

إرشادات بشأن التدبير العلاجي السريري لحالات متلازمة  
الختار المصاحب لقلّة الصُّفِيحَات بعد التطعيم للوقاية  
من مرض فيروس كورونا (كوفيد-19)

إرشادات مبدئية

19 تموز/يوليو 2021

تواصل منظمة الصحة العالمية رصد الوضع عن كثب بحثاً عن أي تغييرات قد تؤثر على هذه الإرشادات المبدئية. وإذا تغيرت أي عوامل، فستصدر منظمة الصحة العالمية تحديثاً آخر. وبخلاف ذلك، ستنتهي صلاحية وثيقة الإرشادات المبدئية هذه بعد عامين من تاريخ النشر.

© منظمة الصحة العالمية 2021 بعض الحقوق محفوظة. هذا المُصنَّف متاح بمقتضى ترخيص نَسب المُصنَّف -غير تجاري- الترخيص بالمثل 3.0 منظمة حكومية دولية (CC BY-NC-SA 3.0 IGO).

WHO reference number: WHO/2019-nCoV/TTS/2021.1

v.....	الاختصارات
vii.....	النقاط الرئيسية
1.....	المعلومات الأساسية والنطاق والأساس المنطقي
1.....	تعريف الحالة
4.....	معدل الإصابة
4.....	نظرة عامة
4.....	معدل الإصابة بخثار الجيوب الوريدية الدماغية بين عموم السكان ولدى مرضى كوفيد-19
4.....	معدل حدوث خثار الجيوب الوريدية الدماغية بعد التطعيم بلقاح كوفيد-19 غير المستسخ القائم على ناقلات الفيروسات الغدية
5.....	عوامل الخطر
6.....	الفيزيولوجيا المرضية
6.....	الأعراض السريرية
7.....	التشخيص المختبري
8.....	التشخيص بالتصوير
9.....	التدبير العلاجي السريري للحالات
11.....	توصيات العلاج
	توصيات تناول التطعيم والوقاية وتغيير نمط الحياة لدى مرضى متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفِيخات بعد الشفاء وعامة السكان
11.....	السكان
12.....	المراجع
19.....	شكر وتقدير
21.....	الملاحق
21.....	الملحق 1: عوامل خطر الخثار
22.....	الملحق 2: بيكو 1: صياغة الانتقال من البيّنات إلى القرارات
25.....	الملحق 3: بيكو 2: صياغة الانتقال من البيّنات إلى القرارات
28.....	الملحق 4: الجداول
	<b>الجدول 1:</b> معدل الإصابة التراكمي لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفِيخات بعد التطعيم بأحد لقاحات كوفيد-19 غير المستسخة القائمة على ناقلات الفيروسات الغدية (27 أيار/مايو 2021)
29.....	
30.....	<b>الجدول 2:</b> المتلازمات السريرية التي توجي بالخثار أو الانصمام الخثاري
32.....	<b>الجدول 3:</b> الفحوصات المختبرية للتشخيص التفريقي لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفِيخات
33.....	<b>الجدول 4:</b> الحالات الأخرى التي يجب تضمينها في التشخيص التفريقي للخثار/الخثار المنتشر وقلّة الصّفِيخات
34.....	<b>الجدول 5:</b> طرق التشخيص المحددة التي تقدم نتائج قد تكون متسفة أو توجي بوجود خثار/انصمام خثاري
	<b>الجدول 6:</b> الاختبارات البحثية المثلى والبديلة المستخدمة في فحوصات متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفِيخات ونتائج التشخيص النموذجية
35.....	
37.....	<b>الجدول 7:</b> أمثلة على العلاجات غير المحتوية على الهيبارين المضادة لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفِيخات

39	الملحق 5: الطرق المتبعة في إعداد الإرشادات
39	الموجز
39	المنهجية
39	إعداد الإرشادات
41	إرشادات العلاج
42	صياغة التوصيات
42	الاستعراض الخارجي
43	القيود
44	الملحق 6: معلومات تكميلية عن طرق استعراض الأدبيات ونتائجه
45	أسئلة بيكو المختارة المستخدمة في الاستعراض السريع للبيانات
	استراتيجيات البحث لقواعد البيانات البيولوجرافية: PubMed وقاعدة بيانات كوفيد-19 التابعة لمنظمة الصحة العالمية
46	والفهرس الطبي العالمي
50	مخطط للدراسات المحددة والخاضعة للفحص والمدرجة
51	إطار جداول الانتقال من البيئات إلى القرارات
52	ملخص النتائج
55	الثغرات البحثية المحتملة للتدبير العلاجي الوقائي في المستقبل:
56	جداول البيئات

## الاختصارات

AEFI	حدث ضار بعد التمنيع
aHIT	قلة الصُّفِيخَات المناعية الذاتية التي يسببها الهيبارين
Ad26.COV2-S vaccine	لقاح يانسن Ad26.COV2-S المضاد لكوفيد-19 المُصنَّع من قِبل جونسون آند جونسون
APTT	زمن الثرموبلاستين الجزئي المُنشَّط
BC	شبكة تعاون برايتون
ChAdOx-1 vaccine	لقاح ChAdOx-1 المضاد لكوفيد-19 المُصنَّع من قِبل أسترازينيكا
CT scan	التصوير المقطعي المحوسب
CTPA	صورة الأوعية الرئوية باستخدام التصوير المقطعي المحوسب
CVST	خثار الجيوب الوريدية الدماغية
DIC	التخثر المنتشر داخل الأوعية
DVT	خثار الأوردة العميقة
ECG	مُخَطَّط كهربية القلب
ELISA	مقايصة المُمتَر المناعي المرتبط بالإنزيم (اختبار إليزا)
EtD	الانتقال من البَيِّنَات إلى القرارات
FEU	وحدات فبرينوجين المكافئة
GACVS	اللجنة الاستشارية العالمية المعنية بأمنية اللقاحات
GDG	فريق إعداد الإرشادات
GRADE	تصنيف تقدير التوصيات ووضعها وتقييمها (منهجية غريد) (طريقة لتقييم مستوى اليقين في البَيِّنَات)
HIT	قلة الصُّفِيخَات التي يسببها الهيبارين
ITP	فُرْفُرِيَّة قلة الصُّفِيخَات المجهولة السبب
IVB	إدارة التمنيع واللقاحات والمستحضرات البيولوجية
IVIG	الغلوبولين المناعي الوريدي
LMICs	البلدان المنخفضة الدخل والمتوسطة الدخل
MRI	التصوير بالرنين المغناطيسي
MSD	إدارة الصحة النفسية وإدمان المواد
NCD	الأمراض غير السارية
NHAC	مضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين
PCR	تفاعل البوليمراز التسلسلي
PE	انصمام رئوي
PF4	عامل الصُّفِيخَات 4
PICO	المريض/التدخل/المقارنة/الحصيلة (أسئلة بيكو)
QNS	ضمان الجودة والقواعد والمعايير
RPQ	التنظيم والاختبار المسبق للصلاحيَّة
SMR	النِسْبَة المُعَيَّرَة للمراضة
SVT	خثار الأوردة الحشوية

TTP  
TTS  
WHE

فُرُؤِيَّةٌ قِلَّةُ الصُّفِيخَاتِ الخُثَارِيَّةُ  
متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُّفِيخَاتِ  
برنامج منظمة الصحة العالمية الخاص بالطوارئ الصحية

## النقاط الرئيسية

### معلومات أساسية

أُبلغ عن الإصابة بمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفِيخات لدى أفراد ممن حصلوا على التطعيم بلقاحات كوفيد-19 غير المستنسخة القائمة على ناقلات الفيروسات الغدية (لقاح ChAdOx-1 المضاد لكوفيد-19 المُصنّع من قِبَل أسترازينيكا ولقاح يانسن Ad26.COV2-S المضاد لكوفيد-19 المُصنّع من قِبَل جونسون آند جونسون).

### النطاق

تهدف هذه الوثيقة إلى تقديم إرشادات مبدئية بشأن التعرف على متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفِيخات والتدبير العلاجي لها عقب التطعيم ضد كوفيد-19.

### تعريف الحالة

تُعرّف متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفِيخات بوجود خثار/ انصمام خثاري، عموماً في مواضع غير شائعة، مثل الجيوب الوريدية الدماغية أو الأوردة الحشوية، إلى جانب قلة صفيحات ملحوظة ( $50 \times 10^9$ /لتر) بعد التطعيم بأحد لقاحات كوفيد-19 غير المستنسخة القائمة على ناقلات الفيروسات الغدية. وأُبلغ أيضاً عن حالات خثار/ انصمام خثاري (مثل الخثار الرئوي، وخثار الأوردة العميقة، والشرايين التاجية، والشرايين الدماغية) في مواضع شائعة بعد التطعيم بأحد لقاحات كوفيد-19 غير المستنسخة القائمة على ناقلات الفيروسات الغدية.

### معدل الإصابة

يتراوح معدل الإصابة التراكمي لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفِيخات بعد التطعيم بأحد لقاحات كوفيد-19 غير المستنسخة القائمة على ناقلات الفيروسات الغدية من 0.5 إلى 6.8 حالات لكل 100000 شخص مُلقَّح. وتختلف معدلات الإصابة حسب اللقاح والعمر والجنس والتوزيع الجغرافي وتفسير تعريف الحالة. وتكون نسبة الحالات المُشاهدة إلى المتوقعة أعلى بعد التطعيم بلقاح ChAdOx-1 في الإناث والمرضى الذين نقل أعمارهم عن 60 عاماً. وقد أُبلغ عن معظم حالات متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفِيخات في غضون 3 إلى 30 يوماً بعد التطعيم بأحد لقاحات كوفيد-19 غير المستنسخة القائمة على ناقلات الفيروسات الغدية. وستكون المعلومات من البلدان المنخفضة الدخل والمتوسطة الدخل مطلباً جوهرياً من أجل فهم معدل الإصابة بمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفِيخات فهماً أفضل، بالنظر إلى أن اللقاحات القائمة على ناقلات الفيروسات الغدية قد استُخدمت على نطاق أوسع في هذه البلدان.

### عوامل الخطر

يتمثل عاملاً للخطر الرئيسي لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفِيخات بعد التطعيم بلقاحات كوفيد-19 القائمة على ناقلات الفيروسات الغدية في استخدام اللقاحات غير المستنسخة القائمة على ناقلات الفيروسات الغدية والعمر الأصغر. ولا يوجد حالياً أي دليل على أن عوامل الخطر التقليدية للخطر/ الانصمام الخثاري تزيد من خطر الإصابة بمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفِيخات في هذا السياق.

### الفيزيولوجيا المرضية

ارتبطت متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفِيخات بوجود الأجسام المضادة لعامل الصّفِيخات 4 (anti-PF4). وهناك أوجه تشابه مع قلة الصّفِيخات المناعية الذاتية التي يسببها الهيبارين (aHIT). وقد يكون سبب المتلازمة ارتباطاً مضاد عامل الصّفِيخات 4، وهو ما يتسبب في تنشيط الصّفِيخات وتجميعها، والخثار، واستهلاك الصّفِيخات، وقلّة الصّفِيخات. ومع ذلك، لا تزال الآليات الصحيحة غير واضحة، ويجب إجراء مزيد من البحوث بشأنها.

### الأعراض السريرية

يجب الاشتباه في متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفِيخات في المرضى الذين يعانون من صداع شديد وغير عادي، وآلام في البطن مع قيء أو من دونه، وظهور مفاجئ لصعوبة في التنفس، وألم في الصدر أو آلام في الأطراف، خاصة في أولئك الذين نقل أعمارهم عن 60 عاماً، في غضون أربعة أسابيع بعد التطعيم. ويجب على المرضى الذين يعانون من أعراض سريرية توحى بوجود المتلازمة الخضوع لفحوصات على الفور لاستبعاد الخثار ووجود قلة الصّفِيخات.

## التشخيص المختبري

يجب تقييم الأفراد الذين يعانون من الخثار في غضون أربعة أسابيع بعد التطعيم للكشف عن قلة الصفيحات وزيادة دي-دايمر والأجسام المضادة الموجبة لمضاد عامل الصفيحات 4. وينبغي استخدام مقايمة المُمتَر المناعي المرتبط بالإنزيم (اختبار إليزا) للكشف عن الأجسام المضادة المحتوية على مضاد عامل الصفيحات 4، نظراً لأن المقاييس المناعية السريعة لا تتمتع بالقدرة نفسها من الحساسية. ووجود الأجسام المضادة لمضاد عامل الصفيحات 4 في مريض مصاب بالخثار وقلة الصفيحات بعد التطعيم ضد كوفيد-19 يوحي بشدة بوجود متلازمة الخثار المصاحب لقلة الصفيحات. ويمكن أن تكون المؤشرات الحيوية الأخرى مفيدة في التشخيص المختبري للمتلازمة، بما في ذلك قياس دي-دايمر والفبرينوجين ولطخة الدم لتأكيد انخفاض الصفيحات واستبعاد تلازن (تكتل) الصفيحات. وينطوي تعريف الحالة على عدم وجود تفسير بديل أفضل للحالة.

## التصوير

يجب إجراء فحوصات التصوير المناسبة للمرضى الذين يشتبه في إصابتهم بقلة الصفيحات في أسرع وقت ممكن، اعتماداً على الموضع التشريحي، خاصة في أولئك الذين يعانون من قلة الصفيحات في غضون 30 يوماً بعد التطعيم.

## التدبير العلاجي السريري للحالات

يجب نصح الأفراد الذين حصلوا على اللقاح بالتماس العناية الطبية الفورية إذا ظهرت عليهم أعراض، منها الصداع الشديد أو المستمر، أو عدم وضوح الرؤية، أو ضيق التنفس، أو ألم الصدر، أو تورم الساقين، أو آلام البطن المستمرة، أو كدمات جلدية غير عادية و/ أو حبرات (petechiae) (أرجوانية صغيرة، أو حمراء، أو بقع بنية على الجلد) تحدث في غضون أربعة أسابيع بعد التطعيم، على الرغم من الإبلاغ عن بعض الحالات بعد 30 يوماً من التطعيم. ويجب فحص هؤلاء المرضى للكشف عن وجود خثار أو قلة الصفيحات. ويجب أن يكون الإبلاغ عن هذه الأعراض سهلاً لمتلقي اللقاح، ويمكن أن يشمل ذلك خطوط المساعدة ومركز اللقاح بالمستشفى ونظم الإبلاغ عبر الإنترنت.

## العلاج

تتصح منظمة الصحة العالمية بعدم استخدام الهيبارين في الأفراد المصابين بمتلازمة الخثار المصاحب لقلة الصفيحات في سياق التطعيم ضد كوفيد-19 (توصية مشروطة، يقين منخفض للغاية).

وتوصي المنظمة بعدم استخدام تسريب الصفيحات platelet infusion للأفراد الذين يعانون من متلازمة الخثار المصاحب لقلة الصفيحات في سياق التطعيم ضد كوفيد-19 في جميع الحالات ما عدا حالات الطوارئ، إذ يُنصح بشدة بإجراء جراحة، وعندما يكون نقص الصفيحات شديداً (الصفيحات أقل من 50000/ميكرو لتر)، وعندما يلزم نقل الصفيحات حتى يتسنى المضي قدماً في الجراحة الطارئة (توصية قوية، يقين منخفض للغاية). وتوصي المنظمة باستخدام الغلوبولين المناعي الوريدي (IVIG) و/ أو مضادات التخثر التي لا تحتوي على الهيبارين للأفراد الذين يعانون من متلازمة الخثار المصاحب لقلة الصفيحات بعد التطعيم ضد كوفيد-19 (توصية قوية، يقين منخفض للغاية).

ولا تقدم المنظمة أي توصية بشأن العلاج بالستيرويد، لكنها تشير إلى الاستخدام العام للستيرويدات واحتمال إعطاء الستيرويدات عادةً مع علاجات أخرى.



## المعلومات الأساسية والنطاق والأساس المنطقي

أبلغ، منذ آذار/ مارس 2021، عن حالات خثار مرتبطة بقلعة الصفيحات في المرضى الذين تلقوا لقاح S-1 chAdOx1 المُصنَّع من قبل أكسفورد، ولقاح يناسن Ad26.COV2-S المُصنَّع من قبل جونسون آند جونسون، المضادين لكوفيد-19. وخلص تقييم الحالات الذي أجرته الهيئات الوطنية والدولية إلى وجود علاقة سببية معقولة بين هذين اللقاحين القائمين على ناقلات الفيروسات الغدية والأحداث المبلغ عنها (1-3).

واستند هذا الارتباط إلى الارتباط الزمني مع التطعيم، وزيادة الإصابة عند مقارنتها بالمعدلات الأساسية المتوقعة لخثار الجيوب الوريدية الدماغية (CVST)، ووجود حالات خثار متعددة متزامنة في بعض المرضى، ووجود قلة الصفيحات وأجسام مضادة لعامل الصفيحات 4، ومعدل وفيات أعلى من ذلك المذكور في الأدبيات (1-30).

وتهدف هذه الوثيقة إلى تقديم إرشادات مبدئية بشأن التعرف على هذا الحدث النادر، المعروف باسم متلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصفيحات، والتدبير العلاجي السريري لها عقب التطعيم. وقد أُطلق على هذه المتلازمة المبلغ عنها حديثاً أسماء مختلفة، ومنها قلة الصفيحات الخثرية المناعية التي يسببها اللقاح (VIITT)، وقلعة الصفيحات المناعية المحدثة للخثار التي يسببها اللقاح (VIPIT)، وقلعة الصفيحات التي يسببها اللقاح (VITT). وسوف تستخدم هذه الوثيقة مصطلح متلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصفيحات (TTS) في سياق اللقاحات القائمة على ناقلات الفيروسات الغدية المضادة لكوفيد-19، ما لم يُنص على خلاف ذلك.

وتشهد المعارف المتعلقة بمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصفيحات بعد التطعيم بلقاح كوفيد-19 القائم على ناقلات الفيروسات الغدية تطورات سريعة. وتهدف هذه الوثيقة إلى زيادة الوعي بالمتلازمة في سياق التطعيم ضد كوفيد-19، ومن ثم مساعدة مقدمي الرعاية الصحية في تقييم وإدارة الحالات المحتملة للإصابة بالمتلازمة. ويجب أن يكون الأفراد ومقدمو الرعاية الصحية على دراية بأعراض المتلازمة المحتملة حتى يتسنى إجراء التشخيص الفوري والعلاج المبكر. ويجب أن يكون مقدمو الرعاية الصحية على دراية بالاختبارات التشخيصية ذات الصلة، وأن يعرفوا ما يجب تقديمه من علاجات وما ينبغي تجنبها. وتستعرض هذه الوثيقة المعلومات الموجودة عن السمات البوئية وعوامل الخطر والمسببات المرضية والتشخيص وبروتوكول التدبير العلاجي السريري للمتلازمة مع اعتبارات محددة للبلدان المنخفضة الدخل والمتوسطة الدخل. وستخضع للتقحيح في ضوء ما يُستجد من بيانات. وتتوافر بيانات تفصيلية بشأن المنهجية المستخدمة في إعداد الإرشادات في الملحق 5: طرق إعداد الإرشادات. ومتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصفيحات هي حدث نادر جداً بعد التمتع، ومن الواضح أن فوائد التطعيم ضد كوفيد-19 تفوق المخاطر المحتملة.

## تعريف الحالة

أعد تعريف مبدئي للحالة يمكن أن يكون عملياً للاستخدام في البيئات السريرية من خلال مدخلات من ممثل مجموعة تعاون برایتون، لضمان الانسجام مع تعريف تعاون برایتون للمتلازمة (الإصدار 10.16.3-أيار/مايو-2021-23). ويهدف تعريف الحالة المبدئي الحالي إلى توفير التوازن الأمثل بين الحساسية والخصوصية مع ضمان قابلية التطبيق في جميع بيئات الموارد. ويستند التعريف إلى البيانات الموجودة ويمكن تحديثه حسب الحاجة بنشر حالات وبيانات جديدة (32).

ومن المهم ملاحظة أن هناك فرقاً بين التدبير العلاجي السريري لحالة محتملة وتعريف الحالة. وتهدف خوارزميات التدبير العلاجي السريري (انظر لاحقاً) إلى تحديد جميع الحالات المحتملة بقصد تقديم العلاجات الأكثر ملاءمة مع الاستمرار في تأكيد متلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصفيحات أو استبعادها، وتجنب العلاجات التي قد تكون ضارة. ونظراً لتطور أعداد الصفيحات بمرور الوقت وعدم توافر نتائج بعض الفحوصات على الفور، يجب الانتهاء من تصنيف الحالات مثالياً فور تحليل جميع البيانات المتاحة والحالية. ويجب تكرار الفحوصات إذا لم تحل الأعراض.

ويعتمد تعريف المتلازمة على الوجود المشترك للخثار وظهور جديد لقلعة الصفيحات (الجدول 1). وقد اقترحت ثلاثة مستويات من اليقين، بناءً على الموضع التشريحي للخثار، وشدة قلة الصفيحات ونتائج الفحوصات المخبرية (الجدول 2). وأكثر أنواع الخثار شيوعاً بين عامة السكان هي خثار أوردة الأطراف، أو خثار الشرايين/ الأوردة الرئوية، أو خثار الشرايين الدماغية، أو خثار شرايين عضلة القلب. إلا أنه في حالة متلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصفيحات، لوحظت حالات خثار بشكل رئيسي في الأوردة الدماغية والحشوية. ولوحظت أيضاً حالات خثار في أعضاء متعددة،

برغم أنها أقل شيوفاً. وفي ضوء هذه الملاحظات، يستخدم مصطلح الخثار في "موضع غير معتاد" لوصف حالات الخثار في متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفيحات.

ويعتمد تصنيف منظمة الصحة العالمية لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفيحات بعد التطعيم بلفاح كوفيد-19 على درجة اليقين (الجدول 2). ويتضمن ذلك ثلاثة معايير إلزامية (أ، ب، ج)، حيث تحدد ج درجة اليقين بناءً على مجموعة من المعايير الرئيسية والثانوية الواردة في الجدول 1:

- (أ) التطعيم ضد كوفيد-19 خلال الأيام الثلاثين الماضية.  
 (ب) عدم وجود تفسير بديل للحالة (أي عدم التعرض للهيبارين خلال الأيام المائة الماضية).  
 (ج) مزيج من الخثار وقلّة الصّفيحات.

#### الجدول 1: المعايير الرئيسية والثانوية لقلّة الصّفيحات وأحداث التخثر والفحوصات المختبرية

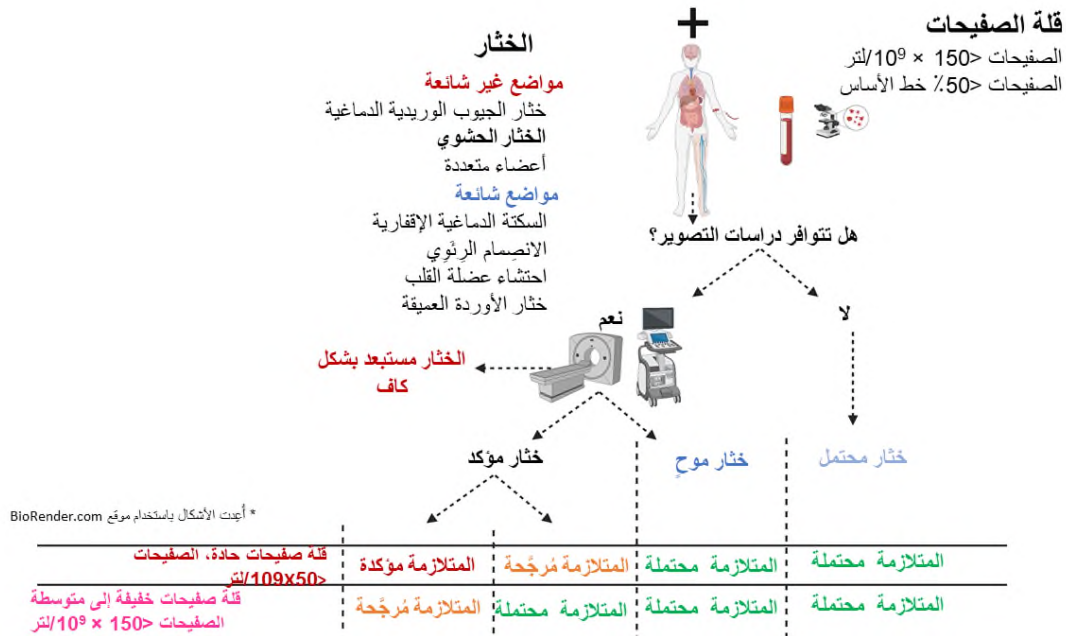
المعايير الثانوية	المعايير الرئيسية	التصنيف
تشخيص <b>مؤكد</b> للخثار من خلال التصوير أو النتائج الجراحية أو الباثولوجية المتوافقة مع الخثار/ الانصمام الخثاري في موضع شائع:	تشخيص <b>مؤكد</b> للخثار من خلال التصوير أو النتائج الجراحية أو الباثولوجية المتوافقة مع الخثار/ الانصمام الخثاري في موضع غير شائع:	الخثار
<ul style="list-style-type: none"> <li>الشرايين/الأوردة الرئوية أو</li> <li>أوردة الأطراف أو</li> <li>الشرايين التاجية أو</li> <li>الشرايين الدماغية أو</li> <li>شرايين/ أوردة أخرى</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>الأوردة الدماغية أو</li> <li>الأوردة الحشوية أو</li> <li>أعضاء متعددة</li> </ul>	
أو خثار موج مدعوماً بالتصوير أو نتائج مختبرية موحية، ولكن غير جازم، بوجود خثار/ انصمام خثاري في أي موضع	عدد الصّفيحات:	قلّة الصّفيحات
أو خثار موج من خلال متلازمات سريرية محددة تتفق مع حدث الخثار أو الانصمام الخثاري في أي موضع عدد الصّفيحات: $50 \times 10^9 / \text{لتر} - < 150 \times 10^9 / \text{لتر}$	$50 \times 10^9 / \text{لتر}$ و لطفة محيطية تأكيدية تُظهر انخفاض في الصّفيحات و عدم وجود دليل على تالزن (تكثف) الصّفيحات	
أو < 50% انخفاض عن عدد الصّفيحات الأساسي	الأجسام المضادة الإيجابية لمضاد عامل الصّفيحات 4 (من خلال اختبار إليزا) أو مقايسة وظيفية للصفائح (أي مقايسة إطلاق السيروتونين)	النتائج المختبرية (بخلاف قلّة الصّفيحات)

الجدول 2: يعتمد تصنيف منظمة الصحة العالمية لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفيحات بعد التطعيم بلقاح كوفيد-19 على درجة اليقين.

التصنيف	المستوى 1 (حالة مؤكدة)	المستوى 2 (حالة مرجحة)	المستوى 3 (حالة محتملة)
الخثار	رئيسي / ثانوي	ثانوي	ثانوي
قلّة الصُفيحات	رئيسي / ثانوي	ثانوي	ثانوي
نتائج مختبرية (بخلاف قلّة الصُفيحات)	رئيسي	ثانوي	ثانوي / عدم وجود نتائج مختبرية

ويجب تصنيف الحالات التي تقتصر إلى فحوصات مكتملة أو وجود تفسيرات أخرى محتملة على أنها حالات محتملة لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفيحات حتى يتوفر دليل أفضل. وتتوفر لاحقاً معلومات مفصلة عن هذه المعايير التشخيصية، بما في ذلك طرق التصوير والنتائج الجراحية والباثولوجية والأعراض السريرية لمتلازمة بمزيد من التفاصيل.

ويتضمن الشكل 1 ملخصاً للتشخيص السريري لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفيحات.



الشكل 1. خوارزمية للتشخيص السريري لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفيحات

أُعد الشكل باستخدام موقع BioRender.com

## معدل الإصابة

### نظرة عامة

تُعَدُّ السمات الوبائية لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفِيخَات مجالاً سريع التطور، ويتطلب تفسيره اعتبارات خاصة. وقد يتأثر معدل الإصابة بسمات المريض في كل بلد واللقاحات المحددة المستخدمة. وقد تعتمد المخاطر على العمر أو نوع الجنس أو عوامل أخرى. وقد يؤثر الوعي العام أيضاً على النتيجة السريرية، إذ يمكن للمرضى الذين يأتون مبكراً لتلقي العلاج في وقت أقرب، وهو ما يؤدي إلى انخفاض معدلات المراضة/ الوفيات. وفي معظم الدراسات والتقارير الرسمية، تأتي معدلات الحالات الملاحظة من الإخطارات التلقائية، ومن ثم، فهي تمثل معدلات الإخطار، وليست معدلات الحالات الحقيقية، التي قد تكون أقل من تقديرها بسبب نقص الإبلاغ. وبالإضافة إلى ذلك، فإن السمات الوبائية لأحداث الخثار غير الشائعة، مثل الخثار الحشوي، ليست مستقرة جيداً بين عموم السكان، لذلك قد يكون من الصعب تقدير المخاطر المتزايدة. وعلاوة على ذلك، هناك حاجة إلى معرفة دقيقة لعدد السكان المعرضين للخطر، أي عدد الذين حصلوا على التطعيم في مختلف الفئات العمرية وحسب نوع الجنس. وقد أفادت دراسة لتحليل المعدلات الأساسية لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفِيخَات من ثمانية بلدان بوجود تباين كبير على مستوى السكان في المعدلات، وهو ما يشير إلى أنه يجب تفسير التقديرات من بلد أو إقليم واحد بحذر، بسبب الخطأ المنهجي المرتبط بقواعد البيانات المستخدمة لتقدير معدلات الضبط (33-35).

ويمكن تقدير حدوث المتلازمة باستخدام معدل الإصابة التراكمي الخام لكل 100000 شخص أو النسبة المُعَيَّرَة للمراضة، والمعروفة أيضاً باسم تحليل نسبة الحالات المُشاهدة إلى المتوقعة، التي تحلل النسبة بين عدد الحالات المُشاهدة بين السكان وعدد الحالات المتوقعة وفقاً لمعدل الإصابة الأساسي، بفاصل ثقة 95% (1-3).

### معدل الإصابة بخثار الجيوب الوريدية الدماغية بين عموم السكان و لدى مرضى كوفيد-19

يُقدَّر معدل الإصابة بخثار الجيوب الوريدية الدماغية بين عموم السكان بما يتراوح بين 1.2 و 2.0 حالة/100000 شخص/ سنة (36). وفي دراسة وطنية أجريت في الولايات المتحدة الأمريكية من عام 2006 إلى عام 2016، تباين معدل الإصابة حسب الجنس (أكثر تواتراً عند النساء) والعمر (أكثر تواتراً بين 18-44 سنة) والعرق (أكثر تواتراً في الأمريكيين من أصل أفريقي < قوقازي < آسيوي). وأبلغ عن كون الإصابة بالانصمام الخثاري الوريدي أقل تواتراً بنسبة 70% تقريباً في سكان جنوب شرق آسيا مقارنةً بالمنحدرين من أصل أوروبي (36).

وتتكرر المضاعفات الخثارية في المرضى الذين يعانون من عدوى الالتهاب التنفسي الحاد الوخيم (فيروس كورونا-سارس-2) النشطة أو الحديثة (37). وقد أُبلغ عن حدوث قلّة الصّفِيخَات (>150000 صفيحة/ميكرو لتر) في حوالي 15% من مرضى كوفيد-19 المصابين بخثار الجيوب الوريدية الدماغية. ويُقدَّر الخطر النسبي للإصابة بخثار الجيوب الوريدية الدماغية للمرضى المصابين بكوفيد-19، مقارنةً بالمرضى غير المصابين به، بما لا يقل عن 14 مرة. وأجري تحليل لمعدل الإصابة بخثار الجيوب الوريدية الدماغية في مرضى كوفيد-19 في دراسة جمعت بيانات في الوقت الفعلي من السجلات الطبية الإلكترونية بين 24 آذار/ مارس 2020 و 1 آذار/ مارس 2021. ومن بين 667551 مريضاً مصاباً بكوفيد-19 معرضاً للخطر، كانت هناك 42 حالة من حالات خثار الجيوب الوريدية الدماغية، ومن بين 65796480 مريضاً غير مصاب بكوفيد-19، كان هناك 1022 حالة (المعدل 0.0001 مقابل 0.000002، أو: 41.0؛ فاصل ثقة 95%: 30.1-55.8)، مع معدل وفيات أعلى في المجموعة المصابة بكوفيد-19 (11.9% مقابل 2.8%، أو 4.6؛ فاصل ثقة 95%: 1.3-13.0) (35). وقد تظهر قلّة الصّفِيخَات أيضاً في المرضى الذين يعانون من عدوى كوفيد-19، ومنهم المرضى الذين يعانون من مضاعفات خثارية، ومع ذلك فهي أخف في شدتها عموماً من قلّة الصّفِيخَات المبلغ عنها في المرضى الذين يعانون من متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفِيخَات (37). واستُبعد وجود عدوى نشطة بفيروس كورونا-سارس-2 في معظم حالات متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفِيخَات المبلغ عنها حتى الآن (1-30).

### معدل حدوث خثار الجيوب الوريدية الدماغية بعد التطعيم بلقاح كوفيد-19 غير المستنسخ القائم على

#### ناقلات الفيروسات الغدية

يلخص الجدول 1 في الملحق 4 البيّنات القائمة من الدراسات التي أُبلغت عن حدوث متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفِيخَات بعد التطعيم بلقاح كوفيد-19 غير المستنسخ القائم على ناقلات الفيروسات الغدية في 27 أيار/ مايو 2021 (18، 39، 41-48). وقُدِّر تقرير من وكالة الأدوية

الأوروبية (EMA)، نُشر في 8 نيسان/ أبريل 2021، عدد الحالات المبلغ عنها في الدول الأعضاء في المنطقة الاقتصادية الأوروبية والمملكة المتحدة حتى 22 آذار/ مارس 2021، باستخدام قواعد بيانات من إيطاليا (وكالة الصحة الإقليمية ARS) وإسبانيا (مؤسسة تعزيز الصحة والبحوث الطبية الحيوية في منطقة فالنسيا، FISABIO) بوصفها أساساً للمقارنة، وأبلغ عن معدل عالمي للحالات المشاهدة إلى المتوقعه قدره 7.73 (فاصل ثقة 95%: 5.3-10.8) لكل 100000 شخص لمدة 14 يوماً (7). وأفادت دراسة سكانية أجريت في الدانمرك والنرويج على المرضى الذين تلقوا الجرعة الأولى من لقاح ChAdOx-1، في الفترة من 9 شباط/ فبراير 2021 إلى 11 آذار/ مارس 2021، بمعدل إصابة 20.25 حالة (فاصل ثقة 95%: 8.14-41.73) في غضون 28 يوماً من التطعيم، وما يزيد على 2.5 حالة (فاصل ثقة 95%: 0.9-5.2) من حالات خثار الجيوب الوريدية الدماغية لكل 100000 تطعيم على مدار 28 يوماً. وكانت نسبة الحالات المشاهدة إلى المتوقعه لأحداث الانصمام الخثاري الوريدي 1.97 (فاصل ثقة 95%: 1.5-2.54)، مع زيادة 11 (فاصل ثقة 95%: 5.6-17) حدث لكل 100000 جرعة (38).

كذلك، فإن معدل الإصابة بخثار الجيوب الوريدية الدماغية بعد التطعيم بلقاح كوفيد-19 غير المستسخ القائم على ناقلات الفيروسات الغدية أعلى نسبياً لدى النساء (على الرغم من أن هذا قد يكون بسبب تطعيم المجموعات ذات الأولوية التي ربما تضمنت عدداً أكبر من النساء) والمرضى الذين تقل أعمارهم عن 60 عاماً (1، 2). وكان معدل الإصابة بأحداث الأوعية الدماغية لكل 100000 شخص-سنة بعد التطعيم بلقاح ChAdOx1-S أعلى عند النساء (29.4؛ فاصل ثقة 95%: 19.8-42.0) مقارنةً بالرجال (6.2؛ فاصل ثقة 95%: 1.3-18.0) خلال شهر واحد وفقاً لدراسة ألمانية (18). وكان متوسط العمر 40 عاماً، مع حدوث حالات قليلة في المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 60 عاماً. وأبلغت هذه الدراسة عن معدل إصابة بخثار الجيوب الوريدية الدماغية يبلغ 20.52 (فاصل ثقة 95%: 5.59-52.5) لكل 100000 شخص-سنة في الإناث اللاتي تزيد أعمارهن عن 60 عاماً، ولكن ليس في الذكور الذين تزيد أعمارهم عن 60 عاماً (18). وأفادت تقرير تقدير العلامات الصادر عن وكالة الأدوية الأوروبية والمنشور في 8 نيسان/ أبريل 2021، بزيادة النسبة المئوية للمرضى الخاصة بخثار الجيوب الوريدية الدماغية على مدار 14 يوماً، في المرضى الذين حصلوا على لقاح ChAdOx1-S المضاد لكوفيد-19، مقارنةً بالمعدل الأساسي في المرضى المصابين بقلعة الصفيحات وغير المصابين بها، خاصةً في المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 18 و60 عاماً. وكان الارتباط بالتخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC) أو الأحداث الصمية والخثرية الأخرى غير حاسم في ذلك الوقت.

وقد أُبلغ عن معظم حالات متلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصفيحات بعد الجرعة الأولى من لقاح ChAdOx-1، ولكن لم تزل البيانات غير كافية لتحديد ما إذا كان خطر المتلازمة يختلف بين الجرعة الأولى والثانية بسبب أن إعطاء الجرعات الثانية لقاح ChAdOx-1 كان أقل كثيراً. ويُعطى لقاح Ad26.COVID-2-S في صورة جرعة وحيدة. وأبلغ عن بيانات عن لقاح Ad26.COVID-2-S مبدئياً في الولايات المتحدة الأمريكية. فقد أُبلغ مركز مكافحة الأمراض والوقاية منها عن 28 حالة مؤكدة من متلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصفيحات بين 8739657 شخصاً حصلوا على التطعيم، في 12 أيار/ مايو 2021، وهو ما يبدو أقل تواتراً مقارنةً بلقاح ChAdOx1-S، مع التبليغ عن أعلى معدل وقده 12.4 حالة لكل مليون جرعة بين النساء في سن 30-39 سنة. وفي وقت نشر هذه الإرشادات المبدئية، لم يكن قد أُبلغ عن أي حالات لمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصفيحات بعد التطعيم بلقاحات كوفيد-19 الأخرى القائمة على ناقلات الفيروسات الغدية أو لقاحات الحمض النووي الريبي المرسال المضادة لكوفيد-19. ومن المهم أيضاً الاعتراف بأنه على الرغم من الإبلاغ عن أحداث متلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصفيحات بعد التطعيم بلقاحين قائمين على ناقلات الفيروسات الغدية، فإن اللقاحات الأخرى التي تستخدم الفيروس الغدي بوصفه ناقلاً، يجب أن تكون أيضاً قيد التردد الدقيق، لأن عدم وجود حالات لمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصفيحات قد يكون بسبب نقص الإبلاغ، نظراً لغياب نظم التيقظ الدوائي الراسخة في بعض البلدان. ويمكن النظر في التردد النشط على مستوى البلدان بالإضافة إلى نظم التردد السلبي.

## عوامل الخطر

تتمثل عوامل الخطر الرئيسية لمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصفيحات في العمر (41-48) ونوع لقاح كوفيد-19 غير المستسخ القائم على ناقلات الفيروسات الغدية، مع ارتفاع المخاطر المرتبطة بلقاح ChAdOx1-s مقارنةً بلقاح Ad26.COVID-2-S (1-30). وحتى الآن، لا دليل يدعم زيادة خطر الإصابة بمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصفيحات المرتبطة باللقاح أو ظهور أعراض سريرية أكثر شدة في المرضى الذين يعانون من عوامل خطر خثرية موجودة سلفاً. ولا يبدو أن تواتر عوامل الخطر الخثرية في متلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصفيحات (حوالي 30%) مختلفاً عن التواتر المبلغ عنه لعوامل الخطر الخثرية (37-84%) في المرضى الذين يعانون من أحداث خثرية غير مرتبطة بالتطعيم (49-58). ومع ذلك، يجب تقييم وجود أسباب إضافية لحالات الخثار وفقاً لمعايير الرعاية المحلية، لضمان علاج

المرضى علاجاً مناسباً، كلما لزم الأمر، لا سيما في حالات الخثار في المواضع الشائعة، مثل خثار الأوردة العميقة (DVT) أو الانصمام الرئوي (PE). وتتوافر قائمة بعوامل خطر الخثار في الملحق 1.

## الفيزيولوجيا المرضية

يُعتقد أن المسببات المرضية لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفيحات ناشئة عن خلل مناعي (59)، ويؤيد هذه الفرضية وجود الأجسام المضادة لعامل الصّفيحات 4، والارتباط الزمني بالتمنيع، وظهور الأعراض السريرية، ووجود حالات خثار متعددة. ونظراً لوجود العديد من أوجه التشابه بين المتلازمة وقلّة الصّفيحات المناعية الذاتية التي يسببها الهيبارين (aHIT)، يُعتقد أن الفيزيولوجيا المرضية لهما تتشابهان. ومن ثم، كما في حال قلّة الصّفيحات المناعية الذاتية التي يسببها الهيبارين، قد يكون سبب متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفيحات ارتباطاً الأجسام المضادة لعامل الصّفيحات 4 بعديد أنيون polyanion غير معروف (أو لم يوصف بعد)، الذي يؤدي بعد ذلك إلى تغيير توافقي في الأجسام المضادة لعامل الصّفيحات 4، وهو ما يكشف عن مستضد جديد، ويؤدي إلى تكون أجسام مضادة من مجموعة الغلوبولين المناعي IgG ضد هذا المركب الجديد المؤلف من عديد الأنيون والأجسام المضادة لعامل الصّفيحات 4 (4-6، 10، 59-64). ويرتبط عديد الأنيون وعامل الصّفيحات 4 المرتبطة بالأجسام المضادة لعامل الصّفيحات 4 لاحقاً بمستقبلات إف.سي غاما Fc-gamma للصفائح، ومن ثم ترتبط بالصفائح، وهو يؤدي إلى تنشيط الصفائح وتجميعها. ويؤدي هذا إلى استهلاك الصفائح وقتلها، إلى جانب إنتاج الجسيمات الدقيقة وتوليد الثرومبين الذي يساهم في تطور حالة الخثار (59-69). وتوجد أوجه تشابه سريرية ومختبرية بين متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفيحات وقلّة الصّفيحات المناعية الذاتية التي يسببها الهيبارين، إلا أنه لا يوجد حالياً تفسير معروف للمواضع الوريدية داخل القحف (الجمجمة) أو الحشوية. وكان لبعض الحالات المبلغ عنها عدد صفحات طبيعى، ولكن الأجسام المضادة لعامل الصّفيحات 4 كانت إيجابية/ اختبار وظائف الصفائح كان غير طبيعى أو أعراض سريرية موحية بشدة، ولكنها كانت سلبية بالنسبة للأجسام المضادة لعامل الصّفيحات 4 (1-30). ولا يزال من غير الواضح ما إذا كانت الحالات التي لا تعاني من قلّة الصّفيحات هي أشكال متباينة للمتلازمة نفسها، أو تُعزى إلى سبب مختلف. وقد يفسر الأسلوب المتبع في الفحوصات المختبرية وتوقيتها النتائج السلبية تفسيراً جزئياً (69-74).

## الأعراض السريرية

يتمثل العنصران الأكثر تحديداً لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفيحات في تأخر ظهورها بعد التطعيم ووخامتها الشديدة (1-30). وتحدث معظم الأحداث الضارة والأعراض التالية للتمنيع خلال الاثنتين والسبعين ساعة الأولى وتميل إلى الشفاء تلقائياً، بينما تظهر متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفيحات المرتبطة باللقاح عادةً بعد شفاء تلك الأحداث الضارة والأعراض. ويبلغ متوسط الوقت ما بين التطعيم وظهور الأعراض 8-9 أيام، ويمتد النطاق الزمني من يوم واحد إلى 37 يوماً. وفي 27 أيار/ مايو 2021، أُبلغت واحدة من أصل 21 سلسلة حالات عن حدوث حالات خلال الاثنتين والسبعين ساعة الأولى (18). ووصفت الدراسة ظهور حالات خلال الاثنتين والسبعين ساعة الأولى لأربع من الـ 62 حالة الذين تلقوا جميعاً لقاح ChAdOx-1 في تلك الدراسة (18)، بينما حدثت الحالات الـ 165 المتبقية، المبلغ عنها حتى الآن، جميعها في غضون 3 إلى 25 يوماً، بناءً على البيانات المتاحة، مع حدوث حالة واحدة بعد اليوم الـ 30، أُبلغ عنها في اليوم الـ 37 (1-30). ويمكن توقع حدوث الحالات في غضون 30 يوماً، وهو الوقت المقدّر للتخلص من الأجسام المضادة. ولذلك، يجب التعامل مع أي حالة من حالات الخثار وقلّة الصّفيحات المترامنة في غضون 30 يوماً بعد التطعيم بلقاح قائم على ناقلات الفيروسات الغدية على أنها حالة محتملة لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفيحات، مع مراقبة عدد الصّفيحات. ومع ذلك، يجب أيضاً مراقبة الحالات التي تحدث بين اليوم الـ 30 واليوم الـ 100 بعناية.

وترتبط المتلازمة بمظهر خثاري أكثر شدة، مع امتداد أكبر للخثرات وتكرار أعلى للزيف المصاحب داخل القحف في حالة خثار الجيوب الوريدية الدماغية. وتكون معدلات الوفيات (20-25%) أعلى بمرتين إلى ثلاث مرات مقارنةً بأحداث الخثار غير المرتبطة باللقاح، ومع ذلك، قد يكون هناك تحيز كبير في الإبلاغ ولم تتضح بعد أسباب هذه النتائج. وبالإضافة إلى ذلك، فإن استخدام مضادات التخثر التي تحتوي على الهيبارين يمكن أن يكون قد أثر على الحصيلة السريرية للحالات الأولية التي أُبلغ عنها. والأهم من ذلك، أن الأعراض السريرية لحالات الخثار في متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفيحات قد تكون مشابهة لتلك الخاصة بأحداث الخثار في عموم السكان (75-82).

ويُلخص الجدول 2 في الملحق 4 الأعراض السريرية للمواضع الأكثر شيوعاً للخثار في حالة المتلازمة. ويجب التعرف على الأعراض والعلامات المحتملة، ولكن التقييم السريري ليس حساساً أو محدداً، ولذلك ينطبق مؤشر الشك العالي على المرضى المعرضين لخطر الإصابة بالمتلازمة. ونظراً لأن الأعراض السريرية للمتلازمة غير محددة ويمكن أن ترتبط بحالات أخرى، يجب أن يكون الأطباء على دراية بإمكانية حدوثها في المرضى الذين تلقوا لقاح كوفيد-19.

#### 1. خثار الجيوب الوريدية الدماغية

يُعد خثار الجيوب الوريدية الدماغية هو الموضع الأكثر شيوعاً المرتبط باللقاح لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفيحات. والصداع أكثر أعراض خثار الجيوب الوريدية الدماغية شيوعاً (50%)، ويكون شديداً في الغالب، ويظهر عادةً مع أعراض أو علامات أخرى (الجدول 2 في الملحق 4، الشكل 2). ويظهر خثار الجيوب الوريدية الدماغية المرتبط باللقاح مع زيادة معدل النزف داخل القحف (حوالي 40% من المرضى) ومعدل وفيات أعلى، مقارنةً بخثار الجيوب الوريدية الدماغية غير المرتبط باللقاحات. ويتشابه معدل الوفيات الناجم عن خثار الجيوب الوريدية الدماغية في المرضى المصابين بكوفيد-19 مع معدل وفيات المرضى الذين يعانون من متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفيحات المرتبط باللقاح، إلا أن قلة الصُفيحات تكون أقل تواتراً في خثار الجيوب الوريدية الدماغية المرتبط بكوفيد-19، وعند وجوده، يميل إلى أن يكون أقل وضوحاً (بين 100000 و150000 صفيحة لكل ميكرو لتر).

#### 2. خثار الأوردة الحشوية

تتطوي ثاني أكثر الحالات شيوعاً لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفيحات على خثار الأوردة الحشوية (SVT)، بما في ذلك الأوردة البابية والمساريقية العلوية و/ أو الطحالية، التي أُبلغ عنها في حوالي 30% من الحالات. ومن المتوقع أن تكون أعراض خثار الأوردة الحشوية متشابهة في متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفيحات المرتبطة باللقاح وتلك المتعلقة بمسببات أخرى، إذ يكون ألم البطن هو أكثر الأعراض شيوعاً.

#### 3. خثار الأوردة العميقة والانصمام الرئوي

وُصف خثار الأوردة العميقة والانصمام الرئوي في الحالات المبلغ عنها للمرضى الذين يعانون من متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفيحات بعد التطعيم بلقاح كوفيد-19 القائم على ناقلات الفيروسات الغدية. والأعراض السريرية لخثار الأوردة العميقة والانصمام الرئوي غير محددة، ومن المحتمل أن تكون هذه الأعراض بسبب خثار الأوردة العميقة والانصمام الرئوي مثل التشخيصات البديلة الأخرى. ومن ثم، جرى استنباط أدوات التنبؤ السريري والتحقق من صحتها، مثل تقييم Wells للانصمام الرئوي وخثار الأوردة العميقة، التي تأخذ في الاعتبار أعراض وعلامات الانصمام الرئوي/ خثار الأوردة العميقة، وعوامل الخطر، وإمكانية التشخيص البديل. ويجب أن يخضع المرضى الذين جرى تحديدهم على أنهم "محتملون"، بناءً على درجات التنبؤ لمزيد من الفحوصات، مع التصوير المناسب لتأكيد أو استبعاد الإصابة بخثار الأوردة العميقة أو الانصمام الرئوي.

#### 4. حالات الخثار في الأعضاء المتعددة

يعاني ما يقرب من 20-25% من مرضى متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفيحات المرتبطة باللقاح من خثار في أعضاء متعددة، الأمر الذي يتطلب فحصاً سريرياً شاملاً وفحوصات مناسبة، حسب الضرورة.

## التشخيص المختبري

#### 1. عدد الصُفيحات:

يجب إجراء مخطط الدم (العد الكامل للدم) لجميع المرضى. وتُعرّف قلة الصُفيحات على أنها عدد الصُفيحات الأقل من 150000/ميكرو لتر أو انخفاض بنسبة 50% من عدد سابق حديثاً للصفيحات، إذا كان متاحاً. وفي معظم الحالات المبلغ عنها، كانت نقطة الانخفاض nadir للصفيحات أقل من 50000 صفيحة/ميكرو لتر، بمتوسط قيمة حوالي 25000 صفيحة/ميكرو لتر (83-88).

وكان لعدد قليل من الحالات المبلغ عنها عدد صفيحات طبيعي، ولكنها كانت إيجابية للأجسام المضادة لعامل الصفيحات 4، التي لم يفسرها سبب آخر للخثار. وإذا كان عدد الصفيحات طبيعياً، يجب تكرار مخططات الدم للمتابعة يومياً، لأن المريض قد يكون في المراحل المبكرة من متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصفيحات. وفي الحالات غير الحاسمة، قد تكون زيادة قيم دي-دايمر موحية بالقدر نفسه، وقد تكون البارامترات المختبرية الإضافية مفيدة (1-30).

## 2. لطخة الدم/ الفيليم

يجب إجراء لطخة الدم المحيطي لاستبعاد قلة الصفيحات الزائفة الناجمة عن تلازن أو تكتل الصفيحات. وأبلغ عن وجود خلايا خوذية (خلايا دم حمراء مجزأة) في حالة واحدة من حالات متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصفيحات (6).

## 3. د-دايمر

تعدّ قيمة تحليل د-دايمر البالغة أربعة أضعاف الحد الأعلى للنطاق الطبيعي (أي عادةً وحدات فبرينوجين مكافئة < 4000 ميكروغرام/لتر) أيضاً موحية للغاية، وقد تكون القيمة بين 2000 و4000 وحدة فبرينوجين مكافئة ميكروغرام/لتر موحية (3-6).

## 4. الأجسام المضادة لعامل الصفيحات 4

يعد وجود الأجسام المضادة لعامل الصفيحات 4، في غياب العلاج بالهيبارين، سمة خاصة للغاية لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصفيحات (4-6). ومع ذلك، فإن حساسية المقايسة تتأثر بنوع التقنية المستخدمة (تعتمد بشكل مثالي على اختبار إليزا، لأن المقايسات المناعية السريعة ليست حساسة ولا محددة ولا ينبغي استخدامها، إن أمكن) وتوقيت التحليل. ويجب إجراء اختبار إليزا المضاد لعامل الصفيحات 4 على عينة مأخوذة قبل إعطاء علاج الغلوبولين المناعي الوريدي، حيث يمكن أن يتداخل الغلوبولين المناعي الوريدي مع النتائج.

## 5. الفبرينوجين

تميل تركيزات الفبرينوجين إلى الزيادة في متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصفيحات، ولكن عندما تنخفض تركيزات الفبرينوجين في الدم أو تظل منخفضة (>1.5 جم/لتر)، ينبغي اعتبار هذا الأمر علامةً على تقاوم المتلازمة.

## 6. بارامترات التخثر الأخرى: زمن البروثرومبين، زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط

يجب تقييم زمن البروثرومبين (PT) وزمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط (APTT) كلما أمكن ذلك، في إطار التشخيص التفريقي لاضطرابات التخثر الأخرى، مثل التخثر المنتشر داخل الأوعية.

## 7. اختبارات فيروس كورونا-سارس-2

يجب إجراء اختبار تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) في الوقت الحقيقي لفيروس كورونا-سارس-2 على عينة مسحة من الفم والبلعوم لجميع المرضى المشتبه في إصابتهم بمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصفيحات، وتوفّر النتيجة في وقت الإخطار. وينبغي أيضاً النظر في اختبار الأجسام المضادة في الدم لتقييم التعرض السابق للمحتمل لفيروس كورونا-سارس-2.

ويلخص الجدول 3 في الملحق 4 التشخيص التفريقي المختبري بين متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصفيحات (TTS)، وفُرْفُريّة قِلّة الصفيحات المناعية (ITP)، وفُرْفُريّة قِلّة الصفيحات الخُثاريّة (TTP) والتخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC). وقد يُصاب المرضى الذين يعانون من قلة الصفيحات المعزولة واستمرار غياب الخثار فُرْفُريّة قلة الصفيحات المناعية بعد التطعيم وليس متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصفيحات. ويتضمن الجدول 4 في الملحق 4 الحالات الأخرى التي يجب تضمينها في التشخيص التفريقي للخثار/ الخثار المنتشر وقلّة الصفيحات.

## التشخيص بالتصوير

ينبغي أن يعتمد التصوير والفحص السريري للخثار على الأعراض والموضع. ويلخص الجدول 5 في الملحق 4 طرق التشخيص المحددة المتوافقة مع التشخيص المؤكد للخثار أو الانصمام الخثاري، وطرق التشخيص التي قد تكون داعمة ولكنها غير جازمة (89-98).



ويلخص الجدول 6 في الملحق 4 العلامات الإشعاعية النموذجية المحددة وطرق التصوير المثلى و/ أو البديلة، التي قد تكون مفيدة لتشخيص متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُّفِيخَات. ويعتمد مفهوم «المثلى» على الحساسية والنوعية والتوافر. وفي حالة الاشتباه في خثار الجيوب الوريدية الدماغية، يجب إجراء دراسات التصوير على الفور، ليس لتأكيد/ تأكيد التشخيص فقط، ولكن أيضاً لاستبعاد وجود نتائج داخل القحف قد تزيد من خطر حدوث مضاعفات، أو قد تحتاج إلى علاج جراحي عصبي عاجل. ويجب أخذ ذلك في الاعتبار عند المرضى الذين يعانون من تنظير قاع العين المتغير أو انخفاض مستوى الوعي أو النوبات أو الأعراض/ العلامات العصبية البؤرية.

## التدبير العلاجي السريري للحالات

يجب إحالة المرضى الذين يشتبه في إصابتهم بمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُّفِيخَات في غضون 30 يوماً بعد التطعيم على وجه السرعة إلى قسم الطوارئ في المستشفى/ الرعاية العاجلة للتقييم. وقد يستفيد التدبير العلاجي للمرضى المشتبه في إصابتهم بالمتلازمة من التقييم المتعدد التخصصات، كلما كان ذلك متاحاً، بما في ذلك أمراض الدم والأعصاب وجراحة الأعصاب والأشعة والعناية المركزة والطب الباطني وأطباء قسم الطوارئ. ويجب إدخال المرضى إلى المستشفى، وحيثما أمكن، نقلهم إلى مستشفى رعاية ثالثة مجهز بجميع المرافق المذكورة آنفاً (83، 84، 99-102).

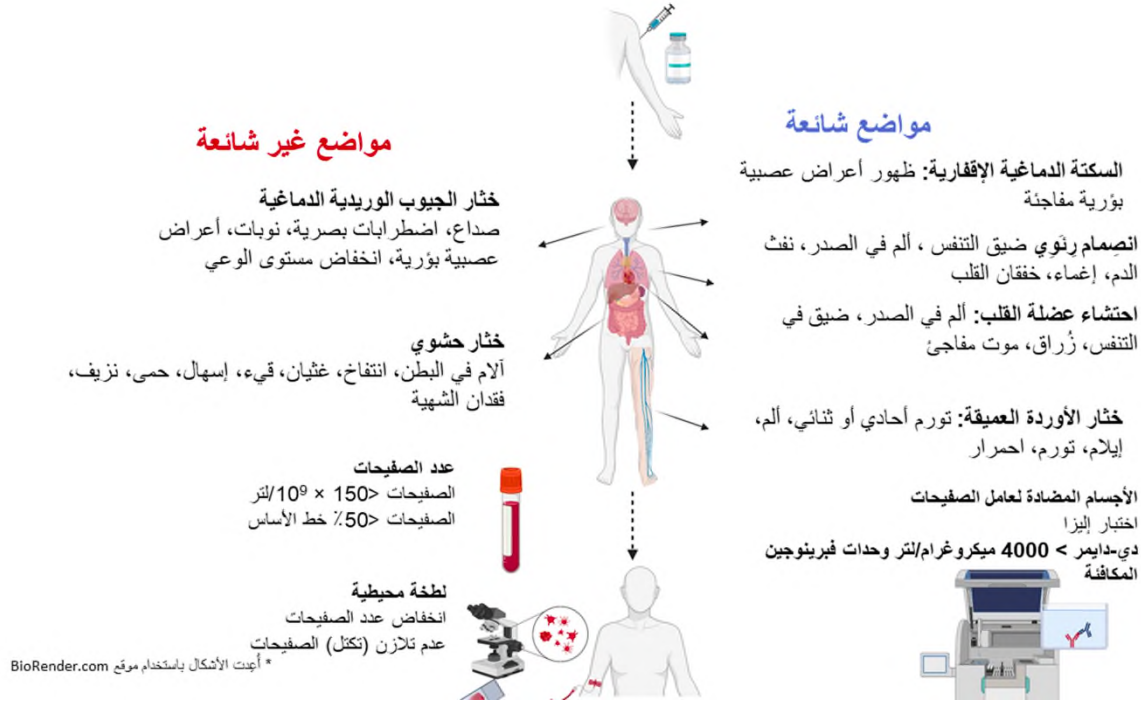
ويجب أن يتضمن التقييم السريري للمرضى وجود أعراض الخثار وعلاماته. وقد يصاحب خثار الجيوب الوريدية الدماغية صداع، واضطرابات بصرية، ونوبات، وتغير في الحالة النفسية، وانخفاض مستوى الوعي، وأعراض عصبية بؤرية و/ أو قيء؛ وقد يظهر خثار حشوي مع آلام في البطن، أو غثيان، أو إسهال/ إمساك، أو حمى، أو فقدان الشهية، أو آلام في الظهر أو نزيف معدي معوي؛ ويظهر خثار الأوردة العميقة على شكل تورم في الأطراف، وألم أو إيلام، واحمرار وانتفاخ في الوريد؛ وقد يظهر الانصمام الرئوي على شكل ضيق في التنفس، وألم في الصدر، وصعوبة في أداء التمارين البدنية، ونفث الدم، والإغماء أو الخفقان؛ وقد يحدث احتشاء عضلة القلب مع ألم في الصدر أو الذراع اليسرى أو ضيق في التنفس أو زُرُق؛ وقد تظهر السكتة الإقفارية على هيئة أعراض عصبية بؤرية مفاجئة (لمزيد من المعلومات، يرجى الاطلاع على الجدول 2 في الملحق 4). وفي البيئات التي ترتفع فيها معدلات الإصابة بكوفيد-19 وانتقاله، يجب اختبار المرضى للكشف عن كوفيد-19، وكلما أمكن، إجراء تنظير قاع العين لتقييم وذمة الحليمة البصرية. ويجب طلب دراسات التصوير بناءً على المؤشر السريري للاشتباه، ولا ينبغي تأجيلها أثناء انتظار نتيجة تحليل تفاعل البوليمراز التسلسلي أو تنظير قاع العين. ويوضح الجدول 6 في الملحق 4 خيارات التشخيص المختلفة، بما في ذلك الاختبارات المثلى والبديلة. ويجب مراقبة المرضى عن كثب، إذ قد يظهر خثار جديد، وقد أُبلغ عن حالات خثار متعددة في 20-25% من المرضى.

وفي حالة تشخيص خثار وريدي أو شرياني أو اشتباه به، وكانت له علاقة زمنية بالتطعيم ضد كوفيد-19 القائم على ناقلات الفيروسات الغدية، يجب طلب إجراء فحص مخبري على النحو المبين آنفاً، مع إجراء **مخطط دم** على الأقل (العدد الكامل للدم)، وكلما أمكن، اختبار دي-دايمر. وإذا ظل مؤشر الاشتباه في متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُّفِيخَات مرتفعاً في مريض لديه عدد طبيعي من الصُّفِيخَات، **فيجب إعادة فحص عدد الصُّفِيخَات مرة يومياً على الأقل**. وتشمل الفحوصات المخبرية التي يمكن إجراؤها لطخة الدم المحيطية، واختبار دي-دايمر، وتركيز الفيبرينوجين، وبارامترات التخثر الإضافية، والأجسام المضادة لعامل الصُّفِيخَات 4. ويأتي وصف التشخيص التفريقي للخثار، بناءً على النتائج المخبرية، في الجدول 3 في الملحق 4.

ومن المهم مراعاة أن المرضى الذين يعانون من ارتفاع اختبار دي-دايمر وانخفاض عدد الصُّفِيخَات باستمرار، أو النتائج المخبرية غير الطبيعية للأعضاء (مثل زيادة إنزيمات الكبد) قد يكون لديهم خثار خفيف أو قليل الأعراض.

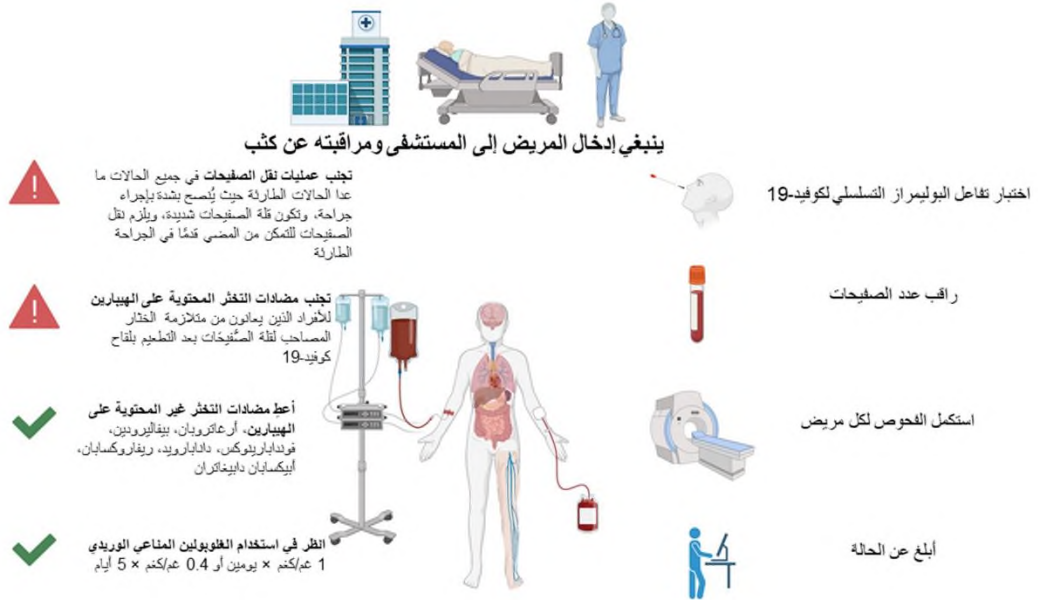
ويجب أن يكون الإبلاغ عن هذه الأعراض سهلاً لمتلقي اللقاح، ويمكن أن يشمل ذلك خطوط المساعدة ومركز اللقاح بالمستشفى ونظم الإبلاغ عبر الإنترنت.

يلخص الشكلان 2 و3 الفحص السريري للمرضى.



**الشكل 2.** الفحص السريري للمرضى الذين يعانون من أعراض وعلامات سريرية توحي بوجود خثار خلال 30 يوماً من التطعيم بلقاح كوفيد-19 القائم على ناقلات الفيروسات الغدية

أعد الشكل باستخدام موقع BioRender.com



**الشكل 3.** التدبير العلاجي السريري للمرضى الذين يعانون من متلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصفيحات مؤكدة أو مرجحة أو محتملة متعلقة باللقاح

أعد الشكل باستخدام موقع BioRender.com

## توصيات العلاج

يمكن الاطلاع على مزيد من التفاصيل الكاملة للطرق المستخدمة لتقييم البَيِّنَات وصياغة هذه التوصيات في الملحقين 2 و3. راجع ملخص النتائج وجدول البَيِّنَات للاطلاع على التفاصيل الكاملة للبيانات المستخدمة في صياغة هذه التوصيات.

التوصية 1: تتصح منظمة الصحة العالمية بعدم استخدام الهيبارين للأفراد المصابين بمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات عقب التطعيم بلقاح كوفيد-19 (توصية مشروطة، يقين منخفض للغاية).

التوصية 2: توصي المنظمة بعدم استخدام تسريب الصُّفِيخَات platelet infusion للأفراد الذين يعانون من متلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات عقب التطعيم بلقاح كوفيد-19 في جميع الحالات ما عدا حالات الطوارئ، إذ يُنصح بشدة بإجراء جراحة، وعندما يكون نقص الصُّفِيخَات شديداً (الصُّفِيخَات أقل من 50000/ميكرو لتر)، وعندما يلزم نقل الصُّفِيخَات حتى يتسنى المضي قدماً في الجراحة الطارئة (توصية قوية، يقين منخفض للغاية).

وتوصي المنظمة باستخدام الغلوبولين المناعي الوريدي (IVIG) ومضادات التخثر التي لا تحتوي على الهيبارين للأفراد الذين يعانون من متلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات بعد التطعيم بلقاح كوفيد-19 (توصية قوية، يقين منخفض جداً).

وتتوفر التفاصيل الكاملة لعملية الانتقال من البَيِّنَات إلى القرارات في الملحق 6.

ويوفر الجدول 7 في الملحق 4 أمثلة على مضادات التخثر التي لا تحتوي على الهيبارين بناءً على الإرشادات والتوصيات الوطنية بشأن التدبير العلاجي لمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات، المتوفرة حالياً (103-150). وقد أُجري تقييم غريد للحالات القائمة بناءً على المعلومات المتاحة مع هذه الخيارات. ولا يمكن إجراء تقييم غريد لخيارات العلاج الفردية في الوقت الحالي بسبب عدم كفاية عدد الحالات لكل خيار. وسيكون تقييم غريد لخيارات العلاج ممكناً في الإصدارات المستقبلية من هذه الإرشادات، مع زيادة الخبرة العالمية في مجال التدبير العلاجي لحالات متلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات.

ولم يقدم فريق إعداد الإرشادات أي حكم بشأن العلاج بالستيرويد، لكنه أشار إلى الاستخدام العام للستيرويدات واحتمال إعطاء الستيرويدات عادةً مع علاجات أخرى.

## توصيات تتناول التطعيم والوقاية وتغيير نمط الحياة لدى مرضى متلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات بعد الشفاء وعامة السكان

لم تُحدّد أي دراسات توفر معلومات عن متلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات المرتبطة باللقاح والعلاج الوقائي ونمط الحياة. وتشمل الاعتبارات المهمة ما يلي:

### 1. التطعيم في المستقبل

يجب ألا يحصل مرضى متلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات، عقب التطعيم بلقاح غير مستسخ قائم على ناقلات الفيروسات الغدية، على الجرعة الثانية من هذا اللقاح لتجنّب تكرار التعرض للمستضد الذي تسبب في المتلازمة.

### 2. الأدوية الوقائية المحتملة لمنع الأحداث الخثرية/ قلة الصُّفِيخَات أو التدابير الوقائية الأخرى

على الرغم من عدم وجود دراسات لتقييم استخدام الأدوية الوقائية في المرضى الذين يعانون من متلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات بعد اللقاح، فإن هناك بعض الدراسات عن الاستخدام الطويل الأمد للأدوية المضادة للخثار لمنع حدوث المتلازمة في المرضى الذين هم بصدد التعافي من كوفيد-19. ولا يوجد حالياً أي مؤشر أو مبادئ توجيهية للعلاج الوقائي، بما في ذلك مضاد التخثر الوقائي أو مضاد تكس الصُّفِيخَات في المرضى الذين يعانون من عوامل خطر أخرى للخثار.

### 3. الأدوية الممنوعة الاستعمال

لا يُنصح باستخدام مضادات التخثر التي تحتوي على الهيبارين في المرضى الذين يشتبه في إصابتهم بمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفيحات. ولا بيّنات كافية على التعارض مع أدوية أخرى ارتبطت بمتلازمة قلة الصّفيحات المناعية.

### 4. منع استعمال لقاحات كوفيد-19 القائمة على ناقلات الفيروسات الغدية

يجب تجنّب لقاحات كوفيد-19 القائمة على ناقلات الفيروسات الغدية وغيرها من اللقاحات القائمة على ناقلات الفيروسات الغدية في المرضى الذين لديهم تاريخ سابق من الإصابة بقلّة الصّفيحات التي يسببها الهيبارين HIT أو خثار الأوردة أو الشرايين الرئيسية التي تحدث مع قلة الصّفيحات.

## المراجع

1. European Medicines Agency. 29 March 2021 update. COVID-19 vaccine safety update VAXZEVRIA AstraZeneca AB. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-29-march-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-29-march-2021_en.pdf), accessed 22 April 2021.
2. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine Janssen: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. 20 April 2021. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>, accessed 30 April 2021.
3. European Medicines Agency. 14 April 2021 update. COVID-19 vaccine safety update VAXZEVRIA AstraZeneca AB. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-14-april-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-14-april-2021_en.pdf), accessed 22 April 2021.
4. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(23):2202-2211.
5. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092-2101.
6. Tiede A, Sachs UJ, Czwilina A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood* 2021: blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
7. European Medicines Agency. Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) (Other viral vaccines). Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant_en.pdf), accessed 30 May 2021.
8. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenziani I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021;202:182-183.
9. D'Agostino V, Caranci F, Negro A, Piscitelli V, Tuccillo B, Fasano F, et al. A rare case of cerebral venous thrombosis and disseminated intravascular coagulation temporally associated to the COVID-19 vaccine administration. *J Pers Med.* 2021;11(4):285
10. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
11. Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bänzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. *J Clin Med.* 2021;10(8):1599.
12. Castelli GP, Pognani C, Sozzi C, Franchini M, Vivona L. Cerebral venous sinus thrombosis associated with thrombocytopenia post-vaccination for COVID-19. *Crit Care.* 2021;25(1):137.
13. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1964-1965.
14. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengner M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
15. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021;325(24):2448-56.
16. Yocum A, Simon EL. Thrombotic thrombocytopenic purpura after Ad26.COV2-S vaccination. *Am J Emerg Med.* 2021:S0735-6757(21)00376-4. doi: 10.1016/j.ajem.2021.05.001.
17. Jamme M, Mosnino E, Hayon J, Franchineau G. Fatal cerebral venous sinus thrombosis after COVID-19 vaccination. *Intensive Care Med.* 2021:1-2. doi: 10.1007/s00134-021-06425-y.

18. Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; version posted May 13, 2021.
19. Bjørnstad-Tuveng TH, Rudjord A, Anker P. Fatal cerebral haemorrhage after COVID-19 vaccine. Tidsskr Nor Laegeforen. 2021;141. 10.4045/tidsskr.21.0312.
20. Blauenfeldt RA, Kristensen SR, Ernstsén SL, Kristensen CCH, Simonsen CZ, Hvas AM. Thrombocytopenia with acute ischemic stroke and bleeding in a patient newly vaccinated with an adenoviral vector-based COVID-19 vaccine. J Thromb Haemost. 2021;19(7):1771-1775.
21. Porres-Aguilar M, Lazo-Langner A, Panduro A, Uribe M. COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: An emerging cause of splanchnic vein thrombosis. Ann Hepatol. 2021;23:100356. doi: 10.1016/j.aohp.2021.100356.
22. Hocking J, Chunilal SD, Chen V, Brighton T, Nguyen J, Tan J, et al. The first known ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia in Australia. Preprint. Med J Austral Available at: <https://www.mja.com.au/journal/2021/first-known-chadox1-ncov-19-vaccine-induced-thrombotic-thrombocytopenia-australia>, accessed 17 May 2021.
23. Chatterjee S, Ojha UK, Vardhan B, Tiwari A. Myocardial infarction after COVID-19 vaccination-casual or causal? Diabetes Metab Syndr. 2021;15(3):1055–1056.
24. McCrae KR. Thrombotic thrombocytopenia due to SARS-CoV-2 vaccination. Cleve Clin J Med. 2021. doi: 10.3949/ccjm.88a.ccc078.
25. Colarossi G, Schnöring H, Trivellas A, Betsch M, Hatam N, Eschweiler J, et al. Prognostic factors for patients with heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review. Int J Clin Pharm. 2020;43(3):449-460.
26. Borhani Haghighi A, Edgell RC, Cruz-Flores S, Feen E, Piriyaawat P, Vora N, et al. Mortality of cerebral venous sinus thrombosis in a large national sample. Stroke. 2012 Jan;43(1):262-264.
27. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Boussier MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke. 2004 Mar;35(3):664-670.
28. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. Lancet. 2020;395(10240):1845-1854.
29. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al.; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2020;396(10249):467-478.
30. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2020;396(10249):479-488.
31. GRADE Handbook Available at: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.ged5uqebmir9>, accessed 30 May 2021.
32. Brighton Collaboration. Interim case definition of thrombosis with thrombocytopenia syndrome. Available at: <https://brightoncollaboration.us/thrombosis-with-thrombocytopenia-syndrome-interim-case-definition/>, accessed 22 April 2021.
33. Burn E, Li X, Kotska K, Stewart HM, Reich C, Seager S, et al. Background rates of five thrombosis with thrombocytopenia syndromes of special interest for COVID-19 vaccine safety surveillance: incidence between 2017 and 2019 and patient profiles from 20.6 million people in six European countries. medRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.12.21257083>. Version May 14, 2021.
34. Li X, Ostropelets A, Makadia R, Shaoibi A, Rao G, Sena AG, et al. Characterizing the incidence of adverse events of special interest for COVID-19 vaccines across eight countries: a multinational network cohort study medRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.25.21254315>; version posted April 17, 2021
35. Smadja DM, Yue QY, Chocron R, Sanchez O, Lillo-Le Louet A. Vaccination against COVID-19: insight from arterial and venous thrombosis occurrence using data from Vigibase. Eur Respir J. 2021;2100956. doi: 10.1183/13993003.00956-2021.
36. Otite FO, Patel S, Sharma R, Khandwala P, Desai D, Latorre JG, et al. Trends in incidence and epidemiologic characteristics of cerebral venous thrombosis in the United States. Neurology. 2020 Oct 20;95(16):e2200-e2213.
37. Thakur KT, Tamborska A, Wood GK, McNeill E, Roh D, Akpan IJ, et al. Clinical review of cerebral venous thrombosis in the context of COVID-19 vaccinations: Evaluation, management, and scientific questions. J Neurol Sci. 2021;427:117532.
38. Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, Dahl J, Andersen M, Hallas J, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. BMJ. 2021;373:n1114.

39. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
40. Pawlowski C, Rincon-Hekking J, Awasthi S, Pandey V, Lenehan P, Venkatakrishnan AJ, et al. Cerebral venous sinus thrombosis (CVST) is not significantly linked to COVID-19 vaccines or non-COVID vaccines in a large multi-state US health system. medRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.20.21255806>. Version April 23, 2021.
41. Spanish Agency of Medicine and Healthcare products. Pharmacovigilance report, published on 9 April 2021. Available at: <https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/boletines-de-la-aemps/boletin-mensual-de-farmacovigilancia/>, accessed 22 April 2021.
42. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting. Updated 27 May 2021. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting#contents>, accessed 30 May 2021.
43. Chan BTB, Bobos P, Odutayo A, Pai M. Meta-analysis of risk of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia following ChAdOx1-S recombinant vaccine. medRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.04.21256613>. version posted May 8, 2021.
44. Shay DK, Gee J, Su JR, Myers TR, Marquez P, Liu R, et al. Safety Monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine - United States, March-April 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(18):680-684.
45. MacNeil JR, Su JR, Broder KR, Guh AY, Gargano JW, Wallace M, et al. Updated recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 vaccine after reports of thrombosis with thrombocytopenia syndrome among vaccine recipients - United States, April 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(17):651-656.
46. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers) emergency use authorization (EUA) of the JANSSEN COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). Available at: <https://www.fda.gov/media/146304/download>, accessed 15 May 2021.
47. Australian Government, Department of Health. ATAGI update following weekly COVID-19 meeting – 23 June 2021. Available at: <https://www.health.gov.au/news/atagi-update-following-weekly-covid-19-meeting-23-june-2021>, accessed 2 July 2021.
48. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Coronavirus vaccine – summary of yellow card reporting. First published on 5 February 2021, Updated on 10 June 2021. Available at: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/992984/20210610\\_Coronavirus\\_vaccine\\_-\\_summary\\_of\\_Yellow\\_Card\\_reporting.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/992984/20210610_Coronavirus_vaccine_-_summary_of_Yellow_Card_reporting.pdf), accessed 16 June 2021).
49. Valeriani E, Riva N, Di Nisio M, Ageno W. Splanchnic vein thrombosis: current perspectives. Vasc Health Risk Manag. 2019;15:449-461.
50. Qi X, De Stefano V, Senzolo M, Xu H, Mancuso A. Splanchnic vein thrombosis: etiology, diagnosis, and treatment. Gastroenterol Res Pract. 2015;2015:506136.
51. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med. 2001;344(17):1286-1292.
52. De Stefano V, Qi X, Betti S, Rossi E. Splanchnic vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms: molecular-driven diagnosis and long-term treatment. Thromb Haemost. 2016;115(2):240-249.
53. Ramrakhiani N, Sharma DK, Dubey R, Gupta P, Sharma A, Sharma KK. Clinical profile, risk factors and outcomes in patients with cerebral venous sinus thrombosis: a study from Western India. J Assoc Physicians India. 2019;67(9):49-53.
54. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke. 2004;35(3):664-670.
55. Kalita J, Misra UK, Singh RK. Do the risk factors determine the severity and outcome of cerebral venous sinus thrombosis? Transl Stroke Res. 2018;9(6):575-581.
56. Pan L, Ding J, Ya J, Zhou D, Hu Y, Fan C, et al. Risk factors and predictors of outcomes in 243 Chinese patients with cerebral venous sinus thrombosis: A retrospective analysis. Clin Neurol Neurosurg. 2019;183:105384.
57. McBane RD 2nd, Tafur A, Wysokinski WE. Acquired and congenital risk factors associated with cerebral venous sinus thrombosis. Thromb Res. 2010;126(2):81-87.
58. Saadatnia M, Fatehi F, Basiri K, Mousavi SA, Mehr GK. Cerebral venous sinus thrombosis risk factors. Int J Stroke. 2009;4(2):111-123.
59. Greinacher A, Selleng K, Wesche J, Handtke S, Palankar R, Aurich K, et al. Towards understanding ChAdOx1 nCov-19 vaccine immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). Preprint. Research Square. 10.21203/rs.3.rs-440461/v1. Posted 20 April 2021.

60. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1883-1884.
61. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2017;15(11):2099-2114.
62. Hofherr SE, Mok H, Gushiken FC, Lopez JA, Barry MA. Polyethylene glycol modification of adenovirus reduces platelet activation, endothelial cell activation, and thrombocytopenia. *Hum Gene Ther.* 2007;18(9):837-838.
63. Cichon G, Schmidt HH, Benhidjeb T, Löser P, Ziemer S, Haas R, et al. Intravenous administration of recombinant adenoviruses causes thrombocytopenia, anemia and erythroblastosis in rabbits. *J Gene Med.* 1999;1(5):360-371.
64. Schnell MA, Zhang Y, Tazelaar J, Gao GP, Yu QC, Qian R, et al. Activation of innate immunity in nonhuman primates following intraportal administration of adenoviral vectors. *Mol Ther.* 2001;3(5 Pt 1):708-722.
65. Wolins N, Lozier J, Eggerman TL, Jones E, Aguilar-Córdova E, Vostal JG. Intravenous administration of replication-incompetent adenovirus to rhesus monkeys induces thrombocytopenia by increasing in vivo platelet clearance. *Br J Haematol.* 2003;123(5):903-905.
66. Varnavski AN, Calcedo R, Bove M, Gao G, Wilson JM. Evaluation of toxicity from high-dose systemic administration of recombinant adenovirus vector in vector-naive and pre-immunized mice. *Gene Ther.* 2005;12(5):427-436.
67. AbdelMassih A, Hozaien R, El Shershaby M, Kamel A, Ismail HA, Fouda R. Is the heparin-induced thrombocytopenia-like syndrome associated with ChAdOx vaccine related to the vaccine itself or to an autoimmune reaction to severe acute respiratory syndrome 2 coronavirus: insights and implications from previous reports in infected cases? *New Microbes New Infect.* 2021;41:100884.
68. Smith CW, Kardeby C, Di Y, Lowe GC, Lester WA, Watson SP. Platelet activation by vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) patient serum is blocked by COX, P2Y<sub>12</sub> and kinase inhibitors. medRxiv. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.24.21255655>. Version posted April 27, 2021.
69. Kadkhoda K. Post-adenoviral-based COVID-19 vaccines thrombosis: A proposed mechanism. *J Thromb Haemost.* 2021;19(7):1831-1832.
70. Parums DV. Editorial: SARS-CoV-2 mRNA Vaccines and the possible mechanism of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Med Sci Monit.* 2021;27:e932899.
71. von Hundelshausen P, Lorenz R, Siess W, Weber C. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): targeting pathomechanisms with bruton tyrosine kinase inhibitors. *Thromb Haemost.* 2021. doi: 10.1055/a-1481-3039.
72. Xie C, Vincent L, Chadwick A, Peschl H. COVID-19 vaccine induced prothrombotic immune thrombocytopenia. *Eur Heart J.* 2021:ehab237. doi: 10.1093/eurheartj/ehab237.
73. Elalamy I, Gerotziafas G, Alamowitch S, Laroche JP, van Dreden P, Ageno W, et al. SARS-CoV-2 vaccine and thrombosis: an expert consensus on vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2021. doi: 10.1055/a-1499-0119.
74. Mattioli AV, Bonetti L, Zennaro M, Ambrosio G, Mattioli G. Heparin/PF4 antibodies formation after heparin treatment: temporal aspects and long-term follow-up. *Am Heart J.* 2009;157(3):589-595.
75. Kiliç T, Akakin A. Anatomy of cerebral veins and sinuses. *Front Neurol Neurosci.* 2008;23:4-15.
76. Singh RJ, Saini J, Varadharajan S, Kulkarni GB, Veerendrakumar M. Headache in cerebral venous sinus thrombosis revisited: Exploring the role of vascular congestion and cortical vein thrombosis. *Cephalalgia.* 2018;38(3):503-510.
77. Wasay M, Kojan S, Dai AI, Bobustuc G, Sheikh Z. Headache in cerebral venous thrombosis: incidence, pattern and location in 200 consecutive patients. *J Headache Pain* 2010;11(2):137-139.
78. García-Azorín D, Monje MHG, González-García N, Guerrero ÁL, Porta-Etessam J. Presence of red flags in patients with cerebral venous sinus thrombosis admitted to the emergency department because of headache: A STROBE compliant cohort-study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(29):e20900.
79. Mehta A, Danesh J, Kuruvilla D. Cerebral venous thrombosis headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23(7):47.
80. Silvis SM, de Sousa DA, Ferro JM, Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(9):555-565.
81. Bayas A, Menacher M, Christ M, Behrens L, Rank A, Naumann M. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Lancet.* 2021;397(10285):e11. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00872-2.
82. Greinacher A, Farnier B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost.* 2005;94(1):132-5.
83. Avendaño-Solá C, Cámara R, Castellanos M, Ezpeleta D, García-Azorín D, Martínez CI, et al. Diagnostic and treatment recommendations from the FACME ad-hoc expert working group on the management of cerebral venous sinus thrombosis associated with COVID-19 vaccination. *Neurologia.* 2021 doi: 10.1016/j.nrl.2021.05.001.

84. Thakur KT, Tamborska A, Wood GK, McNeill E, Roh D, Akpan IJ. Clinical review of cerebral venous thrombosis in the context of COVID-19 vaccinations: Evaluation, management, and scientific questions. *J Neurol Sci.* 2021;427:117532. doi: 10.1016/j.jns.2021.117532.
85. Sørvoll IH, Horvei KD, Ernstsens SL, Laegreid IJ, Lund S, Grønli RH, et al. An observational study to identify the prevalence of thrombocytopenia and anti-PF4/polyanion antibodies in Norwegian health care workers after COVID-19 vaccination. *J Thromb Haemost.* 2021;19(7):1813-1818.
86. Nazy I, Sachs UJ, Arnold DM, McKenzie SE, Choi P, Althaus K, et al. Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of VITT against COVID-19: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. *J Thromb Haemost.* 2021;19(6):1585-1588.
87. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, Ay C, et al. Diagnosis and management of vaccine-related thrombosis following AstraZeneca COVID-19 vaccination: guidance statement from the GTH. *Hamostaseologie.* 2021;41(3):184-189.
88. Platten S, Bartlett A, MacCallum P, Makris M, McDonald V, Singh D, et al. Evaluation of laboratory assays for anti-Platelet Factor 4 antibodies after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *J Thromb Haemost.* 2021. doi: 10.1111/jth.15362.
89. Linn J, Pfefferkorn T, Ivanicova K, Müller-Schunk S, Hartz S, Wiesmann M, et al. Noncontrast CT in deep cerebral venous thrombosis and sinus thrombosis: comparison of its diagnostic value for both entities. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(4):728-735.
90. Buyck PJ, Zuurbier SM, Garcia-Esperon C, Barboza MA, Costa P, Escudero I, et al. Diagnostic accuracy of noncontrast CT imaging markers in cerebral venous thrombosis. *Neurology.* 2019;92(8):e841-e851.
91. Bonatti M, Valletta R, Lombardo F, Zamboni GA, Turri E, Avesani G, et al. Accuracy of unenhanced CT in the diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis. *Radiol Med.* 2021;126(3):399-404.
92. Tayyebi S, Akhavan R, Shams M, Salehi M, Farrokh D, Yousefi F, et al. Diagnostic value of non-contrast brain computed tomography in the evaluation of acute cerebral venous thrombosis. *Sci Rep.* 2020;10(1):883.
93. Xu W, Gao L, Li T, Ramdoyal ND, Zhang J, Shao A. The performance of CT versus MRI in the differential diagnosis of cerebral venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2018;118(6):1067-1077.
94. Gao L, Xu W, Li T, Yu X, Cao S, Xu H, et al. Accuracy of magnetic resonance venography in diagnosing cerebral venous sinus thrombosis. *Thromb Res.* 2018;167:64-73.
95. Sato T, Terasawa Y, Mitsumura H, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, et al. Venous stasis and cerebrovascular complications in cerebral venous sinus thrombosis. *Eur Neurol.* 2017;78(3-4):154-160.
96. Weimar C. Diagnosis and treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(1):417.
97. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral venous thrombosis: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(10):74.
98. Ciccone A, Zanotti B; working group on cerebral venous thrombosis after COVID-19 vaccination. The importance of recognizing cerebral venous thrombosis following anti-COVID-19 vaccination. *Eur J Intern Med.* 2021;89:115-117.
99. British Society of Haematology. Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focused on syndrome of Thrombosis and Thrombocytopenia occurring after coronavirus vaccination. Updated guidance on management. Version 1.7. Available at: <https://b-s-h.org.uk/media/19590/guidance-version-17-on-mngmt-of-vitt-20210420.pdf>, accessed 23 April 2021.
100. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de I. Orientações para identificação investigação e manejo da síndrome de trombose e trombocitopenia (TTS) no contexto da vacinação contra o COVID-19 no Brasil. 2021. Available at: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/j33vc>, accessed 30 May 2021.
101. Franchini M, Liumbruno GM, Pezzo M. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): Diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. *Eur J Haematol.* 2021. doi: 10.1111/ejh.13665.
102. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2(22):3360-3392.
103. George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COV2.S vaccination. *Am J Hematol.* 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
104. Thaler J, Ay C, Gleixner KV, Hauswirth AW, Cacioppo F, Grafeneder J, et al. Successful treatment of vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VIPIT). *J Thromb Haemost.* 2021. doi: 10.1111/jth.15346.
105. Einhäupl K, Stam J, Bousser MG, De Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol.* 2010;17(10):1229-1235.
106. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011;42(4):1158-1192.



107. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - Endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur Stroke J*. 2017;2(3):195-221.
108. Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet*. 1991;338(8767):597-600.
109. Mehraein S, Schmidtke K, Villringer A, Valdueza JM, Masuhr F. Heparin treatment in cerebral sinus and venous thrombosis: patients at risk of fatal outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15(1-2):17-21.
110. Busch MA, Hoffmann O, Einhäupl KM, Masuhr F. Outcome of heparin-treated patients with acute cerebral venous sinus thrombosis: influence of the temporal pattern of intracerebral haemorrhage. *Eur J Neurol*. 2016;23(9):1387-1392.
111. Coutinho JM, Ferro JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Bousser MG, Stam J, et al. Unfractionated or low-molecular weight heparin for the treatment of cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2010;41(11):2575-2580.
112. Misra UK, Kalita J, Chandra S, Kumar B, Bansal V. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol*. 2012;19(7):1030-1036.
113. Afshari D, Moradian N, Nasiri F, Razazian N, Bostani A, Sariaslani P. The efficacy and safety of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in the treatment of cerebral venous sinus thrombosis. *Neurosciences (Riyadh)*. 2015;20(4):357-361.
114. Qureshi A, Perera A. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the management of cerebral venous thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;17:22-26.
115. Furie KL, Cushman M, Elkind MSV, Lyden PD, Saposnik G; American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. Diagnosis and management of cerebral venous sinus thrombosis with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Stroke*. 2021;52(7):2478-2482.
116. Matthai WH Jr, Hursting MJ, Lewis BE, Kelton JG. Argatroban anticoagulation in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2005;116(2):121-126.
117. Colarossi G, Maffulli N, Trivellas A, Schnöring H, Hatam N, Tingart M, et al. Superior outcomes with Argatroban for heparin-induced thrombocytopenia: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Clin Pharm*. 2021 doi: 10.1007/s11096-021-01260-z.
118. Gleichgerrcht E, Lim MY, Turan TN. Cerebral venous sinus thrombosis due to low-molecular-weight heparin-induced thrombocytopenia. *Neurologist*. 2017;22(6):241-244.
119. Barreto AD, Alexandrov AV, Lyden P, Lee J, Martin-Schild S, Shen L, et al. The argatroban and tissue-type plasminogen activator stroke study: final results of a pilot safety study. *Stroke*. 2012;43(3):770-775.
120. Barreto AD, Ford GA, Shen L, Pedroza C, Tyson J, Cai C, et al.; ARTSS-2 Investigators. Randomized, multicenter Trial of ARTSS-2 (Argatroban With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke). *Stroke*. 2017;48(6):1608-1616.
121. Berekashvili K, Soomro J, Shen L, Misra V, Chen PR, Blackburn S, et al. Safety and feasibility of argatroban, recombinant tissue plasminogen activator, and intra-arterial therapy in stroke (ARTSS-IA Study). *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(12):3647-3651.
122. Hwang SR, Wang Y, Weil EL, Padmanabhan A, Warkentin TE, Pruthi RK. Cerebral venous sinus thrombosis associated with spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome after total knee arthroplasty. *Platelets*. 2020;1-5. doi: 10.1080/09537104.2020.1828574.
123. Sun Z, Lan X, Li S, Zhao H, Tang Z, Xi Y. Comparisons of argatroban to lepirudin and bivalirudin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hematol*. 2017;106(4):476-483.
124. Thorsteinnsson GS, Magnusson M, Hallberg LM, Wahlgren NG, Lindgren F, Malmberg P, et al. Cerebral venous thrombosis and heparin-induced thrombocytopenia in an 18-year old male with severe ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(28):4576-4579.
125. Kuo KH, Kovacs MJ. Fondaparinux: a potential new therapy for HIT. *Hematology*. 2005;10(4):271-275.
126. Shankar Iyer R, Tcr R, Akhtar S, Muthukalathi K, Kumar P, Muthukumar K. Is it safe to treat cerebral venous thrombosis with oral rivaroxaban without heparin? A preliminary study from 20 patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;175:108-111.
127. Fayyaz M, Abbas F, Kashif T. The role of warfarin and rivaroxaban in the treatment of cerebral venous thrombosis. *Cureus*. 2019;11(5):e4589.
128. Maqsood M, Imran Hasan Khan M, Yameen M, Aziz Ahmed K, Hussain N, Hussain S. Use of oral rivaroxaban in cerebral venous thrombosis. *J Drug Assess*. 2020;10(1):1-6.
129. Connor P, Sánchez van Kammen M, Lensing AWA, Chalmers E, Kállay K, Hege K, et al. Safety and efficacy of rivaroxaban in pediatric cerebral venous thrombosis (EINSTEIN-Jr CVT). *Blood Adv*. 2020;4(24):6250-6258.
130. Fatima M, Asghar MS, Abbas S, Iltaf S, Ali A. An observational study to evaluate the effectiveness of rivaroxaban in the management of cerebral venous sinus thrombosis. *Cureus* 2021;13(3):e13663.

131. Esmaeili S, Abolmaali M, Aarabi S, Motamed MR, Chaibakhsh S, Joghataei MT, et al. Rivaroxaban for the treatment of cerebral venous thrombosis. *BMC Neurol.* 2021;21(1):73.
132. Covut F, Kewan T, Perez O, Flores M, Haddad A, Daw H. Apixaban and rivaroxaban in patients with cerebral venous thrombosis. *Thromb Res.* 2019;173:77-78.
133. Rao SK, Ibrahim M, Hanni CM, Suchdev K, Parker D, Rajamani K, et al. Apixaban for the treatment of cerebral venous thrombosis: A case series. *J Neurol Sci.* 2017;381:318-320.
134. Li H, Yao M, Liao S, Chen J, Yu J. Comparison of novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with cerebral venous sinus thrombosis on efficacy and safety: A systematic review. *Front Neurol.* 2020;11:597623.
135. Bose G, Graveline J, Yogendrakumar V, Shorr R, Fergusson DA, Le Gal G, et al. Direct oral anticoagulants in treatment of cerebral venous thrombosis: a systematic review. *BMJ Open.* 2021;11(2):e040212.
136. Riva N, Ageno W. Direct oral anticoagulants for unusual-site venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021;5(2):265-277.
137. Riva N, Carrier M, Gatt A, Ageno W. Anticoagulation in splanchnic and cerebral vein thrombosis: An international vignette-based survey. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(7):1192-1202.
138. Stam J, Majoie CB, van Delden OM, van Lienden KP, Reekers JA. Endovascular thrombectomy and thrombolysis for severe cerebral sinus thrombosis: a prospective study. *Stroke.* 2008;39(5):1487-1490.
139. Salottolo K, Wagner J, Frei DF, Loy D, Bellon RJ, McCarthy K, et al. Epidemiology, endovascular treatment, and prognosis of cerebral venous thrombosis: US center study of 152 patients. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6):e005480.
140. Liao CH, Liao NC, Chen WH, Chen HC, Shen CC, Yang SF, et al. Endovascular mechanical thrombectomy and on-site chemical thrombolysis for severe cerebral venous sinus thrombosis. *Sci Rep.* 2020;10(1):4937.
141. Keller E, Pangalu A, Fandino J, Könü D, Yonekawa Y. Decompressive craniectomy in severe cerebral venous and dural sinus thrombosis. *Acta Neurochir Suppl.* 2005;94:177-183.
142. Riva N, Ageno W. Cerebral and splanchnic vein thrombosis: advances, challenges, and unanswered questions. *J Clin Med.* 2020;9(3):743.
143. Karnam A, Lacroix-Desmazes S, Kaveri SV, Bayry J. Vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VIPIT): Consider IVIG batch in the treatment. *J Thromb Haemost.* 2021;19(7):1838-1839.
144. Aryal MR, Gosain R, Donato A, Katel A, Chakradhar R, Dhital R, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin use in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2020;31(5):287-292.
145. Dougherty JA, Yarsley RL. Intravenous immune globulin (IVIG) for treatment of autoimmune heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review. *Ann Pharmacother.* 2021;55(2):198-215.
146. Onuoha C, Barton KD, Wong ECC, Raval JS, Rollins-Raval MA, Ipe TS, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immune globulin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: A systematic review. *Transfusion.* 2020;60(11):2714-2736.
147. Guetl K, Gary T, Raggam RB, Schmid J, Wölfler A, Brodmann M. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia treated with immunoglobulin and argatroban. *Lancet.* 2021;397(10293):e19.
148. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, Kwasny H, Luz M. Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood.* 2000;96(3):846-851.
149. Treschan TA, Schaefer MS, Geib J, Bahlmann A, Brezina T, Werner P, et al. Argatroban versus Lepirudin in critically ill patients (ALicia): a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2014;18(5):588.
150. Bourguignon A, Arnold DM, Warkentin TE, Smith JW, Pannu T, Shrum JM, et al. Adjunct immune globulin for vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2107051.

## شكر وتقدير

### أعضاء فريق إعداد الإرشادات

- 1 عائشة كمال - أستاذة مشاركة في طب الأعصاب، برنامج السكتات الدماغية، جامعة آغا خان، كراتشي، باكستان
- 2 كلوديا باتريشيا فاكا غونزاليس - أستاذة علم الأدوية، جامعة كولومبيا الوطنية، كاريرا، كولومبيا
- 3 ديل نوردينبرغ، تعاون برايتون \* - طبيب، تركيز على قلّة الصُّفِيخَات التي يسببها الهيبارين، برونكس، نيويورك، الولايات المتحدة الأمريكية
- 4 دوريس أوبيرل - باحثة مشاركة، معهد بول إيرليخ، لانجين، ألمانيا
- 5 دور سامين أكرم - طبيبة أطفال، برنامج التثقيف الصحي ومحو الأمية (HELP)، كراتشي، باكستان، نائب رئيس اللجنة الاستشارية العالمية المعنية بمأمونية اللقاحات
- 6 جورجي جينوف - رئيس مكتب التيقظ الدوائي، وكالة الأدوية الأوروبية، هولندا
- 7 هوين تران - أستاذ ومدير مركز رونالد سويرز لعلاج الناعور (الهيموفيليا) ووحدة الخثار السريري، ملبورن، أستراليا
- 8 إيمو جيه أكبان - اختصاصية أمراض الدم/ أستاذة مساعدة في الطب، مركز إيرفينغ الطبي بجامعة كولومبيا، نيويورك، الولايات المتحدة الأمريكية
- 9 جوليو ريسندينز - استشاري جراحة الأعصاب، قسم جراحة المخ والأعصاب، مركز إتش. يو. إس للأعصاب، جامعة هلسنكي، هلسنكي، فنلندا
- 10 كامشوار براساد \* - الرئيس السابق لطب الأعصاب ومدير علم الأوبئة السريري، معهد عموم الهند للعلوم الطبية، نيودلهي، الهند
- 11 كيم مولهولاند - أستاذ صحة الطفل، معهد مردوخ لأبحاث الأطفال، ملبورن، أستراليا
- 12 كيران تاكور - طبيبة أعصاب، مركز إيرفينغ الطبي بجامعة كولومبيا/مستشفى نيويورك المشيخي، نيويورك، الولايات المتحدة الأمريكية
- 13 إن.كيه أورورا - المدير التنفيذي، إنكلين تراست إنترناشيونال، نيودلهي، الهند
- 14 براسانا كومار - أستاذ علم الأمراض، معهد بي.إس.جي للعلوم الطبية والبحوث، كومباتور، الهند
- 15 ريتا لاسيلا، مديرة وحدة اضطرابات التخثر، أستاذة طب التخثر، مستشفى جامعة هلسنكي، هلسنكي، فنلندا
- 16 توم سولومون - رئيس قسم الأعصاب ومدير المعهد الوطني للبحوث الصحية، وحدة بحوث حماية الصحة في الأمراض المستجدة والحيوانية المصدر، معهد العدوى والعلوم البيطرية والبيئية، ليفربول، المملكة المتحدة
- 17 أوشما ميها - باحثة أولى، مركز وبائيات وبحوث الأمراض المعدية، كلية الصحة العامة وطب الأسرة، جامعة كيب تاون، ويسترن كيب، جنوب أفريقيا
- 18 فيولا ماكوليك سارنيك - رئيسة اللجنة العلمية في لجنة تقييم مخاطر التيقظ الدوائي، وكالة الأدوية الأوروبية، أمستردام، هولندا.

\* تعرب منظمة الصحة العالمية عن تقديرها بكل امتنان للمساهمات الممتازة التي قدمها ديل نوردينبرغ (تعاون برايتون) في إعداد هذا التصنيف.

\*\* تولى الدكتور . كامشوار براساد دوراً ريادياً في إعداد تصنيف منظمة الصحة العالمية لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُّفِيخَات استناداً إلى درجة اليقين.

## أعضاء أمانة منظمة الصحة العالمية، وجميعهم من المقر الرئيسي (جنيف، سويسرا)

- 1 أدوا بينتسي إنتشيل، التمتع واللقاحات والمستحضرات البيولوجية (IVB)
- 2 أنيك جانين، التنظيم والاختبار المسبق للصلاحيّة (RPQ)
- 3 جانيت فيكتوريا دياز، تعزيز الجاهزية القطرية (CRS)
- 4 خيسوس لوبيز ألكالد، شعبة العلوم (SCI)
- 5 كافيتا كوئاري، ضمان جودة القواعد والمعايير (QNS)
- 6 ليزا أسكي، ضمان جودة القواعد والمعايير (QNS)
- 7 لوسي تيرنر، ضمان جودة القواعد والمعايير (QNS)
- 8 مادافا رام بالاكريشان، التنظيم والاختبار المسبق للصلاحيّة (RPQ)
- 9 مونيك باليستيروس سيلفا، ضمان جودة القواعد والمعايير (QNS)
- 10 نيكولين شيس، إدارة الصحة النفسية وإدمان المواد
- 11 بيني وارد، التنظيم والاختبار المسبق للصلاحيّة (RPQ)
- 12 سانثي بال، التنظيم والاختبار المسبق للصلاحيّة (RPQ)
- 13 تارون دوا، إدارة الصحة النفسية وإدمان المواد
- 14 تاسكين خان، الأمراض غير السارية

**الخبير المختص بالموضوع:** ديفيد جارسيا أزورين، طبيب أعصاب، المستشفى الجامعي السريري في بلد الوليد، بلد الوليد، إسبانيا

**أخصائي منهجية الإرشادات:** ناندي سيغفريد، كبير العلماء الأخصائيين، مجلس البحوث الطبية بجنوب أفريقيا، أستاذ مشارك، كلية العلوم الصحية، جامعة كيب تاون، كيب تاون، جنوب أفريقيا

وتُشيد بإسهامات كلٍّ من تشارواي فيلي (المستشفى العسكري، أكرا، غانا)، وهدى سفياني (المركز المغربي لمحاربة التسمم واليقظة الدوائية)، وآلا غوخت (الجامعة الطبية الحكومية الروسية، موسكو)، وريكاردو أليجيري (معهد راؤول كاريا لبحوث الأعصاب، الأرجنتين)، وفان كي هو (قسم الطب الباطني، كلية الطب والعلوم الصحية، جامعة بوترا ماليزيا، سيردانغ، ماليزيا) بوصفهم مراجعين خارجيين للمسودة قبل النهائية لإرشادات متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُّفِيخَات.

## الملاحق

### الملحق 1: عوامل خطر الخثار

تشمل عوامل الخطر الرئيسية للخثار الوريدي لدى عامة السكان ما يأتي:

- الاضطرابات الخثرية الموروثة (عامل لايدن الخامس، طفرة البروثرومبين G2021A، نقص مضاد الثرومبين، نقص البروتين S، نقص البروتين C)؛
- الحمل/النفاس؛
- العلاج الهرموني أو العلاج بموانع الحمل؛
- السمنة؛
- السرطان؛
- الأورام النقوية التكاثرية؛
- عدم الحركة؛
- الجفاف؛
- التدخين؛
- حالات العدوى؛
- الحالات الالتهابية أو المناعية (مرض الأمعاء الالتهابي، داء بهجت، مرض الغدة الدرقية، الذئبة الحمامية الجهازية، متلازمة مضادات الفوسفوليبيدات، المتلازمة الكلوية، الساركويد، البيلة الهيموغلوبينية الليلية الانتحابية)؛
- قسرة الوريد الوداجي؛
- إصابة شديدة؛
- فقر الدم الشديد؛
- جراحة عصبية حديثة؛
- حالة ما بعد الجراحة.

ويُعد مرض الكبد المزمن عامل الخطر الرئيسي لخثار الأوردة الحشوية، ولكن الأورام التكاثرية النقوية والسرطان والعلاج الكيميائي والكبد الدهني والسكري والجفاف (الداء البطني) من عوامل الخطر المعروفة أيضاً. ويواجه مرضى كوفيد-19 أيضاً خطر متزايد بشكل كبير للتعرض للأحداث الخثرية، بما في ذلك خثار الجيوب الوريدية الدماغية، ولكن لم تكن هناك علامات لعدوى كوفيد-19 نشطة أو حديثة في معظم الحالات المبلغ عنها.

## الملحق 2: بيكو 1: صياغة الانتقال من البيّنات إلى القرارات

### نتائج الاستعراض السريع للأدبيات

حدد الاستعراض ثماني دراسات توفر بيانات صحيحة لحصيلة التعافي [7 سلاسل حالات وتقرير حالة واحد] في 127 مريضاً، منهم 45 عولجوا بالهيبارين (5، 6، 10، 11، 14، 15، 18، 39). وفي وقت نشر الدراسات الفردية، كان 127/68 (53.5%) من المرضى قد تعافوا. وكان معدل التعافي في المرضى الذين عولجوا بالهيبارين 14/7 (50%) بناءً على بيانات من 4 دراسات شملت 14 مريضاً (5، 6، 10، 11). وقدمت 9 دراسات بيانات صحيحة لمعدلات الوفيات [7 سلاسل حالات وتقرير حالة] في 128 مريضاً، منهم 46 عولجوا بالهيبارين (5، 6، 10، 11، 13، 14، 18، 39). وبلغ معدل الوفيات الإجمالي 128/30 (23.4%). وكان معدل الوفيات في المرضى الذين عولجوا بالهيبارين 32/6 (18.7%) بناءً على بيانات من 5 دراسات شملت 32 مريضاً (5، 10، 11، 14، 15).

وقدمت 8 دراسات بيانات صحيحة بشأن النزف [6 سلاسل حالات وتقرير حالة] في 67 مريضاً، منهم 34 عولجوا بالهيبارين (5، 6، 10، 11، 13-15، 39). وكان المعدل العام للنزف داخل القحف 67/27 (40.3%). وبلغ 21/7 (33.3%) في المرضى الذين عولجوا بالهيبارين، بناءً على البيانات المتوفرة في 6 دراسات (5، 6، 10، 11، 13، 14).

وكان اليقين في البيّنات منخفضاً جداً بالنسبة للتعافي والوفيات والنزف.

### اليقين في الأدلة

كانت جميع الدراسات قائمة على المشاهدة، إما سلاسل حالات وإما تقارير حالات. وكانت هناك تسع دراسات صالحة لحصيلة الوفيات وثمانى دراسات للنزف والتعافي. وكان هناك 127 مريضاً لحصيلة التعافي، و128 لحصيلة الوفيات و67 لحصيلة النزف. وبلغ العدد الإجمالي للمرضى الذين عولجوا 14 مريضاً لحصيلة التعافي، و32 لحصيلة الوفيات و21 لحصيلة النزف. وحُكِمَ على خطر التحيز على أنه خطير للغاية، مع وجود تحيز اختيار محتمل، حيث كان من المرجح أن تُنشر حالات الوفاة بسرعة في صورة تقارير حالة (في نطاق يتراوح بين 5 و8 أيام). ولم تخضع جميع العوامل المركبة التي تؤثر على مسار المرض للتحليل (العمر، والوقت بين ظهور الأعراض والعلاج، والعلاجات المصاحبة، ووجود خثار في أعضاء متعددة)، ولم تكن المتابعة مكتملة في كثير من الحالات. وحُكِمَ على درجة عدم الاتساق على أنها خطيرة، حيث لم تُوصَف الجرعة في العديد من الدراسات، واختلقت المدة وبروتوكولات المتابعة في الدراسات المختلفة. وحُكِمَ على عدم الدقة على أنه أمر خطير للغاية، نظراً لأن عدد المرضى المشمولين كان أقل من عدد المرضى المطلوبين لتجربة واحدة قوية بما يكفي، وفقاً لحساب حجم العينة. وكان هناك أيضاً شك قوي في تحيز النشر.

### التوازن بين الفوائد والأضرار

كانت البيّنات محدودة، ووافق فريق إعداد الإرشادات على التصنيف المنخفض للغاية لليقين. وعند الحكم على توازن الفوائد والأضرار، ناقش أعضاء فريق إعداد الإرشادات أيضاً أنه في حالة قلّة الصُّفِيخَات التي يسببها الهيبارين، التي لها أعراض مماثل لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُّفِيخَات، يمكن أن تكون مضادات التخثر التي تحتوي على الهيبارين ضارة أكثر منها مفيدة، وأنه بناءً على ما هو معروف حول الفيزيولوجيا المرضية لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُّفِيخَات، قد يكون الهيبارين ضاراً أيضاً في حالة المتلازمة. واتفق خبراء فريق إعداد الإرشادات على الحاجة إلى بيانات أكثر وأفضل، وذكر البعض أن الهيبارين يمكن أن يكون ضاراً، وأنه لم تُثبت له أي فائدة بالنسبة للمتلازمة.

### القيم والتفضيلات

لا توجد بيانات متاحة للتعرف على كيفية حكم المرضى على قيمة الهيبارين أو فائدته. فالهيبارين هو العلاج الرئيسي لمعظم حالات الخثار والانصمام الخثاري. وهو أيضاً العلاج الأكثر استخداماً لمنع التخثر. ولاحظ أعضاء فريق إعداد الإرشادات أنه إذا كان المرضى على دراية بعدم اليقين في البيانات وعلى دراية بالأضرار المحتملة، فقد يفضل البعض عدم تلقيه. ومع ذلك، اتفق الفريق عموماً على أنه من المحتمل أن يكون هناك قدر كبير من عدم اليقين والتباين في كيفية تقييم المرضى للهيبارين لعلاج متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُّفِيخَات.

### استخدام الموارد

ناقش فريق إعداد الإرشادات أنه ليست كل مضادات التخثر المحتوية على الهيبارين تتطلب الموارد نفسها. فالهيبارين غير المجزأ يتطلب الإِطاء المستمر في الوريد ومراقبة مختبرية متكررة من أجل ضبط الجرعة، في حين أن الهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي لا يحتاج إلى مراقبة منتظمة، لكن إعطائه يتطلب تدريباً نوعياً.

ولاحظ الفريق أيضاً أنه ليست كل علاجات منع التخثر التي تعتمد على الهيبارين فعالة من حيث التكلفة، حيث لا ترتبط التكلفة بالتكلفة المباشرة للمنتج فحسب، ولكن أيضاً بالفحوصات المختبرية وزيارات المراقبة.

ونظراً لنقص البيانات المحددة المتاحة لتوجيه هذا الحكم، حكم الفريق بأن تكاليف معالجة الهيبارين من المحتمل أن تكون متغيرة، وأفاد بعض أعضاء الفريق أن التكاليف ستكون كبيرة.

## الإنصاف وحقوق الإنسان.

ناقش فريق إعداد الإرشادات أنه من المرجح أن ينخفض الإنصاف إذا أُوصي بعلاجات أخرى لا تحتوي على الهيبارين، بدلاً من الهيبارين، حيث لا يتوفر العديد منها على نطاق واسع، وبالتالي سيكون الاختيار محدوداً. ويتوفر الهيبارين في العديد من البيئات في البلدان المنخفضة الدخل والمتوسطة الدخل، في حين أن خيارات العلاج الأخرى غير الهيبارين قد لا تكون متاحة.

## القبول والجدوى

يعتقد أعضاء فريق إعداد الإرشادات أن مضادات التخثر التي لا تحتوي على الهيبارين لن تكون جميعها مقبولة بشكل متساوٍ لجميع أصحاب المصلحة وأنه ليس كل العلاجات التي لا تعتمد على الهيبارين متكافئة، كما أن بعضها غير متاح على نطاق واسع في جميع البيئات. ولاحظ أعضاء الفريق أن الهيبارين هو أكثر مضادات التخثر بالحقن استخداماً، وأن العديد من الأطباء السريريين قد لا يكونون مدربين أو على دراية بالعلاجات الأخرى التي لا تعتمد على الهيبارين.

## الأساس المنطقي للتوصية

صاغ فريق إعداد الإرشادات توصية مشروطة ضد استخدام الهيبارين للمرضى الذين شُخصت إصابتهم بمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفيحات بعد التطعيم ضد كوفيد-19 للأسباب الآتية:

1. عدم اليقين في البيانات المتاحة حالياً حول فوائد الهيبارين وأضراره في مرضى متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفيحات؛
  2. التوصيات الحالية قابلة للتطبيق حصرياً للاستخدام المؤقت في حالات الطوارئ ويمكن تعديلها أو تغييرها بالكامل عند توفر البيئات؛
  3. قد يكون الهيبارين هو الدواء العلاجي الوحيد المتاح في بعض البلدان التي قد لا تمتلك الموارد اللازمة للعلاج بالغلوبيولين المناعي الوريدي ومضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين.
- وتتوفر التفاصيل الكاملة بشأن الانتقال من البيئات إلى القرارات، وجداول غريد، واستعراض الأدبيات في الملحق 5: البيانات التكميلية: الطرق المتبعة في إعداد الإرشادات.



## الملحق 3: بيكو 2: صياغة الانتقال من البيئات إلى القرارات

### نتائج الاستعراض السريع للأدبيات

#### التعافي

قدمت 6 سلاسل حالات، اشتملت على 110 مريضاً مصاباً بمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات، بيانات صحيحة لمعدلات التعافي لعدد 77 ممن عولجوا بمضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين. وكان معدل التعافي العالمي 110/65 (59.1%) (6، 11، 15، 18، 39، 103). وكانت المعلومات حول التعافي في المرضى الذين عولجوا بمضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين متاحة في 5 دراسات شملت 44 مريضاً. وكان معدل التعافي في هؤلاء المرضى 44/28 (63.6%) (6، 11، 15، 39، 103).

وأفادت 7 دراسات باستخدام الغلوبولين المناعي الوريدي [تقريراً حالة و5 سلاسل حالات] في 113 مريضاً، منهم 55 عولجوا بالغلوبيولين المناعي الوريدي (6، 10، 14، 15، 18، 39، 103). وبلغ معدل التعافي العالمي 113/64 (56.6%). وكان معدل التعافي في المرضى الذين عولجوا بالغلوبيولين المناعي الوريدي 9/6 (66.7%) بناءً على بيانات من 4 دراسات شملت 9 مرضى (6، 10، 14، 103).

وقدمت 5 دراسات بيانات صحيحة حول عمليات نقل الصُّفِيخَات، [تقريراً حالة و3 سلاسل حالات]، شملت 48 مريضاً، منهم 16 كانوا قد تلقوا نقل الصُّفِيخَات (8، 10، 14، 15، 39). وبلغ معدل التعافي العالمي 48/25 (52.1%). وكان معدل التعافي في المرضى الذين كانوا قد نُقلت إليهم صفيحات 6/0 (0%) بناءً على بيانات من 3 دراسات شملت 6 مرضى (8، 10، 14).

وأفادت 4 تقارير حالات، شملت 9 مرضى، ببيانات حول العلاج بالستيرويدات، منهم 7 كانوا قد عولجوا بالستيرويدات (10، 14، 16، 103). وبلغ معدل التعافي العالمي 9/4 (44.4%). بينما، في المرضى الذين عولجوا بالستيرويدات، بلغ 7/4 (57.1%) من 4 تقارير حالات، شملت 7 مرضى (10، 14، 16، 103).

ولاحظ فريق إعداد الإرشادات أن بيانات التعافي تشير إلى بعض الفوائد، مع ملاحظة أن الدراسات كانت صغيرة وغير متجانسة وأن العديد من الدراسات كان من المحتمل أن يتضمن توليفات من الأدوية بدلاً من الأدوية الفردية. وحكم الفريق على الفوائد بأنها معتدلة، ولكنها غير مؤكدة. ولاحظ الفريق أن البيانات تشير إلى عدم وجود فائدة من نقل الصُّفِيخَات على الرغم من عدم توافر البيانات إلا لستة مرضى.

#### الوفيات

قدمت 6 سلاسل حالات بيانات عن الوفيات في 110 مرضى؛ عولج منهم 77 بمضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين (6، 11، 15، 18، 39، 103). وبلغ معدل الوفيات العالمي 110/17 (15.4%). وبلغ معدل الوفيات 15/1 (6.7%) في 4 دراسات، شملت 15 مريضاً عولجوا بمضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين (6، 11، 15، 103).

وأفادت 8 دراسات [3 تقارير حالات و5 سلاسل حالات] باستخدام الغلوبولين المناعي الوريدي في 114 مريضاً، منهم 55 عولجوا بالغلوبيولين المناعي الوريدي (6، 10، 13، 15، 18، 39، 103). وبلغ معدل الوفيات العالمي 55/22 (40.0%). وكان معدل الوفيات في المرضى الذين عولجوا بالغلوبيولين المناعي الوريدي 16/4 (25.0%) بناءً على بيانات من 5 دراسات شملت 16 مرضى (6، 10، 14، 15، 103).

وقدمت 5 دراسات بيانات صحيحة حول عمليات نقل الصُّفِيخَات، [تقريراً حالة و3 سلاسل حالات]، شملت 48 مريضاً، منهم 16 كانوا قد تلقوا نقل الصُّفِيخَات (8، 10، 14، 15، 39). وبلغ معدل الوفيات العالمي 48/12 (25.0%). وكان معدل الوفيات في المرضى الذين كانوا قد نُقلت إليهم صفيحات 6/5 (83.3%) بناءً على بيانات من 3 دراسات شملت 6 مرضى (8، 10، 14).

وقدمت 6 دراسات بيانات حول الستيرويد [4 تقارير حالات وسلسلتا حالات] في 82 مريضاً؛ كان 14 منهم قد عولجوا بالستيرويدات (10، 14-16، 18، 103). وبلغ معدل الوفيات العالمي 82/19 (23.2%). وكان معدل الوفيات في المرضى الذين عولجوا بالستيرويدات 7/3 (42.9%) بناءً على بيانات من 4 دراسات شملت 7 مرضى (10، 14، 16، 103).

#### النزف داخل القحف

قدمت 5 سلاسل حالات بيانات صحيحة عن النزف داخل القحف في 49 مريضاً؛ كان 44 منهم قد عولجوا بمضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين (6، 11، 15، 39، 103). وكان المعدل العالمي للنزف داخل القحف 49/20 (40.8%). وبلغ معدل النزف داخل القحف 18/7 (38.9%) في 18 مريضاً عولجوا بمضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين بناءً على بيانات من 4 دراسات (6، 11، 15، 103). ووصفت 7 دراسات [3 تقارير حالات و4 سلاسل حالات] استخدام الغلوبولين المناعي الوريدي في 54 مريضاً، كان 35 منهم قد عولجوا بالغلوبولين المناعي الوريدي (6، 10، 13-15، 39، 103). وكان المعدل العالمي للنزف داخل القحف 54/25 (46.3%). وكان معدل النزف داخل القحف في المرضى الذين عولجوا بالغلوبولين المناعي الوريدي 10/5 (50.0%) بناءً على بيانات من 5 دراسات شملت 10 مرضى (6، 10، 13، 14، 103).

وقدمت 5 دراسات [تقريراً حالة و3 سلاسل حالات] بيانات صحيحة حول عمليات نقل الصُفيحات في 48 مريضاً، منهم 16 كانوا قد تلقوا نقل الصُفيحات (8، 10، 14، 15، 39). وكان المعدل العالمي للنزف داخل القحف 48/23 (47.9%). وكان معدل النزف داخل القحف في المرضى الذين كانوا قد نُقلت إليهم صفيحات 6/4 (66.7%) بناءً على بيانات من 3 دراسات شملت 6 مرضى (8، 10، 14).

وقدمت 5 دراسات [4 تقارير حالات وسلسلة حالات] بيانات صحيحة حول علاج السترويدي في 21 مريضاً؛ كان 10 منهم قد عولجوا بالستيرويدات (10، 14-16، 103). وكان المعدل العالمي للنزف داخل القحف 21/12 (57.1%). وكان معدل النزف داخل القحف في المرضى الذين عولجوا بالستيرويدات 7/3 (42.9%) بناءً على بيانات من 4 دراسات شملت 7 مرضى (10، 14، 16، 103).

ولاحظ فريق إعداد الإرشادات انخفاض الوفيات بين المرضى الذين عولجوا بمضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين أو الغلوبولين المناعي الوريدي مقارنة بالمعدلات العالمية، وكانت معدلات النزف داخل القحف متشابهة. ولاحظ بعض أعضاء الفريق أن الأضرار كانت صغيرة وغير مؤكدة. ولاحظ الفريق إشارة إلى أن معدل الوفيات والنزف قد زاد بشكل ملحوظ في المرضى الذين نُقلت إليهم صفيحات. ولاحظ الفريق الإبلاغ عن الأحداث لعدد صغير من المرضى وأقر بأن نقل الصُفيحات لا يُنظر إليه عادة إلا عندما تكون هناك بدائل محدودة لإنقاذ المريض أو قبل الجراحة مما قد يؤدي إلى تحيز للأحداث المرصودة. ولوحظ أيضاً عدم اليقين في هذه النتائج، وحكم الفريق على أضرار علاج السترويدي بأنها غير مؤكدة.

وكان اليقين في البيّنات منخفضاً جداً بالنسبة للتعافي والوفيات والنزف داخل القحف.

### اليقين في البيّنات

وافق فريق إعداد الإرشادات على التصنيف المنخفض جداً لدرجة اليقين. وكانت جميع الدراسات قائمة على المشاهدة، إما سلاسل حالات وإما تقارير حالات. وتراوح عدد الدراسات الصالحة من 4 إلى 8، وتراوح العدد الإجمالي للمرضى المشمولين من 9 إلى 113 لحصيلة التعافي، ومن 48 إلى 110 مريضاً لحصيلة الوفيات، ومن 21 إلى 54 مريضاً لحصيلة النزف داخل القحف. وتراوح العدد الإجمالي للمرضى الذين عولجوا من 6 إلى 44 لحصيلة التعافي، ومن 6 إلى 16 مريضاً لحصيلة الوفيات، ومن 6 إلى 18 مريضاً لحصيلة النزف داخل القحف. وحُكم على خطر التحيز بأنه خطير للغاية، مع وجود تحيز اختيار محتمل، حيث كان من المرجح أن تُنشر حالات الوفاة بسرعة في صورة تقارير حالة (في نطاق يتراوح بين 5 و8 أيام). ولم تخضع جميع العوامل المربكة التي تؤثر على مسار المرض للتحليل (العمر، والوقت بين ظهور الأعراض والعلاج، والعلاجات المصاحبة، ووجود خثار في أعضاء متعددة)، ولم تكن المتابعة مكتملة في كثير من الحالات. وحُكم على درجة عدم الاتساق بأنها خطيرة، حيث لم تُوصف الجرعة في العديد من الدراسات، واختلفت المدة وبروتوكولات المتابعة في الدراسات المختلفة. وحُكم على عدم الدقة بأنه أمر خطير للغاية، نظراً لأن العدد الإجمالي للمرضى المشمولين كان أقل من عدد المرضى المطلوبين لتجربة واحدة قوية بما يكفي، وفقاً لحساب حجم العينة. وإضافة إلى ذلك، كان هناك اشتباه قوي في تحيز النشر.

### التوازن بين الفوائد والأضرار

حكم فريق إعداد الإرشادات على فوائد العلاج بمضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين والغلوبولين المناعي الوريدي بأنها ربما كانت أكبر من الأضرار. واسترشد ذلك بالبيّنات، ولكن أيضاً بالخبرة السريرية السابقة ورأي الخبراء، إلى جانب آليات الفيزيولوجيا المرضية. وحكم الفريق بأن الأضرار كانت أكبر من الفوائد في حالة نقل الصُفيحات. ومع ذلك، لاحظ الفريق أنه عند التفكير في إجراء جراحة لمعالجة الخثار، فإن نقل الصُفيحات يلعب دوراً. ولم يقدم فريق إعداد الإرشادات أي حكم بشأن العلاج بالستيرويد، لكنه أشار إلى الاستخدام العام للستيرويدات واحتمال إعطاء الستيرويدات عادةً مع علاجات أخرى.

## القيم والتفضيلات

لاحظ فريق إعداد الإرشادات، أنه من منظور المريض، نظراً لعدم وجود بيّنات واضحة على طريقة علاج مفيدة واحدة، من المحتمل أن يُظهر المرضى تبايناً مهماً وعدم يقين في اختيارهم للتدخل الذي يتلقونه والقيمة التي يولونها لحصائل معينة. ومع ذلك، لاحظ بعض أعضاء الفريق أنه ربما لم يكن هناك عدم يقين أو تباين مهم، لا سيما فيما يتعلق بعدم الرغبة في تلقي نقل الصُفيحات. ولوحظ أن معدل الوفيات هو الحصيلة التي يعطيها المرضى القيمة الأعلى.

## استخدام الموارد

وصف معظم أعضاء فريق إعداد الإرشادات العلاجات الحالية، مثل مضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين والغلوبولين المناعي الوريدي، بأنها باهظة الثمن وأن المرافق والموارد البشرية اللازمة لإدارتها مكلفة. ومع ذلك، فقد اعترف الفريق بأن الحكومات قد تكون قادرة على خفض تكاليف العلاج، خاصة مع بدء التطعيم، من أجل ضمان العلاج المناسب لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفيحات بعد التطعيم ضد كوفيد-19. وأشاروا إلى أن ذلك قد يختلف من مكان إلى آخر.

## الإنصاف وحقوق الإنسان

كان من المرجح أن ينخفض الإنصاف في حالة التوصية بتدخلات باهظة الثمن، مثل مضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين والغلوبولين المناعي الوريدي غير المتاحة على نطاق واسع، وهذا من شأنه أن يحد من الاختيار. ومع ذلك، لوحظ أنه من غير المحتمل أن يكون لاستخدام الستيرويدات تأثير على الإنصاف حيث إنها متوفرة على نطاق واسع في قائمة الأدوية الأساسية. ولاحظ فريق إعداد الإرشادات أنه إذا لم تكن هناك توصية بنقل الصُفيحات، فلن يكون لذلك تأثير على الإنصاف.

## القبول والجدوى

قال أعضاء فريق إعداد الإرشادات إنهم يعتقدون أن جميع العلاجات مقبولة على نطاق واسع من قبل الأطباء السريريين. وقال الفريق إنه على الرغم من التكلفة العالية والمتطلبات للمرافق المتخصصة، فإن العلاجات مجدية ويجب النظر فيها نظراً لأن نشر اللقاحات القائمة على ناقلات الفيروسات الغدية يسير بوتيرة سريعة في البلدان المنخفضة الدخل والمتوسطة الدخل. وستكون نظم الإحالة الجيدة وإمكانية الوصول من اعتبارات التنفيذ الأساسية.

## الأساس المنطقي للتوصية

صاغ فريق إعداد الإرشادات توصية قوية لصالح استخدام مضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين والغلوبولين المناعي الوريدي للأفراد الذين يعانون من متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفيحات بعد التطعيم ضد كوفيد-19 للسببين الآتيين:

1. اعتُبر التوازن بين الفوائد والأضرار في صالح استخدامها على الرغم من أن اليقين في البيّنات منخفض للغاية؛
  2. من المحتمل أن يكون كل من مضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين والغلوبولين المناعي الوريدي مقبولاً على نطاق واسع لأصحاب المصلحة، وكانا ذوا جدوى على الرغم من أن التكاليف والتوافر ما يزالان عائقاً أمام الاستخدام في بعض البيّنات.
- وصاغ فريق إعداد الإرشادات توصية قوية ضد استخدام نقل الصُفيحات للأفراد الذين يعانون من متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفيحات بعد التطعيم ضد كوفيد-19 للأسباب الآتية:

1. الارتفاع الشديد في معدل الأضرار (الوفاة والنزف داخل القحف) المبلغ عنها في الدراسات التي تستخدم نقل الصُفيحات. وبرغم اليقين المنخفض للغاية في البيّنات، فإن طبيعة الوضع المهددة للحياة تتطلب توصية قوية لأن الأضرار المحتملة تعتبر كارثية؛
2. كان من المحتمل أن يكون هناك حد أدنى من التباين في مدى إعطاء المرضى قيمة لنقل الصُفيحات، ومعظمهم لا يرغب في تلقي الصُفيحات، بناءً على البيّنات الحالية؛
3. التوصية قوية، مع التنبيه على أنها يُسمح بها عند الحاجة الشديدة لإجراء جراحة، وعندما تكون قلة الصُفيحات شديدة.

لم يقدم فريق إعداد الإرشادات توصية محددة بشأن استخدام الستيرويدات، مشيراً إلى أنها غالباً ما تستخدم مع علاجات أخرى، وأن الاستخدام كان متبايناً ولم يوصَ به لجميع المرضى.

تتوفر التفاصيل الكاملة بشأن الانتقال من البيّنات إلى القرارات، وجداول غريد، واستعراض الأدبيات في الملحق 5: البيانات التكميلية: طرق إعداد الإرشادات.

## الملحق 4:الجداول

**الجدول 1: معدل الإصابة التراكمي لمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات بعد التطعيم بأحد لقاحات كوفيد-19 غير المستنسخة القائمة على ناقلات الفيروسات الغدية (27 أيار/مايو 2021)**

المؤلف/المصدر الأول	نوع النشر	فترة الدراسة	البلد	اللقاح	الجرعة	معدل الإصابة التراكمي (فاصل الثقة 95%) [الحالات لكل 100000 متلقي للقاح]
شولتز Schultz (10)	21/4/9	غير معروف - 2021/03/20	النرويج	ChAdOx-1	الأولى	3.8 (فاصل الثقة 95%، 1.4-9.3)
وكالة الأدوية الإسبانية (41)	21/5/11	2021/04/25-2021/02/01	إسبانيا	ChAdOx-1	الأولى	0.5 [1.3 في المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 30 و39 عاماً]
مراكز مكافحة الأمراض والوقاية منها (39)	21/5/12	غير معروف - 2021/05/07	الولايات المتحدة الأمريكية	BNT162b2, Ad26.COV2S	الأولى	عالمي: 0.32 [1.2 في المريضات اللاتي تتراوح أعمارهن بين 30 و39 عاماً]
شولتز Schulz (18)	21/5/13	غير معروف - 2021/04/14	ألمانيا	ChAdOx-1 و BNT162b2	الأولى	6.5 (فاصل الثقة 95%، 4.4-9.2) إجمالاً؛ 17.9 (فاصل الثقة 95%، 11.8-26.1) للقاح ChAdOx1
وكالة تنظيم الأدوية ومنتجات الرعاية الصحية (48)	21/5/27	2021/05/26-2020/12/09	المملكة المتحدة	ChAdOx-1	الأولى والثانية	1.4 جرعة أولى، 0.13 جرعة ثانية
تشان (43)	نسخة أولية	غير معروف - 2021/04/15	النرويج، الدانمرك، هولندا، إيطاليا، كندا، المملكة المتحدة، ألمانيا، أستراليا، فرنسا، إسبانيا	ChAdOx-1	الأولى	0.73 (فاصل الثقة 95%، 0.43-1.23) العمر > 65 عاماً: 1.60 (فاصل الثقة 95%، 0.71-3.62)، العمر 55-64 عاماً: 0.41 (فاصل الثقة 95%، 0.1-1.65)،

## الجدول 2: المتلازمات السريرية التي توحى بالخثار أو الانصمام الخثاري

موضع الخثار	الأعراض	العلامات
الجيوب الوريدية الدماغية	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ظهور جديد للصداع/صداع غير مبرر:</li> <li>• في بعض الحالات، قد يعاني الشخص علامات خاصة بالصداع، بما في ذلك مقاومة علاج الأعراض والتدهور التدريجي، والظهور المفاجئ، والصداع الشديد الأحادي الجانب</li> <li>• قد يظهر الصداع مع أو بدون أعراض زيادة الضغط داخل القحف، حيث يتفاقم بسبب الاستلقاء، والظهور المفاجئ، والصداع الشديد الأحادي الجانب، والتفاقم مع مناورات فالسالف.</li> <li>• من الشائع حدوث صداع خفيف بعد التطعيم مباشرة. وعادةً ما يبدأ الصداع المرتبط بمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفِيحَات أو يتفاقم بعد 3-4 أيام من التطعيم ويصبح شديداً جداً</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• علامات التهيج السحائي (علامة كيرنيغ، علامة برودزينسكي، علامة تركيز الارتجاج) ؛</li> <li>• وذمة الحليمة البصرية</li> <li>• العلامات العصبية البؤرية (خلل الكلام، الرُّتَّة، الخزل الشقي (الشلل النصفي)، نقص الحس الشقي، العمى الشقي، الحُبسة، شلل العصب القحفي، شلل العين، الرنح)</li> <li>• قد يشير ثالوث كوشينغ إلى زيادة الضغط داخل القحف: بطء القلب، وبطء التنفس (انخفاض معدل التنفس) وارتفاع ضغط الدم الشرياني.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• الاضطرابات البصرية: عدم وضوح الرؤية، ازدواج الرؤية، ألم العينين</li> <li>• النوبات</li> <li>• تغير الحالة النفسية/اعتلال الدماغ</li> <li>• انخفاض مستوى الوعي/الغيوبية</li> <li>• الأعراض العصبية البؤرية: الضعف، التشوهات الحسية، عدم استقرار المشية، اضطرابات الكلام، الرُّتَّة (عسر التلفظ)</li> <li>• التقيؤ مع الغثيان أو بدونه.</li> </ul>	
الأوردة البطنية (بابية)، مساريقية علوية، طحالية، كبدية)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ألم البطن</li> <li>• الانتفاخ والغثيان والقيء</li> <li>• إسهال/زيادة تكرار حركات الأمعاء</li> <li>• إمساك</li> <li>• حمى وفقدان الشهية</li> <li>• ألم الظهر</li> <li>• نزف معدي معوي</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• علامات ارتفاع ضغط الدم البابي</li> <li>• انتفاخ البطن/استسقاء</li> <li>• ضخامة الكبد</li> <li>• اليرقان</li> </ul>

موضع الخثار	الأعراض	العلامات
الوريد العميق	<ul style="list-style-type: none"> <li>• تورم أحادي الجانب أو ثنائي الجانب</li> <li>• ألم وإيلام</li> <li>• تورم الأطراف</li> <li>• احمرار وانتفاخ الأوردة</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• علامة هومان (انزعاج أو ألم في ريلة الساق، أو خلف الركبة، أو انثناء لا إرادي للركبة مع انثناء ظهري للقدم)</li> <li>• محيط الطرف غير المتماثل</li> </ul>
الأوردة أو الشرايين الرئوية	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ضيق التنفس، مع ظهور مفاجئ، سعال</li> <li>• ألم في الصدر مصحوب بخصائص التهاب الجنبة</li> <li>• صعوبة أداء أي تمارين بدنية</li> <li>• نفث الدم</li> <li>• إغماء، خفقان</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• زيادة معدل التنفس</li> <li>• تسرع القلب</li> <li>• انخفاض ضغط الدم الشرياني</li> </ul>
شرايين عضلة القلب	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ألم في الصدر</li> <li>• ألم الذراع اليسرى</li> <li>• ضيق في التنفس، زُرّاق</li> <li>• الموت المفاجئ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• اضطرابات نظم القلب، بما في ذلك توقف الانقباض</li> </ul>
السكتة الدماغية الإقفارية/الشرايين الدماغية	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ظهور أعراض عصبية بؤرية مفاجئة</li> <li>• الضعف، التشنجات الحسية، عدم استقرار المشية، اضطرابات الكلام، الرُّتَّة (عسر التلفظ)</li> <li>• مشية غير طبيعية</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• العلامات العصبية البؤرية (خلل الكلام، الرُّتَّة، الخزل الشقي (الشلل النصفي)، نقص الحس الشقي، العمى الشقي، الخُبسة، شلل العصب القحفي، شلل العين، الرَّنَج)</li> </ul>
قلّة الصُّفِيحَات	<ul style="list-style-type: none"> <li>• سهولة حدوث الكدمات</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• حبرات (بقع أرجوانية أو حمراء أو بنية صغيرة على الجلد)</li> </ul>

### الجدول 3: الفحوصات المخبرية للتشخيص التفريقي لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفِيحَات

الفحوصات المخبرية	متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفِيحَات	فُرْفُريّة قلة الصُفِيحَات المجهولة السبب	فُرْفُريّة قلة الصُفِيحَات الخُثاريّة	التخثر المنتشر داخل الأوعية
عدد الصُفِيحَات	عادة 20-50 × 10 <sup>9</sup> /لتر	قلة صفيحات متباينة	قلة صفيحات متباينة	قلة صفيحات متوسطة إلى شديدة
الهيموغلوبين	طبيعي	منخفض إذا كان هناك نزيف	طبيعي	منخفض
لطفة الدم المحيطي	طبيعي/خلايا خوذية	صفيحات عادية/كبيرة	خلايا خوذية	طبيعي/خلايا خوذية
فقر الدم الانحلالي الناجم عن اعتلال الأوعية الدقيقة/علامات انحلال الدم	لا	لا	نعم	نعم (اعتماداً على سبب التخثر المنتشر داخل الأوعية، وعادة ما يكون غير تشخيصي)
الأجسام المضادة لعامل الصُفِيحَات 4	نعم	لا	لا	لا
زمن البروثرومبين	طبيعي أو طويل قليلاً	طبيعي	طبيعي	طويل
APTT	طبيعي أو طويل قليلاً	طبيعي	طبيعي	طويل
الفيبرينوجين (طريقة كلاوس، إن وجدت)	زاد في البداية، ثم انخفض	طبيعي	طبيعي	منخفض
دي-دايمر	زائد (< 4 مرات الحد الأعلى للمستوى الطبيعي)	طبيعي	طبيعي إلى زائد	زائد
أخرى	إنزيم ADAMST13 أقل من 10%			



#### الجدول 4: الحالات الأخرى التي يجب تضمينها في التشخيص التفريقي للخثار/الخثار المنتشر وقلّة الصُّفِيخَات

العناصر الأساسية	الحالات
استخدام الهيبارين خلال 4-30 يوماً الماضية.	قلة الصُّفِيخَات المناعية الذاتية التي يسببها الهيبارين
انخفاض العامل المكمّل H، وانخفاض العاملين المكمّلين 3 و4 (C3، C4)	متلازمة انحلال الدم اليوريمية غير النمطية
الأجسام المضادة الإيجابية للفوسفوليبيدات، بما في ذلك الأجسام المضادة للكارديوليبين، أو الأجسام المضادة بيتا 2-بروتين سكري 1 أو مضاد تخثر الذئبة	متلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيدات الكارثية
انخفاض الفيبرينوجين، تركيز عالٍ للغاية من الفيبريتين (< 10000 ميكروغرام/لتر) وتركيز عالٍ من الدهون	متلازمة البلعمة الدموية
العلاج المسبق بالكينين، تيكلوبيدين (نادر الاستخدام حالياً)، كلوبيدوجريل، تريميثوبريم-سلفاميثوكسازول، أليندرونات، فانكومايسين، بنتوستاتين، علاج كيميائي (ميتوميسين، سيكلوسبورين، تاكروليموس، جيمسيتابين، كارموستين، سيتيرابين، تاكسوتير)، المخدرات غير المشروعة (الكوكايين، حبوب النشوة)	اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري الذي تسببه الأدوية

## الجدول 5: طرق التشخيص المحددة التي تقدم نتائج قد تكون متسقة أو توحى بوجود خثار/انصمام خثاري

<ul style="list-style-type: none"><li>الموجات فوق الصوتية - دوبلر</li><li>التصوير المقطعي المحوسب - التباين / تصوير الأوعية</li><li>تصوير الأوردة أو تصوير الشرايين بالرنين المغناطيسي</li><li>مخطط صدى القلب</li><li>مسح الإرواء والتهوية V/Q</li><li>تصوير الأوعية التقليدية/تصوير الأوعية بالطرح الرقمي</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>طرق التشخيص المحددة المتوافقة مع الخثار/الانصمام الخثاري المؤكد</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>جراحة</li><li>استئصال الخثرة</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>إجراءات تتفق مع وجود حالة خثار</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>خزعة</li><li>تشريح الجثة</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>الفحص الباثولوجي الذي أكد وجود الخثرة</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>التصوير الشعاعي للصدر</li><li>مخطط صدى القلب</li><li>التصوير المقطعي المحوسب بدون تباين</li><li>دي-دايمر (مرتفع فوق الحد الأعلى الطبيعي مقابل العمر)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>طرق التشخيص المحددة الداعمة لوجود خثار/انصمام خثاري</li></ul>

## الجدول 6: الاختبارات البحثية المثلى والبدلية المستخدمة في فحوصات متلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات ونتائج التشخيص النموذجية

الخثار المشتبه به	الاختبارات المثلى	الاختبارات البديلة	نتائج البحث
خثار الجيوب الوريدية الدماغية	التصوير المقطعي المحوسب للدماغ مع التباين، مع التصوير المقطعي المحوسب للأوردة تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي مع التباين / تصوير الأوردة بالرنين المغناطيسي	التصوير المقطعي المحوسب بدون تباين تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي من خلال T1 و T2 و SWI و GRE و صورة الأوردة ToF لأولئك الذين لا يستطيعون تلقي تباين الغادولينيوم بالرنين المغناطيسي تنظير قاع العين	<ul style="list-style-type: none"> <li>تصوير الوردة بالتصوير المقطعي المحوسب/الرنين المغناطيسي: عيب التعبئة في الجيوب (علامة دلتا فارغة)</li> <li>التصوير المقطعي المحوسب بدون تباين:</li> <li>الوريد أو الجيوب شديدة الكثافة (علامة الحبل)</li> <li>احتشاءات وريدية: نقص الكثافة المتتية في موضع غير شرياني، عادة في توزيع مجاور للسهمي</li> <li>علامات وذمة الدماغ: الضغط، طمس الصهاريج القاعدية، انحناء الأتلام الدماغية، تحول خط المنتصف، تقوس العصب البصري، تسطح الضلعية الخلفية، بروز داخل العين لرأس العصب البصري</li> <li>نزف داخل القحف مع وذمة ميكرة في مواضع مجاورة للسهمي</li> <li>تنظير قاع العين: وذمة الحليمة البصرية</li> </ul>
الخثار الحشوي	تصوير الأوعية بالتصوير المقطعي المحوسب	الموجات فوق الصوتية - دوبلر	<ul style="list-style-type: none"> <li>الموجات فوق الصوتية، دوبلر: مادة مولدة للصدى داخل اللُعمَة، إشارة غائبة على دوبلر اللون متسقة مع الخثار</li> <li>الموجات فوق الصوتية: تضخم الكبد، ونقص توليد الصدى الكبدي</li> <li>التصوير المقطعي المحوسب مع التباين: عيوب التعبئة</li> <li>التصوير المقطعي المحوسب بدون تباين: نقص التوهين غير المعزز مما يشير إلى احتشاء</li> </ul>
خثار الأوردة العميقة	الموجات فوق الصوتية - دوبلر	التصوير بالرنين المغناطيسي	<ul style="list-style-type: none"> <li>الموجات فوق الصوتية، دوبلر: مادة مولدة للصدى داخل اللُعمَة، إشارة غائبة على دوبلر اللون متسقة مع الخثار. زيادة التدفق في الأوردة السطحية</li> <li>الموجات فوق الصوتية: زيادة القطر الوريدي، الجزء الوريدي غير القابل للانضغاط مع مادة داخل اللُعمَة، فقدان التدفق المرجلي في مناورة فالسالفا أو مع ضغط الريلة.</li> </ul>
الخثار الوريدي	صورة الأوعية الرئوية باستخدام التصوير المقطعي المحوسب	مخطط صدى القلب تصوير شعاعي عادي للصدر مُخطَّط كهربية القلب مسح V/Q	<ul style="list-style-type: none"> <li>صورة الأوعية الرئوية باستخدام التصوير المقطعي المحوسب: عيوب التعبئة، الخثار المحاط بحافة التباين</li> <li>مخطط صدى القلب: علامات خلل في البطين الأيمن، خثرة عابرة، تسطح أو خلل الحركة في الحاجز بين البطينين</li> <li>التصوير الشعاعي للصدر: تضخم الشريان الرئوي، إسفين محيطي من عتامة الحيز الهوائي، قلة حجم الدم الناحي، الانصباب الجنبي، تضخم الشريان الرئوي الأيمن، توسع الشريان الرئوي النازل الأيمن مع الانقطاع المفاجئ</li> <li>مُخطَّط كهربية القلب: تسرع القلب، النمط SIQ3T3</li> <li>مسح V/Q: التوزيع المتساوي للنويدات المشعة عبر كلا الرئتين (التهوية الطبيعية) مع عيوب الإرواء</li> </ul>
احتشاء عضلة القلب	مخطط كهربية القلب، مخطط صدى القلب، تصوير الأوعية للشريان التاجي	مخطط كهربية القلب: ارتفاع أو انخفاض مقطع ST، الموجة Q غير طبيعية، تشوهات الموجة T. مخطط صدى القلب: الجزء المقذوف للبطين الأيسر، تشوهات في حركة الجدار	<ul style="list-style-type: none"> <li>مُخطَّط كهربية القلب: ارتفاع أو انخفاض مقطع ST، الموجة Q غير طبيعية، تشوهات الموجة T.</li> <li>مخطط صدى القلب: الجزء المقذوف للبطين الأيسر، تشوهات في حركة الجدار</li> </ul>

التصوير بالرنين المغناطيسي، التصوير المقطعي المحوسب للإرواء، التصوير المقطعي المحوسب للأوعية، الموجات فوق الصوتية، دوبلر	التصوير المقطعي المحوسب للرأس بدون تباين:	السكتة الدماغية الإقفارية
● التصوير المقطعي المحوسب: فقدان تمايز المادة الرمادية والبيضاء، نقص توهين النوى العميقة، نقص الكثافة القشرية، امحاء التلافيف		

## الجدول 7: أمثلة على العلاجات غير المحتوية على الهيبارين المضادة لمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات

(استناداً إلى الإرشادات المتاحة، والبيّنات غير المباشرة من قلعة الصُّفِيخَات المناعية الذاتية التي يسببها الهيبارين وسلسلة الحالات الأولى التي نُشرت حتى الآن (103-150)).

الدواء	الجرعة وطريقة الإعطاء	المراقبة	مدة العلاج
أرغاثروبان، وريدي	0.5-2 ميكروغرام/كغم/دقيقة (تسريب وريدي مستمر)	مراقبة زمن الثرموبلاستين الجزئي المُنشَّط (النطاق العلاجي: 1.5-3) يجب مراقبة الأرغاثروبان بشكل مثالي عن طريق مقايسة مثبط الثرومبين المباشر، إذا كان ذلك متاحاً، مثل، HEMOCLOT <sup>TM</sup> حيث يرتبط زمن الثرموبلاستين الجزئي المُنشَّط بشكل سيئ بتأثير الأرغاثروبان بسبب التركيزات العالية للعامل الثامن	> 14 يوماً
بايفاليرودين، وريدي	بلعه 0.75 مغم/كغم، وتسريب وريدي مستمر 1.75 مغم/كغم/ساعة	مراقبة زمن الثرموبلاستين الجزئي المُنشَّط (النطاق العلاجي: 1.5-3)	لمدة تصل إلى 3 أشهر أو حتى التحول إلى مضادات التخثر الفموية
فوندابارينوكس، تحت الجلد	5 مغم/24 ساعة (>50 كغم) 7.5 مغم/24 ساعة (51-99 كغم) 10 مغم/24 ساعة (تحت الجلد) <100 كغم	جرعة 50% في حالة تعداد الصُّفِيخَات >30000/ميكرولتر تقليل الجرعات مع القصور الكلوي الشديد	لمدة تصل إلى 3 أشهر أو حتى التحول إلى مضادات التخثر الفموية
دانابارويد، تحت الجلد أو وريدي	500 وحدة دولية/كغم/12 ساعة 2x1 (>50 كغم) أو 750 وحدة دولية/كغم/12 ساعة (تحت الجلد) بلعة وريديّة > 60 كغم وحدة دولية 60-75 كغم 2250 وحدة دولية 75-90 كغم 3000 وحدة دولية <90 كغم 3750 وحدة دولية. تسريب: 400 وحدة دولية/ساعة لمدة 4 ساعات -> 300 وحدة دولية/ساعة لمدة 4 ساعات جرعة مداومة 200 وحدة دولية/ساعة، إذا كان معدل الترشيح الكبيبي (>50 مل/دقيقة) 150 وحدة دولية/ساعة ومضاد العامل Xa (0.3-0.5 وحدة دولية/مل، أو تُرْفَة مع جرعات تحت الجلد، تحت الجلد: 750-1250 وحدة دولية/8-12 ساعة جرعة وقائية: 750 وحدة دولية/12 ساعة (تحت الجلد)	قياس نشاط مضاد العامل Xa، إذا كان متاحاً.	لمدة تصل إلى 3 أشهر أو حتى التحول إلى مضادات التخثر الفموية

من اليوم 22 : 20 مغم/24 ساعة مرة واحدة يومياً ضبط الجرعة في حالة القصور الكلوي	يؤخذ في الاعتبار في المرضى ذوي الحالات الأقل شدة، الذين لا يعانون من نزيف نشط وعدد الصُفَيحات < 50000/ميكرو لتر	15 مغم/12 ساعة	ريفاروكسابان، فموي
من اليوم 8 : 5 مغم/12 ساعة ضبط الجرعة في حالة القصور الكلوي	يؤخذ في الاعتبار في المرضى ذوي الحالات الأقل شدة، الذين لا يعانون من نزيف نشط وعدد الصُفَيحات < 50000/ميكرو لتر	10 مغم/12 ساعة	أبيكسابان، فموي
حسب معدل الترشيح الكبيبي ووزن المريض	خثار جيوب الأوردة الدماغية، أو خثار الأوردة العميقة، أو الانصمام الرئوي	110 مغم/12 ساعة أو 150 مغم/12 ساعة	دابيغاتران، فموي

## الملحق 5: الطرق المتبعة في إعداد الإرشادات

### الموجز

أعد هذه الإرشادات مجموعة من الخبراء متعددي التخصصات وأعضاء أمانة منظمة الصحة العالمية الذين يمثلون الإدارات المختلفة. واعتمد النهج العلمي على أسئلة بيكو، وجرى البحث في الأدبيات الحالية ومراجعتها وتلخيصها على نحو منهجي. واستُنتِبت توصيات العلاج باستخدام منهجية غريد.

### المنهجية

في 13 نيسان/أبريل 2021، أوصت اللجنة الفرعية لكوفيد-19 المنبثقة عن اللجنة الاستشارية العالمية المعنية بمأمونية اللقاحات التابعة لمنظمة الصحة العالمية بإنشاء فريق خبراء لتقديم المشورة والإرشادات بشأن التشخيص السريري والتدبير العلاجي لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُّفِيحَات بعد التطعيم بلقاح كوفيد-19 غير المستسخ القائم على ناقلات الفيروسات الغدية. وتشكّل فريق إعداد الإرشادات من 18 خبيراً متخصصاً في الطب الباطني وعلم الأوبئة وأمراض الدم والمناعة وطب الأعصاب وجراحة الأعصاب وعلم الأدوية، مع ضمان التوازن بين الجنسين والعمر والتوازن الجغرافي وتمثيل البلدان المنخفضة الدخل والمتوسطة الدخل. وكان على الخبراء وخبير الموضوع الذين تعاقدت معهم المنظمة التوقيع على اتفاقية بشأن السرية وكذلك الخضوع لتقييم تضارب المصالح. واستُبعد الخبراء الذين وجد لديهم تضارب في المصالح من الفريق. وضمت أمانة المنظمة موظفين من مختلف الإدارات: التمتع واللقاحات والمستحضرات البيولوجية (IVB)، وضمان الجودة والقواعد والمعايير (QNS)، والتنظيم والاختبار المسبق للصلاحيّة (RPQ)، والصحة النفسية وإدمان المواد (MSD)، والأمراض غير السارية (NCDs)، وبرنامج منظمة الصحة العالمية الخاص بالطوارئ الصحية (WHE). وصيغت الأسئلة الرئيسية، وأجري بحث في الأدبيات، واستُعرضت الدراسات المحددة، ووزعت على أعضاء الفريق لإبداء التعليقات والملاحظات، التي جمعها خبير الموضوع في مسودة أولية. وتولى تنسيق عمل الفريق نائب رئيس اللجنة الاستشارية المعنية بمأمونية اللقاحات. وأشرف على قسم إرشادات العلاج أحد المختصين في منهجيات إعداد الإرشادات. وقد أُعدت الإرشادات بين يومي الثلاثاء 27 نيسان/أبريل والجمعة 4 حزيران/يونيو 2021.

### إعداد الإرشادات

بناءً على خبرة الأعضاء، تشكّلت أربعة فرق فرعية (بتنسيق من مسؤول التنسيق بالأمانة) لوضع أربعة أقسام رئيسية من الوثيقة التي دُمجت وسُلمت إلى خبير الموضوع (دافيد غارسيا أزورين - المستشفى السريري في بلد الوليد، بلد الوليد، إسبانيا) لتنسيق الأقسام المختلفة وعرضها على فريق إعداد الإرشادات على هيئة وثيقة واحدة. وكانت الفرق الفرعية هي:

- الفريق الفرعي 1: البوابات وعوامل الخطر والفيزيولوجيا المرضية (كيم مولهولاند (فريق إعداد الإرشادات)، دافيد غارسيا أزورين (خبير الموضوع)، أدا بينتسي-إنتشيل (مسؤولة التنسيق في الأمانة))
- الفريق الفرعي 2: ملامح متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُّفِيحَات بعد التطعيم بلقاح كوفيد-19 (جورجي جينوف (فريق إعداد الإرشادات)، براسانا كومار (فريق إعداد الإرشادات)، فيولا ماكوليك سارينيك (فريق إعداد الإرشادات)، هويون تران (فريق إعداد الإرشادات) نيكولين شيس (مسؤولة التنسيق في الأمانة))
- الفريق الفرعي 3: تعريف الحالة والملاحح السريرية والتشخيص المختبري. (ديل نوردينبرغ (فريق إعداد الإرشادات)، دوريس أوبيرل (فريق إعداد الإرشادات)، ريتا ليسالا (فريق إعداد الإرشادات)، توم سولومن (فريق إعداد الإرشادات)، كاميشوار براساد (فريق إعداد الإرشادات)، أنيك جانين (مسؤولة التنسيق في الأمانة))
- الفريق الفرعي 4: التدبير العلاجي السريري للحالات، بما في ذلك مراجعة العلاج بالمخدرات والعلاجات الأخرى (كاميشوار براساد (فريق إعداد الإرشادات)، دي إس أكرم (فريق إعداد الإرشادات)، إيمو جيه أكبان (فريق إعداد الإرشادات)، كيران تاكور (فريق إعداد الإرشادات)، عائشة كمال (فريق إعداد الإرشادات)، أوشما ميهتا (فريق إعداد الإرشادات)، خوليو ريزينديز (فريق إعداد الإرشادات)، كلوديا باتريشيا فاكا غونزاليز (فريق إعداد الإرشادات)، مادوفا راو بالاكريشان (مسؤول التنسيق في الأمانة).

ويتوفر الانتساب الكامل لجميع الأعضاء في قسم الشكر والتقدير.

وقد نوقش وأعد الجدول الزمني للعمل والإجراءات على النحو الموضح أدناه. ثم تولت الفرق الفرعية المعنية بإعداد الأقسام الفرعية، بالتنسيق مع مسؤولي التنسيق في الأمانة، قبل دمج الأقسام الفرعية معاً. وتولى خبير الموضوع تنسيق الوثيقة المدمجة قبل نشرها على رابط شير بوينت مخصص حتى يراجعها جميع أعضاء فريق إعداد الإرشادات.

المرحلة	الهدف
الأسبوع صفر	تحديد الخبراء والاتصال والموافقات
الأسبوع صفر	تحديد الفرق الفرعية
الأسبوع 1	استعراض الأدبيات لكي يحدد أعضاء فريق الاستعراض السريع لمنظمة الصحة العالمية * الدراسات المنشورة من قاعدة بيانات كوفيد-19 التابعة لمنظمة الصحة العالمية، وPubMed والفهرس الطبي العالمي (GIM) (مصطلحات البحث ومخطط الدراسات التي جرى تحديدها وفحصها وتضمينها متاحة في: استراتيجيات البحث لقواعد البيانات الببليوغرافية: PubMed وقاعدة بيانات كوفيد-19 التابعة لمنظمة الصحة العالمية والفهرس الطبي العالمي). وقد صُنفت الدراسات المختارة على النحو الآتي <b>أ. دراسات على المرضى الذين حصلوا على لقاح كوفيد-19 (40 اقتباساً)</b> • دراسات تصف الخصائص السريرية؛ • دراسات تصف الخدمات الصحية؛ • دراسات تصف الفيزيولوجيا المرضية لمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات؛ • دراسات تصف جوانب أخرى لمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات، مثل التشخيص وتوقع مسار المرض؛ • دراسات تصف السمات الوبائية لمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات. <b>ب. دراسات على مرضى مصابين بكوفيد-19 ولم يحصلوا على التطعيم (107 اقتباسات)</b>
الأسبوع 2	أعدت أسئلة البحث وحدد كل فريق فرعي مجالات التركيز بوضوح
الأسبوع 3	أعدت أول مسودة أولية لكل قسم من الأقسام الفرعية الأربعة
الأسبوع 4	استعراض الأدبيات المحدثة من قبل أعضاء فريق منظمة الصحة العالمية للاستعراض السريع باستخدام استراتيجية بحث جديدة تعتمد على التعليقات والتوصيات من الخبراء السريريين لم تُضمَّن إلا الدراسات التي شملت المرضى الذين تلقوا جرعة أو أكثر من لقاح كوفيد-19 والتي استوفت معايير الأهلية. • دراسات تصف الخصائص السريرية (12 سجلاً) • دراسات تصف العلاج (3 سجلات) • دراسات تصف تشخيص متلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات (4 سجلات) • دراسات تصف السمات الوبائية لمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات (5 سجلات) • دراسات تصف توقع سير المرض للمرضى الذين يعانون من متلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات (سجلان) • دراسات تصف الفيزيولوجيا المرضية لمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات (سجل واحد) • دراسات تصف الخدمات الصحية (سجل واحد)؛
الأسبوع 4	تقدم جميع الفرق الفرعية مسودة أولية مع إبداء الملاحظات بناء على الاجتماع المنعقد في 17 أيار/مايو
الأسبوع 5	تنسيق المسودة الأولية ونشرها على شير بوينت للحصول على ملاحظات من جميع أعضاء فريق إعداد الإرشادات
الأسبوع 6	مناقشة الخبراء

\*شعبة العلوم بمنظمة الصحة العالمية

وأجري استعراض سريع للأدبيات، استناداً إلى الأسئلة الرئيسية، في 6 أيار/مايو 2021، وخضع الاستعراض للتحديث في 22 أيار/مايو 2021 لتحديد المنشورات المتاحة حول متلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات في المرضى الذين يعانون من كوفيد-19 وأولئك الذين حصلوا على لقاح كوفيد-19. وقد تولى إعداد استراتيجيات البحث أعضاء أمانة منظمة الصحة العالمية. (تتوفر مصطلحات البحث في استراتيجيات البحث لقواعد البيانات الببليوغرافية: PubMed وقاعدة بيانات كوفيد-19 التابعة لمنظمة الصحة العالمية والفهرس الطبي العالمي). وجرى البحث في ثلاث قواعد بيانات إلكترونية، وهي قاعدة بيانات كوفيد-19 التابعة لمنظمة الصحة العالمية، وPubMed، وقاعدة



بيانات الفهرس الطبي العالمي (GIM). وقد عكف على فحص هذه النتائج لاختيار الدراسات المحتملة اثنان من المراجعين، وهما من الأعضاء في أمانة منظمة الصحة العالمية.

واسترجعت الاستراتيجية الأولى، التي شملت المجموعات السكانية لكوفيد-19 سواء الحاصلين على اللقاح أو غير الحاصلين عليه، 404 اقتباسات. واستُبعد ما مجموعه 257 عن طريق فحص العناوين والملخصات بعد الفحص الثاني للنص الكامل، 40 دراسة على المجموعات السكانية الحاصلة على لقاح كوفيد-19 و 107 دراسات على السكان غير الحاصلة على لقاح كوفيد-19.

واسترجعت استراتيجية البحث الثانية، التي تضمنت فقط السكان الذين حصلوا على لقاح كوفيد-19، 381 اقتباساً. واستُبعد ما مجموعه 353 اقتباساً بعد فحص العناوين والملخصات. وبعد الفحص الثاني للنص الكامل، جرى تضمين 28 اقتباساً.

وإجمالاً، استُرجع 785 اقتباساً. واستُعرضت المراجع من الدراسات المشمولة أيضاً واستُخدمت خاصية "المقالات المماثلة" في PubMed لتحديد سجلات إضافية، وهو ما أدى إلى استرجاع ما مجموعه 804 اقتباساً فحصها خبير الموضوع، الذي استعرض المعلومات واستخرجها، ولخص البيانات. وجرى تجميع الوثائق التي أعدها الخبراء، وتتبع جميع التعليقات والتغييرات التي أدخلت عليها.

## إرشادات العلاج

### الاستعراض السريع للعلاج

بالنسبة لإرشادات العلاج، صيغ سؤالان من أسئلة بيكو:

(1) هل يجب إعطاء مضادات التخثر التي تحتوي على الهيبارين (التدخل) مقابل مضادات التخثر التي لا تحتوي على الهيبارين أو مضادات التخثر الأخرى (المقارنة) للأفراد الذين شُخصت إصابتهم بمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات بعد التطعيم بلقاح كوفيد-19 (الفئة السكانية)؟

(2) هل يجب إعطاء أدوية أو إجراءات محددة (الغلوبولين المناعي الوريدي، الستيرويدات، مضادات التخثر باستثناء مضادات التخثر المحتوية على الهيبارين، نقل منتجات الدم) (التدخل) مقابل عدم إعطاء أي أدوية أو إعطاء أدوية أو إجراءات أخرى (المقارنة) للأفراد الذين يعانون من متلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات بعد التطعيم بلقاح كوفيد-19 (الفئة السكانية)؟

وكانت الحصائل محل الاهتمام: التعافي والوفاة والنزف داخل القحف.

وجرى تقييم خطر التحيز في إرشادات العلاج لكل دراسة متضمنة باستخدام كتيب منهجية غريد<sup>1</sup>. وحُلِّلت التحيزات الخاصة بالدراسات القائمة على المشاهدة، بما في ذلك عدم تطوير وتطبيق معايير الأهلية المناسبة، ووجود مجموعات الضبط، والقياس الخاطئ لكل من التعرض والحصيلة، وعدم التحكم بشكل كاف في المتابعة المربكة وغير الكاملة. وحُلِّلت البيانات المستخلصة من الدراسات المشمولة تحليلاً وصفيًا، وجرى تقييم يقين البيانات، وهو ما تضمن تقييم قيود تصميم الدراسة أو تنفيذها، وعدم تناسق النتائج، وعدم مباشرة البيانات، وعدم الدقة وتحيز النشر، وذلك باستخدام أداة GRADEPro<sup>2</sup>.

وثمة ثلاث حصائل اعتُبرت حاسمة؛ وفقاً لمنهجية غريد (أي، الأهم للمريض الذي سيتأثر بالتوصيات):

- (1) التعافي، الذي يُعرَّف بأنه الإشارة الصريحة إلى خروج المريض في حالة تعافي؛
- (2) الوفاة، بما في ذلك الوفيات الناجمة عن جميع الأسباب وليس فقط الوفيات المرتبطة بالعلاج؛
- (3) النزف داخل القحف.

ولم يُصنَّف المرضى ذوو الحصائل غير المؤكدة ضمن حصيلة التعافي أو الوفاة. وحُلِّلت الدراسات والمرضى المشاركين في الدراسات التي لها معلومات صحيحة لكل من الحصائل المختلفة. واحتُسبت معدلات الحصائل لجميع المرضى في الدراسات الفردية بغض النظر عن العلاج الذي حصلوا عليه و فقط للمرضى الذين تلقوا العلاج موضع الاهتمام. واحتُسبت معدلات الحصائل لجميع المرضى بقسمة العدد الإجمالي للمرضى ذوي الحصيلة على العدد الإجمالي للمرضى المشمولين في كل دراسة. واحتُسبت معدلات الحصائل لكل علاج محدد بقسمة إجمالي

<sup>1</sup> كتيب منهجية غريد، متاح على الرابط: <https://gdt.gradeopro.org/app/handbook/handbook.html#h.ged5uqebmir9>، تم الاطلاع في 30 أيار/مايو 2021.

<sup>2</sup> أداة GRADEPro GDT، متاحة على الموقع الإلكتروني <https://gradeopro.org/>، تم الاطلاع في 28 حزيران/يونيو 2021.

المرضى الذين تلقوا العلاج مع الحصيلة محل الاهتمام على العدد الإجمالي للمرضى في الدراسات التي قدمت بيانات صحيحة عن العلاج. ولم يخضع للتحليل سوى البيانات المتوفرة في المنشورات، ولم تجر أي محاولة للعثور على المعلومات المفقودة. ويُعرض ملخص النتائج في جداول مرتسمات البيّنات لمنهجية غريد (جداول البيّنات)

## صياغة التوصيات

عُقد اجتماعان افتراضيان عبر تطبيق زووم يومي 7 و8 حزيران/يونيو 2021. وترأس الاجتماعين عضو من فريق إعداد الإرشادات وافق عليه الفريق قبل الاجتماع الأول. وتولى أحد المختصين ذوو الخبرة في منهجيات إعداد الإرشادات تيسير عملية الانتقال من البيّنات إلى القرارات على النحو المبين في دليل منظمة الصحة العالمية لوضع المبادئ التوجيهية.<sup>3</sup> وعلى الرغم من أن الهدف الأصلي كان تأسيس جميع القرارات على توافق الآراء، فقد اتفق أعضاء فريق إعداد الإرشادات في بداية الاجتماع على أنه إذا تطلبت أي قرارات تصويتاً، فسوف يكون التصويت بأغلبية 60%.

واستعرض فريق إعداد الإرشادات البيّنات الواردة في الاستعراضات المنهجية وفي جداول GRADE EtD، وناقش الموضوعات قيد النظر، وتولى إحصائي منهجيات إعداد الإرشادات تيسير ذلك. وتقل جداول GRADE EtD أحكام فريق إعداد الإرشادات حول عدة عوامل بالإضافة إلى أحكامه بشأن الفوائد والأضرار ودرجة اليقين فيها. وتشمل هذه العوامل:

- قيم وتفضيلات المستخدمين النهائيين؛
- استخدام الموارد، بما في ذلك التكاليف وفعالية التكلفة؛
- التأثير المحتمل على حقوق الإنسان والإنصاف؛
- القبول والجدوى.

وأثناء الاجتماعين الافتراضيين، كان هناك حرص على ضمان أن جميع أعضاء فريق إعداد الإرشادات قدموا ردودهم من خلال التصويتات غير الرسمية المنتظمة واستخدام خاصية الدردشة للحصول على فكرة أولية عن آراء أعضاء الفريق حول اتجاه كل توصية (على سبيل المثال، لصالح التدخل أو ضده)، وعلى قوة كل توصية (قوية أو مشروطة). وطلب إحصائي المنهجيات من المشاركين رفع أيديهم لإظهار تأييدهم كل خيار منفصل. وعلى الرغم من عدم وجود نظام تصويت رسمي، فإن هذا النهج مكن إحصائي المنهجيات والرئيس من تقييم توزيع الآراء والحث على مزيد من المناقشة بهدف التوصل إلى توافق في الآراء.

وجرى تحديد قوة التوصية من خلال النظر في كل من يقين البيّنات وتوافر التدخلات وجدواها. وتشير التوصية لصالح التدخل إلى وجوب تنفيذه وتشير التوصية ضد التدخل إلى أنه لا ينبغي تنفيذه. وتعكس قوة التوصية، التي كانت إما "قوية" أو "مشروطة"، درجة الثقة لدى فريق إعداد الإرشادات في أن التأثيرات المرغوبة للتوصية تفوق التأثيرات غير المرغوب فيها بالنسبة للتوصية الإيجابية، أو العكس (أن التأثيرات غير المرغوب فيها تفوق التأثيرات المرغوبة) بالنسبة للتوصية السلبية.

وجرى تأكيد الصياغة النهائية لكل توصية، بما في ذلك الإشارة إلى اتجاهها وقوتها، بتوافق الآراء بين جميع أعضاء الفريق وطلب من كل عضو في الفريق التعبير عن قراره شفهاً. وجرى تلخيص الأحكام الصادرة عن الفريق فيما يتعلق بكل توصية في قسم: إطار جداول الانتقال من البيّنات إلى القرارات.

ومع استمرار ظهور بيانات جديدة، قد تتغير هذه الملاحظات والتوصيات. ولذلك، فهذه الإرشادات لها عمر افتراضي يتراوح بين 3 و6 أشهر، ويجب أن يكون الأطباء السريريون على دراية بذلك.

## الاستعراض الخارجي

وُجّهت الدعوة لسبعة مراجعين خارجيين (من الأرجنتين والصين وغانا والعراق والمغرب وميانمار وروسيا) لمراجعة النسخة ما قبل النهائية من الإرشادات لضمان سهولة القراءة والملاءمة الجغرافية. ووقع جميع الخبراء اتفاق بشأن السرية، وأجري تقييم لأي تضارب في المصالح.

<sup>3</sup> منظمة الصحة العالمية. دليل منظمة الصحة العالمية لوضع المبادئ التوجيهية - الطبعة الثانية، [بالإنكليزية] متاح على الرابط:

9789241548960/https://www.who.int/publications/i/item. تم الاطلاع في 28 حزيران/يونيو 2021.

## القيود

ترتبط القيود الرئيسية للإرشادات الحالية بنوعية وكمية البيّنات المتاحة، والتي غالباً ما تستند إلى حالات فردية أو سلاسل من الحالات. وتأثرت درجة اليقين بوجود تحيزات يجب التعامل معها أفضل في الدراسات المستقبلية. وبالإضافة إلى ذلك، لم يكن عدد المرضى الممثلين في تحليل طرق العلاج المختلفة متوازناً، وكان منخفضاً بشكل ملحوظ في بعض الحالات. وكانت البيّنات المتعلقة ببعض خيارات العلاج الخاصة بالبلدان المنخفضة الدخل والمتوسطة الدخل محدودة أيضاً، وينبغي تقييمها بصورة سليمة، من الناحية المثالية بدراسات جيدة التصميم قائمة على المشاهدة أو بتجارب معشاة مضبوطة.

ولم يتم فريق إعداد الإرشادات بتضمين ممثلي المرضى، وهو الأمر الذي يجب معالجته في التحديثات المستقبلية.

## الملحق 6: معلومات تكميلية عن طرق استعراض الأدبيات ونتائجه

### متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُّفِيخَات في سياق ما بعد التطعيم ضد كوفيد-19

أعضاء فريق الاستعراض السريع: مونيك باليستيروس، وخبسوس لوبيز ألكالد، وكافيتا كوئاري.

آخر تاريخ للبحث: 22 أيار/مايو 2021

تاريخ التقرير: 23 أيار/مايو 2021

#### 1. الهدف:

تحديث البَيِّنَات المتاحة بشأن متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُّفِيخَات في سياق ما بعد التطعيم ضد كوفيد-19.

#### 2. أسئلة بيكو:

المكون الوحيد من مكونات هيكل أسئلة بيكو الذي جرى تضمينه هو الفئة السكانية نظراً لأن الأسئلة السريرية تتطلب استراتيجية بحث شاملة في الأدبيات.

**الفئة السكانية (في سياق ما بعد التطعيم بلقاح كوفيد-19):** السكان البالغون الذين تلقوا لقاح كوفيد-19 مع ظهور علامات سريرية وأعراض خثار وحالة جديدة من قلة الصُّفِيخَات المرتبط به في غضون 4 إلى 28 يوماً من التطعيم. وقد حرصنا، في هذا الإصدار المحدث، على تضمين المصطلحات التالية دون الارتباط بنوبة جديدة من قلة الصُّفِيخَات: خثار الجيوب الوريدية الدماغية، وخثار الأوردة الحشوية (داخل البطن)، وخثار الأوردة العميقة، والتخثر المنتشر داخل الأوعية، والانصمام الرئوي، والسكتة الدماغية، واحتشاء عضلة القلب.

#### 3. الطرق المتبعة

##### 3.1 طرق البحث المتبعة في تحديد الدراسات

تولى أحد أمناء المكتبة بمنظمة الصحة العالمية إعداد استراتيجية البحث المحدثّة هذه، أخذاً بعين الاعتبار التعليقات والتوصيات الواردة من الخبراء السريريين. ويمكن الحصول على مزيد من التفاصيل في قسم: استراتيجيات البحث لقواعد البيانات الببليوغرافية: PubMed وقاعدة بيانات كوفيد-19 التابعة لمنظمة الصحة العالمية والفهرس الطبي العالمي).

##### 3.2 قواعد البيانات الإلكترونية:

- قاعدة بيانات كوفيد-19 التابعة لمنظمة الصحة العالمية
- PubMed
- الفهرس الطبي العالمي

##### 3.3 طرق فحص نتائج البحث

أجرى الفحص اثنان من المراجعين (JLA، MB) اللذين صنفا النتائج وفقاً لنوع البيانات الموجودة في المنشور (الجدول S1).

الجدول S1. تصنيف الدراسات حسب نوع البيانات

نوع البيانات	التعريف
السمات الوبائية	دراسة تصف عبء المرض أو تصف توزيع المرض
الآلية	الدراسة تصف الأسباب الكامنة الممكنة لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُّفِيخَات والفيزيولوجيا المرضية الخاصة بها
الخصائص السريرية	الدراسة تصف الخصائص السريرية للمرضى الداخليين أو المرضى الخارجيين

التشخيص	الدراسة تصف العلامات والأعراض السريرية أو الفحوصات المختبرية أو فحوصات التصوير أو أي اختبار آخر لتحديد تشخيص متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفيحات
مسار المرض	الدراسة توفر بيانات عن المسار المتوقع لإحدى الحصائل ذات الاهتمام
العلاج	الدراسة تصف تقييم العلاج أو تدخل التدبير العلاجي لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفيحات (مثل، العلاج، زيادة الراحة، تخفيف الأعراض أو الآثار الجانبية).
الخدمات الصحية	الدراسة تصف تقييم تقديم خدمات الرعاية الصحية أو عملياتها أو إدارتها أو تنظيمها أو تمويلها.

## أسئلة بيكو المختارة المستخدمة في الاستعراض السريع للبيّنات

أسئلة بيكو المختارة المستخدمة في الاستعراض السريعة للبيّنات بشأن مؤشرات متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفيحات وعلاجها في سياق ما بعد التطعيم بلقاح كوفيد-19: استعراض سريع للبيّنات. إعداد استراتيجية البحث

05 أيار/مايو 2021

- ما المسببات العامة والسمات الويائية لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفيحات عند البالغين بعد التطعيم ضد كوفيد-19؟
- ما الأعراض السريرية لمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفيحات في المرضى بعد التطعيم ضد كوفيد-19؟
- هل يظهر في الأدبيات تعريف حالة متفق عليه دولياً للمرضى المصابين بمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفيحات بعد التطعيم؟ ما التعريفات المتوفرة حالياً، بما في ذلك السمات السريرية والتشخيص المختبري؟
- ما الخوارزمية الأكثر ملاءمة للفرز والتدبير العلاجي للمرضى المصابين بمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفيحات المرتبط بلقاح كوفيد-19 والخثار/قلّة الصُفيحات بعد التطعيم بلقاح كوفيد-19 القائم على ناقلات الفيروسات الغدية؟
- المكون الرئيسي من مكونات أسئلة بيكو الذي جرى تضمينه هو الفئة السكانية نظراً لأن الأسئلة السريرية تتطلب استراتيجية بحث شاملة في الأدبيات.
- تضمنت استراتيجية البحث الثانية المصطلحات التالية: خثار الجيوب الوريدية الدماغية، وخثار الأوردة الحشوية (داخل البطن)، وخثار الأوردة العميقة، والتخثر المنتشر داخل الأوعية، والانصمام الرئوي، والسكتة الدماغية، واحتشاء عضلة القلب.

## استراتيجيات البحث لقواعد البيانات الببليوغرافية: PubMed وقاعدة بيانات كوفيد-19 التابعة لمنظمة الصحة العالمية والفهرس الطبي العالمي

<p>المرضى المصابون بمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفِيخَات المرتبطة بالقاح. الفيزيولوجيا المرضية مماثلة لتلك الخاصة بقلّة الصّفِيخَات التي يسببها الهيبارين</p>	<p>الفئة السكانية</p>
<p>مضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين، الجرعة العالية من الغلوبولين المناعي الوريدي، والبريدنيزولون، والعلاج الوقائي للخثار، والمسترويدات، والفولات، ونقل الصّفِيخَات، واستئصال الطحال عدد الصّفِيخَات &gt;50000/ميكرو لتر</p>	<p>التدخل</p>
<p>((("Heparin induced thrombocytopenia"[tiab] OR ((prothrombotic OR thrombosis[tiab] OR thrombotic[tiab] OR thromboembolism[tiab]) AND ("thrombocytopenia"[tiab] OR thrombocytopenic[tiab])))) AND systematic[sb] ) (157)</p> <p>((prothrombotic OR thrombosis[tiab] OR thrombotic[tiab] OR thromboembolism[tiab]) AND ("thrombocytopenia"[tiab] OR thrombocytopenic[tiab])) AND (2020:2021[pdat]) AND (Coronavirus*[TIAB] OR corona?virus[Tiab] OR "Coronavirus"[Mesh] OR coronavirinae[tiab] OR coronaviridae[tiab] OR betacoronavirus[tiab] OR "corona pandemic"[tiab] OR COVID OR Covid19[TW] OR NCov[Tiab] OR 2019ncov[TW] OR (SARS AND COV) OR SARS2 OR "CoV 2"[tiab] OR CoV2[tiab] OR "Coronavirus Infections"[Mesh] OR NCOV19[tiab] OR "solidarity trial"[tiab]) (142)</p>	<p>استراتيجية البحث الكاملة في PubMed</p>
<p>OR "Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome"[tiab] OR "vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia"[tiab] OR "Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia"[tiab] OR " inflammatory and thrombotic response to vaccination"[tiab] OR "Rare thromboembolic syndrome"[tiab] OR VIPIT[tiab] OR</p> <p>((("Cerebral venous sinus thrombosis"[tiab] OR " Cerebral venous thrombosis"[tiab] OR " Sinus Thrombosis, Intracranial"[tiab] OR "cerebral sinovenous thrombosis"[tiab] OR "cerebral vein thrombosis"[tiab] OR "cerebral venous and sinus thrombosis"[tiab] OR "cerebral vein and dural sinus thrombosis"[tiab] OR " cavernous sinus thrombosis"[tiab] OR CVST[tiab] OR "Anti PF4 antibodies") AND ("thrombocytopenia"[tiab] OR thrombocytopenic[tiab]))</p>	
<p>"Heparin induced thrombocytopenia" OR ((prothrombotic OR thrombosis OR thrombotic OR thromboembolism) AND ("thrombocytopenia" OR thrombocytopenic)) OR "Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome" OR "vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia" OR "Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia" OR " inflammatory and thrombotic response to vaccination" OR "Rare thromboembolic syndrome" OR VIPIT OR</p> <p>((("Cerebral venous sinus thrombosis" OR " Cerebral venous thrombosis" OR " Sinus Thrombosis, Intracranial" OR "cerebral sinovenous thrombosis" OR "cerebral vein thrombosis" OR "cerebral venous and sinus thrombosis" OR "cerebral vein and dural sinus thrombosis" OR " cavernous sinus thrombosis" OR CVST OR "Anti PF4 antibodies") AND ("thrombocytopenia" OR thrombocytopenic))</p>	<p>قاعدة بيانات كوفيد-19 كاملة السلسلة التابعة لمنظمة الصحة العالمية</p>

<p><a href="https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/?output=site&amp;lang=en&amp;from=0&amp;sort=&amp;format=summary&amp;count=20&amp;fb=&amp;page=1&amp;skfp=&amp;index=tw&amp;q=%22Heparin+induced+thrombocytopenia%22+OR+%28%28prothrombotic+OR+thrombosis+OR+thrombotic+OR+thromboembolism%29++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29+++OR+%22Vaccine+Induced+Thrombocytopenia+Syndrome%22+OR+%22vaccine-induced+prothrombotic+immune+thrombocytopenia%22+OR+%22Vaccine-Induced+Immune+Thrombotic+Thrombocytopenia%22+OR+%22+inflammatory+and+thrombotic+response+to+vaccination%22+OR+%22Rare+thromboembolic+syndrome%22+OR+VIPIT+OR++%28%28%22Cerebral+venous+sinus+thrombosis%22+OR+%22+Cerebral+venous+thrombosis%22+OR+%22+Sinus+Thrombosis%2C+Intracranial%22+OR+%22cerebral+sinovenous+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+thrombosis%22+OR+%22cerebral+venous+and+sinus+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+and+dural+sinus+thrombosis%22+OR+%22+cavernous+sinus+thrombosis%22+OR+CVST%29++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29&amp;search_form_submit=">https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/?output=site&amp;lang=en&amp;from=0&amp;sort=&amp;format=summary&amp;count=20&amp;fb=&amp;page=1&amp;skfp=&amp;index=tw&amp;q=%22Heparin+induced+thrombocytopenia%22+OR+%28%28prothrombotic+OR+thrombosis+OR+thrombotic+OR+thromboembolism%29++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29+++OR+%22Vaccine+Induced+Thrombocytopenia+Syndrome%22+OR+%22vaccine-induced+prothrombotic+immune+thrombocytopenia%22+OR+%22Vaccine-Induced+Immune+Thrombotic+Thrombocytopenia%22+OR+%22+inflammatory+and+thrombotic+response+to+vaccination%22+OR+%22Rare+thromboembolic+syndrome%22+OR+VIPIT+OR++%28%28%22Cerebral+venous+sinus+thrombosis%22+OR+%22+Cerebral+venous+thrombosis%22+OR+%22+Sinus+Thrombosis%2C+Intracranial%22+OR+%22cerebral+sinovenous+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+thrombosis%22+OR+%22cerebral+venous+and+sinus+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+and+dural+sinus+thrombosis%22+OR+%22+cavernous+sinus+thrombosis%22+OR+CVST%29++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29&amp;search_form_submit=</a></p>	<p>رابط قاعدة بيانات منظمة الصحة العالمية</p>
<p>tw:("Heparin induced thrombocytopenia" OR ((prothrombotic OR thrombosis OR thrombotic) AND ("thrombocytopenia" OR thrombocytopenic)) OR "Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome" OR "vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia" OR "Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia" OR "inflammatory and thrombotic response to vaccination" OR "Rare thromboembolic syndrome" OR vipit OR (("Cerebral venous sinus thrombosis" OR "Cerebral venous thrombosis" OR "Sinus Thrombosis, Intracranial" OR "cerebral sinovenous thrombosis" OR "cerebral vein thrombosis" OR "cerebral venous and sinus thrombosis" OR "cerebral vein and dural sinus thrombosis" OR "cavernous sinus thrombosis" OR cvst) AND ("thrombocytopenia" OR thrombocytopenic))) AND ( type_of_study:("guideline" OR "policy_brief" OR "systematic_reviews"))</p>	<p>الفهرس الطبي العالمي</p>
<p><a href="https://pesquisa.bvsalud.org/gim/?output=site&amp;lang=en&amp;from=0&amp;sort=&amp;format=summary&amp;count=20&amp;fb=&amp;page=1&amp;filter%5Btype_of_study%5D%5B%5D=guideline&amp;filter%5Btype_of_study%5D%5B%5D=policy_brief&amp;filter%5Btype_of_study%5D%5B%5D=systematic_reviews&amp;index=tw&amp;q=tw%3A%28%22Heparin+induced+thrombocytopenia%22+OR+%28%28prothrombotic+OR+thrombosis+OR+thrombotic%29++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29+++OR+%22Vaccine+Induced+Thrombocytopenia+Syndrome%22+OR+%22vaccine-induced+prothrombotic+immune+thrombocytopenia%22+OR+%22Vaccine-Induced+Immune+Thrombotic+Thrombocytopenia%22+OR+%22+inflammatory+and+thrombotic+response+to+vaccination%22+OR+%22Rare+thromboembolic+syndrome%22+OR+vipit+OR++%28%28%22Cerebral+venous+sinus+thrombosis%22+OR+%22+Cerebral+venous+thrombosis%22+OR+%22+Sinus+Thrombosis%2C+Intracranial%22+OR+%22cerebral+sinovenous+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+thrombosis%22+OR+%22cerebral+venous+and+sinus+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+and+dural+sinus+thrombosis%22+OR+%22+cavernous+sinus+thrombosis%22+OR+cvst%29++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29%29+AND+%28+type_of_study%3A%28%22guideline%22+OR+%22policy_brief%22+OR+%22systematic_reviews%22%29%29&amp;search_form_submit=">https://pesquisa.bvsalud.org/gim/?output=site&amp;lang=en&amp;from=0&amp;sort=&amp;format=summary&amp;count=20&amp;fb=&amp;page=1&amp;filter%5Btype_of_study%5D%5B%5D=guideline&amp;filter%5Btype_of_study%5D%5B%5D=policy_brief&amp;filter%5Btype_of_study%5D%5B%5D=systematic_reviews&amp;index=tw&amp;q=tw%3A%28%22Heparin+induced+thrombocytopenia%22+OR+%28%28prothrombotic+OR+thrombosis+OR+thrombotic%29++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29+++OR+%22Vaccine+Induced+Thrombocytopenia+Syndrome%22+OR+%22vaccine-induced+prothrombotic+immune+thrombocytopenia%22+OR+%22Vaccine-Induced+Immune+Thrombotic+Thrombocytopenia%22+OR+%22+inflammatory+and+thrombotic+response+to+vaccination%22+OR+%22Rare+thromboembolic+syndrome%22+OR+vipit+OR++%28%28%22Cerebral+venous+sinus+thrombosis%22+OR+%22+Cerebral+venous+thrombosis%22+OR+%22+Sinus+Thrombosis%2C+Intracranial%22+OR+%22cerebral+sinovenous+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+thrombosis%22+OR+%22cerebral+venous+and+sinus+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+and+dural+sinus+thrombosis%22+OR+%22+cavernous+sinus+thrombosis%22+OR+cvst%29++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29%29+AND+%28+type_of_study%3A%28%22guideline%22+OR+%22policy_brief%22+OR+%22systematic_reviews%22%29%29&amp;search_form_submit=</a></p>	<p>رابط الفهرس الطبي العالمي</p>

النتائج 22.05.2021	سلسلة البحث	المفهوم
353	<p>((prothrombotic OR thrombosis OR thrombotic OR thromboembolism OR embolism OR thrombus OR D-dimer OR "Splanchnic vein" OR SVT OR CVST OR DVT OR "Disseminated Intravascular coagulation" OR "consumptive coagulopathy" OR "disseminated intravascular coagulopathy" OR "defibrination syndrome" OR "defibrinogenation syndrome" OR "acquired afibrinogenemia" OR Stroke OR "cerebrovascular accident" OR "CVA" OR "cerebral infarct" OR "ischemic infarctions" OR "CNS infarction" OR "Myocardial Infarction" OR "coronary infarction") AND ("thrombocytopenia" OR thrombocytopenic OR "Anti PF4 antibodies" OR "platelet factor 4" OR "low platelet"))</p> <p>OR "Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome" OR "vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia" OR "Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia" OR "inflammatory and thrombotic response to vaccination" OR "Rare thromboembolic syndrome" OR VIPIT OR "Heparin induced thrombocytopenia"</p>	# 1 - متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُّفِيخَات في كوفيد-19
256	<p>("Cerebral venous sinus thrombosis" OR " Cerebral venous thrombosis" OR "Sinus Thrombosis, Intracranial" OR "cerebral sinovenous thrombosis" OR "cerebral vein thrombosis" OR "cerebral venous and sinus thrombosis" OR "cerebral vein and dural sinus thrombosis" OR " cavernous sinus thrombosis" OR "deep venous thrombosis" OR "deep vein thrombosis" OR "diffuse intravascular thrombosis" OR "arterial thrombosis" OR CVST OR DVT OR "Disseminated Intravascular coagulation" OR "consumptive coagulopathy" OR "disseminated intravascular coagulopathy" OR "defibrination syndrome" OR "defibrinogenation syndrome" OR "acquired afibrinogenemia" OR "splanchnic vein" OR SVT OR "intra-abdominal thrombosis" OR "intra-abdominal venous thrombosis" OR "intra-abdominal vein thrombosis" OR "abdominal thrombosis" OR "venous thromboembolism" OR "pulmonary embolism" OR "pulmonary thromboembolism" OR Stroke OR "cerebrovascular accident" OR "CVA" OR "cerebral infarct" OR "ischemic infarctions" OR "CNS infarction" OR "myocardial infarction" OR "coronary infarction" ) AND</p> <p>(Innoculation* OR Immuniz* OR Vaccin* OR BNT162b2 OR "comirnaty" OR "mRNA-1273" OR CoviShield OR AZD1222 OR "Sputnik V" OR CoronaVac OR "BBIBP-CorV" OR "Ad26.CoV2.S" OR "JNJ-78436735" OR Ad26COVS1 OR VAC31518 OR EpiVacCorona OR Convidicea OR Ad5-nCoV OR Covaxin OR CoviVac OR ZF2001 OR "NVX-CoV2373" OR "ZyCoV-D" OR CIGB 66 OR "CVnCoV" OR "INO-4800" OR "VIR-7831" OR "UB-612" OR BNT162 OR "Soberana 1" OR "Soberana 2" OR Pzifer OR Moderna OR "Pzifer/bioNtech" OR AstraZeneca OR Gamaleya OR Sinovac OR Sinopharm OR "johnson &amp; Johnson" OR Janssen OR "CanSino Biologics" OR "Bharat Biotech" OR "wuhan institute" OR Chumakov OR "Longcom Biopharmaceutical" OR "Finlay Institute of Vaccines" OR Novavax OR "Zyodus Cadila" OR "Center for Genetic Engineering and Biotechnology" OR CureVac OR "University of Melbourne" OR "Murdoch Children's Research Institute" OR "Radboud University Medical Center" OR "Faustman Lab" OR "Inovio Pharmaceuticals" OR Dynavax OR ImmunityBio OR NantKwest OR COVAXX OR "adenovirus vector")</p>	# 2 - الخثار بعد التّطعيم ضد كوفيد-19



PubMed

/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

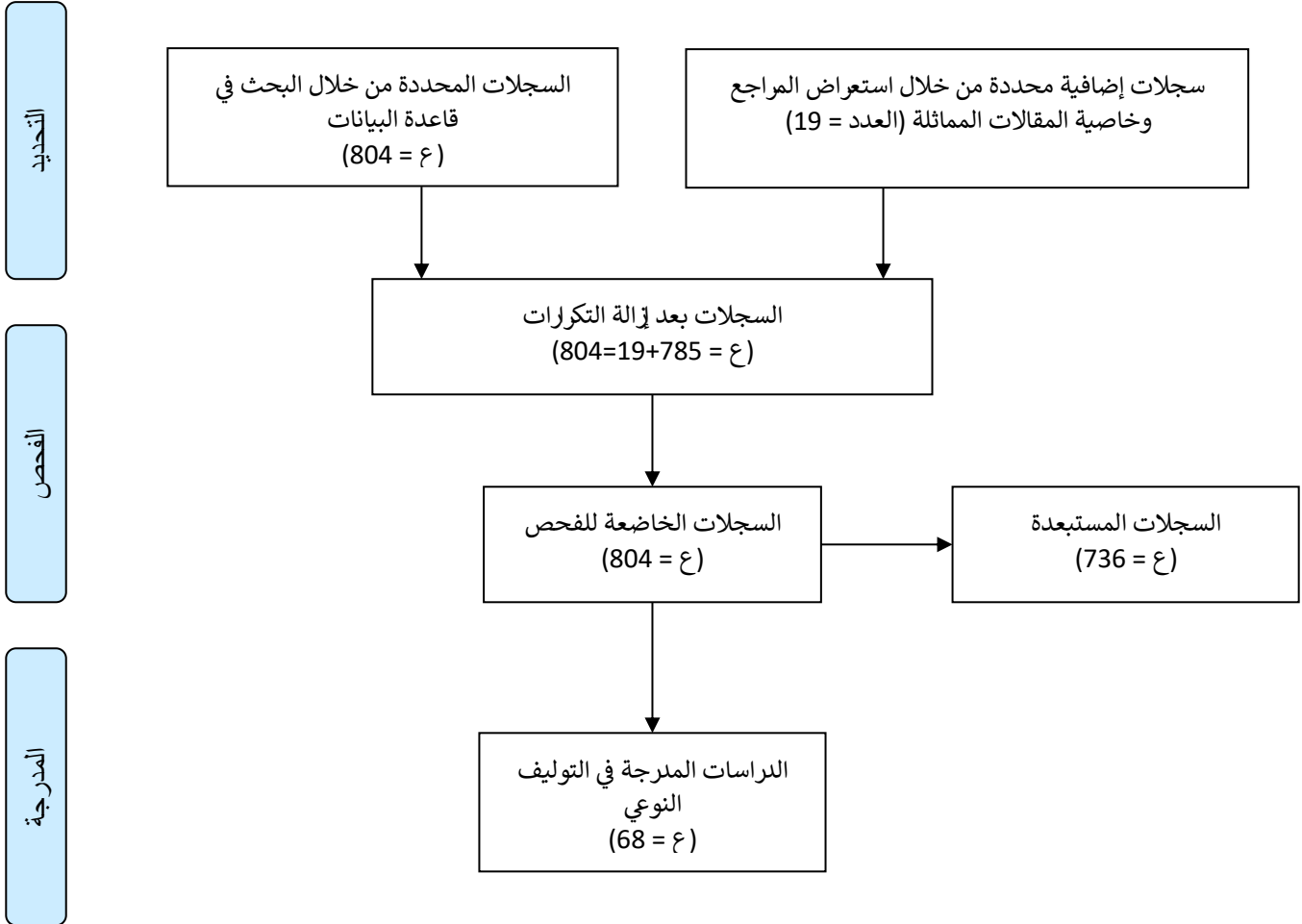
النتائج	سلسلة البحث	المفهوم
181	"Heparin induced thrombocytopenia"[tiab] OR "Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome"[tiab] OR "vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia"[tiab] OR "Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia"[tiab] OR " inflammatory and thrombotic response to vaccination"[tiab] OR "Rare thromboembolic syndrome"[tiab] OR VIPIT[tiab] OR ((prothrombotic[tiab] OR thrombosis[tiab] OR thrombotic[tiab] OR thromboembolism[tiab] OR embolism[tiab] OR thrombus[tiab] OR D-dimer[tiab] OR "Splanchnic vein"[tiab] OR SVT[tiab] OR CVST[tiab] OR DVT[tiab] OR "Disseminated Intravascular coagulation"[tiab] OR "consumptive coagulopathy"[tiab] OR "disseminated intravascular coagulopathy"[tiab] OR "defibrination syndrome"[tiab] OR "defibrinogenation syndrome"[tiab] OR "acquired afibrinogenemia"[tiab] OR Stroke[tiab] OR "cerebrovascular accident"[tiab] OR "CVA"[tiab] OR "cerebral infarct"[tiab] OR "ischemic infarctions"[tiab] OR "CNS infarction"[tiab] OR "Myocardial Infarction"[tiab] OR "coronary infarction"[tiab]) AND ("thrombocytopenia"[tiab] OR thrombocytopenic[tiab] OR "Anti PF4 antibodies"[tiab] OR "platelet factor 4"[tiab] OR "low platelet"[tiab])) AND systematic[sb]	# 3 - الاستعراض المنهجي بشأن المتلازمات الشبيهة بمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصفيحات

الفهرس الطبي العالمي

/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

النتائج	سلسلة البحث	المفهوم
14	"Heparin induced thrombocytopenia" OR "Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome" OR "vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia" OR "Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia" OR " inflammatory and thrombotic response to vaccination" OR "Rare thromboembolic syndrome" OR VIPIT OR ((prothrombotic OR thrombosis OR thrombotic OR thromboembolism OR embolism OR thrombus OR D-dimer OR "Splanchnic vein" OR SVT OR CVST OR DVT OR "Disseminated Intravascular coagulation" OR "consumptive coagulopathy" OR "disseminated intravascular coagulopathy" OR "defibrination syndrome" OR "defibrinogenation syndrome" OR "acquired afibrinogenemia" OR Stroke OR "cerebrovascular accident" OR "CVA" OR "cerebral infarct" OR "ischemic infarctions" OR "CNS infarction" OR "Myocardial Infarction" OR "coronary infarction") AND ("thrombocytopenia" OR thrombocytopenic OR "Anti PF4 antibodies" OR "platelet factor 4" OR "low platelet")) AND ( type_of_study:( "guideline" OR "policy_brief" OR "systematic_reviews"))	# 4 - الاستعراض المنهجي بشأن المتلازمات الشبيهة بمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصفيحات

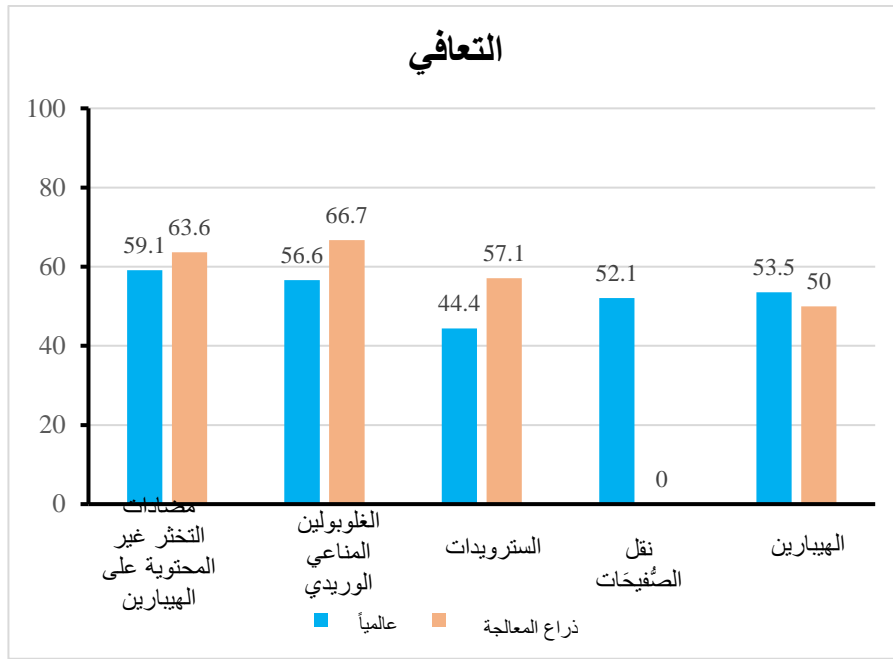
## مخطط للدراسات المحددة والخاضعة للفحص والمدرجة



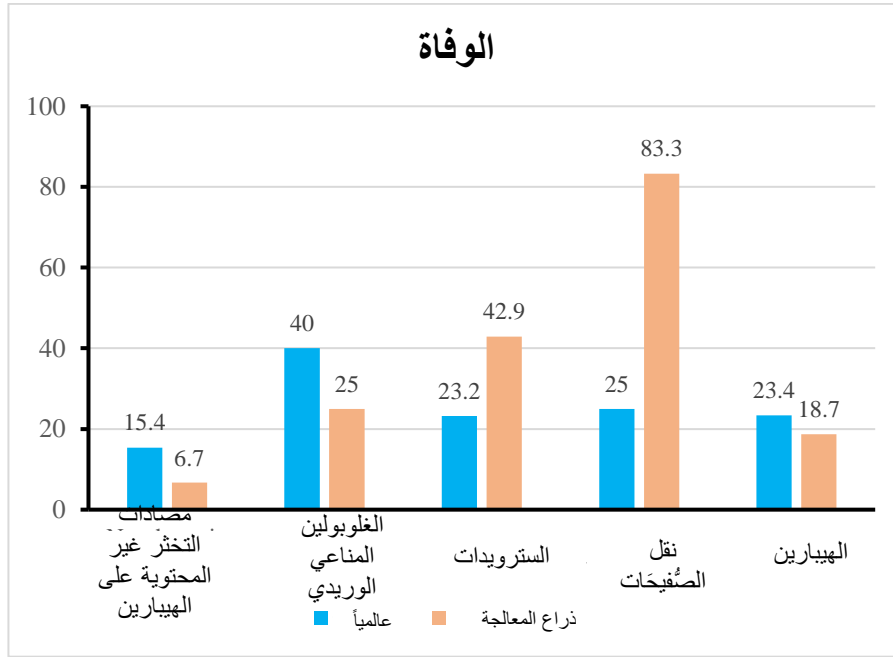
## إطار جداول الانتقال من البيّنات إلى القرارات

السؤال	الحكم
1- هل تمثل المشكلة أولوية؟	لا، نعم، متباينة، غير مؤكدة
2- ما حجم الفوائد؟	كبيرة، متوسطة، صغيرة، ضئيلة، متباينة، غير مؤكدة
3- ما حجم الأضرار؟	كبيرة، متوسطة، صغيرة، ضئيلة، متباينة، غير مؤكدة
4- ما درجة اليقين العام للبيّنات؟	مرتفع، متوسط، منخفض، منخفض للغاية
5- ما مدى التوازن بين الفوائد والأضرار؟	في صالح التدخل، ضد التدخل
6- كيف يقيّم الناس علاج متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفيحات؟	درجة التباين أو عدم اليقين
7- ما حجم متطلبات الموارد (التكاليف)؟	تكاليف أو مدخرات كبيرة أو معتدلة أو زهيدة
8- ما درجة يقين البيّنات بالنسبة للتكاليف؟	مرتفع، متوسط، منخفض، منخفض للغاية
9- هل علاجات متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفيحات فعالة لقاء التكاليف؟	في صالح التدخل، ضد التدخل
10- ماذا سيكون التأثير على الإنصاف في مجال الصحة؟	مخفض، متزايد، متباين، غير مؤكد
11- هل علاجات متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفيحات مقبولة لجميع أصحاب المصلحة؟	لا، نعم، متباينة، غير مؤكدة
12- هل علاجات متلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُفيحات قابلة للتنفيذ؟	لا، نعم، متباينة، غير مؤكدة

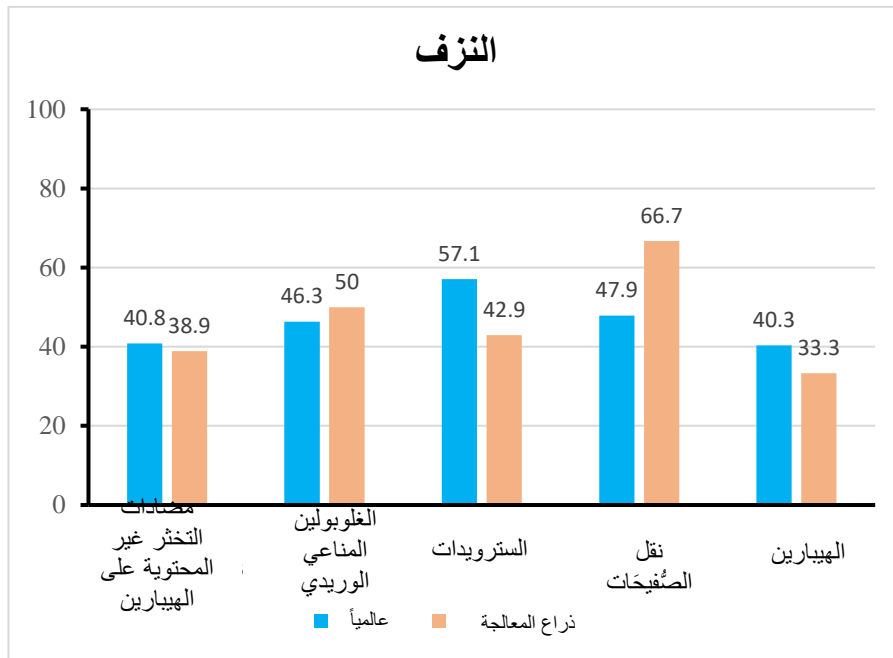
## ملخص النتائج



الدواء	عدد الدراسات	المعدل العام	عدد الدراسات التي تتضمن بيانات صحيحة	معدل العلاج
مضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين	6	110/65	5	44/28
الغلوبولين المناعي الوريدي	7	113/64	4	9/6
الستيرويدات	4	9/4	4	7/4
نقل الصُّفِيخَات	5	48/25	3	6/0
الهيبارين	8	127/68	4	14/7



الدواء	عدد الدراسات	عدد الدراسات التي	
		تتضمن بيانات صحيحة	المعدل العام
مضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين	6	4	110/17
الغلوبولين المناعي الوريدي	8	5	55/22
الستيرويدات	6	4	82/19
نقل الصُّفِيحَات	5	3	48/12
الهيبارين	9	5	128/30



الدواء	عدد الدراسات التي		
	تتضمن بيانات صحيحة	المعدل العالمي	عدد الدراسات
مضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين	4	49/20	5
الغلوبيولين المناعي الوريدي	5	54/25	7
الستيرويدات	4	21/12	5
نقل الصّفيحات	3	48/23	5
الهيبارين	6	67/27	8

## الثغرات البحثية المحتملة للتدبير العلاجي الوقائي في المستقبل:

- هل يجب استخدام هيدروكسي كلوروكين في المرضى الذين يعانون من متلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصفيحات؟
- العلامات الجينية للمرضى "المعرضين للخطر".
- عوامل الخطر لمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصفيحات ودور عوامل الخطر الخثارية الأخرى.
- دور الأجهزة ووسائل التشخيص في نقطة الرعاية مثل تخطيط المرونة الخثرية (TEG)، الذي يعطي مؤشراً على مستويات الفيبرينوجين، أو الموجات فوق الصوتية في نقطة الرعاية (POCUS) التي من شأنها أن تتيح الاختبار المتكرر لسلمات التخثر/النزيف.
- مدة واستمرار الأجسام المضادة لعامل الصفيحات 4 في متلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصفيحات المرتبطة بلقاح كوفيد-19. ففي المرضى الذين يعانون من قلة الصفيحات التي يسببها الهيبارين، يكون متوسط الوقت اللازم لإزالة الأجسام المضادة 50 يوماً لمقاييس تنشيط الصفيحات و85 إلى 90 يوماً عن طريق المقاييس المناعية. وقد تظل المقاييس المناعية إيجابية في 35% من المرضى تقريباً لمدة تصل إلى عام واحد، مع انخفاض المستويات بمرور الوقت. ومن ثم قد يكون المرضى معرضين لخطر الإصابة بالخثار بسبب انتشار الأجسام المضادة لعامل الصفيحات 4/ الهيبارين.
- مدة العلاجات المثبطة للمناعة.
- التدبير العلاجي للحالات المقاومة للعلاج.
- إمكانية التبرع بالأعضاء لدى المرضى المتوفين بسبب متلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصفيحات.
- مراعاة البحث السريع في الأدبيات لتحديد السبب الأكثر شيوعاً في فرط الخثرية (إمكانية التخثر).
- إجراء بحث عن زيادة فرط التخثر لدى المرضى الذين يعانون من عدوى سابقة بكوفيد-19 وحصلوا على أي من لقاحات كوفيد-19.
- التجارب المعشاة المضبوطة لتحديد مأمونية مضادات التخثر المقترحة ومضادات التخثر البديلة ودور مضادات الصفيحات، مثل تيكاغريلور Ticagrelor، في التدبير العلاجي للمرضى.
- التجارب المعشاة المضبوطة لتقييم فعالية استخدام مضادات التخثر الفموية الجديدة (NOACS) كعلاج وقائي في المرضى الذين يتعافون من متلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصفيحات بعد التطعيم بلقاح كوفيد-19؟ (في حالة وجود أجسام مضادة لعامل الصفيحات (4).

## جداول البيّنات

السؤال مقارنة استخدام الهيبارين مع عدم استخدام الهيبارين أو مضادات التخثر الأخرى للمرضى الذين شخّصت إصابتهم بمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيحَات بعد التطعيم ضد كوفيد-19 - الحصيلة: الوفاة (جميع الأسباب)

الأهمية	اليقين	التأثير	تقييم درجة اليقين						
			اعتبارات أخرى	عدم الدقة	عدم المباشرة	عدم الاتساق	خطر التحيز	تصميم الدراسة	عدد الدراسات
الوفاة (جميع الأسباب)									
بالغة الأهمية	○○○⊕ منخفض للغاية	128 قدمة تسع دراسات بيانات صحيحة [7 سلاسل حالات وتقريراً حالة]، تشمل 128 مريضاً، منهم 46 عولجوا بالهيبارين وبلغ معدل الوفيات العالمي 128/30 (23.4%). وكانت المعلومات حول الوفاة في المرضى الذين عولجوا بالهيبارين متاحة في 5 دراسات شملت 32 مريضاً. وكان معدل الوفيات لدى المرضى المعالجين بالهيبارين 32/6 (18.7%).	اشتباه قوي في تحيز النشر <sup>د</sup>	خطير جداً <sup>ع</sup>	غير خطير	خطير ب	خطير جداً <sup>أ</sup>	دراسات قائمة على المشاهدة	9

المصادر:

- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. N Engl J Med. 2021;384(22):2092-2101.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. Brain Behav Immun. 2021;95:514-517.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. N Engl J Med. 2021;384(20):1964-1965.
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021;384(22):2124-2130.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; version posted May 13, 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. 2021;325(24):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalinna A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bätzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. J Clin Med. 2021;10(8):1599.

### تفسيرات

- أ- تحيز الاختيار: كان من المرجح أن تُنشر حالات الوفاة بسرعة في صورة تقارير حالة (تتراوح من 5 إلى 8 أيام) عوضاً عن سلاسل الحالات الكبيرة. ولم تخضع جميع العوامل المربكة التي تؤثر على مسار المرض للتحليل (العمر، والوقت بين ظهور الأعراض والعلاج، والعلاجات الأخرى، ووجود خثار في أعضاء متعددة)، ولم تكن المتابعة مكتملة في كثير من الحالات.
- ب- لم يأت وصف الجرعة في الدراسات. وتباينت مدة المتابعة. وهناك عدم تجانس من الناحية السريرية (نماذج العلاج المختلفة، موضع حالات الخثار وشدتها)، ومن الناحية المنهجية بين الدراسات، وهناك يقين محدود في أن الاختلافات تفسر الاختلافات الملحوظة في التأثيرات.
- ج- العدد الإجمالي للمرضى المشمولين أقل من عدد المرضى الذين ينبغي إدراجهم وفقاً لحساب حجم العينة لتجربة واحدة قوية بما يكفي.
- د- الحصيلة لم تكن متاحة وقت النشر في كثير من الحالات.



السؤال مقارنة استخدام الهيبارين مع عدم استخدام الهيبارين أو مضادات التخثر الأخرى للمرضى الذين شُخِّصت إصابتهم بمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات بعد التطعيم ضد كوفيد-19 - الحصيلة: النزف داخل القحف

الأهمية	اليقين	التأثير	تقييم درجة اليقين					عدد الدراسات	
			اعتبارات أخرى	عدم الدقة	عدم المباشرة	عدم الاتساق	خطر التحيز		تصميم الدراسة
<b>النزف داخل القحف</b>									
بالغة الأهمية	○○○⊕ منخفض للغاية	قدمت 8 دراسات بيانات صحيحة [6 سلاسل حالات وتقريراً حالة]، تشمل 67 مريضاً، منهم 34 عولجوا بالهيبارين كان المعدل العالمي للنزف داخل القحف 67/27 (40.3%). وكانت المعلومات حول معدل النزف داخل القحف في المرضى الذين عولجوا بالهيبارين متاحة في 6 دراسات، وبلغ المعدل 21/7 (33.3%).	اشتباه قوي في تحيز النشر <sup>د</sup>	خطير جداً <sup>ح</sup>	غير خطير	خطير <sup>ب</sup>	خطير جداً <sup>أ</sup>	دراسات قائمة على المشاهدة	8

المصادر:

- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. N Engl J Med. 2021;384(22):2092-2101.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Benger M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. Brain Behav Immun. 2021;95:514-517.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. N Engl J Med. 2021;384(20):1964-1965.
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021;384(22):2124-2130.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. 2021;325(24):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalinna A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bänzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. J Clin Med. 2021;10(8):1599.

تفسيرات

- أ- تحيز الاختيار: كان من المرجح أن تُنشر حالات الوفاة بسرعة في صورة تقارير حالة (تتراوح من 5 إلى 8 أيام) عوضاً عن سلاسل الحالات الكبيرة. ولم تخضع جميع العوامل المربكة التي تؤثر على مسار المرض للتحليل (العمر، والوقت بين ظهور الأعراض والعلاج، والعلاجات الأخرى، ووجود خثار في أعضاء متعددة)، ولم تكن المتابعة مكتملة في كثير من الحالات.
- ب- لم يأت وصف الجرعة في الدراسات. وتباينت مدة المتابعة. وهناك عدم تجانس من الناحية السريرية (نماذج العلاج المختلفة، موضع حالات الخثار وشدها)، ومن الناحية المنهجية بين الدراسات، وهناك يقين محدود في أن الاختلافات تسر الاختلافات الملحوظة في التأثيرات.
- ج- العدد الإجمالي للمرضى المشمولين أقل من عدد المرضى الذين ينبغي إدراجهم وفقاً لحساب حجم العينة لتجربة واحدة قوية بما يكفي.
- د- الحصيلة لم تكن متاحة وقت النشر في كثير من الحالات.

## مقارنة استخدام الهيبارين مع عدم استخدام الهيبارين أو مضادات التخثر الأخرى للمرضى الذين شُخِّصت إصابتهم بمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات بعد التطعيم ضد كوفيد-19 الحصيلة: التعافي

السؤال

الأهمية	اليقين	التأثير	تقييم درجة اليقين					عدد الدراسات
			اعتبارات أخرى	عدم الدقة	عدم المباشرة	عدم الاتساق	خطر التحيز	

## التعافي

بالغة الأهمية	○○○⊕ منخفض للغاية	قدمت 8 دراسات بيانات صحيحة [7 سلاسل حالات وتقرير حالة واحد]، تشمل 127 مريضاً، منهم 45 عولجوا بالهيبارين وتعافى 127/68 (53.5%) من المرضى بحلول وقت نشر الدراسة. وكانت المعلومات حول التعافي في المرضى الذين عولجوا بالهيبارين متاحة في 4 دراسات شملت 14 مريضاً. وبلغ معدل التعافي 14/7 (50%).	اشتباه قوي في تحيز النشر <sup>د</sup>	خطير جداً <sup>ع</sup>	غير خطير	خطير <sup>ب</sup>	خطير جداً <sup>أ</sup>	دراسات قائمة على المشاهدة	8
---------------	----------------------	--	---------------------------------------	------------------------	----------	-------------------	------------------------	---------------------------	---

## المصادر:

- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. N Engl J Med. 2021;384(22):2092-2101.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Benger M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. Brain Behav Immun. 2021;95:514-517.
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021;384(22):2124-2130.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; version posted May 13, 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. 2021;325(24):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwilinn A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bänzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. J Clin Med. 2021;10(8):1599.

## تفسيرات

أ- تحيز الاختيار: كان من المرجح أن تُنشر حالات الوفاة بسرعة في صورة تقارير حالة (تتراوح من 5 إلى 8 أيام) عوضاً عن سلاسل الحالات الكبيرة. ولم تخضع جميع العوامل المربكة التي تؤثر على مسار المرض للتحليل (العمر، والوقت بين ظهور الأعراض والعلاج، والعلاجات الأخرى، ووجود خثار في أعضاء متعددة)، ولم تكن المتابعة مكتملة في كثير من الحالات.

ب- لم يأت وصف الجرعة في الدراسات. وتباينت مدة المتابعة. وهناك عدم تجانس من الناحية السريرية (نماذج العلاج المختلفة، موضع حالات الخثار وشدها)، ومن الناحية المنهجية بين الدراسات، وهناك يقين محدود في أن الاختلافات تفسر الاختلافات الملحوظة في التأثيرات.

ج- العدد الإجمالي للمرضى المشمولين أقل من عدد المرضى الذين ينبغي إدراجهم وفقاً لحساب حجم العينة لتجربة واحدة قوية بما يكفي.

د- الحصيلة لم تكن متاحة وقت النشر في كثير من الحالات.

مقارنة استخدام مضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين مع استخدام الهيبارين أو عدم استخدام مضادات التخثر للمرضى الذين شُخِّصت إصابتهم بمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات بعد التطعيم ضد كوفيد-19 الحصيلة: الوفاة (جميع الأسباب)

السؤال

الأهمية	اليقين	التأثير	تقييم درجة اليقين					عدد الدراسات
			اعتبارات أخرى	عدم الدقة	عدم المباشرة	عدم الاتساق	خطر التحيز	

الوفاة (جميع الأسباب)

بالغة الأهمية	○○○+	منخفض للغاية	قدمت 6 دراسات بيانات صحيحة، كلها عبارة عن سلاسل حالات، تشمل 110 مرضى، منهم 77 عولجوا بمضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين. وبلغ معدل الوفيات العالمي 110/17 (15.4%). وكانت المعلومات حول الوفاة في المرضى الذين عولجوا بمضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين متاحة في 4 دراسات شملت 15 مريضاً. وكان معدل الوفيات لدى المرضى المعالجين بمضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين 15/1 (6.7%).	اشتباه قوي في تحيز النشر <sup>د</sup>	خطير جداً <sup>ع</sup>	غير خطير	خطير <sup>ب</sup>	خطير جداً <sup>ا</sup>	دراسات قائمة على المشاهدة	6
---------------	------	--------------	---	---------------------------------------	------------------------	----------	-------------------	------------------------	---------------------------	---

المصادر:

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COVID.S vaccination. Am J Hematol. 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; version posted May 13, 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVID.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. 2021;325(24):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.

6. Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bätzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. J Clin Med. 2021;10(8):1599.

#### تفسيرات

- أ- تحيز الاختيار: كان من المرجح أن تُنشر حالات الوفاة بسرعة في صورة تقارير حالة (تتراوح من 5 إلى 8 أيام) عوضاً عن سلاسل الحالات الكبيرة. ولم تخضع جميع العوامل المربكة التي تؤثر على مسار المرض للتحليل (العمر، والوقت بين ظهور الأعراض والعلاج، والعلاجات الأخرى، ووجود خثار في أعضاء متعددة)، ولم تكن المتابعة مكتملة في كثير من الحالات.
- ب- لم يأت وصف الجرعة في الدراسات. وتباينت مدة المتابعة. وهناك عدم تجانس من الناحية السريرية (نماذج العلاج المختلفة، موضع حالات الخثار وشدها)، ومن الناحية المنهجية بين الدراسات، وهناك يقين محدود في أن الاختلافات تفسر الاختلافات الملحوظة في التأثيرات.
- ج- العدد الإجمالي للمرضى المشمولين أقل من عدد المرضى الذين ينبغي إدراجهم وفقاً لحساب حجم العينة لتجربة واحدة قوية بما يكفي.
- د- الحصيلة لم تكن متاحة وقت النشر في كثير من الحالات.

السؤال مقارنة استخدام مضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين مع استخدام الهيبارين أو عدم استخدام مضادات التخثر للمرضى الذين شُخِّصت إصابتهم بمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات بعد التطعيم ضد كوفيد-19 - الحصيلة: النزف داخل القحف

الأهمية	اليقين	التأثير	تقييم درجة اليقين				
			عدد الدراسات	تصميم الدراسة	خطر التحيز	عدم الاتساق	عدم المباشرة

النزف داخل القحف

بالغة الأهمية	⊕○○○ منخفض للغاية	قدمت 5 دراسات بيانات صحيحة، كلها عبارة عن سلاسل حالات، تشمل 49 مريضاً، منهم 44 عولجوا بمضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين. وبلغ معدل النزف العالمي 49/20 (40.8%). وكانت المعلومات حول النزف في المرضى الذين عولجوا بمضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين متاحة في 4 دراسات شملت 18 مريضاً. وكان معدل الوفيات لدى المرضى المعالجين بمضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين 18/7 (38.9%).	اشتباه قوي في تحيز النشر <sup>د</sup>	خطير جداً <sup>ح</sup>	غير خطير	خطير <sup>ب</sup>	خطير جداً <sup>أ</sup>	دراسات قائمة على المشاهدة	5
---------------	----------------------	---	---------------------------------------	------------------------	----------	-------------------	------------------------	---------------------------	---

المصادر:

1. George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COV2.S vaccination. Am J Hematol. 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
2. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. 2021;325(24):2448-56.
3. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
4. Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
5. Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bänzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. J Clin Med. 2021;10(8):1599.

.6

تفسيرات

أ- تحيز الاختيار: كان من المرجح أن تُنشر حالات الوفاة بسرعة في صورة تقارير حالة (تتراوح من 5 إلى 8 أيام) عوضاً عن سلاسل الحالات الكبيرة. ولم تخضع جميع العوامل المربكة التي تؤثر على مسار المرض للتحليل (العمر، والوقت بين ظهور الأعراض والعلاج، والعلاجات الأخرى، ووجود خثار في أعضاء متعددة)، ولم تكن المتابعة مكتملة في كثير من الحالات.

ب- لم يأت وصف الجرعة في الدراسات. وتباينت مدة المتابعة. وهناك عدم تجانس من الناحية السريرية (نماذج العلاج المختلفة، موضع حالات الخثار وشدها)، ومن الناحية المنهجية بين الدراسات، وهناك يقين محدود في أن الاختلافات تفسر الاختلافات الملحوظة في التأثيرات.

ج- العدد الإجمالي للمرضى المشمولين أقل من عدد المرضى الذين ينبغي إدراجهم وفقاً لحساب حجم العينة لتجربة واحدة قوية بما يكفي.

د- الحصيلة لم تكن متاحة وقت النشر في كثير من الحالات.

**السؤال مقارنة استخدام مضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين مع استخدام الهيبارين أو عدم استخدام مضادات التخثر للمرضى الذين شُخِّصت إصابتهم بمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُّفِيخَات بعد التطعيم ضد كوفيد-19 - الحصيلة: التعافي**

الأهمية	اليقين	التأثير	تقييم درجة اليقين				
			اعتبارات أخرى	عدم الدقة	عدم المباشرة	عدم الاتساق	خطر التحيز

**التعافي**

الأهمية	اليقين	التأثير	اعتبارات أخرى	عدم الدقة	عدم المباشرة	عدم الاتساق	خطر التحيز	تصميم الدراسة	عدد الدراسات
بالغة الأهمية	○○○⊕ منخفض للغاية	قدمت 6 دراسات بيانات صحيحة، كلها عبارة عن سلاسل حالات، تشمل 110 مرضى، منهم 77 عولجوا بمضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين. وبلغ معدل التعافي العالمي 110/65 (59.1%). وكانت المعلومات حول التعافي في المرضى الذين عولجوا بمضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين متاحة في 5 دراسات شملت 44 مريضاً. وكان معدل التعافي في المرضى المعالجين بمضادات التخثر غير المحتوية على الهيبارين 44/28 (63.6%).	اشتباه قوي في تحيز النشر <sup>د</sup>	خطير جداً <sup>ح</sup>	غير خطير	خطير <sup>ب</sup>	خطير جداً <sup>أ</sup>	دراسات قائمة على المشاهدة	6

**المصادر:**

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COVS.2.S vaccination. Am J Hematol. 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; version posted May 13, 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVS.2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. 2021;325(24):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwilinn A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bätzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. J Clin Med. 2021;10(8):1599.

**تفسيرات**

- أ- تحيز الاختيار: كان من المرجح أن تُنشر حالات الوفاة بسرعة في صورة تقارير حالة (تتراوح من 5 إلى 8 أيام) عوضاً عن سلاسل الحالات الكبيرة. ولم تخضع جميع العوامل المركبة التي تؤثر على مسار المرض للتحليل (العمر، والوقت بين ظهور الأعراض والعلاج، والعلاجات الأخرى، ووجود خثار في أعضاء متعددة)، ولم تكن المتابعة مكتملة في كثير من الحالات.
- ب- لم يأت وصف الجرعة في الدراسات. وتباينت مدة المتابعة. وهناك عدم تجانس من الناحية السريرية (نماذج العلاج المختلفة، موضع حالات الخثار وشدها)، ومن الناحية المنهجية بين الدراسات، وهناك يقين محدود في أن الاختلافات تفسر الاختلافات الملحوظة في التأثيرات.
- ج- العدد الإجمالي للمرضى المشمولين أقل من عدد المرضى الذين ينبغي إدراجهم وفقاً لحساب حجم العينة لتجربة واحدة قوية بما يكفي.
- د- الحصيلة لم تكن متاحة وقت النشر في كثير من الحالات.

**السؤال مقارنة استخدام الغلوبولين المناعي الوريدي مع عدم العلاج أو عدم استخدام أدوية أو إجراءات أخرى للمرضى الذين شخّصت إصابتهم بمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفِيخَات بعد التّطعيم ضد كوفيد-19 - الحصيلة: الوفاة (جميع الأسباب)**

الأهمية	اليقين	التأثير	تقييم درجة اليقين				
			اعتبارات أخرى	عدم الدقة	عدم المباشرة	عدم الاتساق	خطر التحيز

**الوفاة (جميع الأسباب)**

الأهمية	اليقين	التأثير	اعتبارات أخرى	عدم الدقة	عدم المباشرة	عدم الاتساق	خطر التحيز	تصميم الدراسة	عدد الدراسات
بالغة الأهمية	⊕○○○	أفادت 8 دراسات باستخدام الغلوبولين المناعي الوريدي [3 تقارير حالات و5 سلاسل حالات]، شملت 114 مريضاً، منهم 55 عولجوا بالغلوبيولين المناعي الوريدي. وبلغ معدل الوفيات العالمي 55/22 (40.0٪). وكانت المعلومات حول الوفاة في المرضى الذين عولجوا بالغلوبيولين المناعي الوريدي متاحة في 5 دراسات شملت 16 مريضاً. وكان معدل الوفيات لدى المرضى المعالجين بالغلوبيولين المناعي الوريدي 16/4 (25.0٪).	اشتباه قوي في تحيز النشر <sup>د</sup>	خطير جداً <sup>ح</sup>	غير خطير	خطير ب	خطير جداً <sup>أ</sup>	دراسات قائمة على المشاهدة	8

**المصادر:**

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COVS.2.S vaccination. Am J Hematol. 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. Brain Behav Immun. 2021;95:514-517.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COVS.2.S vaccination. N Engl J Med. 2021;384(20):1964-1965.
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021;384(22):2124-2130.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv doi: https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383; version posted May 13, 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVS.2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. 2021;325(24):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.

**تفسيرات**

- أ- تحيز الاختيار: كان من المرجح أن تُنشر حالات الوفاة بسرعة في صورة تقارير حالة (تتراوح من 5 إلى 8 أيام) عوضاً عن سلاسل الحالات الكبيرة. ولم تخضع جميع العوامل المربكة التي تؤثر على مسار المرض للتحليل (العمر، والوقت بين ظهور الأعراض والعلاج، والعلاجات الأخرى، ووجود خثار في أعضاء متعددة)، ولم تكن المتابعة مكتملة في كثير من الحالات.
- ب- لم يأت وصف الجرعة في الدراسات. وتباينت مدة المتابعة. وهناك عدم تجانس من الناحية السريرية (نماذج العلاج المختلفة، موضع حالات الخثار وشدها)، ومن الناحية المنهجية بين الدراسات، وهناك يقين محدود في أن الاختلافات تفسر الاختلافات الملحوظة في التأثيرات.
- ج- العدد الإجمالي للمرضى المشمولين أقل من عدد المرضى الذين ينبغي إدراجهم وفقاً لحساب حجم العينة لتجربة واحدة قوية بما يكفي.
- د- الحصيلة لم تكن متاحة وقت النشر في كثير من الحالات.

**السؤال** مقارنة استخدام الغلوبولين المناعي الوريدي مع عدم العلاج أو عدم استخدام أدوية أو إجراءات أخرى للمرضى الذين شخّصت إصابتهم بمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصّفيحات بعد التطعيم ضد كوفيد-19 - الحصيلة: النزف داخل القحف

الأهمية	اليقين	التأثير	تقييم درجة اليقين				
			اعتبارات أخرى	عدم الدقة	عدم المباشرة	عدم الاتساق	خطر التحيز

النزف داخل القحف

الأهمية	اليقين	التأثير	اعتبارات أخرى	عدم الدقة	عدم المباشرة	عدم الاتساق	خطر التحيز	تصميم الدراسة	عدد الدراسات
بالغة الأهمية	○○○⊕ منخفض للغاية	أفادت 7 دراسات باستخدام الغلوبولين المناعي الوريدي [3 تقارير حالات و 5 سلاسل حالات]، شملت 54 مريضاً، منهم 35 عولجوا بالغلوبيولين المناعي الوريدي. وبلغ معدل النزف العالمي 54/25 (46.3%). وكانت المعلومات حول النزف في المرضى الذين عولجوا بالغلوبيولين المناعي الوريدي متاحة في 5 دراسات شملت 10 مرضى. وكان معدل النزف لدى المرضى المعالجين بالغلوبيولين المناعي الوريدي 10/5 (50.0%).	اشتباه قوي في تحيز النشر <sup>د</sup>	خطير جداً <sup>ح</sup>	غير خطير	خطير <sup>ب</sup>	خطير جداً <sup>أ</sup>	دراسات قائمة على المشاهدة	7

المصادر:

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COV2.S vaccination. Am J Hematol. 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengner M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. Brain Behav Immun. 2021;95:514-517.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. N Engl J Med. 2021;384(20):1964-1965.
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021;384(22):2124-2130.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. 2021;325(24):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.

تفسيرات

- أ- تحيز الاختيار: كان من المرجح أن تُنشر حالات الوفاة بسرعة في صورة تقارير حالة (تتراوح من 5 إلى 8 أيام) عوضاً عن سلاسل الحالات الكبيرة. ولم تخضع جميع العوامل المربكة التي تؤثر على مسار المرض للتحليل (العمر، والوقت بين ظهور الأعراض والعلاج، والعلاجات الأخرى، ووجود خثار في أعضاء متعددة)، ولم تكن المتابعة مكتملة في كثير من الحالات.
- ب- لم يأت وصف الجرعة في الدراسات. وتباينت مدة المتابعة. وهناك عدم تجانس من الناحية السريرية (نماذج العلاج المختلفة، موضع حالات الخثار وشدتها)، ومن الناحية المنهجية بين الدراسات، وهناك يقين محدود في أن الاختلافات تفسر الاختلافات الملحوظة في التأثيرات.
- ج- العدد الإجمالي للمرضى المشمولين أقل من عدد المرضى الذين ينبغي إدراجهم وفقاً لحساب حجم العينة لتجربة واحدة قوية بما يكفي.
- د- الحصيلة لم تكن متاحة وقت النشر في كثير من الحالات.



مقارنة استخدام الغلوبولين المناعي الوريدي مع عدم العلاج أو عدم استخدام أدوية أو إجراءات أخرى للمرضى الذين شُخِّصت إصابتهم بمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات بعد التطعيم ضد كوفيد-19 - الحصيلة: التعافي

الأهمية	اليقين	التأثير	تقييم درجة اليقين				
			اعتبارات أخرى	عدم الدقة	عدم المباشرة	عدم الاتساق	خطر التحيز

التعافي

الأهمية	اليقين	التأثير	اعتبارات أخرى	عدم الدقة	عدم المباشرة	عدم الاتساق	خطر التحيز	تصميم الدراسة	عدد الدراسات
بالغة الأهمية	○○○⊕ منخفض للغاية	أفادت 7 دراسات باستخدام الغلوبولين المناعي الوريدي إتقيراً حالة و5 سلاسل حالات]، شملت 113 مريضاً، منهم 55 عولجوا بالغلوبيولين المناعي الوريدي. وبلغ معدل التعافي العالمي 113/64 (56.6%). وكانت المعلومات حول التعافي في المرضى الذين عولجوا بالغلوبيولين المناعي الوريدي متاحة في 4 دراسات شملت 9 مرضى. وكان معدل التعافي في المرضى المعالجين بالغلوبيولين المناعي الوريدي 9/6 (66.7%).	اشتباه قوي في تحيز النشر <sup>د</sup>	خطير جداً <sup>ح</sup>	غير خطير	خطير ب	خطير جداً أ	دراسات قائمة على المشاهدة	7

المصادر:

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COV2.S vaccination. Am J Hematol. 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengner M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. Brain Behav Immun. 2021;95:514-517.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. N Engl J Med. 2021;384(20):1964-1965.
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021;384(22):2124-2130.
- Schultz JB, Berlitz P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; version posted May 13, 2021.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.

تفسيرات

- أ- تحيز الاختيار: كان من المرجح أن تُنشر حالات الوفاة بسرعة في صورة تقارير حالة (تتراوح من 5 إلى 8 أيام) عوضاً عن سلاسل الحالات الكبيرة. ولم تخضع جميع العوامل المركبة التي تؤثر على مسار المرض للتحليل (العمر، والوقت بين ظهور الأعراض والعلاج، والعلاجات الأخرى، ووجود خثار في أعضاء متعددة)، ولم تكن المتابعة مكتملة في كثير من الحالات.
- ب- لم يأت وصف الجرعة في الدراسات. وتباينت مدة المتابعة. وهناك عدم تجانس من الناحية السريرية (نماذج العلاج المختلفة، موضع حالات الخثار وشدتها)، ومن الناحية المنهجية بين الدراسات، وهناك يقين محدود في أن الاختلافات تفسر الاختلافات الملحوظة في التأثيرات.
- ج- العدد الإجمالي للمرضى المشمولين أقل من عدد المرضى الذين ينبغي إدراجهم وفقاً لحساب حجم العينة لتجربة واحدة قوية بما يكفي.
- د- الحصيلة لم تكن متاحة وقت النشر في كثير من الحالات.

السؤال مقارنة نقل الصُّفِيخَات مع عدم نقل الصُّفِيخَات للمرضى الذين شُخِّصت إصابتهم بمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات بعد التطعيم ضد كوفيد-19 - الحصيلة: الوفاة (جميع الأسباب)

الأهمية	اليقين	التأثير	تقييم درجة اليقين					
			عدد الدراسات	تصميم الدراسة	خطر التحيز	عدم الاتساق	عدم المباشرة	عدم الدقة

الوفيات (جميع الأسباب)

الأهمية	اليقين	التأثير	اعتبارات أخرى	عدم الدقة	عدم المباشرة	عدم الاتساق	خطر التحيز	تصميم الدراسة	عدد الدراسات
بالغة الأهمية	○○○⊕ منخفض للغاية	قدمت 5 دراسات بيانات صحيحة، تقريراً حالة و 3 سلاسل حالات، تشمل 48 مريضاً، منهم 16 عولجوا بنقل الصُّفِيخَات وبلغ معدل الوفيات العالمي 48/12 (25.0٪). وكانت المعلومات حول الوفيات في المرضى الذين عولجوا بنقل الصُّفِيخَات متاحة في 3 دراسات شملت 6 مرضى. وبلغ معدل الوفيات في المرضى الذين عولجوا بنقل الصُّفِيخَات 6/5 (83.3٪).	اشتباه قوي في تحيز النشر <sup>د</sup>	خطير جداً <sup>ح</sup>	غير خطير	خطير ب	خطير جداً أ	دراسات قائمة على المشاهدة	5

المصادر:

1. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenziani I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021;202:182-183.
2. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
3. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021;325(24):2448-56.
4. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
5. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.

تفسيرات

- أ- تحيز الاختيار: كان من المرجح أن تُنشر حالات الوفاة بسرعة في صورة تقارير حالة (تتراوح من 5 إلى 8 أيام) عوضاً عن سلاسل الحالات الكبيرة. ولم تخضع جميع العوامل المربكة التي تؤثر على مسار المرض للتحليل (العمر، والوقت بين ظهور الأعراض والعلاج، والعلاجات الأخرى، ووجود خثار في أعضاء متعددة)، ولم تكن المتابعة مكتملة في كثير من الحالات.
- ب- لم يأت وصف الجرعة في الدراسات. وتباينت مدة المتابعة. وهناك عدم تجانس من الناحية السريرية (نماذج العلاج المختلفة، موضع حالات الخثار وشدتها)، ومن الناحية المنهجية بين الدراسات، وهناك يقين محدود في أن الاختلافات تفسر الاختلافات الملحوظة في التأثيرات.
- ج- العدد الإجمالي للمرضى المشمولين أقل من عدد المرضى الذين ينبغي إدراجهم وفقاً لحساب حجم العينة لتجربة واحدة قوية بما يكفي.
- د- الحصيلة لم تكن متاحة وقت النشر في كثير من الحالات.

السؤال مقارنة نقل الصُّفِيخَات مع عدم نقل الصُّفِيخَات للمرضى الذين شُخِّصت إصابتهم بمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات بعد التطعيم ضد كوفيد-19 - الحصيلة: النزف داخل القحف

الأهمية	اليقين	التأثير	تقييم درجة اليقين				
			اعتبارات أخرى	عدم الدقة	عدم المباشرة	عدم الاتساق	خطر التحيز

النزف داخل القحف

الأهمية	اليقين	التأثير	اعتبارات أخرى	عدم الدقة	عدم المباشرة	عدم الاتساق	خطر التحيز	تصميم الدراسة	عدد الدراسات	
بالغة الأهمية	⊕○○○	منخفض للغاية	قدمت 5 دراسات بيانات صحيحة، تقريرا حالة و 3 سلاسل حالات، تشمل 48 مريضاً، منهم 16 عولجوا بنقل الصُّفِيخَات وكان المعدل العالمي للنزف داخل القحف 48/23 (47.9%). وكانت المعلومات حول النزف داخل القحف في المرضى الذين عولجوا بنقل الصُّفِيخَات متاحة في 3 دراسات شملت 6 مرضى. وبلغ معدل النزف في المرضى الذين عولجوا بنقل الصُّفِيخَات 6/4 (66.7%).	اشتباه قوي في تحيز النشر <sup>د</sup>	خطير جداً <sup>ح</sup>	غير خطير	خطير ب	خطير جداً <sup>أ</sup>	دراسات قائمة على المشاهدة	5

المصادر:

1. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenzi I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021;202:182-183.
2. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
3. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021;325(24):2448-56.
4. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
5. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.

تفسيرات

أ- تحيز الاختيار: كان من المرجح أن تُنشر حالات الوفاة بسرعة في صورة تقارير حالة (تتراوح من 5 إلى 8 أيام) عوضاً عن سلاسل الحالات الكبيرة. ولم تخضع جميع العوامل المربكة التي تؤثر على مسار المرض للتحليل (العمر، والوقت بين ظهور الأعراض والعلاج، والعلاجات الأخرى، ووجود خثار في أعضاء متعددة)، ولم تكن المتابعة مكتملة في كثير من الحالات.

ب- لم يأت وصف الجرعة في الدراسات. وتباينت مدة المتابعة. وهناك عدم تجانس من الناحية السريرية (نماذج العلاج المختلفة، موضع حالات الخثار وشدتها)، ومن الناحية المنهجية بين الدراسات، وهناك يقين محدود في أن الاختلافات تفسر الاختلافات الملحوظة في التأثيرات.

ج- العدد الإجمالي للمرضى المشمولين أقل من عدد المرضى الذين ينبغي إدراجهم وفقاً لحساب حجم العينة لتجربة واحدة قوية بما يكفي.

د- الحصيلة لم تكن متاحة وقت النشر في كثير من الحالات.

السؤال مقارنة نقل الصُّفِيخَات مع عدم نقل الصُّفِيخَات للمرضى الذين شُجِّصت إصابتهم بمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُّفِيخَات بعد التطعيم ضد كوفيد-19 - الحصيلة: التعافي

الأهمية	اليقين	التأثير	تقييم درجة اليقين				
			اعتبارات أخرى	عدم الدقة	عدم المباشرة	عدم الاتساق	خطر التحيز

التعافي

الأهمية	اليقين	التأثير	اعتبارات أخرى	عدم الدقة	عدم المباشرة	خطر التحيز	تصميم الدراسة	عدد الدراسات	
بالغة الأهمية	⊕○○○ منخفض للغاية	قدمت 5 دراسات بيانات صحيحة، تقريراً حالة و3 سلاسل حالات، تشمل 48 مريضاً، منهم 16 عولجوا بنقل الصُّفِيخَات وبلغ معدل التعافي العالمي 48/25 (52.1%). وكانت المعلومات حول التعافي في المرضى الذين عولجوا بنقل الصُّفِيخَات متاحة في 3 دراسات شملت 6 مرضى. وبلغ معدل التعافي في المرضى الذين عولجوا بنقل الصُّفِيخَات 6/0 (0%).	اشتباه قوي في تحيز النشر <sup>د</sup>	خطير جداً <sup>ح</sup>	غير خطير	خطير ب <sup>ب</sup>	خطير جداً <sup>أ</sup>	دراسات قائمة على المشاهدة	5

المصادر:

1. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenzi I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021;202:182-183.
2. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengier M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
3. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021;325(24):2448-56.
4. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
5. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.

تفسيرات

أ- تحيز الاختيار: كان من المرجح أن تُنشر حالات الوفاة بسرعة في صورة تقارير حالة (تتراوح من 5 إلى 8 أيام) عوضاً عن سلاسل الحالات الكبيرة. ولم تخضع جميع العوامل المربكة التي تؤثر على مسار المرض للتحليل (العمر، والوقت بين ظهور الأعراض والعلاج، والعلاجات الأخرى، ووجود خثار في أعضاء متعددة)، ولم تكن المتابعة مكتملة في كثير من الحالات.

ب- لم يأت وصف الجرعة في الدراسات. وتباينت مدة المتابعة. وهناك عدم تجانس من الناحية السريرية (نماذج العلاج المختلفة، موضع حالات الخثار وشدتها)، ومن الناحية المنهجية بين الدراسات، وهناك يقين محدود في أن الاختلافات تفسر الاختلافات الملحوظة في التأثيرات.

ج- العدد الإجمالي للمرضى المشمولين أقل من عدد المرضى الذين ينبغي إدراجهم وفقاً لحساب حجم العينة لتجربة واحدة قوية بما يكفي.

د- الحصيلة لم تكن متاحة وقت النشر في كثير من الحالات.

مقارنة استخدام الستيرويدات مع عدم استخدام الستيرويدات أو علاجات أخرى للمرضى الذين شُخِّصت إصابتهم بمتلازمة الخثار المصاحب لقلعة الصُّفِيخَات بعد التطعيم ضد كوفيد-19 - الحصيلة: الوفاة (جميع الأسباب)

السؤال

الأهمية	اليقين	التأثير	تقييم درجة اليقين				
			اعتبارات أخرى	عدم الدقة	عدم المباشرة	عدم الاتساق	خطر التحيز

الوفاة (جميع الأسباب)

الأهمية	اليقين	التأثير	اعتبارات أخرى	عدم الدقة	عدم المباشرة	خطر التحيز	تصميم الدراسة	عدد الدراسات	
بالغة الأهمية	⊕○○○ منخفض للغاية	قدمت 6 دراسات بيانات صحيحة [4] سلاسل حالات وتقريراً حالة]، تشمل 82 مريضاً، منهم 14 عولجوا بالستيرويدات وبلغ معدل الوفيات العالمي 82/19 (23.2%). وكانت المعلومات حول الوفاة في المرضى الذين عولجوا بالستيرويدات متاحة في 4 دراسات شملت 7 مرضى. وكان معدل الوفيات لدى المرضى المعالجين بالستيرويدات 7/3 (42.9%).	اشتباه قوي في تحيز النشر <sup>د</sup>	خطير جداً <sup>ح</sup>	غير خطير	خطير <sup>ب</sup>	خطير جداً <sup>أ</sup>	دراسات قائمة على المشاهدة	6

المصادر:

1. George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COVID-19 vaccination. Am J Hematol. 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
2. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. Brain Behav Immun. 2021;95:514-517.
3. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021;384(22):2124-2130.
4. Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv doi: https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383; version posted May 13, 2021.
5. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVID-19 vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. 2021;325(24):2448-56.
6. Yocum A, Simon EL. Thrombotic thrombocytopenic purpura after Ad26.COVID-19 vaccination. Am J Emerg Med. 2021;S0735-6757(21)00376-4. doi: 10.1016/j.ajem.2021.05.001.

تفسيرات

- أ- تحيز الاختيار: كان من المرجح أن تُنشر حالات الوفاة بسرعة في صورة تقارير حالة (تتراوح من 5 إلى 8 أيام) عوضاً عن سلاسل الحالات الكبيرة. ولم تخضع جميع العوامل المربكة التي تؤثر على مسار المرض للتحليل (العمر، والوقت بين ظهور الأعراض والعلاج، والعلاجات الأخرى، ووجود خثار في أعضاء متعددة)، ولم تكن المتابعة مكتملة في كثير من الحالات.
- ب- لم يأت وصف الجرعة في الدراسات. وتباينت مدة المتابعة. وهناك عدم تجانس من الناحية السريرية (نماذج العلاج المختلفة، موضع حالات الخثار وشدتها)، ومن الناحية المنهجية بين الدراسات، وهناك يقين محدود في أن الاختلافات تفسر الاختلافات الملحوظة في التأثيرات.
- ج- العدد الإجمالي للمرضى المشمولين أقل من عدد المرضى الذين ينبغي إدراجهم وفقاً لحساب حجم العينة لتجربة واحدة قوية بما يكفي.
- د- الحصيلة لم تكن متاحة وقت النشر في كثير من الحالات.

السؤال مقارنة استخدام الستيرويدات مع عدم استخدام الستيرويدات أو علاجات أخرى للمرضى الذين شُخِّصت إصابتهم بمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُّفِيخَات بعد التطعيم ضد كوفيد-19 - الحصيلة: النزف داخل القحف

الأهمية	اليقين	التأثير	تقييم درجة اليقين				
			اعتبارات أخرى	عدم الدقة	عدم المباشرة	عدم الاتساق	خطر التحيز

النزف داخل القحف

الأهمية	اليقين	التأثير	اعتبارات أخرى	عدم الدقة	عدم المباشرة	خطر التحيز	تصميم الدراسة	عدد الدراسات	
بالغة الأهمية	○○○⊕ منخفض للغاية	قدمت 5 دراسات بيانات صحيحة، 4 تقارير حالات وسلسلة حالات واحدة، تشمل 21 مريضاً، منهم 10 عولجوا بالستيرويدات. وبلغ معدل النزف العالمي 21/12 (57.1٪). وكانت المعلومات حول معدل النزف في المرضى الذين عولجوا بالستيرويدات متاحة في 4 دراسات شملت 7 مرضى. وكان معدل النزف لدى المرضى المعالجين بالستيرويدات 7/3 (42.9٪).	اشتباه قوي في تحيز النشر <sup>د</sup>	خطير جداً <sup>ح</sup>	غير خطير	خطير <sup>ب</sup>	خطير جداً <sup>أ</sup>	دراسات قائمة على المشاهدة	5

المصادر:

1. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenziani I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021;202:182-183.
2. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengier M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
3. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021;325(24):2448-56.
4. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
5. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.

تفسيرات

- أ- تحيز الاختيار: كان من المرجح أن تُنشر حالات الوفاة بسرعة في صورة تقارير حالة (تتراوح من 5 إلى 8 أيام) عوضاً عن سلاسل الحالات الكبيرة. ولم تخضع جميع العوامل المركبة التي تؤثر على مسار المرض للتحليل (العمر، والوقت بين ظهور الأعراض والعلاج، والعلاجات الأخرى، ووجود خثار في أعضاء متعددة)، ولم تكن المتابعة مكتملة في كثير من الحالات.
- ب- لم يأت وصف الجرعة في الدراسات. وتباينت مدة المتابعة. وهناك عدم تجانس من الناحية السريرية (نماذج العلاج المختلفة، موضع حالات الخثار وشدها)، ومن الناحية المنهجية بين الدراسات، وهناك يقين محدود في أن الاختلافات تفسر الاختلافات الملحوظة في التأثيرات.
- ج- العدد الإجمالي للمرضى المشمولين أقل من عدد المرضى الذين ينبغي إدراجهم وفقاً لحساب حجم العينة لتجربة واحدة قوية بما يكفي.
- د- الحصيلة لم تكن متاحة وقت النشر في كثير من الحالات.

مقارنة استخدام الستيرويدات مع عدم استخدام الستيرويدات أو علاجات أخرى للمرضى الذين شُخِّصت إصابتهم بمتلازمة الخثار المصاحب لقلّة الصُّفِيخَات بعد التطعيم ضد كوفيد-19 - الحصيلة: التعافي

الأهمية	اليقين	التأثير	تقييم درجة اليقين				
			اعتبارات أخرى	عدم الدقة	عدم المباشرة	عدم الاتساق	خطر التحيز

التعافي

الأهمية	اليقين	التأثير	اعتبارات أخرى	عدم الدقة	عدم المباشرة	عدم الاتساق	خطر التحيز	تصميم الدراسة	عدد الدراسات
بالغة الأهمية	○○○⊕ منخفض للغاية	قدمت 4 دراسات بيانات صحيحة، جميعها تقارير حالات، تشمل 9 مرضى، منهم 7 عولجوا بالستيرويدات. وبلغ معدل التعافي العالمي 9/4 (44.4%). وكانت المعلومات حول التعافي في المرضى الذين عولجوا بالستيرويدات متاحة في 4 دراسات شملت 7 مرضى. وكان معدل التعافي في المرضى المعالجين بالستيرويدات 7/4 (57.1%).	اشتباه قوي في تحيز النشر <sup>د</sup>	خطير جداً <sup>ح</sup>	غير خطير	خطير ب	خطير جداً أ	دراسات قائمة على المشاهدة	4

المصادر:

1. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenzi I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021;202:182-183.
2. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengier M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
3. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
4. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.

تفسيرات

أ- تحيز الاختيار: كان من المرجح أن تُنشر حالات الوفاة بسرعة في صورة تقارير حالة (تتراوح من 5 إلى 8 أيام) عوضاً عن سلاسل الحالات الكبيرة. ولم تخضع جميع العوامل المربكة التي تؤثر على مسار المرض للتحليل (العمر، والوقت بين ظهور الأعراض والعلاج، والعلاجات الأخرى، ووجود خثار في أعضاء متعددة)، ولم تكن المتابعة مكتملة في كثير من الحالات.

ب- لم يأت وصف الجرعة في الدراسات. وتباينت مدة المتابعة. وهناك عدم تجانس من الناحية السريرية (نماذج العلاج المختلفة، موضع حالات الخثار وشدها)، ومن الناحية المنهجية بين الدراسات، وهناك يقين محدود في أن الاختلافات تفسر الاختلافات الملحوظة في التأثيرات.

ج- العدد الإجمالي للمرضى المشمولين أقل من عدد المرضى الذين ينبغي إدراجهم وفقاً لحساب حجم العينة لتجربة واحدة قوية بما يكفي.

د- الحصيلة لم تكن متاحة وقت النشر في كثير من الحالات.