يقين منخفضة جداً في الدليل على التأثيرات \oplus ○○○).

ملاحظات:

- لا تعني هذه التوصية ضمناً أنّ التدخلات المقررة لا يمكن وصفها إلا كعلاج أحادي. ففي بعض الحالات، يمكن الجمع بين عدّة خيارات علاجية؛ خاصة إذا كانت السيطرة على النزف الحيضي الغزير أقل من المستوى الأمثل باستخدام العلاج الأولي.
- ديزموبريسين ليس علاجاً فعّالاً للمرضى المصابين ببدء فون فليبراند من النمط 3، وللكثير من مرضى النمط 2؛ ويُمنع استعماله لمرضى النمط 2B.
- قد تحتاج النساء إلى علاج إضافي موجه لأعراض النزف في أول عدّة دورات حيض بعد تركيب نظام إطلاق ليفونورجيستريل داخل الرحم.

* ساهم كل من نانان ني كونيل وفرونیکا إتش فلود بجهدٍ متساوٍ في هذه الدراسة بوصفهما مؤلّفين أوليين. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264>

بيانات الممارسات الجيدة:

تحث اللجنة على تكوين عيادات متعددة التخصصات (إن أمكن) بحيث يجري فحص المريضات بواسطة اختصاصيي أمراض النساء واختصاصيي أمراض الدم معًا لتسهيل تقديم التدابير العلاجية للنزف الحيضي الغزير للمصابات باضطرابات نزف.

ينبغي اتخاذ القرارات المتعلقة باستخدام نظام إطلاق ليفونورجيستريل داخل الرحم بشكل جماعي من قبل متخصصين في عدة تخصصات (مثل اختصاصيي أمراض النساء واختصاصيي أمراض الدم، وبمشاركة المرضى).

بالنسبة لبعض المريضات، قد تكون هناك فوائد أخرى لاستعمال علاج هرموني، مثل معالجة آلام الحيض والتدابير العلاجية للانتباز البطاني الرحمي ولأعراض ذات الصلة بمتلازمة المبيض متعدد التكيسات.

يرتبط كل من نقص الحديد، وفقر الدم الناجم عن نقص الحديد بنتائج ضارة بما فيها تدهور جودة الحياة الصحية. ينبغي تقييم حالة المريضات اللاتي يعانين من النزف الحيضي الغزير بانتظام وعلاجهن من نقص الحديد أو فقر الدم أو كليهما.

ينبغي أن تخضع المصابات باضطرابات نزف ونزف حيضي غزير لتقييم أمراض النساء القياسي الموصى به لعموم النساء اللاتي يعانين من نزف حيضي غزير بغرض استبعاد أمراض الحوض الشائعة مثل الأورام الليفية والسلائل؛ خاصة للنساء اللاتي لا يستجبن لخيارات المعالجة الأولية.

ينبغي إيلاء اهتمام خاص بالآثار الجانبية للعلاج للنساء اللاتي تزيد احتمالية إصابتهن بفرط تنسج بطانة الرحم أو أورام الرحم الخبيثة، كالنساء اللاتي تزيد أعمارهن على 35 عامًا، والمصابات بداء المبيض متعدد التكيسات، واللاتي لديهن مؤشر كتلة جسم مرتفع، واللاتي يعانين من أمراض مصاحبة كالسكري وارتفاع ضغط الدم.

التخدير العصبي أثناء الولادة:

التوصية 7:

فيما يتعلق بالنساء المصابات بداء فون فليبراند اللاتي يكون من المناسب تخديرهن عصبيًا أثناء المخاض؛ تقترح اللجنة استهداف مستوى نشاط عامل فون فليبراند بحيث يكون بين 0,50 و1,50 وحدة دولية/مل بدلاً من استهدافه ليكون أكبر من 1,50 وحدة دولية/مل وذلك للتمكن من تخديرهن عصبيًا (توصية مشروطة تستند إلى درجة يقين منخفضة جدًا في الدليل على التأثيرات ⊕○○○).

ملاحظات:

- يشير التخدير العصبي إلى إجراءات تخدير النخاع الشوكي أو تخدير فوق الجافية أو التخدير المشترك لكليهما التي تُجرى لأغراض التخدير الجراحي لإجراء عمليات الولادة أو لتخفيف آلام المخاض.
- ركزت هذه التوصية على نتائج إجراء التخدير نفسه وليس على تأثيرات مستويات عامل فون فليبراند على النزف بعد الولادة (PPH) والتي قد يُصحح في بعض حالاتها بزيادة مستويات نشاط عامل فون فليبراند إلى أكبر من 1,50 وحدة دولية/مل.

*ساهم كل من نانان ني كونيل وفرونیکا إتش فلود بجهدٍ متساوٍ في هذه الدراسة بوصفهما مؤلفين أوليين. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264>

- ينبغي إجراء تقييم مخصص للمخاطر مع الأخذ في الاعتبار تشخيص المريضة وتاريخها المرضي، ولهذا السبب تؤيد اللجنة إجراء فحص مستويات نشاط عامل فون فليبراند وعامل التخثر الثامن أثناء زيارة الأشهر الثلاثة الأخيرة من الحمل ووضع خطة استباقية للتخدير والولادة.
- هذه التوصية خاصة بالنساء اللاتي يرغبن في التخدير العصبي أو يحتجن إليه، ولا تتناول مدى ملائمة التخدير العصبي نفسه للمريضات..
- ينبغي الحفاظ على مستويات نشاط عامل فون فليبراند عند مستوى أكبر من 0,50 وحدة دولية/مل، وذلك أثناء وجود إبرة تخدير فوق الجافية ولمدة 6 ساعات بعد إزالتها.
- يُعدّ تقييم مدى ملائمة التخدير العصبي لكل مريضة من القرارات المعقّدة ويتضمّن تقييم عوامل لا تتناولها هذه المبادئ التوجيهية. ويرجع القرار النهائي بشأن إمكانية خضوع المريضة لهذه الإجراءات من عدمه إلى طبيب تخدير الولادة أو للطبيب المنقذ لهذه الإجراءات. ينبغي اتخاذ القرارات بشأن التخدير والولادة بعد مناقشة يشترك فيها مجموعة من المتخصصين في عدّة تخصصات من بينهم أطباء التخدير وأطباء أمراض الدم وأطباء التوليد مع مشاركة المريض في اتخاذ القرار. وينبغي إجراء هذه النقاشات مقدّمًا قبل التاريخ المحدد للولادة.
- كما ينبغي تقييم حالة المريضات من حيث مخاطر تخثر الدم بعد الولادة، وتقديم علاج وقائي لهنّ (مثل الجوارب الضاغطة أو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي)؛ وذلك عند الحاجة.

التدابير العلاجية فيما بعد الولادة:

التوصية 8:

تقترح لجنة المبادئ التوجيهية استخدام حمض الترانيكساميك بدلاً من عدم استخدامه للنساء المصابات بداء فون فليبراند من النمط 1 أو اللاتي تكون مستويات عامل فون فليبراند لديهنّ منخفضة (وقد ينطبق ذلك أيضًا على المصابات بداء فون فليبراند من النمط 2 والنمط 3) خلال فترة ما بعد الولادة. (توصية مشروطة تستند إلى درجة يقين منخفضة في الدليل على التأثيرات ⊕⊕○○).

بيانات الممارسات الجيدة:

يمكن إعطاء حمض الترانيكساميك بطريقة منهجية عن طريق الفم أو التسريب الوريدي. الجرعة الفموية هي 25مجم/كجم (عادة من 1000 إلى 1300 مجم) ثلاث مرّات يوميًا لمدة من 10 أيام إلى 14 يومًا أو أكثر في حالة استمرار فقد الدم بشدّة.

ينبغي توعية المريضات اللاتي تعتزن من إرضاع أطفالهنّ رضاعة طبيعية بشأن أمان حمض الترانيكساميك خلال مدّة الإرضاع الطبيعي إلى جانب فوائده في تقليل النزف.

* ساهم كل من نانان ني كونيل وفرونیکا إتش فلود بجهدٍ متساوٍ في هذه الدراسة بوصفهما مؤلّفين أوليّين. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264>

القيم والتفضيلات

رُوعي في هذا الدليل أن تكون قيمه وتفضيلاته نابعة من منظور المرضى، مع إسهامات من جميع أعضاء اللجنة ومنهم ممثلو المرضى. صنفت لجنة المبادئ التوجيهية معذلات الوفيات، والنزف الشديد، والآثار الضارة الخطرة، ووظائف المفاصل، وحالات التخثر، وتعذر الخضوع للجراحات، والحاجة إلى العلاج في المستشفيات، ونقل الدم، والإجراءات الجراحية الإضافية أو عوامل إيقاف النزف الإضافية، والنزف الأولي أو الثانوي بعد الولادة باعتبارها جميعًا عوامل بالغة الأهمية عند وضع الخطط العلاجية، وأولت اللجنة أهمية كبيرة لهذه النتائج وكذلك لتجنب حدوثها مع التدخلات الجراحية التي تم تقييمها. وتؤكد هذه التوصيات على أهمية ضمان حصول جميع المرضى على العلاج.

تفسيرات واعتبارات أخرى

تأخذ هذه التوصيات في الحسبان التكاليف وفعاليتها، والموارد اللازمة، والتأثير على العدالة الصحية، والمقبولية، وإمكانية التطبيق.

* ساهم كل من نانان ني كونيل وفرونیکا إتش فلود بجهدٍ متساوٍ في هذه الدراسة بوصفهما مؤلفين أوليين. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264>