



معاونت درمان

دبیرخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای سلامت

پروتکل درمان پیشگیرانه هموفیلی A و B

زمستان ۱۳۹۸

**تنظیم و تدوین: کمیته علمی مشورتی بیماریهای خونی ارثی مادرزادی-معاونت درمان وزارت بهداشت و درمان**

**نویسندگان:**

**۱- دکتر پیمان عشقی (نویسنده مسئول)**

**۲- دکتر حسن ابوالقاسمی**

**۳- خانم دکتر زهرا بدیعی**

**۴- دکتر غلامرضا توگه**

**۵- دکتر عبدالمجید چراغعلی**

**۶- دکتر راضیه حنطوش زاده**

**۷- دکتر محمد عقیقی**

**۸- دکتر مهران کریمی**

**۹- دکتر بیژن کیخایی**

**۱۰- خانم دکتر نرگس بیگم میربهبهانی**

**تحت نظارت فنی:**

**مدیریت درمان بیماریهای معاونت درمان**

**گروه استاندارده سازی و تدوین راهنماهای سلامت**

**دفتر ارزیابی فن آوری، استاندارده سازی و تعرفه سلامت**

**دکتر جمشید کرمانچی، دکتر بهزاد کلانتری**

**فرانک ندرخانی، دکتر مریم خیری**

## مقدمه:

پروفیلاکسی به معنی تزریق مستمر و منظم فاکتور پیش از بروز خونریزی، طبق یکی از رژیمهای درمانی مورد تایید مراجع بین المللی، برای بالا بردن سطح خونی فاکتور و پیشگیری از بروز خونریزی است. محاسبات و باور عمومی بر آن است که پروتکل های استاندارد کشورهای توسعه یافته با دوز بالا و دفعات متعدد هفتگی نه تنها نیاز به فراورده بیشتری دارد بلکه مراجعات و تزریقات مکرر بر کیفیت زندگی بویژه در کودکان که دسترسی به رگ محیطی مناسب نیز ندارند را کاهش می دهد. لذا تدریجا روشهای درمانی پیشگیرانه دیگری با دوز و دفعات کمتر در جهان مطرح و حتی در کشورهای توسعه یافته مانند کانادا مطالعه و پس از تایید کارآیی مناسب مورد استقبال قرار گرفت. از سوی دیگر شروع هرچه زودتر پیشگیری اولیه و با دوز و دفعات کم در جلوگیری از بروز مهارکننده بویژه در ۵۰ روز مواجهه اول در مطالعات مختلف نقش خود را ثابت نمود. لذا پروتکل توصیه شده کشوری پروفیلاکسی در ایران عبارتست از "روش پیشگیری مستمر اولیه با دوز و دفعات پایین و تغییر دوزها پلکانی" که بطور خلاصه با دوزها بسیار پایین و حداقل دفعات (یکبار در هفته) شروع شده و تنها در صورت بروز خونریزی با شرایط خاص، تعداد تزریقات افزایش می یابد. این پروتکل بر مبنای زیر تدوین شده است:

- روش شروع پیشگیری با دوز بسیار کم و یکبار در هفته<sup>۲۳</sup>
- روش درمان پلکانی و تدریجی کانادا<sup>۴</sup>

## الف) عنوان پروتکل درمان پیشگیرانه هموفیلی:

درمان پیشگیری از بروز خونریزی در بیماران هموفیل A,B شدید (فاکتور ۸ و ۹ زیر ۱٪) و کمتر از ۱۵ سال

Priphylaxy of bleeding in haemophiliac sever haemophia A,B (< 1% factor VIII,IX< 15 y/o)

## ب) تعریف و تشریح درمان های مختلف :

### الف - درمانهای مرسوم در خونریزیهای بیماران هموفیلی

درمان در بیماران هموفیلی به روشهای ذیل انجام میگردد:

- **On Demand** (موردی یا در صورت لزوم): درمان پس از حمله خونریزی که علیرغم درمان پس از بیست سال ، تخریب شدید مفصلی ایجاد خواهد شد.<sup>۱</sup> (در ایران تا سال ۹۳ درمان رسمی هموفیلی برای تمام سنین این روش بوده است).
- **Home Therapy** (درمان در منزل): نوعی روش ترجیحی از درمان موردی است که شروع درمان و مستندسازی های مربوطه در اسرع وقت در منزل انجام میگردد که باز هم پس از بروز خونریزی است.
- پروفیلاکسی (پیشگیری از بروز خونریزی): این روش درمانی جهت جلوگیری از خونریزی بوده و قبل از بروز خونریزی تزریق فاکتور توصیه می شود و به انواع زیر طبقه بندی می شود:
  ۱. پیشگیری موقت و کوتاه مدت: برنامه درمان صرفا بدلائل خاص و جهت پیشگیری از برخی خونریزی ها در دوره های کوتاه و منقطع که جمعا کمتر از ۸۵٪ هفته های سال (حداکثر ۴۵ هفته سال) می باشد انجام میشود.

۲. پیشگیری منظم و دراز مدت: برنامه درمان مستمراً در تمامی سال (حداقل در ۴۵ هفته سال) با دوزاژ و برنامه منظم ادامه دارد. این روش بسته به موقعیت شروع درمان به سه نوع تقسیم میشود:

۲,۱. پیشگیری منظم مستمر اولیه: شروع برنامه درمانی قبل از هرگونه یافته بالینی و تصویر برداری از آسیب مفصلی در کلیه مفاصل بزرگ صورت می گیرد و اولین دوز پیشگیرانه بعد از اولین خونریزی و قبل از دومین خونریزی در مفاصل بزرگ و نیز قبل از سن ۳ سالگی انجام می شود.

۲,۲. پیشگیری منظم مستمر ثانویه: شروع برنامه درمانی قبل از هرگونه یافته بالینی و تصویر برداری از آسیب مفصلی در کلیه مفاصل بزرگ صورت می گیرد و اولین دوز پیشگیرانه بعد از دومین خونریزی بالینی مفاصل بزرگ یا بعد از شروع ۳ سالگی انجام می شود.

۲,۳. پیشگیری منظم مستمر ثالثه: شروع برنامه درمانی بعد از بروز آسیب بالینی و تصویربرداری در ساختمان غضروفی استخوانی مفصلی در حداقل یکی از مفاصل و با هدف جلوگیری از تخریب بیشتر و/یا آسیب سایر مفاصل صورت میگیرد.

\* مفاصل بزرگ، شامل مفاصل زانو، آرنج، مچ پا و شانه است.

\* سایر مفاصل، شامل کلیه مفاصل به استثنای مفاصل بزرگ (ذکر شده در بند فوق) می باشد.

## ب- ضرورت انجام پروفیلاکسی با دوز پایین در ایران:

۱) مقدر بود براساس توصیه رسمی منابع علمی: در کشورهایی که مصرف فاکتور با میزان بیش از 1U/CAPITA دارند روش های با دوز پایین نه تنها مقدر بوده بلکه در متون معتبر و مرجع توصیه میشود. روش های با دوز بالا در کشورهای با مصرف بیش از 3U/CAPITA و سایر پروتکل های بینابینی در مصارف بین 1-3 U/CAPITA توصیه شده است.<sup>۹</sup>

۲) صرفه اقتصادی کوتاه مدت: روشهای با دوز پایین نه تنها در طولانی مدت بلکه در کوتاه مدت و میان مدت نیز از نظر اقتصادی مقرون به صرفه است.

۳) بهبود کیفیت زندگی و صرفه اقتصادی بلند مدت: کاهش دفعات خونریزی و در نتیجه کاهش تخریب مفصلی و بهبود کیفیت زندگی بیماران با تاخیر و کاهش نیاز به اعمال جراحی تعویض مفصل تا دهه پنجم و ششم<sup>۶</sup>

۴) هزینه-فایده (Cost – Utility) بالاتر ثابت شده در مطالعات مروری متعدد بعمل آمده با ارزیابی کیفیت زندگی تراز شده QALY و بر اساس آخرین مطالعات مرور سیستماتیک موجود در خصوص هزینه اثر بخشی روش های موجود استاندارد (با دوز بالاتر از برنامه کشوری) به صرفه بودن پروفیلاکسی را تایید میکنند.<sup>۷,۸,۹,۱۰</sup>

۵) کاهش ریسک بروز مهار کننده ها در بیماران تازه تشخیص داده شده: شروع زودرس پروفیلاکسی با دوز کم بعنوان یک متغیر مستقل سبب کاهش ریسک بروز مهارکننده بعنوان پر هزینه ترین و شدید ترین عارضه درمان هموفیلی در بیماران تازه تشخیص داده میشود.<sup>۲,۱۱</sup>

## • روش و برنامه درمانی:

### ○ شرایط انتخاب بیماران برای درمان پیشگیرانه:

(۱) هموفیلی A و B شدید بدون مهارکننده: کلیه بیماران باید یک تیتراژ آنتی بادی منفی در ۳ ماه گذشته در پرونده داشته باشند. بیمارانی که سابقه بروز مهارکننده دارند ولی بعداً تیتراژ آنها منفی شده باشد باید حداقل دو تیتراژ منفی در فواصل ۳ ماهه علیرغم دریافت فاکتور انعقادی و/یا دو تیتراژ منفی به فواصل ۱۰ روز مواجهه داشته باشند.

(۲) رعایت سن پایان ۱۵ سال (این درمان صرفاً برای کودکان زیر ۱۵ سال می باشد).

تبصره: عبارتی شروع این پروتکل در سنین قبل از ۱۵ سالگی می باشد و پایان آن بسته به منابع موجود و مجوز وزارت متبوع می باشد.

### ○ رضایت مکتوب والدین:

- به انجام تزریقات وریدی قبل از بروز خونریزی با آگاهی از عوارض تزریقات از رگ محیطی
- رعایت دفعات مراجعه در هفته و استمرار درمان
- تکمیل فرمهای ثبت درمان

### ○ مبانی درمان:

(۱) پروفیلاکسی مستمر اعم از اولیه / ثانویه / ثالثه

(۲) شروع و ادامه با دوز پایین و دفعات کم مبتنی بر روش تنظیم پلکانی

(۳) مبتنی بر داروهای پلاسمایی در حداقل ۵۰ روز مواجهه اول درمان

### ○ ثبت گزارشات:

ثبت اطلاعات ضروری در پرونده/ سامانه بصورت مستمر و سالیانه جهت ارزیابی های دوره ای فرآیند درمان از جنبه های بالینی و مدیریتی ضروری است. در صورت عدم رعایت پروتکل (اعم از عدم رعایت دوزها یا دفعات تزریق، روش پلکانی افزایش دوز و غیره) و نیز در صورت عدم وارد کردن اطلاعات از تحویل فاکتور به مرکز مربوطه خود داری می شود.

- نمره بالینی و نمره رادیولوژیک مفاصل بزرگ
- نمره کیفیت زندگی
- آزمایشات دوره ای: وضعیت ویرولوژی، تیتراژ آنتی بادی ضد فاکتور در سابقه/ سیر درمان
- بیماری های همراه و داروهای مصرفی
- تعداد مراجعات سرپایی بدلیل خونریزی و درمان آن (ABR)
- تعداد روزهای بستری ناشی از بیماری هموفیلی یا درمان آن در یکسال گذشته
- تعداد و مشخصات ویال های مصرفی

## • ارزیابی حین ارائه خدمت

جدول شماره ۱- برنامه درمانی پروفیلاکسی در هموفیلی A شدید

گروه	دوزاژ شروع	مرحله اول تشدید درمان †	مرحله دوم تشدید درمان †
خونریزی مهم نسج نرم / یا مفصلی نداشته اند ∞	-	-	-
خونریزی مهم نسج نرم / یا مفصلی داشته اند، ولی به هر دلیلی فاکتور نگرفته اند	*۲۵ Unit/kg یک بار در هفته	*۲۵ Unit/kg دو بار در هفته	*۲۵ Unit/kg سه بار در هفته
گروه $50 \geq$ روز مواجهه	*۲۵ Unit/kg یک بار در هفته	*۲۵ Unit/kg دو بار در هفته	*۲۵ Unit/kg سه بار در هفته
گروه $50 <$ روز مواجهه	*۲۵- ۵۰ Unit/kg یک بار در هفته	۲۵- ۳۵ Unit/kg دو بار در هفته	۲۵- ۳۵ Unit/kg سه بار در هفته

توضیحات جدول شماره ۱:

۵۰: در این بیماران بهتر است هیچ فرآورده انعقادی کنسانتره تا حد امکان تزریق نشود و کلیه اقدامات جراحی مینور یا ماژور الکتیو از جمله ختنه و ... به تعویق افتد و ترجیحا تا سال دوم زندگی بدون تزریق فاکتور بیمار تحت نظر باشد.

\*: رعایت دوز پایین در ۵۰ روز مواجهه اول بیماران: دوزاژ در هر روز با لحاظ کردن حداکثر دوز مجاز برای جلوگیری از بروز مهارکننده ضروری است. از سوی دیگر با توجه به سن و وزن پایین کودکان در این بازه زمانی با توجه به اینکه ویالهای ۲۵۰ واحدی در این دسته سنی غالباً استفاده می شود، معمولاً رعایت این حداکثر دوز مقدور است؛ ولی اگر در محاسبه تا یک ویال کامل مصرف نشد، می توان حداکثر تا ۳۵ Unit/kg در هر نوبت دوز را برای گرد کردن دوز تام تا حد یک ویال افزایش داد. جهت رعایت دوز پایین بویژه در کودکان زیر ۵ سال و نیز جلوگیری از هدر رفتن دارو حتما حداقل ۲۰٪ ویالهای توزیعی به مراکز پیشگیری، ویالهای ۲۵۰ واحدی باشد.

†: شرایط تشدید درمان: تغییر به مرحله اول و دوم مشروط به بروز یکی از شرایط زیر است:

- بروز یک خونریزی خطرناک و مهم بدون تروما یا علت جانبی علیرغم پیشگیری با برنامه فعلی رخ دهد میبایست تشدید درمان صورت گیرد.
- بروز ۳ خونریزی مفصلی خود بخودی و بدون تروما یا علت واضح در هریک از مفاصل (تکراری یا غیر تکراری) در طی سه ماه اخیر علیرغم پیشگیری با برنامه فعلی
- بروز ۴ خونریزی مهم بافت نرم خودبخودی و بدون تروما یا علت واضح در طی سه ماه اخیر علیرغم پیشگیری با برنامه فعلی

به عبارت دیگر از مرحله شروع به مرحله اول و از مرحله اول به دوم تنها در شرایطی برنامه را تشدید کرده یا تغییر می دهیم که یکی از سه حالت فوق رخ داده باشد.

جدول شماره ۲- برنامه درمانی پروفیلاکسی در هموفیلی B شدید

مرحله اول تغییر †	دوزاژ شروع	گروه
-	-	خونریزی مهم نسج نرم / یا مفصلی نداشته اند
۵۰-۳۰ Unit/kg* دو بار در هفته	۵۰-۳۰ Unit/kg* یک بار در هفته	خونریزی مهم نسج نرم / یا مفصلی داشته اند، علیرغم تعداد روز هایی که تا کنون فاکتور گرفته اند.

توضیحات جدول شماره ۲:

\*: با توجه به اینکه پروتکل خاصی برای جلوگیری از بروز مهارکننده در پیشگیری اولیه هموفیلی B تاکنون ارائه نشده است. ترجیحا با حداقل دوز توصیه شده تا راند شدن برای یک ویال موجود اقدام گردد. شروع تزریق فرآورده انعقادی با توجه به خطر آنافیلاکسی در این بیماران بهتر است در ۱۰ تا ۱۵ روز مواجهه اول، در درمانگاه مجهز انجام شود.

†: شرایط تغییر به مرحله اول درمان مانند برنامه هموفیلی A است.

#### ○ درمان خونریزی های موردی در حین پروفیلاکسی:

- ۱) در صورت بروز خونریزی و/ یا ضرورت اعمال جراحی در حین برنامه پروفیلاکسی درمان خونریزی حاد مطابق برنامه درمانی توصیه شده بر اساس بسته جامع هموفیلی انجام گرفته و پس از بهبود کامل برنامه درمان پیشگیرانه ادامه می یابد.
- ۲) در صورت بروز مفصل هدف ( ۳ بار یا بیشتر خونریزی خود بخودی در یک مفصل در طی ۶ ماه حتی اگر با درمان مناسب درد و محدودیت حرکتی کاملا مرتفع شده باشد) برنامه کوتاه مدت پیشگیری تشدید یافته به مدت حداقل ۴ و حداکثر ۱۲ هفته به همراه اقدامات فیزیوتراپی تقویت عضلانی و افزایش محدودیت حرکتی با یا بدون سینوردزیس (synoviorthesis)، توصیه می شود:

- در هموفیلی A مشابه پروتکل مرحله دوم تغییر می باشد: ۲۵ Unit/kg سه بار در هفته

- در هموفیلی B مشابه پروتکل مرحله اول تغییر می باشد: ۵۰-۳۰ Unit/kg دو بار در هفته

پس از پایان درمان پیشگیرانه تشدید یافته موقتی (پروفیلاکسی مفصل هدف) می توان تدریجا دفعات تزریق هفتگی را کاهش داد؛ ولی نباید به سطح درمان پیشگیرانه قبلی که بیمار در آن دچار مفصل هدف شده کاهش یابد. (مثلا در فردی که با هموفیلی A تحت درمان یک بار در هفته دچار مفصل هدف شده است پس از طی درمان پیشگیرانه کوتاه مدت مفصل هدف، حداکثر می توان ادامه پیشگیری را به دو بار در هفته کاهش داد.)

- ۳) هنوز برای بیماران هموفیلی A واجد مهار کننده با تیترا بالا و نیز بیماران هموفیلی B واجد مهار کننده برنامه درمان پیشگیرانه مستمر با فاکتورهای میانبر انعقادی تایید نشده است؛ ولی در موارد خونریزی های مکرر از جمله خونریزی مفصل هدف درمانهای پیشگیرانه کوتاه مدت با داروهای میانبر انعقادی باید انجام گیرد.

## • ارزیابی بعد از انجام پروسیجر

- در بیماران هموفیلی A در صورت بروز مهارکننده در حین درمان پیشگیرانه، به درمان القا تحمل ایمنی تغییر می یابد. (براساس برنامه درمان القا تحمل ایمنی) ولی با توجه به شباهت درمان مذکور در بیماران هموفیلی A مهار کننده با تیترا کمتر از ۵ با مرحله دوم تشدید پروتکل پیشگیری موجود، توصیه میشود در این دسته خاص از بیماران درمان پیشگیرانه با دوز ۵۰ Unit/kg یک روز در میان ادامه یابد.
- در بیماران هموفیلی B در صورت بروز مهارکننده در حین درمان پیشگیرانه، به درمان موردی در منزل ( Home therapy) تغییر خواهد یافت.
- ثبت و گزارش منظم خونریزی ها (ABR,AJR)
- قطع برنامه پروفیلاکسی در صورت رسیدن سن بیمار به بالای ۱۵ سال

## (د) پزشکان صاحب صلاحیت درمانگر هموفیلی مورد تایید و معرفی شده دانشگاه های علوم پزشکی جهت تجویز و ارائه

### خدمت:

- فوق تخصص خون و سرطان کودکان / بالغین
- متخصصین اطفال / داخلی
- پزشک عمومی (دوره دیده، مورد تایید و معرفی شده دانشگاه های علوم پزشکی)



## منابع:

- 1) Karin Knobe, Erik Berntorp Haemophilia and joint disease: pathophysiology, evaluation, and management. *Journal of Comorbidity* 2011;1:51–59.
- 2) Kurnik K, Bidlingmaier C, Engl W, Chehadeh H, Reipert B, Auerswald G. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia*. 2010;16(2):256-262.
- 3) Hang MX, Blanchette VS, Pullenayegum E, McLimont M, Feldman BM; Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study Group. Age at first joint bleed and bleeding severity in boys with severe hemophilia A: Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost*. 2011; 9(5):1067-1069.
- 4) Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada Prophylaxis Study Group. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(6): 1228-1236.
- 5) Textbook of Hemophilia 2<sup>nd</sup> edition,2010 PAGE-431.
- 6) OLDENBURG.- JOptimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *BLOOD*, 26 MARCH 2015 , VOLUME 125, NUMBER 13
- 7) Brigid Unim, et al. Haemophilia A: Pharmacoeconomic Review of Prophylaxis Treatment versus On-Demand. *Scientific World Journal* Volume 2015, Article ID 596164, 9 pages
- 8) Farrugia A<sup>1</sup>, et al. Treatment for life for severe haemophilia A- A cost-utility model for prophylaxis vs. on-demand treatment. *Haemophilia*. 2013 Jul;19(4).
- 9) Simoens S, Picavet E, Dooms M, Cassiman D, Morel T. [Cost-effectiveness assessment of orphan drugs: a scientific and political conundrum](#). *Appl Health Econ Health Policy*. 2013 Feb;11(1):1-3
- 10) Lindvall K, Astermark J, Björkman S, Ljung R, Carlsson KS, Persson S, Berntorp E. [Daily dosing prophylaxis for haemophilia: a randomized crossover pilot study evaluating feasibility and efficacy](#). *Haemophilia*. 2012 Nov;18(6):855.
- 11) Gouw SC<sup>1</sup>, van der Bom JG, Ljung R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2013; 368: 231–9.

- تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۲ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.