

ستيفن بايب:

مرحبًا بكم، معكم د. ستيفن بايب، وأعمل طبيب أمراض دم أطفال وأستاذًا لطب الأطفال وعلم الأمراض بجامعة ميشيغان. أستعرض معكم اليوم تاريخ علاج مرض الهيموفيليا (نزف الدم الوراثي أو الناعور)، بدءًا من العلاج غير الإحلالي إلى العلاج الجيني.

والأهداف التعليمية لهذا اليوم هي استعراض المناهج الحالية والمستجدة لعلاج مرض الهيموفيليا، بما في ذلك العلاجات غير الإحلالية والعلاج الجيني.

توضح هذه الشريحة العلاقة بين شدة حالات الهيموفيليا الكامنة -وفقًا لمستوى عامل التخثر الثامن الكامن داخلي المنشأ في دم المريض- واحتمالية حدوث نزف في المفاصل. وتبين هذه الشريحة أنّ المرضى الذين يُعانون من هيموفيليا شديدة -بمستوى أقل من 1% لعامل التخثر الثامن- هم الأكثر عرضة للإصابة بنزف في المفاصل. ومع ذلك، تخف شدة المرض بشكل كبير عندما تتراوح مستويات العامل الثامن بين 1% و3%، لذا نلاحظ حدوث انخفاض في الأعداد السنوية للمصابين بنزيف في المفاصل.

وإذا كان مستوى عامل التخثر الثامن يزيد على 5%، فإن الإصابة بنزيف في المفاصل تصبح نادرة الحدوث، وتصبح مستحيلة تقريبًا عندما يتراوح مستوى العامل بين 12-15% تقريبًا. وفي الواقع، كانت ملاحظة ارتباط حدوث نزف في المفاصل بمستويات عامل التخثر داخلي المنشأ هي المحرك لفكرة العلاج الوقائي؛ والذي يمكن من خلاله أن يحافظ العلاج بإحلال البروتينات على رفع مستويات عامل التخثر لمستوى أعلى من هذه المستويات الحرجة على أمل تخفيف شدة حالات الهيموفيليا الكامنة لدى المرضى.

نتعرف في هذه الشريحة على التحدي الذي يواجه استخدام العلاج الإحلالي التقليدي لعامل التخثر. فيعد التسريب الوريدي مباشرة، يصل مستوى عامل التخثر للذروة خلال دقائق معدودة. ولكن هذا المستوى ينخفض تدريجيًا بعد هذا التسريب بناءً على الحرائك الدوائية لعامل التخثر البديل؛ سواءً أكان العامل الثامن أم التاسع. وفي حالة استخدام نظام علاج وقائي تقليدي بإعطاء المريض جرعات كل يومين، فسيفضي المريض وقتًا طويلًا -وخاصة في الساعات التي تسبق موعد الجرعة الثانية- يكون مستوى عامل التخثر لديه أدنى من المستوى الحرج؛ وسيظل معرضًا لخطر حدوث نزف قبل أخذ الجرعة التالية.

يوضح النصف السفلي من الرسم البياني تأثير مستحضر عامل تخثر يتميز بفترة عمر نصف طويلة. ومرة أخرى، فإنّه على الرغم من أنّ هذا الأمر يغير من الحرائك الدوائية لعامل التخثر؛ بناءً على موعد تناول أخذ المريض للجرعة التالية، فإنّه سيبقي وقتًا طويلًا يكون مستوى عامل التخثر لديه أدنى من المستوى الحرج؛ وسيظل معرضًا لخطر حدوث نزيف لديه قبل أخذه للجرعة التالية.

إذا تحدثنا عن العلاجات الوقائية الخاصة بعامل التخثر الثامن، فهذا ملخص لنتائج بيانات تم جمعها كجزء من المرحلة الثالثة لدراسات استباقية أجريت على عدد من مستحضرات دوائية لعامل التخثر الثامن ذات فترة عمر نصف قياسية وأخرى ذات فترة عمر نصف طويلة. فيما يتعلق بالمستحضرات ذات فترة عمر النصف القياسية، أظهرت هذه النتائج أنّ معدلات النزف تراوحت بين 1,6% و 8,5% من معدلات النزف السنوية، وتراوحت النسبة المئوية للمشاركين في هذه الدراسات والذين لم يتعرضوا لأيّ حالات نزف على الإطلاق خلال فترة الملاحظة بين ما يزيد قليلاً على 25% وما يزيد قليلاً على 60%. أمّا فيما يتعلق بالمستحضرات ذات فترة عمر النصف الطويلة، فقد تراوحت معدلات النزف السنوية بين 2,9% و 4,7%، وبلغت النسبة المئوية للمشاركين في هذه الدراسات والذين لم يتعرضوا لأيّ حالات نزف على الإطلاق بين 38% إلى 45%.

ما الآثار المترتبة على استمرار النزف لدى المرضى -حتى ولو كان ذلك بشكل متقطع- على العلاج الوقائي الموصوف؟ هذه بيانات مُقدّمة من مركز علاج الهيموفيليا (HTC) بمدينة بون في ألمانيا، حيث قدّم فيها د. أولدنبورج مخططًا بيانيًا لنتائج طويلة المدى لاحتها في عيادته على مدار فترة زمنية تراوحت بين 25 و 30 عامًا. يوضح المحور الأفقي في أسفل المخطط البياني العقود العمرية لمجموعات المرضى المتماثلة، ويوضح المحور الرأسي -على الجانب الأيسر من المخطط البياني- درجات تقييم حالة المفاصل، ودرجات التقييم التي



سنبحثها تشمل منهجية درجات التقييم السريرية ومنهجية درجات التقييم الإشعاعية. وكلما قلت درجة التقييم كان ذلك دليلاً على وجود أدلة أقل على حدوث تلف بالمفاصل.

يوضح الصندوق الأصفر تجارب المرضى الذين خضعوا لعلاج وقائي أولى في فترة الطفولة المبكرة. ويوضح د. أولدنبورج هنا أنه بالرغم من أن درجة التقييم الاعتباطية التي تقل عن 2 تُعدّ علامة على حدوث تلف كبير في المفاصل من الناحية السريرية؛ إلا أنه لا يوجد دليل على حدوث تدهور كبير في حالة المفاصل لدى هؤلاء الأطفال. وإذا اعتمدنا على أدوات التقييم السريري وحدها خلال العديدين الثاني والثالث، فقد يكون من الصعب تحديد أي دليل على وجود أمراض مفاصل لدى هؤلاء المرضى.

أما في حالة استخدام أداة تقييم إشعاعية أكثر حساسية، فمن الممكن إثبات وجود دليل على حدوث تلف في هذه المفاصل. يُرجى الأخذ في الاعتبار أن ما سبق ذكره يمثل فقط مجموعة المرضى الذين استخدموا علاجاً وقائياً أولياً على مدار فترة جمع هذه البيانات، ويشير هذا إلى أن أمراض المفاصل لا تزال تتفاقم مع المستوى الحالي للعلاج الوقائي الذي يتلقاه المرضى.

أوضح هنا بعض الحقب الزمنية التي مررنا بها لعلاج مرض الهيموفيليا. تأخذنا مرحلة ما قبل استخدام العلاج الإحلالي إلى أواخر عقد الستينيات من القرن العشرين عندما لم يكن لدينا أيّ علاجات متاحة للمرضى. لقد بدأت حقبة العلاج الإحلالي في واقع الأمر مع توفر مستحضرات عوامل التخثر المشتقة من البلازما، والمستحضرات المؤتلفة التي أصبحت متوفرة بعد ذلك في عقد التسعينيات من القرن العشرين. وعندما كانت هذه المستحضرات غير متوفرة، كان المرضى لا يطلبون العلاج إلا عند إصابتهم بحالات نزف. وكان لهذا الأمر تأثير على النتائج السريرية للمرضى، لأنه كان بإمكانهم تلقي علاجاً منزلياً والتغلب على حالات النزف بسرعة كبيرة.

مع ذلك، فقد أتاح العلاج الوقائي الفرصة لمنعنزف المفاصل، ونأمل أن يكون ذلك بشكل كامل. تم إجراء العلاج الوقائي في بادئ الأمر باستخدام مستحضرات دوائية ذات فترة عمر نصف قياسية، ولكن استخدام الهندسة الحيوية بعد ذلك في صنع عوامل تخثر مؤتلفة ومعدلة ساعد على زيادة فترة عمر النصف لهذه المستحضرات.

فما بدأناه للتو هو حقبة العلاج غير الإحلالي. وباستخدام هذا العلاج، لم نعد نعتمد على بدائل البروتينات، بل على إستراتيجيتين مختلفتين لا تتضمنان استبدال عامل التخثر الثامن أو التاسع. ويُقصد بالعلاج الإحلالي استبدال عامل التخثر الثامن بنسخة بديلة، إضافة إلى عدد من المستحضرات الأخرى التي تستهدف مضادات التخثر الطبيعية وتعمل على إعادة التوازن إلى نظام وقف النزف.

كما أن هناك عدداً من الإستراتيجيات المختلفة التي تُعدّ جزءاً من حقبة العلاج غير الإحلالي، ومنها: الأجسام المضادة ثنائية الخصوصية التي تعمل كعلاج بديل، وجزينات الحمض النووي (RNA) الصغيرة المسببة للتداخل والتي يمكنها القضاء على مضادات التخثر الطبيعية، ومثبطات الأجسام المضادة وحيدة النسيلة التي يمكن أن تستهدف مضادات التخثر الطبيعية، إضافة إلى السربينات المعدلة جينياً التي يمكن أن تؤثر على إعادة التوازن لمسار وقف النزف؛ وجميع هذه الإستراتيجيات تُستخدم في مراحل مختلفة من الدراسات السريرية.

نحن الآن على وشك أن نستخدم علاجاً محتملاً بالجينات. وسيكون هذا العلاج بمثابة عملية استبدال نهائي للبروتينات، ولكن هذه العملية لن تتم عن طريق التسريب الوريدي، بل من خلال إنتاج داخلي المنشأ للبروتينات البديلة؛ وذلك عن طريق توفير نسخة سليمة من الجينات من خلال إضافة إلى الجينات المعطوبة أو عبر التحرير الجيني، وكذلك باستخدام تقنيات العلاج بالخلايا.

توضح هذه الشريحة الخصائص المختلفة لمعالجة الهيموفيليا من خلال العلاج القائم على استبدال عامل التخثر، والعلاج القائم على عدم استبدال عامل التخثر، والعلاج الجيني الذي تطرقنا إليه آنفاً. يعرض الجزء السفلي من المخطط البياني مستويات عامل التخثر التي تحققت عندما خضع المرضى لعلاج وقائي منتظم؛ حيث يمكنكم رؤية المستويات النمطية القسوى والدنيا لعامل التخثر والتي عرضناها في بداية هذا العرض التقديمي. وباستخدام منتجات ذات نصف عمر طويلة، يمكننا تغيير الخصائص الحركية الدوائية، كما يمكن في بعض الحالات رفع هذه المستويات والتي يحافظ عليها المرضى أثناء خضوعهم لتلك العلاجات الوقائية.



لكننا لا نتمكن من الحصول على عامل قابل للقياس باستخدام العلاج القائم على عدم استبدال عامل التخثر، وذلك لأننا لا نقوم بعملية استبدال للبروتين، ومع ذلك فإننا لا نزال نحتفظ بميزة إيقاف النزف في مستوى مستقر باستخدام تلك الطريقة العلاجية. وأخيراً، فإننا نتمكن بواسطة العلاج بالجينات من دمج هاتين التقنيتين العلاجيتين لتحقيق مستوى ثابت لعامل التخثر في دم المريض؛ وسيؤثر ذلك أيضاً على استقرار نظام إيقاف النزف.

وهناك طريقة أخرى تساعدنا على فهم بعض العلاجات القائمة على عدم استبدال عامل التخثر؛ وهي استخدام هذا النموذج التوازني. في نظام إيقاف النزف الطبيعي، لدينا من ناحية العوامل المحفزة للتخثر؛ والتي تعمل على تحفيز عملية التخثر، ومن ناحية أخرى لدينا مضادات التخثر الطبيعية التي تعمل على تحقيق تأثير معاكس لذلك. وفي الحالات المستقرة، يكون بإمكاننا تحقيق توازن في النظام الطبيعي لوقف النزف دون تحقيق مستوى كبير من التخثر؛ ودون حدوث قدر كبير من النزف. لكن في حالة وجود نقص في بعض العوامل المحفزة للتخثر - كما يحدث عند وجود نقص في عامل التخثر - تظل مضادات التخثر الطبيعية موجودة بكامل قوتها، وبالتالي سلاحظ حدوث تحول في هذا التوازن نحو مزيد من النزف، وهذا هو النمط الظاهري الذي سلاحظه في حالة مرض الهيموفيليا على سبيل المثال.

فما كنا نقوم به على مدار العقود الماضية هو استبدال العوامل المفقودة المحفزة للتخثر من أجل استعادة عملية وقف النزف؛ وذلك باستبدال بروتينات عامل التخثر الثامن أو التاسع في حالتي مرض الهيموفيليا من النوع (أ) أو (ب). وفي حالة عدم تمكننا من استخدام تلك العلاجات - لوجود مثبطات لعوامل التخثر في جسم المريض على سبيل المثال - فيمكننا استخدام أدوية مضادة للتثبيط. وتحتوي هذه الأدوية على عوامل تخثر تساعد على تحويل البروثرومين إلى ثرومين إضافة إلى عامل التخثر المؤتلف 7 أ (FVIIa).

تم مؤخراً استخدام علاج بديل يحمل اسم «إميسيزوماب» (Emicizumab)، وهذا الدواء يعمل على تحسين وقف النزف عن طريق تحفيز عملية التخثر. توضح هذه الشريحة آلية عمل مركب الإميسيزوماب. نرى الآن على الجانب الأيسر من هذه الشريحة الحالة الطبيعية التي يكون فيها يكون العامل التاسع أ (FIXa) - الذي يعمل كبروتين سيريني - على مقربة من العامل العاشر (FX) على السطح الفوسفوليبيدي. والذي يتيح التفاعل بين هذين العاملين - كجزء من عملية تجميع هذا المركب - هو توفر عامل مساعد؛ وهو العامل الثامن أ (FVIII) الذي يعمل في جوانب معينة كدعامة لمساعدة العامل التاسع أ (IXa) على التوجه في الاتجاه الصحيح نحو جزيئات العامل العاشر (FX) والاقتراب منها؛ وهو ما يمكن التفاعل الإنزيمي من التقدّم بسرعة مرتفعة للغاية.

ما يتم إنجازه عن طريق إحلال الأجسام المضادة ثنائية الخصوصية هو أنّ تلك الأجسام تحتوي على ذراع يجذب لعامل التخثر التاسع أ (FIXa)، وذراع يجذب إلى عامل التخثر العاشر (FX). وبالتالي، فإن وجود تلك الأجسام المضادة ثنائية الخصوصية يمكن أن يجعل هذين العاملين متقاربين بما فيه الكفاية لضمان تقدّم تفاعل التخثر على نحو أكثر فعالية.

يُعدّ مركب الإميسيزوماب جسماً مضاداً أحادي النسيلة وثنائي الخصوصية متوافق مع البشر يربط بين العامل التاسع المنشط والعامل التاسع أ (أ) والعامل العاشر لاستعادة وظيفة جزيء العامل التاسع أ (أ) المفقود. وهذا المركب ليس له تماثل هيكلي مع العامل الثامن، ولذلك فليس من المتوقع أن يعمل على تحفيز مثبطات العامل الثامن أو أن يتأثر بوجود هذه المثبطات. ونظراً لكونه جسماً مضاداً، فهو يتميز بفترة عمر نصف طويلة للغاية يمكن أن تصل إلى 30 يوماً تقريباً، كما يمكن إعطاؤه للمرضى تحت الجلد نظراً لتميزه بتوافر حيوي بنسبة عالية جداً. وقد تم اعتماد هذا الدواء في العديد من البلدان، ويتم إعطاؤه كعلاج وقائي للأشخاص المصابين بمرض الهيموفيليا أ (A) من جميع الأعمار - مع وجود أو عدم وجود مثبطات في أجسامهم لعوامل التخثر، ويتم إعطاء الجرعة المحددة من هذا الدواء مرة واحدة كل أسبوع أو أسبوعين أو ثلاثة أسابيع أو أربعة أسابيع.

يقدم هذا الجدول بيانات عالية المستوى مستقاة من برنامج «HAVEN» للتجارب السريرية التي أجريت على دواء إميسيزوماب. أجريت الدراسة الأولى «HAVEN 1» لتجربة هذا الدواء على مراهقين ذكور يحملون مثبطات لعامل التخثر الثامن، وتوضح البيانات المعروضة في الصف الأول من هذا الجدول انخفاض حالات النزف لدى المرضى الذين خضعوا لعلاج وقائي باستخدام الدواء بنسبة 87% مقارنة بالمرضى الذين لم

يخضعوا لأيّ علاج وقائي. وإذا نظرنا إلى النسبة المئوية للمرضى الذين لم تحدث لديهم أيّ حالات نزف خلال فترة الملاحظة، فسنجد أنّ 63% من المرضى الذين خضعوا لعلاج وقائي باستخدام الدواء حققوا معدل نزيف صفر مقارنة بنسبة 6% فقط من المرضى الذين لم يخضعوا لأيّ علاج وقائي. وإذا نظرنا إلى مجموعة المرضى الذين عولجت حالات نزف لديهم باستخدام هذا الدواء مقارنة بمجموعة من المرضى -شاركت في دراسة غير تدخلية- عولجت حالات نزف لديهم باستخدام أدوية مضادة للتثبيط، فسنجد أنّ مجموعة المرضى الذين استعملوا دواء إيميسيزوماب أسبوعيًا حدث لديهم انخفاض في النزف بنسبة 79% مقارنة بالمجموعة الأخرى.

نوضح في هذه الشريحة تصميم الدراسة السريرية الأولى (HAVEN 1). كانت مشاركة المرضى في هذه الدراسة إما باستخدام علاج عرضي أو علاج وقائي بأدوية مقاومة للتثبيط. وفي حالة العلاج العرضي، وُزِع المرضى عشوائيًا بنسبة 1:2 لتلقي دواء إيميسيزوماب أسبوعيًا أو الاستمرار في الدراسة دون أخذ علاج وقائي. المرضى الذين شاركوا في الدراسة السريرية للعلاج الوقائي تلقوا مباشرة علاجًا وقائيًا باستخدام دواء إيميسيزوماب، كما تلقت مجموعة أخرى من المرضى -شاركت في دراسة سريرية غير تدخلية- علاجًا وقائيًا باستخدام أدوية مضادة للتثبيط؛ وقد أتاحت مشاركة هذه المجموعة الأخيرة في هذه الدراسة (المجموعة د) -مع استبدال علاجهم بدواء إيميسيزوماب- الفرصة لإجراء مقارنات بين تأثير العلاجات. في بداية البرنامج العلاجي، تم إعطاء جرعة أولية من الدواء لجميع المرضى بمعدل 3 مج/كجم أسبوعيًا لمدة أربعة أسابيع؛ ثمّ تبعها جرعة مداومة بمعدل 1,5 مج/كجم أسبوعيًا.

توضح الشريحة النتائج المتحققة من خلال مجموعات المرضى الذين شاركوا في هذه الدراسة. تمثل المجموعة (أ) المرضى الذين خضعوا للعلاج الوقائي باستخدام الإيميسيزوماب، يمكننا رؤية جميع حالات النزف التي حدثت للمرضى باللون الأزرق، وحالات النزف المُعالَجة (بأدوية مضادة للتثبيط) باللون الأصفر، وحالات النزف التلقائي المُعالَجة باللون الأحمر، وحالات نزف المفاصل المُعالَجة باللون البرتقالي. وعند مقارنة نتائج المجموعة (أ) بنتائج المجموعة (ب) -التي لم تتلقى علاجًا وقائيًا باستخدام الإيميسيزوماب؛ يمكننا ملاحظة حدوث تحسن ملحوظ لدى المجموعة (أ). وتشمل المجموعة (ج) المرضى الذين شاركوا في هذه الدراسة السريرية وهم يتلقون علاجًا وقائيًا باستخدام أدوية مضادة للتثبيط، واستمر التحكم في النزف لديهم بشكل جيد بعد استبدال علاجهم بعلاج وقائي باستخدام دواء إيميسيزوماب.

وتظهر هذه الشريحة التحسّنات التي لوحظت باستخدام أداة تقييم نوعية الحياة المتعلقة بالصحة لدى المُصابين بمرض الهيموفيليا «Haemo-QoL»، والتي أثبتت حدوث تحسّن كبير في المرضى الذين داوموا على استخدام الإيميسيزوماب كعلاج وقائي، وقد لوحظ حدوث تحسّن في الصحة البدنية بشكل خاص، وكذلك في عدد من العوامل الأخرى المفصّلة في الجدول الموجود على يمين هذه الشريحة.

مع نجاح الدراسة السريرية الرصدية الأولى (HAVEN 1)، أُجريت الدراسة السريرية الثانية (HAVEN 2) على استخدام الإيميسيزوماب كعلاج وقائي في مرضى من الأطفال تقل أعمارهم عن 12 عامًا. وكانت معدلات النزف السنوية لدى جميع هؤلاء المرضى قريبة من الصفر. ولم يتم إجراء أيّ مقارنات في هذه الدراسة نظرًا لأنّ جميع المرضى قد خضعوا للعلاج الوقائي. ومع ذلك، فقد بلغت النسبة المئوية للمرضى الذين لم تحدث لديهم أيّ حالات نزف 87% من المرضى الذين تلقوا علاجًا وقائيًا كل أسبوع. وقد أتاحت مشاركة بعض الأفراد -الذين كانوا يخضعون لعلاج وقائي باستخدام أدوية مضادة للتثبيط- في هذه الدراسة السريرية الفرصة لإجراء مقارنات بين نتائج العلاجات؛ وأظهرت هذه المقارنات وجود انخفاض بنسبة 99% في حالات النزف لدى مجموعة المرضى الذين عُولجوا بدواء إيميسيزوماب.

وبالانتقال إلى الدراسة السريرية الثالثة (HAVEN 3) التي أُجريت لتقييم فعالية إعطاء الإيميسيزوماب لمراهقين ورجال لا يحملون مثبطات لعامل التخثر الثامن. نوضح في هذه الشريحة التصميم الخاص بهذه الدراسة. كانت مشاركة المرضى في هذه الدراسة إما باستخدام علاج عرضي أو علاج وقائي باستخدام بديل لعامل التخثر الثامن. وفي حالة العلاج العرضي، وُزِع المرضى عشوائيًا بنسبة 1:2 لتلقي دواء إيميسيزوماب



كل أسبوع أو كل أسبوعين أو الاستمرار في الدراسة دون أخذ علاج وقائي. وتم تبديل علاج المرضى الذين شاركوا في الدراسة السريرية للعلاج الوقائي بجرعات متداومة أسبوعية من دواء إيميسيزوماب.

وتظهر البيانات المقّمة في المحور الرأسي لهذا الرسم البياني أنّ معدل النزف السنوي ظل منخفضًا بشكل كبير -بمتوسط 1,5 و 1,3 عند إعطاء جرعات من الدواء كل أسبوع وجرعات كل أسبوعين على التوالي. وبمقارنة تلك النتائج بنتائج الأفراد الذين لم يسبق لهم الخضوع لعلاج وقائي لعامل التخثر الثامن، ظهر حدوث انخفاض بنسبة 96% و 97% في حالات النزف التي عولجت بإعطاء جرعات من الدواء كل أسبوع وكل أسبوعين على التوالي. وبلغت النسبة المئوية للمرضى الذين لم تحدث لديهم أيّ حالات نزف على الإطلاق 56% و 60% من المرضى الذين تلقوا جرعات من الدواء كل أسبوع وكل أسبوعين على التوالي؛ مقارنة بنسبة 0% لمجموعة المرضى الذين لم يخضعوا لعلاج وقائي. أما الأشخاص الذين شاركوا في هذه الدراسة وسبق لهم الحصول على علاج وقائي لعامل التخثر الثامن، فقد ظهر حدوث انخفاض لديهم بنسبة 68% مع تحولهم للعلاج الوقائي باستخدام الإيميسيزوماب بكل أسبوع.

فيما يتعلق بسلامة الدواء، كانت ردود الفعل السلبية الأكثر شيوعًا المرتبطة باستخدام دواء الإيميسيزوماب هي حدوث تفاعلات في موضع الحقن وحدث صداع وآلام في المفاصل. كما وردت تقارير عن حدوث بعض المضاعفات الخثارية الخطيرة، بما في ذلك جلطات دموية واعتلال خثاري للأوعية الدقيقة وقد لوحظ حدوث ذلك في الدراسة السريرية الأولى HAVEN 1 فقط؛ حيث وردت تقارير عن حدوث حالات اعتلال أوعية دقيقة خثاري في 0,8% من المرضى، وفي 8% من المرضى الذين تلقوا جرعة واحدة على الأقل من مركبات مركب البروثرومبين المنشط. كما وردت تقارير عن حدوث جلطات دموية في 0,5% من المرضى، وفي 5,4% من المرضى الذين تلقوا جرعة واحدة على الأقل من مركبات مركب البروثرومبين المنشط.

وبفحص التاريخ العلاجي لهؤلاء المرضى، يتضح أنّ المرضى الذين أصيبوا بهذه المضاعفات الخثارية كانوا جميعهم يتلقون مركبات مركب البروثرومبين المنشط لمدة تزيد عن 24 ساعة وجرعات أعلى من 100 وحدة/كجم يوميًا. ولذلك، وبناءً على هذه الملاحظة، وُضعت سياسة للحد من المخاطر وتنفيذها في جميع دراسات HAVEN الأخرى، وذلك لتجنّب استخدام مركبات مركب البروثرومبين المنشط أو استخدام جرعات يتجاوز معدلها أو الموعد المحدّد لتناولها الحدود المحدّدة للمخاطر. ومنذ وضع هذه السياسة، لم تحدث أيّ مضاعفات أخرى لدى المرضى الذين التزموا بها. كما أُدرجت تلك السياسة في ملصق التعليمات الخاص بالدواء للتأكد من إحاطة المرضى علمًا بالتفاعلات السلبية المحتملة.

وبالعودة إلى نموذجنا للتوازن، نعرض مرة أخرى في هذه الشريحة حالة الهيموفيليا التي تكون فيها مستويات العوامل المحفزة للتخثر منخفضة، بينما تظل مستويات مضادات التخثر موجودة بكامل قوتها؛ وهو ما يساهم في حدوث نزف بشكل عام. لذا فالوسيلة الأخرى -بخلاف إضافة عوامل محفزة للتخثر- التي يمكننا التدخل بها لتحقيق توازن نسبي هي إزالة مضادات التخثر أو تثبيطها، وبالتالي استعادة عملية إيقاف النزف.

تقدّم هذه الشريحة عرضًا نموذجيًا لعملية التخثر، حيث تبدأ هذه العملية بتنشيط المسار الخارجي للتخثر مما يؤدي إلى إنتاج الثرومبين، وتكوين الفيبرين في نهاية الأمر، مع تنشيط المسار الداخلي لزيادة إنتاج الثرومبين. ويحتوي كل مكون من مكونات هذا المسار على مضادات تخثر طبيعية تعمل على تنظيم عملية إيقاف النزف. ويعمل مثبط مسار عامل الأنسجة على تثبيط المسار الخارجي، ويقوم مضاد الثرومبين بتثبيط العامل العاشر (أ) والثرومبين داخل المسار المشترك، ويعمل بروتين (ج) المنشط على تثبيط المسار الخارجي بواسطة العاملين المساعدين: العامل الثامن المنشط والعامل الخامس المنشط.

وما اكتشفناه حتى الآن هو أنّ الإيميسيزوماب يمكن أن يعمل كبديل للعامل الثامن (أ)، أمّا فيما يتعلق بالإستراتيجيات الأخرى المستخدمة لإعادة التوازن لعملية إيقاف النزف، فهناك تجارب سريرية يتم إجراؤها حاليًا لاختبار طرق يمكن من خلالها استهداف كل مسار من مسارات مضادات التخثر الطبيعية هذه. فعلى سبيل المثال يعمل دواء فيتوسيران -وهو عبارة عن حمض نووي ريبوزي متداخل صغير (siRNA)- يعمل على تخفيض مستويات مضاد الثرومبين لاستعادة عملية إيقاف النزف الطبيعية، كما تم تطوير أجسام مضادة أحادية

النسيلة يمكنها أن تستهدف مثبط مسار عامل الأنسجة، إضافة إلى البروتين السيريني المُعدّل حيويًا لاستهداف بروتين (ج) المنشط.

ويقودنا ما سبق إلى العلاج الجيني؛ وهو علاج من المحتمل استخدامه في الحقبة القادمة. والفكرة الأساسية للعلاج الجيني هي الاستعاضة عن العلاج باستبدال البروتينات بشكل منظم -مع ما يواجهه تلك العملية من تحديات تتعلق بعملية الاستبدال وبالحرث الدوائية التي سبق لنا التحدث عنها- بعلاج يتم فيه بصورة نهائية استبدال الجينات في عضو مستهدف بجينات علاجية منقولة؛ والعضو المستهدف في هذه الحالة هو الكبد. وفي هذه التقنية، تُستخدم نواقل لتوصيل هذه الجينات العلاجية إلى العضو المستهدف. والنواقل المستخدمة حاليًا للقيام بذلك هي نواقل فيروسية؛ حيث تُحقن هذه النواقل داخل جسم المريض. وعند وصول هذه النواقل الفيروسية إلى العضو المستهدف (كالكبد) تمتصها الخلايا الكبدية. وتسمح عملية إزالة القشرة البروتينية للفيروس (القبيصة) للجينات العلاجية بالوصول إلى النواة والاندماج فيها. وتبدأ الخلية بعد ذلك في تخليق العامل الثامن أو العامل التاسع لاستعادة عملية إيقاف النزف.

كما يمكن استخدام العلاج الجيني الخارجي (خارج جسم المريض) كطريقة لعلاج مرض الهيموفيليا؛ وتُجرى حاليًا دراسات سريرية مبتكرة لتقييم هذه الطريقة العلاجية.

والآن، كيف يمكننا أن نقارن بين هذه التقنيات الجديدة للعلاج باستبدال البروتينات وإعادة التوازن لعملية إيقاف النزف وبين العلاج الجيني الذي يجري دراسته حاليًا؟ حسنًا، يمكننا أن نحدّد الإيجابيات التي يوفرها العلاج باستبدال البروتينات وإعادة التوازن لعملية إيقاف النزف؛ والتي تتم بالحقن عن طريق الجلد، في النفاط التالية: أنها لا تمثل عبئًا يُذكر على المريض، وتحقق للمرضى حالة مستقرة من إيقاف النزف، وتُستعمل كذلك مع الأطفال والبالغين على حد سواء، إضافة إلى فعاليتها الجيدة في علاج المرضى الحاملين أو غير الحاملين لعوامل تثبيط.

وإذا تحدثنا عن السلبيات، فيمكننا القول أنّ هذه العلاجات قد لا تحقق التوازن المطلوب لعملية إيقاف النزف الطبيعية، لكنّها قد تظل فعالة علاجًا لحالات نزف المفاصل المتكررة. وكما ذكرنا سابقًا، يمكن أن تؤدي بعض هذه العلاجات إلى حدوث جلطات دموية؛ وغالبًا ما تُوضع إستراتيجيات للحد من مخاطر استخدام المنتجات العلاجية المستخدمة. كما أنّ هذه العلاجات الجديدة أثارت تحديات فيما يتعلق بكيفية قياسنا لتأثير عملية إيقاف النزف؛ وهو الأمر الذي لم نناقشه اليوم لضيق الوقت. فالمرضى الذين يتلقون علاجًا وقائيًا لمرض الهيموفيليا يظنون يعانون من حالات نزف، وبالتالي يجب عليهم الحصول على علاجات تقليدية لعلاج هذه الحالات. ونظرًا لاستخدام هذه العلاجات بشكل منتظم لإيقاف النزف، فسيظل المريض يتكبّد نفقات سنوية للقيام بذلك.

وإذا نظرنا إلى العلاج الجيني، فيمكننا القول أنّ أهم إيجابياته تتمثل في إمكانية علاج المريض مرة واحدة فقط وبشكل نهائي؛ بدلًا من استخدام علاج وقائي منتظم. فقط. فبمجرد نقل الجينات إلى خلايا كبد المريض، يمكننا أن نتوقع استمرار التعبير الجيني عن البروتين العلاجي لسنوات وسنوات. وسيؤدي هذا إلى تحقيق حالة إيقاف نزف مستقرة، كما قد نتكّن باستخدام العلاج الجيني من الحفاظ على مستويات طبيعية لعوامل التخثر في دم المريض؛ وليس فقط من تحقيق مستويات علاجية لهذه العوامل. ولكون هذا العلاج يتم مرة واحدة فقط، فسيتيح لنا ذلك الفرصة لتحقيق وفورات في تكاليف العلاج السنوية.

ومع ذلك، فهناك الكثير من السلبيات المُحتملة للعلاج الجيني؛ والتي يجري تقييمها حاليًا من خلال الدراسات السريرية. فعلى سبيل المثال، هناك بعض التحديات التي تتعلق بأهلية المريض لاستخدام هذا العلاج؛ فحتى الآن ليست هناك علاجات جينية مُتاحة للمرضى من الأطفال أو للمرضى الذين يحملون مثبطات لعوامل التخثر، كما أنّ هناك عددًا كبيرًا من المرضى غير مؤهلين لاستخدام هذه العلاجات بسبب مقاومة أجسامهم المناعية للنواقل الفيروسية. كما توجد الكثير من المخاطر المعروفة وغير المعروفة للعلاج الجيني. وهناك بعض التحديات المتعلقة بالمناعة، كما توجد مشاكل تتعلق بالإجهاد الخلوي الناجم عن إفراط التعبير الجيني عن البروتينات في الخلايا، وهناك بعض المخاطر غير المعروفة المتعلقة بالإدماج الجيني والسُمّية الجينية. كما أنّنا غير متأكدين حتى الآن من مدّة استمرارية هذه العلاجات أو القدرة على إعطاء تقديم جرعات علاجية للمرضى مرة أخرى إذا



فقدوا التعبير الجيني على مدى فترة زمنية طويلة. ومن شبه المؤكد أنّ هذه العلاجات ستكون تكاليفها الأولية مرتفعة، حتى لو أدت إلى تحقيق وفورات سنوية لاحقاً.

