

**دبیرخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای سلامت**

**دستورالعمل القای تحمل ایمنی**

**در بیماران هموفیلی A شدید و اجد آتی بادی مهارکننده**

**تابستان ۱۴۰۰**

**با همکاری :**

**انجمن ترومبوز و هموستاز ایران**

**مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماریها**

**تنظیم و تدوین:**

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

**۲-دکتر راضیه حنطوش زاده**

**۳-دکتر محمد عقیقی**

**۴- مشاور : دکتر مریم خیری متخصص پزشکی اجتماعی**

**تحت نظارت فنی:**

**گروه استانداردسازی و تدوین راهنماهای سلامت**

**دفتر ارزیابی فن آوری، استانداردسازی و تعرفه سلامت**

## مقدمه:

در آمارهای مختلف جهانی بطور متوسط حدود ۱۵ تا ۳۵٪ بیماران مبتلا به هموفیلی A شدید گزارش شده است و بروز آنتی بادی مهارکننده در هموفیلی بویژه با تیترا بالا، نیازمند به فاکتورهای درمانی میانبر انعقاد هستند؛ همچنین به دلایل زیر مهمترین عارضه فعلی هموفیلی محسوب می شود:

۱. افزایش هزینه درمان تا حداقل ۳ تا ۵ برابر که بویژه در محدودیت منابع سبب کاهش تدریجی سهم سایر بیماران هموفیلی از بودجه های درمانی میشود.
  ۲. عدم دسترسی کافی به فرآورده درمانی بویژه در کشورهایی با منابع محدود که منجر به تشدید سایر عوارض بیماری و موربیدیتی و افت کیفیت زندگی می شود. این امر بخصوص با توجه به بروز مهارکننده در سنین کودکی، یعنی در ۵۰ روز مواجهه اول درمانی - اهمیت دوچندانی پیدا میکند.
  ۳. عدم امکان مانیتور کردن به روش های آزمایشگاهی که مناسب برای ارزیابی پاسخ درمانی باشد.
  ۴. عدم پاسخ درمانی قطعی در استفاده از هر یک از فرآورده های میانبر موجود
  ۵. جدا از انواع توصیه های لازم در پیشگیری از بروز مهار کننده، در حال حاضر تنها درمان شناخته شده در جهان برای ریشه کن کردن مهارکننده در بیماران هموفیلی A شدید روش درمانی "القا تحمل ایمنی" است ولی در موارد خفیف و متوسط، این روش درمانی کمتر بکار می رود و تقریبا منحصر در هموفیلی A شدید واجد مهارکننده کاربرد دارد.
- در هموفیلی نوع B این روش درمانی به دلایل ذیل کمتر به کار می رود:
- با توجه به شیوع بسیار کمتر مهار کننده در این بیماران
  - عوارض بیشتر این روش درمانی (بخصوص آنافیلاکسی و بروز سندروم نفروتیک) در هموفیلی B
  - احتمال پاسخ کمتر نسبت به درمان القا تحمل ایمنی در هموفیلی A

## • عنوان دقیق خدمت مورد بررسی (فارسی و لاتین) به همراه کد بین المللی:

القا تحمل ایمنی در بیماران هموفیلی A شدید واجد آنتی بادی مهارکننده

Immune Tolerance Induction (ITI) in Patients with Hemophilia A, severe and Inhibitors

## • تعریف و تشریح خدمت مورد بررسی :

القا تحمل ایمنی، روشی درمانی است که در آن آنتی بادی های مهارکننده ضد فاکتور های انعقادی ریشه کن می شوند و به دو روش انجام می شود:

- ۱- بکارگیری داروهای ایمونوسوپرسیو و روش های خارج کردن آنتی بادی با پلاسمافرزیس سنگین و ویژه: این روشها در حال حاضر در هموفیلی ارثی حداقل بعنوان خط اول درمان کاربرد ندارند.
- ۲- القا تحمل ایمنی یعنی القاء فراموشی سیستم ایمنی بیمار با تزریق مستمر و روزانه دوزاژ بالای فاکتور هدف (مثلا فاکتور هشت در هموفیلی A) به مدت طولانی تا ریشه کن شدن کامل تولید آنتی بادی. این روش اولین بار در سال ۱۹۷۷ بکار گرفته شد و در ۴۰ سال گذشته تدریجا به خط اول درمان القا تحمل ایمنی در هموفیلی ارثی تبدیل شده است.

## • مکانیزم اثر القاء تحمل ایمنی:

ورود مقادیر بالای فاکتور هشت بطور مزمن در شرایط کم خطر ایمنی (غیر التهابی و عدم وجود مورد خونریزی دهنده شدید مکرر) موجب میشود که آستانه مواجهه با دوزهای پایین در FVIII-specific suppressor T cells در جهت مهار کردن FVIII-specific effector T cells فعال شوند و نهایتاً به مهار کامل FVIII-specific memory B-cell می انجامد. (Apostolou & von Boehmer, 2004; Chen et al, 2004)

## • شرایط بالینی انتخاب بیمار (اندیکاسیون های خدمت):

- کلیه بیماران هموفیلی A شدید زیر ۱۸ سال، واجد مهار کننده پایدار بالاتر از ۱ واحد بتسدا به روش نیچمن جدید که به درمان با دوز های معمول فاکتور هشت پاسخ بالینی نمی دهند.
- تایید حضور آنتی بادی که تیتراژ آن باید حداقل در ۲ نوبت، به فاصله حداقل دوماه، در یک آزمایشگاه مرجع یا تایید شده کمیته انعقاد، صورت گرفته باشد. معیار تعیین اولویت شامل موارد ذیل می باشد:

### اولویت های اصلی:

- بیماران با تیتراژ مهارکننده مساوی یا بالای ۵ بتسدا
- حداکثر سابقه تیتراژ آنتی بادی > ۲۰۰ بتسدا
- تیتراژ قبل از شروع درمان > ۱۰ واحد بتسدا

### اولویت دوم:

- بیماران با تیتراژ کمتر از ۵ بتسدا که بدلیل خونریزی های مکرر نیاز به مصرف فاکتور هشت بالا یا میانبرهای انعقادی مکرر دارند.

## • درمان القاء تحمل ایمنی در کشور:

| شرایط بالینی انتخاب بیمار                                                                                                                     | دوزاژ و شروع رژیم یا ادامه                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| حداکثر سابقه تیتراژ آنتی بادی کمتر از ۵ واحد بتسدا                                                                                            | رژیم با دوز پایین "رژیم ۱": ۵۰ Unit/kg بصورت یکروز در میان (سه بار در هفته) در یک دوز در روز. فرآورده مصرفی ترجیحا همان فرآورده ای باشد که تا کنون معمولاً بیمار استفاده می کرده است.                                                                                                                                                                              |
| حداکثر سابقه تیتراژ آنتی بادی بیشتر یا مساوی ۵ واحد بتسدا و کمتر یا مساوی ۲۰۰ واحد بتسدا<br>بروز اندیکاسیون تشدید رژیم درمانی حین درمان قبلی* | رژیم اصلی یا "رژیم ۲": این رژیم درمانی تعریف شده برای شروع درمان در کلیه بیماران (بجز موارد استثنائ که تحت رژیم ۳ قرار می گیرند) می باشد. بیماران با دوز حداقل ۱۰۰ Unit/kg (به عبارتی در راند کردن دوزاژ به کمتر از ۱۰۰ نرسد) روزانه ترجیحا در دو دوز منقسم درمان می شوند. فرآورده مصرفی ترجیحا همان فرآورده ای باشد که تا کنون معمولاً بیمار استفاده می کرده است. |
| حداکثر سابقه تیتراژ آنتی بادی بیش از ۲۰۰ بتسدا با یکی از شرایط ذیل:<br>۱. قبل از شروع درمان تیتراژ آنتی بادی بیمار پس از ۶ ماه عدم            | رژیم دوز بالا یا "رژیم ۳": ۲۰۰ Unit/kg روزانه به صورت تجویز ۱۰۰ Unit/kg برای دوبار در روز انجام میشود. فرآورده مصرفی ترجیحا همان فرآورده ای باشد که تا کنون معمولاً بیمار استفاده می کرده است.                                                                                                                                                                     |

|  |                                                                                                                                                                       |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | مصرف فرآورده واجد هشت به زیر ۱۰ واحد کاهش نیافته باشد.<br>۲. گذشت بیش از ۵ سال از بروز مهارکننده در شروع درمان<br>۳. بروز اندیکاسیون تشدید رژیم درمانی حین درمان قبل* |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### \* اندیکاسیون تغییر (تشدید) رژیم درمانی حین درمان قبلی:

- ۱- خونریزی های مکرر حین درمان و نیاز بیش از حد به مصرف میانبر یا دوزاژ بالای درمانی فاکتور هشت به تشخیص پزشک درمانگر و با هماهنگی مدیریت بیماری های خاص معاونت درمان وزارت بهداشت
- ۲- پس از سه ماه اول شروع ITI، در فواصل ۶ ماهه در حین درمان میبایست تیتراژ مهارکننده ارزیابی شود و اگر کاهش تیتراژ کمتر از ۲۰٪ نسبت به ۶ ماه قبل باشد؛ بیمار کاندید تشدید رژیم درمانی است. (اولین ارزیابی در ماه ۹ درمان خواهد بود و به فواصل ۶ ماهه ادامه خواهد یافت).
- توضیح: در سه ماه اول بدلیل پدیده آمیزی، معمولاً تیتراژ مهارکننده بالا می رود و از آن پس انتظار می رود در یک سیر موفق درمان طی هر ۶ ماه حداقل ۲۰٪ نسبت به پیک تیتراژ سه ماهه نخست، کاهش تیتراژ مشاهده شود. (مثلاً اگر بیماری با تیتراژ مهارکننده ۸ واحد بتسدا درمان ITI را شروع کرده است در طی سه ماهه نخست حداکثر تیتراژ بدست آمده ۲۰۰ باشد در ماه ۹ باید به کمتر از ۱۶۰ برسد و در ماه ۱۵ کمتر از ۱۱۰ باشد که معمولاً سرعت افت بسیار سریعتر از این است).
- ۳- در حین درمان با رژیم دوز پایین (رژیم ۱) اگر تیتراژ آنتی بادی به بالای ۴۰ رسید درمان به رژیم ۲ و اگر به بالای ۲۰۰ رسید به رژیم ۳ تغییر می یابد.
- تشدید درمان از پروتکل ۳ به بعد هر چند با روشهایی مانند استفاده از فاکتورهای واجد فون ویلبراند یا روشهای ایمونوسوپرسیو و ریتوکسیماب و غیره پیشنهاد شده است ولی فعلاً در برنامه رسمی کشوری جایگاهی ندارد.

#### \* دوزاژ توصیه شده برای داروهای میانبر در صورت بروز خونریزی در حین درمان:

۱. فاکتور ۷ نو ترکیب فعال:  $90 \mu/kg$  هر ۲ تا ۴ ساعت تا ۳ دوز و در موارد شدیدتر  $270 \mu/kg$  تزریق تجویز شود و در صورت عدم پاسخ بالینی در هر دو مورد، میبایست بیمار به مرکز مراجعه کند.
۲. aPCC (فایبا):  $75 \text{ Unit/kg}$  هر ۸ ساعت تزریق و در صورت عدم پاسخ بالینی پس از ۳ دوز میبایست بیمار به مرکز مراجعه کند یا در موارد شدیدتر  $100 \text{ Unit/kg}$  هر ۱۲ ساعت تزریق و در صورت عدم پاسخ بالینی پس از ۲ دوز میبایست بیمار به مرکز مراجعه کند.

#### • شروع ITI در موارد ذیل می تواند به تاخیر بیفتد:

- احتمال نیاز به عمل جراحی در ۶ ماه آینده، در بدو شروع ITI.
- در بیمارانی که خونریزی شدید تحت درمان دارند یا عمل جراحی در پیش دارند باید درمان القا تحمل ایمنی به تاخیر بیفتد.
- سابقه قبلی ITI
- مصرف قبلی یا فعلی ایمونوسوپرسیو

#### • کسب رضایتنامه والدین برای موارد ذیل ضروری است:

- ۱- انجام درمان و تعهد به استمرار درمان مطابق دستورالعمل
- ۲- نصب پورت -کت و/ یا فیستول

۳- تکمیل و تحویل کلیه فرمهای مورد نیاز  
به والدین باید توضیح آگاهانه داده شود که قطع درمان به هر عنوان و بویژه به مدت بیش از دو هفته سبب شکست درمانی خواهد شد.  
لذا قابل اعتماد بودن و همکاری والدین به تشخیص و تایید پزشک درمانگر شرط اصلی انتخاب بیمار است.

## • ارزیابی پاسخ درمان:

➤ موفقیت درمان: دستیابی به هر سه یافته زیر بمنزله موفقیت درمان می باشد:

۱. تیترا منفی مهارکننده (کمتر از ۰/۶ واحد بتسدا یا ۰/۴ بتسدا به روش نیچمن جدید) و
۲. بازیابی سطح فاکتور (افزایش سطح فاکتور از سطح قبل از تزریق) به میزان مساوی یا بیشتر از ۶۶٪ میزان مورد انتظار و
۳. نیمه عمر فاکتور هشت بیش از ۷ ساعت شده باشد یا سطح فاکتور هشت انعقادی پس از ۴۸ ساعت از تزریق دوز ۵۰ Unit/kg، مساوی یا بیشتر از ۱٪ باشد.

توضیح: با توجه به مشکلات نمونه گیری های مکرر در کودکان به مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت در تعیین نیمه عمر معمولاً از شاخص دوم استفاده میشود. (British Journal of Haematology, 2013, 160, 153–170)

## ➤ موفقیت نسبی درمان:

۱. کاهش سطح مهارکننده به زیر ۵ واحد بتسدا و
۲. عدم نیل به شاخص های بازیابی سطح فاکتور و نیمه عمر یا فارماکوکینتیک قابل قبول و
۳. پاسخ بالینی مناسب به تزریق فاکتور هشت (هرچند با دوز بالاتر و فواصل کوتاه تر) و عدم نیاز به میانبرهای انعقادی در کنترل خونریزی و
۴. عدم بازگشت تیترا آنتی بادی به بالای ۵ واحد پس از ۶ ماه درمان موردی (On demand) یا ۱۲ ماه پروفیلاکسی با فاکتور هشت

\* درمان موردی (On demand): درمان در صورت بروز خونریزی

\* درمان پروفیلاکسی: تزریق پیشگیرانه فاکتور هشت طبق دستورالعمل کشوری برای پیشگیری از بروز خونریزی

## ➤ شرایط قطع کامل درمان:

۱. موفقیت کامل درمانی پس از طی دوران تخفیفی تدریجی درمان
  ۲. شکست درمانی: عدم تداوم کاهش ۲۰٪ سطح مهارکننده در فواصل شش ماهه (اولین ارزیابی باید در ماه ۹ نسبت به ماه ۳ باشد)
- \* تا زمانی که افت بیش از ۲۰٪ برای ۶ ماهه ادامه پیدا کند، درمان ادامه خواهد داشت (تا نیل به تعریف موفقیت کامل یا نسبی) و در غیر اینصورت درمان متوقف یا به پروتکل قویتر تغییر خواهد یافت. (روش قطع یا سویچ درمان در ادامه خواهد آمد)
- \* عفونت پورت -کت میتواند سبب بالا رفتن موقتی تیترا آنتی بادی شود لذا قبل از اطلاق شکست درمانی باید این مورد رد شود.

## ➤ معیار خروج از درمان:

○ عوارض غیر قابل اصلاح پورت و عدم امکان نصب پورت مجدد به هر دلیل

- عدم تمکین درمانی بیمار یا والدین به هر دلیل در رعایت پروتکل دقیق، دوزاژ و فواصل و همچنین عدم ارائه مستندات و فرم های ضروری
- قطع دارو به مدت بیش از ۲ هفته به هر دلیل
- بروز شرایط تشدید درمان در حین اجرا درمان رژیم ۳

### ➤ روند پایش درمانی:

۱. از بیماران پس از تکمیل پرونده درمانی، ثبت نام و کسب رضایتنامه در روز شروع درمان، آزمایش مهار کننده و CBC چک میشود.
  ۲. هنگام تنظیم کردن دوزاژ باید به گونه ایی عمل شود که میزان تزریق به کمتر از حداقل دوز روزانه نرسد.
  ۳. تا کسب مهارت کافی والدین، تزریق روزانه از طریق پورت یا رگ محیطی در بخش هموفیلی صورت گیرد.
  ۴. در پایان هر ماه درمانی، بیمار مراجعه حضوری داشته و ضمن تحویل برگه های اطلاعات درمانی ماه (فرم های موجود در پرونده)، معاینه شده، آزمایشات و اطلاعات لازم ثبت میگردد و داروی ماه بعد تحویل می گردد.
  ۵. در حین درمان چهار مرحله آزمایشات به ترتیب از بیماران بعمل می آید:
    - ۵,۱. اندازه گیری ماهیانه تیتز مهارکننده
    - ۵,۲. ارزیابی ماهیانه بازبایی (ریکاوری) سطح فاکتور هشت انعقادی: پس از دو بار متوالی منفی شدن تیتز مهارکننده (کمتر از ۰/۶ واحد بتسدا یا ۰/۴ بتسدا به روش نیجمن جدید) در پایان هر ماه، بیمار پس از مراجعه به درمانگاه در حالیکه ۲۴ ساعت از تزریق روز قبلش گذشته باشد، به میزان ۵۰ واحد به ازاء کیلوگرم وزن بدن، فاکتور هشت انعقادی دریافت میکند و نمونه های زیر از بیمار گرفته می شود:
- ۵,۲,۱. ۵ دقیقه صفر قبل از تزریق: ۳ نمونه ۲/۵ سی سی سیترا: چک Hb، تیتز مهارکننده، تیتز فاکتور هشت (چک Hb برای پایش آنمی بدنبال خونریزی ها و خونگیری ها می باشد)
  - ۵,۲,۲. ۵ دقیقه ۱۵ بعد از تزریق: یک نمونه ۲/۵ سی سی سیترا: تیتز فاکتور هشت
- ❖ توضیح: پس از گرفتن نمونه ها مابقی دوز روزانه پروتکل تزریق می شود. نمونه ها سریعاً پس از برچسب حاوی نام و نام خانوادگی بیمار، تاریخ، ساعت (دقیقه ۰ یا دقیقه ۱۵) و نوع آزمایش درخواستی به آزمایشگاه فرانس ارسال شده و جواب آنها در مراجعه بعدی ارزیابی می شود.
- ۵,۳. ارزیابی هر سه ماه یکبار فارماکوکینتیک قابل قبول برای کاهش شدت درمان: در بیماری که در دو نوبت متوالی اولاً تیتز مهارکننده منفی شده و ثانیاً بازبایی سطح فاکتور بالاتر یا مساوی ۶۶٪ می باشد؛ پس از ۲۴ ساعت بعد از تزریق فاکتور هشت به میزان ۵۰ واحد به ازاء هر کیلوگرم، سطح فاکتور هشت انعقادی بالاتر یا مساوی ۱٪ باشد؛ فارماکوکینتیک فاکتور، برای کاهش شدت درمان در پروتکل های ۱ و ۲ قابل قبول تلقی می شود.
  - ۵,۴. ارزیابی نیمه عمر و/یا فارماکوکینتیک مورد قبول فاکتور هشت انعقادی برای قطع درمان: تعیین واقعی نیمه عمر علاوه بر پروسه بسیار پیچیده محاسبات فارماکوکینتیک نیاز به خونگیری های متعدد و طولانی در طی ۴۸ ساعت از کودک می باشد. لذا بر اساس گایدلاین های اخیر و معتبر، در صورتی که در بیماری در دو نوبت متوالی اولاً تیتز مهارکننده منفی شده و ثانیاً بازبایی سطح فاکتور بالاتر یا مساوی ۶۶٪ باشد؛ پس از ۴۸ ساعت بعد از تزریق فاکتور هشت به میزان ۵۰ واحد به ازاء هر کیلوگرم، سطح فاکتور هشت انعقادی خون بالاتر یا مساوی ۱٪ باشد؛ فارماکوکینتیک فاکتور، طبیعی یا قابل قبول تلقی می شود.

❖ توضیحات مهم: در صورتیکه بدلیل تعطیلات یا هر علت دیگری امکان انجام آزمایش یا ارسال نمونه های انعقادی (بجز Hb) به آزمایشگاه رفرانس مقدور نباشد؛ از نمونه خونها، پس از سانتریفوژ با دور بالا ۱۵۰۰-۲۵۰۰ دور به مدت ۱۵ دقیقه، پلاسما را جدا کرده و در ۲۰- و ترجیحا ۸۰- درجه نگهداری شود. ارسال نمونه فریز شده مذکور به آزمایشگاه یا باید با هماهنگی آزمایشگاه دقیقا در روز انجام آزمایش باشد یا اگر قبل از آن ارسال میشود باید در یخ خشک حمل شود.

## • تغییرات برنامه درمان:

- تشدید درمان (توضیحات تفصیلی در قسمت اندیکاسیون تغییر (تشدید) رژیم درمانی حین درمان قبلی، ذکر گردیده است).
- تخفیف درمان شامل موارد ذیل می باشد:
- موفقیت کامل درمانی در بیمارانی که روی رژیم ۳ قرار داشته اند.
- در بیمارانی که روی پروتکل ۱ یا ۲ قرار دارند: اگر در دو نوبت متوالی اولاً تیترا مهارکننده منفی شده و ثانياً بازیابی سطح فاکتور بالاتر یا مساوی ۶۶٪ می باشد پس از ۲۴ ساعت پس از تزریق ۵۰ Unit/kg فاکتور هشت، سطح فاکتور هشت انعقادی بالاتر یا مساوی ۱٪ باشد فارماکوکینتیک فاکتور برای کاهش شدت درمان در پروتکل های ۱ و ۲ قابل قبول تلقی می شود.

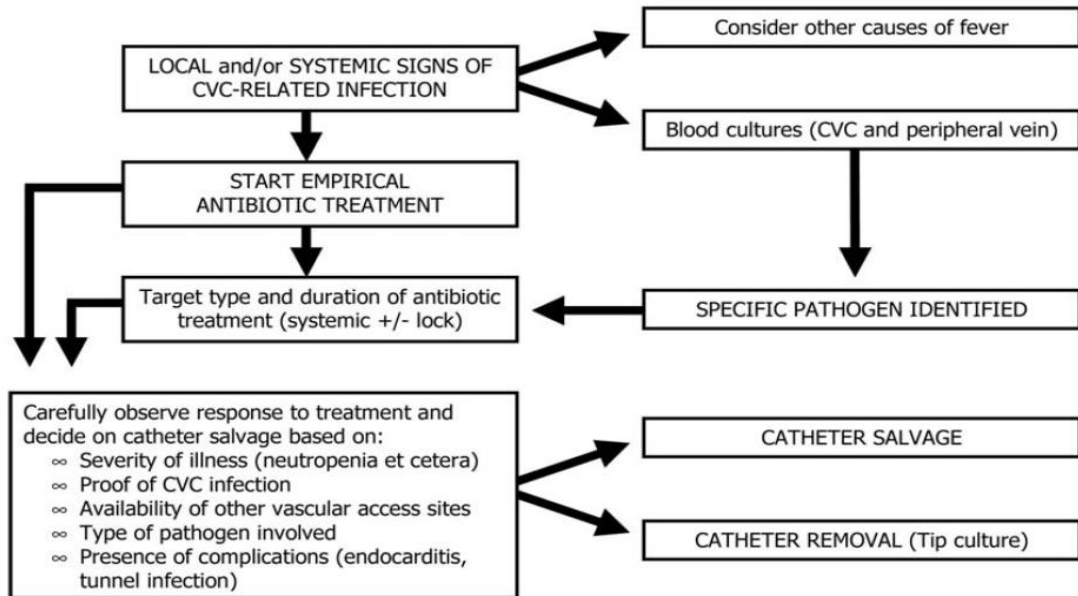
## ○ کاهش تدریجی دوزها با رعایت موارد زیر انجام می شود:

- تغییر در دوزها به میزان حداکثر ۵۰٪ دوز قبلی
- پس از رسیدن به دوز ۵۰ Unit/kg واحد به ازای کیلوگرم به مدت دو ماه و حفظ شرایط تخفیف درمان، افزایش فواصل تزریق از روزانه به یک روز در میان. به عبارتی همه رژیم های درمانی نهایتاً به رژیم ۱ تبدیل می شود.
- پایش ماهیانه آزمایشات بر طبق موارد ذکر شده در بالا تا حداقل یکسال بعد از موفقیت درمانی یا رسیدن به درمان به سطح پروفیلاکسی ۵۰ Unit/kg یک روز در میان باید ادامه یابد.
- تبصره ۱: در صورت هرگونه علائم آزمایشگاهی مثبت (اعم از بروز مجدد تیترا آنتی بادی یا کاهش بازیابی سطح فاکتور و یا افت سطح فاکتور هشت به زیر ۱٪ پس از ۲۴ ساعت) میبایست به درمان اصلی بازگشت.
- تبصره ۲: بروز خونریزی های مکرر حین درمان (بیش از قبل) نیازمند تزریق بالاتر فاکتور برای درمان میباشد. بروز خونریزی در هر بیماری متصور است ولی اگر دفعات خونریزی خود بخود و/یا دوزها تزریقی فاکتور هشت برای کنترل خونریزی در حال افزایش است باید درمان به سطح قبلی برگردد.

## • کنترل عوارض

- بستری بیمار در صورت بروز عفونت پورت، تب بالا (>۳۸ درجه سانتی گراد از طریق زیربغل) یا تب بیشتر از یک هفته بدون علت مشخص، پورت شستشو داده می شود. (شکل ذیل)
- در خصوص توضیحات تکمیلی در مورد سایر مشکلات کاتتر به کتاب، بسته جامع خدمات تشخیصی و درمانی بیماری های خونریزی دهنده ارثی فصل ۴۰ (دسترسی به عروق محیطی و مرکزی) ارجاع گردد.
- در صورت بروز وقایع خونریزی دهنده حین پروسه ITI، تجویز میانبرها مطابق توضیحات ارائه شده صورت گیرد.
- البته پس از نیل به مرحله دوم پاسخ درمانی (بازیابی طبیعی سطح فاکتور) نیازی به مصرف میانبر ها وجود ندارد و با





تزریق دوزهاژ بالاتر فاکتور هشت (تا ۲ برابر) یا کم کردن فاصله تزریقات (تا هر ۶ ساعت) خونریزی را می توان کنترل کرد.

- ویژگی های فرد/افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز (Order) خدمت مربوطه و استاندارد تجویز: فوق تخصص هماتولوژی (اطفال / بالغین)

- ویژگی های ارائه کننده اصلی صاحب صلاحیت جهت ارائه خدمت مربوطه: پزشک درمانگر معرفی شده از معاونت درمان دانشگاه های علوم پزشکی با تاییدیه معاونت درمان وزارت متبوع

- عنوان و سطح تخصص های مورد نیاز (استاندارد) برای سایر اعضای تیم ارائه کننده خدمت:

| ردیف | عنوان تخصص                    | تعداد مورد نیاز به طور استاندارد به ازای ارائه هر خدمت | میزان تحصیلات مورد نیاز        | سابقه کار و یا دوره آموزشی مصوب در صورت لزوم | نقش در فرایند ارائه خدمت                                               |
|------|-------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| ۱    | هماتولوژیست اطفال / بزرگسالان | ۱ نفر                                                  | فوق تخصص خون اطفال / بزرگسالان | فوق تخصص خون اطفال / بزرگسالان               | مسئول علمی                                                             |
| ۲    | پزشک خط اول درمانگر           | ۱ نفر                                                  | پزشک                           | متخصص داخلی، اطفال و پزشک عمومی              | اجرای پروتکل، گزارش به هماتولوژیست مسئول                               |
| ۳    | پرستار دوره دیده              | ۱ نفر                                                  | کارشناس                        | پرستار دوره دیده                             | هماهنگی اجرای فرآیند (تهیه دارو، تزریق، آزمایش دوره ای، کنترل پورت-کت) |

• **استانداردهای فضای فیزیکی و مکان ارائه خدمت:**

مراکز جامع درمان و مراقبت هموفیلی، تحت نظر و مسئولیت هماتولوژیست بالینی مورد تایید وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی

• **تجهیزات پزشکی سرمایه ای به ازای هر خدمت:**

ندارد

• **داروها، مواد و لوازم مصرفی پزشکی جهت ارائه هر خدمت:**

| ردیف | اقلام مصرفی مورد نیاز | میزان مصرف (تعداد یا نسبت)   |
|------|-----------------------|------------------------------|
| ۱    | پورت-کت               | بر اساس دوره درمان ۱۸-۳۳ ماه |
| ۲    | سوزن پورت             | بر اساس دوره درمان ۱۸-۳۳ ماه |
| ۳    | دستکش استریل          | به تعداد مورد نیاز           |
| ۴    | پنبه الک              | به تعداد مورد نیاز           |
| ۵    | سرنگ                  | به تعداد مورد نیاز           |
| ۶    | اسکالپ                | به تعداد مورد نیاز           |
| ۷    | چسب                   | به تعداد مورد نیاز           |

- **استانداردهای ثبت:**

ثبت تمامی مراحل درمان در سامانه معاونت درمان / تکمیل کلیه فرمهای ضمیمه پروتکل

- **مدت زمان ارائه هر واحد خدمت:**

| ردیف | عنوان تخصص                                 | میزان تحصیلات | مدت زمان مشارکت در فرایند ارائه خدمت                                                                                                                      | نوع مشارکت در قبل، حین و بعد از ارائه خدمت                                        |
|------|--------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| ۱    | فوق تخصص<br>هماتولوژیست اطفال /<br>بزرگسال | فوق تخصص      | مدت زمان ارایه خدمت با توجه به شرایط بالینی بیمار تعیین می گردد (بسته به قبل از شروع درمان برای انتخاب بیمار، طول دوره درمان، ارزیابی بعد از پایان درمان) | مسئول برنامه:<br>انتخاب بیمار، تجویز دارو، نظارت بر انجام صحیح دستورالعمل ITI     |
| ۲    | متخصص اطفال و داخلی                        | متخصص         |                                                                                                                                                           | مساعدت در برنامه:<br>انتخاب بیمار، تجویز دارو، نظارت بر انجام صحیح دستورالعمل ITI |
| ۳    | پزشک عمومی                                 | پزشک عمومی    |                                                                                                                                                           | اجرای برنامه:<br>انتخاب بیمار، تجویز دارو، نظارت بر انجام صحیح دستورالعمل ITI     |

- **مدت اقامت در بخش های مختلف بستری جهت ارائه هر بار خدمت مربوطه:**

ندارد

- **موارد ضروری جهت آموزش به بیمار :**

آموزش نگهداری و مراقبت بهداشتی از پورت-کت، آموزش تزریق استریل از پورت-کت، آموزش گزارش صحیح از حوادث حین درمان، آموزش تزریق بموقع و حجم مناسب و نحوه مراجعه

- **زیرساخت های لازم جهت اجرای برنامه:**

۱. با توجه به احتمال تفاوت در میزان پاسخ و زمان رسیدن به پاسخ نهایی، ابتدا میبایست با محاسبه دقیق، کل داروی مورد نیاز برای حداکثر مدت درمان تخمینی (۲۴ ماه) برای مراکز درمانی ارسال شود. در صورت نیل به موفقیت درمانی زودتر از سقف زمان (۲۴ ماه) فرآورده های مصرف نشده برای سایر بیماران با هماهنگی وزارت متبوع استفاده خواهد شد.
۲. تامین دستگاه سانتریفیوژ و فریزر ۲۰- یا ۸۰- جهت رفع مشکل ارسال نمونه های آزمایشگاهی در مراحل دوم و سوم پاسخ دهی بخصوص در ایام تعطیلات و غیره

۳. تشکیل و ارسال پرونده مخصوص طرح ITI: الصاق کپی مدارک مربوطه (کپی شناسنامه، کپی برگه آزمایشات از بندهای معیارهای ورودی)، فرم رضایتنامه کار گذاری پورت-کت و انجام ITI، و نامه پزشک مرکز دال بر معرفی بیمار با رعایت کلیه معیارهای ورود و خروج طرح و وزن بیمار در شروع طرح.

۴. توصیه می شود که برای ارزیابی درمان مصاحبه و تعیین ضریب کیفیت زندگی براساس ملاکهای HaemoQol - که پایایی و روایی آن تایید شده باشد- برای بچه و والدین گروه سنی ۱ (۴-۷ سال) صورت گیرد.

۵. تحویل دارو و جدول روزنگار تزریقات و عوارض به بیمار: در هر بار مراجعه بیمار الزاماً باید فرمهای مربوطه را با برچسب کلیه ویالهای تزریقی به بیمارستان تحویل دهد. در قبال تحویل این فرمها داروی جدید به بیمار تحویل میگردد. (معادل ۳۰ دوز فاکتور هشت و ۳ دوز داروی میانبر -در صورت مصرف قبلی و الصاق برچسب دارو)

۶. ارائه گزارش: گزارش های دوره ای شامل ارائه نتایج آزمایشات پایش دوره ای طبق فرم مربوطه، تعداد تزریقات مستند ثبت شده در ماه، تغییرات در وزن بیمار، گزارش کلیه عوارض درمان، خونریزی های حین درمان، پروتکل و دوزاژ میانبرهای انعقادی و/یا فاکتور هشت انعقادی مصرف شده در درمان این خونریزی ها، مشکلات پورت یا فیستول، قطع درمانهای موقتی به هر دلیل، کمبود های دارویی و غیره باید در هر رژیم به صورت ۶ ماهه از ماه ۳ درمان توسط پزشک ارشد مسئول مرکز جامع به معاونت درمان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی ارائه شود. ضمناً در صورت هرگونه تصمیم گیری برای تغییر رژیم اعم از تشدید، تخفیف و یا قطع درمان نیز باید گزارش مستقل توجیهی ارسال شود.

## پیوست ها:

### فرم معرفینامه بیماران مرکز ..... جهت طرح ITI

معاون محترم درمان دانشگاه /دانشکده ....

بدینوسیله بیماران ذیل مبتلا به هموفیلی A شدید واجد آنتی بادی مهارکننده با تیترا بالا که واجد کلیه ملاکهای ورود و خروج به طرح " ارزیابی عوارض ؛ اثربخشی و هزینه روش درمانی " القای تحمل ایمنی با دوز متوسط در بیماران هموفیلی A شدید واجد آنتی بادی مهارکننده با تیترا بالا و پیش آگهی پاسخ دهی مناسب " می باشند جهت تخصیص داروی مورد نیاز معرفی می گردند .

| نام و نام خانوادگی | تاریخ تولد | وزن | قد | تیترا /<br>تاریخ شروع<br>مهارکننده | تیترا<br>حداکثر /<br>تاریخ | تیترا<br>فعلی/تاریخ<br>(یک ماه<br>اخیر) | تعدادویال مورد نیاز<br>ماهانه برای ۶ ماهه اول<br>درمان | ملاحظات |
|--------------------|------------|-----|----|------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------|
|                    |            |     |    |                                    |                            |                                         |                                                        |         |
|                    |            |     |    |                                    |                            |                                         |                                                        |         |
|                    |            |     |    |                                    |                            |                                         |                                                        |         |
|                    |            |     |    |                                    |                            |                                         |                                                        |         |

امضای/مهر پزشک مجری در مرکز /تاریخ:

## فرم رضایت نامه ولی قانونی بیمار در خصوص انجام طرح ITI

بدینوسیله اینجانب ..... پدر / ولی قانونی بیمار ..... با اطلاع از کلیه موارد زیر:

بیماری هموفیلی A شدید به همراه آنتی بادی ضد فاکتور تشکیل شده در بدن فرزندم که مانع از تاثیر فاکتور های انعقادی معمول میگردد و او را به احتمال زیاد مادام العمر نیازمند مصرف فاکتور های ویژه میانبر (آریوسون و فایبا) میکند

- احتمال بیشتر عدم دسترسی به فاکتور های ویژه میانبر مذکور نسبت به فاکتور ۸ در شرایط زمانی و مکانی مختلف در طول عمر فرزندم ☐
  - آگاهی از احتمال بالاتر از ۶۰ تا ۷۰ درصد ریشه کنی کامل و ۵-۱۰ درصدی ریشه کنی نسبی مهارکننده ها و حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد عدم ریشه کنی مهارکننده ها با روش درمانی ITI و پاسخ دهی مجدد به فاکتور ۸ ☐
  - احتمال ۵-۱۰ درصدی عود پس از ریشه کنی کامل ☐
  - آگاهی از مدت زمان دوره درمان که عمدتاً کمتر از ۱,۵ تا ۲ سال ولی حداکثر ۴۲ ماه خواهد بود ☐
  - آگاهی از ضرورت تزریق روزانه وریدی فاکتور ۸ به مدت حداکثر ۴۲ ماه و مشکلات تزریق روزانه و بدون وقفه ☐
  - آگاهی از ترجیح تزریق دو بار در روز ☐
  - آگاهی از احتمال ضرورت تزریق دو بار در روز ☐
  - آگاهی از احتمال تغییر پروتکل، دوز، ژن روزانه، نوع فرآورده و گسترش زمانی طرح ☐
  - آگاهی از احتمال بالای شکست درمانی، مقاومت و عدم امکان موفقیت مجدد در صورت وقفه در درمان به هر دلیل ☐
  - پذیرش شروط پزشکان طرح برای رعایت کلیه مقررات طبق دستور پزشک از جمله: تزریقات روزانه، مراجعات مکرر، انجام آزمایشات مکرر، بستری، خروج از طرح، خارج کردن یا نصب پورتاکت (وسیله ای که زیر پوست کار گذاشته می شود تا رگ گیری برای تزریق لازم نباشد)، تغییر دوز، ژن درمانی و سایر مواردی که حین طرح ضرورت می یابد ☐
  - آگاهی از عوارض احتمالی کارگذاری پورتاکت (وسیله ای که زیر پوست کار گذاشته می شود تا رگ گیری برای تزریق لازم نباشد) شامل: عوارض حین کارگذاری (ضرورت بیهوشی برای کارگذاری؛ آسیب به ریه؛ خونریزی موضعی) و پس از کارگذاری (احتمال عفونت، تشکیل لخته و انسداد در لوله پورت یا ورید، جابجایی دستگاه و از کار افتادن آن) ☐
  - آگاهی از اینکه در هر زمان فرزندم حق خروج از این روش درمانی را علیرغم نظر پزشکان خواهد داشت، و در اینصورت بدلیل بروز مقاومت بدنی و عدم پاسخ بعدی بهیچ عنوان حق درخواست شروع مجدد این درمان برای فرزندم را نخواهم داشت. ☐
- آمادگی و رضایت خود را برای شرکت فرزندم در طرح درمانی مذکور که با هدف ریشه کنی مهارکننده در وی صورت می پذیرد اعلام داشته و در خصوص عدم موفقیت احتمالی، عود مشکل مهارکننده و عوارض درمانی فوق یا سایر عوارض شناخته شده احتمالی با این روش درمان پزشکان و پرستاران درمانگر را بری الذمه نموده و حق هرگونه اعتراض را از خود سلب می نمایم.

کلیه موارد فوق را مطالعه نمودم و ضمن موافقت سوالی ندارم.

تاریخ/نام و نام خانوادگی/امضا/اثرائگشت ولی بیمار

تاریخ نام و نام خانوادگی/امضا/اثرائگشت شاهد ۱

تاریخ نام و نام خانوادگی/امضا/اثرائگشت شاهد ۲

|                                                                                                                                 |                                       |                                                                                                                                                                                                                                 |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p>تاریخ</p> <p>روز/ماه/سال</p> <p>ساعت</p>                                                                                     |                                       | <p>نوع عارضه</p> <p>خونریزی از مفصل <input type="checkbox"/> خونریزی های دیگر <input type="checkbox"/> درد / تورم موضعی پورت <input type="checkbox"/> بسته بودن پورت <input type="checkbox"/> سایر <input type="checkbox"/></p> |  |
| <p>توضیح کامل عارضه (از محل دقیق و شدت درد، خونریزی، تب، عدم امکان تزریق دارو یا گرفتن خون یا هردو از پورت، غیره)</p>           |                                       |                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| <p>در صورت نیاز به تزریق آریوسون و فایبا ساعت و میزان تزریق را ذکر و برچسب ها را در محل مربوطه بچسبانید <b>(الزامی است)</b></p> |                                       |                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| <p>دوز اول.....</p> <p>/ساعت.....</p>                                                                                           | <p>دوز دوم.....</p> <p>/ساعت.....</p> | <p>دوز سوم.....</p> <p>/ساعت.....</p>                                                                                                                                                                                           |  |
|                                                                                                                                 |                                       |                                                                                                                                                                                                                                 |  |

## منابع:

1. Sharifian R, Hosseini M. Prevalence of inhibitor in 1280 cases with Hemophilia. *Acta Medica Iranica* 2003; 41: 66-8.
2. Eshghi P, Jazebi M, Hoorfar H, et al. Multicentric screening of factor VIII inhibitor in 355 Hemophilia a patients in IRAN 2005. *Haemophilia* 2006; 12: 60.
3. Flora Peyvandi, Pier M. Mannucci, Isabella Garagiola, Amal El-Beshlawy, Mohsen Elalfy, Vijay Ramanan, Peyman Eshghi, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med* 2016; 374:2054-2064.
4. Jerome Teitel, Inhibitor Economics, *Semin Hematol* 2006.42(suppl 4):S14-S17.
5. Jeremy Wight and Mike Richards. Very high cost treatment for a single individual – a case report, *Journal of Public Health Medicine* Vol. 25, No. 1, pp. 4–7.
6. Bojke C., Costs and Cost Drivers of Immune Tolerance Induction (ITI) in Patients with Hemophilia and Inhibitors, *ISPOR*, 12<sup>th</sup> European Annual Congress, 2009. ID:103-462-931.
7. DiMichele D. Immune tolerance therapy for factor VIII inhibitors: moving from empiricism to an evidence-based approach. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl. 1): 143–50.
8. D. M. DIMICHELE, I. GOLDBERG, M. FOULKES and C. R. M. HAY ON BEHALF OF THE INTERNATIONAL IMMUNE TOLERANCE STUDY GROUP. International prospective randomized immune tolerance (ITI) study: preliminary results of therapeutic efficacy and safety. *Haemophilia* (2010), 16 (Suppl. 4). 07S03
9. Brackmann, H.H. & Gormsen, J. Massive factor-VIII infusion in haemophiliac with factor-VIII inhibitor, high responder. *Lancet*, (1977), 2, 933.
10. Peter W. Collins, 1 Elizabeth Chalmers, 2 Daniel P. Hart, 3 Ri Liesner, 4 Savita Rangarajan, 5 Kate Talks, 6 Mike Williams 7 and Charles R. Hay. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: 4th edition. *Br. J. Haematol.* 160(2), 153–170 (2013).
11. UKHCDO protocol for first line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: A protocol from the UKHCDO Inhibitor and Paediatric Working Parties (18th November 2015)

- تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد.