

NOTA DE FUNDAMENTARE A PROGRAMULUI NATIONAL DE - HEMOFILIE -

Denumirea programului

PROGRAMUL NAȚIONAL DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT PENTRU HEMOFILIE ȘI BOLI INRUDITE

Situația actuală

Hemofilia și boala înrudită von Willebrand sunt *boli rare*, definite prin deficitul unor factori de coagulare (FVIII, IX sau von Willebrand), *tratabile* prin substituție adecvată cu acești factori, ce se află *pe agenda de priorități* a Uniunii Europene (UE).

Ele se află în țara noastră în condiții inadecvate de bugetare a asistenței lor sanitare, cantitatea de FVIII ce se poate achiziționa din bugetul alocat fiind în jur de 0,5 UI/ capita/ an în comparație cu țările vecine (Bulgaria 2.14UI/ capita/ an, Ungaria 6.35UI/ capita/ an, Slovenia 6.5UI/ capita/ an, Slovacia 6.5UI/ capita/ an, etc.) (2012).

În urma dezbaterilor la nivelul Direcoratului pentru Sănătate a UE (2013) s-au făcut recomandări ferme privind obligativitatea de asigurare a unui *tratament adecvat pentru toate țările membre ale UE*, trăsăturile acestuia fiind:

- identificarea și înregistrarea în Registrul Național a tuturor bolnavilor
- asigurarea unei achiziții minime de 3 UI FVIII/ capita/ an
- organizarea rețelei de asistență medicală a acestor boli (9 centre de tratament și centre de asistență comprehensivă)
- promovarea activității de recuperare a acestora.

O asemenea acoperire a necesităților diagnostice, terapeutice , de recuperare și monitorizare ar fi avantajoase din toate punctele de vedere:

- ar asigura o calitate de sănătate și calitate de viață mai bune
- ar permite persoanelor afectate o inserție socio-profesională bună
- ar anihila costurile indirecte ale bolii (ajutor pentru statutul de persoane cu handicap, ajutor social, pensie de boală, etc.), ades mai mari decât costurile directe.

Direcția coordonatoare

- Direcția Generală de Sănătate Publică, Asistență Medicală și Programe
Responsabil: Director General Dr. MIHAELA BARDOȘ

Coordonarea tehnică

- Institutul Național de Hematologie Transfuzională –București
- Institutul Clinic Fundeni- Bucuresti
- Clinica de Hematologie –Coltea,Bucuresti
- Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “Louis Țurcanu” -Timișoara (Clinica III
Pediatrie)
Responsabil: Prof.Dr. Margit Șerban

Instituții cu responsabilități în implementare

- Casa Națională de Sănătate Publică :București, Cluj, Craiova, Constanța, Galați, Iași, Oradea, Târgu Mureș, Timișoara
- Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “Louis Țurcanu” Timișoara
- Institutul Clinic Fundeni
- Clinicile de Pediatrie cu compartiment de Hematologie și Clinicile de Hematologie din Centrele universitare: București, Cluj, Craiova, Constanța, Galați, Iași, Oradea, Târgu Mureș, Timișoara
- Centrul Clinic de Evaluare și Recuperare “Cristian Șerban” Buziaș
- Clinica II Ortopedie -Timisoara

Populația țintă

-toți bolnavii cu hemofilie și boală von Willebrand

-in Registrul Național actualizat ,realizat de către Comisia de experți pentru aceste boli a Casei Naționale de Asigurări de Sănătate în colaborare cu Comisia De Hematologie si Transfuzii a Ministerului Sanatatii si cu Comisia medicală a Asociației Române de Hemofilie în România sunt în evidență:

*2002 bolnavi cu diagnosticul de hemofilie (1435 hemofilie A, 203 hemofilia B 11 hemofilie C și 353 boală von Willebrand)

*Aproximativ 100 din ei (5 % din ei) prezentând inhibitori anti FVIII/FIX

Număr de bolnavi propuși a fi incluși în program

-toți bolnavii pentru tratament “on demand” al accidentelor hemoragice

-copiii și adolescenții sub vârsta de 18 ani cu hemofilie severă pentru profilaxie primară sau secundară, continuă sau discontinuă.

Impactul asupra stării de sănătate

-Scăderea numărului și severității sângerărilor

-Prevenirea si recuperarea morbidității secundare osteoarticulare, neurologice, etc.

-Evitarea infecțiilor vehiculate prin sânge (HIV, hepatită, etc.)

-Reducerea mortalității prin boală

Scopul programului

Ameliorarea stării de sănătate, a calității vieții și a speranței de viață a acestor bolnavi

Obiectivele:

a). Obiective specifice

- Identificarea corectă diagnostică
- Substituția profilactică la copiii și adolescenții bolnavii cu forma severa de boala
- Tratamentul adecvat și prompt (de dorit la domiciliu) al sângerărilor
- Tratamentul sangerarilor la bolnavii cu inhibitori
- Eradicarea inhibitorilor prin tratamentul de inductie a tolerantei imune (ITI)
- Corectia ortopedico-chirurgicala a artropatiilor severe hemofilice
- Recuperarea fizică optimă a suferinței cronice și a sechelelor

b). Obiective generale

- reducerea morbidității și mortalității prin hemofilie și boli înrudite
- reducerea costurilor aferente complicațiilor bolii netratate (artropatie cronică, pseudotumori, etc.)

c.) Obiective aditionale

- up-datarea Registrului National de Hemofilie si boala von Willebrand
- organizarea rețelei de asistenta a hemofiliei in conformitate cu normele UE (centre de tratament, centre de asistenta comprehensiva)
- up-datarea ghidului practic de diagnostic, tratament si monitorizare a hemofiliei si bolii von Willebrand

Activitățile promovate

a). activități de bază

- depistarea și monitorizarea clinică biologică și paraclinică specifică a bolii
- substituția curativă (“on demand”) și profilactică cu factorul deficient
- asigurarea intervențiilor invazive și ortopedice
- asigurarea asistentei bolnavilor hemofilici cu inhibitori și eradicarea lor
- recuperarea fizică și consiliere psiho-profesională

b). activități asociate

- up-datare și întreținerea Registrului Național de Hemofilie și al Bolilor înrudite
- supravegherea și evaluarea continuă la nivel național a gradului de succes operațional
- instruirea, formarea și comunicarea permanentă între participanții la program
- **distribuirea Ghidului de diagnostic** și tratament în toate zonele de implementare
- asigurarea de reactivi standardizați pentru o calitate optimă a diagnosticului
- organizarea și acreditarea rețelei de asistenta a **ma**dicala a hemofiliei și bolii von Willebrand

Finanțarea

- Necesități pentru diagnostic și monitorizare
 - coagulogramă, dozarea activității reziduale de FVIII/ IX, boală von Willebrand, screening pentru inhibitori
 - monitorizare serologică pentru infecțiile transmisibile cu sânge (HIV, VHB, VHC, VHA, CMV, etc.)
 - explorare imagistică (radiografie, ecografie, RMN, CT, etc.) pentru sistemul osteo-articular)
- Necesități pentru terapie
 - substituție “on demand” vizându-se “home treatment”
 - profilaxie la copiii cu forme severe de boală, postoperator și în perioada programului de recuperare loco-motorie
 - asigurarea intervențiilor chirurgicale de urgență
- Necesități de substitutie pentru intervențiile chirurgicale ortopedice programate
 - indispensabile la bolnavii cu artropatii invalidante, ce afectează în mod regretabil >50% din tinerii și adulții cu hemofilie severă

- Necesități pentru tratamentul bolnavilor cu inhibitori
-aproximativ 10%-30% din bolnavii cu forme severe, ce prezintă inhibitori anti-FVIII/ IX
- Necesități pentru asistența recuperatorie (kinetoterapie, fizioterapie), indispensabilă pentru:
 - bolnavii cu artropatie cronică
 - după măsurile ortopedice noninvazive.

Luand in considerare ca din bolnavii inregistrati in Registrul national de Hemofilie :

- 60 % sunt cu forme severe de boala ,
- 10% sunt complicate cu inhibitori anti F VIII si
- 25 % % din bolnavi au varsta sub 18 ani.

in mod concret, necesitățile ar fi următoarele:

Nr.crt.	Activități	Populație țintă	Cost /pacient /an	Cost global estimat (RON)
1	Diagnostic și monitorizare	2.000	2.500 RON	5.000.000
2	a.-Substituție profilactică a copiilor și tinerilor sub vârsta de 18 ani cu formă severă de boală	100	120.000	12.000.000
	b.-Substituție “on demand” a sângerărilor	1100	45 000	50.000.000
3	a.-Substituție pentru accidente hemoragice ale bolnavilor cu inhibitori	100	150 000	15.000.000
	b.-Eradicarea inhibitorilor prin ITI	3	400 000	1.200.000
4	Substituție pentru intervențiile chirurgicale ortopedice majore	20	60 000	120.000.000
5	Substituție pentru activitatea de recuperare fizică a bolnavilor cu artropatii severe	400	15 000	60.000.000
TOTAL				263.200.000

Indicatori

a).Indicatori fizici

- număr de subiecți cuprinși în screeningul clinico-paraclinic
- număr de bolnavi cu Hemofilie și Boli înrudite în evidență și monitorizare clinico-biologică
- număr de bolnavi cu inhibitori
- număr de bolnavi cu substituție profilactică (primară, secundară/ continuă, discontinuă)
- număr de bolnavi cu substituție „on demand”
- număr de bolnavi cu inhibitori substituiți
- numar de bolnavi cu inhibitori cu ITI

- număr de bolnavi cu intervenții chirurgicale (mare, intermediară, mică)
- număr de bolnavi în program de recuperare fizică

b).Indicatori de rezultate

- Număr de sângerări/ lună (numar total, numarul sangerarilor articulare)la bolnavii aflați în program de profilaxie
- Număr de sângerări/ lună (numar total,numarul sangerarilor articulare)la bolnavii neaflați în program de profilaxie
- Numar de bolnavi cu aparitie de novo a inhibitorilor
- Număr de decese la bolnavii cuprinși în programul de profilaxie
- Număr de decese în absența profilaxiei
- Scor articular total – mediu –la bolnavii cu program de profilaxie
- Scor articular total – mediu – la bolnavii cu substituție “on demand”

c).Indicatori de eficiență

- Cost mediu /bolnav nou diagnosticat
- Cost mediu / bolnav pentru monitorizare
- Cost mediu / bolnav în programul de prevenție
- Cost mediu / bolnav în afara prevenției
- Număr zile de spitalizare/ bolnav neaflat în program de profilaxie
- Număr zile de spitalizare/ bolnav aflat în programul de profilaxie
- Numar de absente scolare (zile)/luna
- Numar de absente (zile) de la serviciu
- Numar de bolnavi cu handicap, pensie de boala sau ajutor social

Monitorizare

-Monitorizarea programului la nivelul fiecărei instituții implementatoare va fi efectuată de către responsabilul desemnat în cadrul instituției

-Monitorizarea la nivelul județului de face de către inspectorul AFS al DSPJ/MB în colaborare cu coordonatorul tehnic și cu responsabilul obiectivului din cadrul UMP

-Monitorizarea la nivel național de face de către coordonatorul tehnic și responsabilul obiectivului din cadrul UMP

Evaluare

-Se realizează trimestrial de către coordonatorul de program. Raportarea finală este înaintată către UMP care raportează MSF

Raportări

-Raportare lunară către centrul coordonator

Instituția coordonatoare raportează trimestrial către Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate

ANEXA 1

PROTOCOALE DE DIAGNOSTIC, MONITORIZARE ȘI TERAPIE

A. Protocol de diagnostic inițial al hemofiliei

A.1. Diagnostic postnatal

Suspiciunea de diagnostic

- anamneza (manifestări hemoragice caracteristice, ancheta familială - arborele genealogic)
- diagnostic activ la copiii de sex masculin din familiile cu hemofilie (arborele genealogic)
- circa 50% din cazurile nou diagnosticate nu au antecedente familiale (forme sporadice)

Confirmarea diagnosticului

- timp parțial de tromboplastină activat (TPTA)
- timp de consum de protrombină
- timpul de coagulare global, timpul Howell au valori frecvent normale în formele non-severe și nu sunt indicate ca teste screening

Precizarea tipului de hemofilie

- corecția timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi și plasmă adsorbită pe sulfat de bariu

Precizarea formei de severitate a hemofiliei

- determinarea concentrației plasmatice a factorului VIII/IX prin metodă coagulometrică (<1% forme severe; ≥ 1 - <5% forme moderate; 5-25% forme ușoare)
- determinarea inhibitorilor anti F VIII sau IX, testul de recovery și stabilirea timpului de înjumătățire a F VIII și IX

A.2. Diagnostic prenatal

- analiza arborelui genealogic
- diagnosticul sexului fetal
 - explorări biomoleculare pentru precizarea substratului genetic al bolii

B. Protocol de urmărire a complicațiilor (anual)

B.1. Complicațiile tratamentului

Determinarea inhibitorilor (anticorpi anti-factor VIII/IX infuzat)

- metoda coagulometrică Bethesda
- prima determinare după primele 10-15 administrări de tratament substitutiv apoi determinare anuală și înaintea intervențiilor chirurgicale
- determinarea titrului bazal și a titrului anamnestic după administrarea de factor VIII/IX (<5 UB inhibitori în titru mic; >5 UB inhibitori în titru mare)

Determinarea complicațiilor infecțioase

- explorări hepatice (proteinemie, electroforeza proteinelor serice, transaminaze, lactic dehidrogenaza, fosfataza alcalină, imunocantitație)
- explorări serologice (Ag HBs, Ac anti-HBs, Ac anti-VHC, Ac anti-HIV 1 și 2, Ac anti-HTLV I și II, Ac anti-CMV IgG și IgM)

B.2. Complicațiile bolii

Artropatia cronică

- scor articular clinic
- scor articular radiologic
- ±scor ecografic, scor RMN ± scor osteodensiometric
- consult ortopedic

Sechele neuro-senzoriale și psihice

- examen neuro-psihiatric
- alte investigații în funcție de starea bolnavului (TC, RM, EMG, viteză de conducere nervoasă)

Probleme stomatologice

- examen stomatologic
- Altele
Examen oftalmologic, ORL, Hemograma

C. Protocol de administrare a concentratelor de factor VIII/IX

C.1. Profilaxia primară a accidentelor hemoragice

Obiective

- prevenția accidentelor hemoragice

Principii

- administrare trisăptămânală la bolnavii cu hemofilie A și bisăptămânală la bolnavii cu hemofilie B a factorului de coagulare deficitar (tratament substitutiv)

Indicații

- toți bolnavii cu hemofilie A și B severă (factor VIII/IX <1%)
- bolnavi cu vârsta cuprinsă între 1-18 ani

Modalitate de administrare

Hemofilia A

- concentrat de factor de coagulare VIII
- mod de administrare: iv.f. lent
- doza: 25 UI/kg/administrare
- frecvența administrărilor: de 3x/săptămână și ori de câte ori se produce un accident hemoragic

Hemofilia B

- concentrat de factor de coagulare IX
- mod de administrare: iv.f. lent
- doza: 25 UI/kg/administrare
- frecvența administrărilor: de 2x/săptămână și ori de câte ori se produce un accident hemoragic

C.2. Tratamentul curativ al accidentelor hemoragice

Obiective

- stoparea hemoragiei

Principii

- administrare a factorului de coagulare deficitar (tratament substitutiv)

- tratament prompt și în doze adecvate
- dozaj și durată adecvată în funcție de severitatea și sediul sângerării

Indicații

- accidentele hemoragice

Modalitate de administrare

- concentrat de factor de coagulare VIII/IX
- mod de administrare: iv.f. lent
- doza (vezi tabelul):

Indicație	Factor VIII UI/kg (nivelul dorit %)	Factor IX UI/kg (nivelul dorit %)
Hemoragii ușoare (hemartroze incipiente, hematoame musculare incipiente, epistaxis sever, hematurie persistentă, hemoragii gingiviale sau dentare neresponsive la acid epsilon aminocaproic sau tranexamic)	10 - 15 UI/kg (20 - 30 %) 1 - 2 zile	20 - 30 UI/kg (20 - 30 %) 1 - 2 zile
Hemoragii majore (hemartroze sau hematoame musculare avansate, hematoame ale regiunii cervicale, limbii și faringelui, retrofaringiene, retroorbitare, hematoame compresive pe structuri vasculare sau nervoase, traumatisme craniene sau alte traumatisme severe)	20 - 25 UI/kg (40 - 50 %) 3 - 4 zile	40 - 50 UI/kg (40 - 50 %) 3 - 4 zile
Hemoragii amenințătoare de viață (hemoragii intracraniene, intraabdominale sau intratoracice, intervenții chirurgicale -exceptând extracțiile dentare sângerări după traumatisme majore, sângerări gastrointestinale)	35 - 50 UI/kg (70 - 100 %) 4 - 21 zile sau până la vindecare	70 - 100 UI/kg (70 - 100 %) 4 - 21 zile sau până la vindecare
Extracții dentare	20 - 25 UI/kg (40 - 50 %)	40 - 50 UI/kg (40 - 50 %)

D. Evaluarea periodică

Statusul articular

- scor articular clinic
- scor articular radiologic, ecografic, RMN
- consult ortopedic
-

Statusul neuro-psihic

- examen neuro-psihiatric
- alte investigații în funcție de starea bolnavului
-

Statusul stomatologic, oftalmologic, ORL Statusul biologic

Statusul biologic

- coagulograma, activitate reziduală a factorului deficient
- titrul inhibitorilor
- explorări hepatice (proteinemie, electroforeza proteinelor serice, transaminaze, lactic dehidrogenaza, fosfataza alcalină, imunocantitație)

- explorări serologice (Ag HBs, Ac anti-HBs, Ac anti-VHC, Ac anti-HIV 1 și 2, Ac anti-HTLV I și II, Ac anti-CMV IgG și IgM)
- altele :hemograma, examen de urina

Alte măsuri

- sfat genetic
- suport psihic și de orientare socio-profesională

ANEXA 2

Machete de raportare

1. Indicatori fizici

Număr total de copii cuprinși în screening-ul diagnostic	
Număr total de bolnavi cu hemofilie în evidență	
Număr total de bolnavi în tratament și monitorizare clinico-biologică	
Număr total de bolnavi cu profilaxie a accidentelor hemoragice	
Număr total de bolnavi cu tratament curativ al accidentelor hemoragice	
Număr total de bolnavi cu inhibitori substituiți și ITI	
Număr total de bolnavi cu intervenții chirurgicale	
Număr total de bolnavi în programul de recuperare fizică	

2. Indicatori de rezultate

	Total	Nr. accidente hemoragice /lună		Nr. bolnavi			Nr. Bolnavi cu alte handicapuri	Nr. bolnavi cu inhibitori	Nr. bolnavi cu infecții post-transfuzionale	Nr. decese	Cauza de deces
		Articulare	Totale	cu handicap locomotor și grad de handicap	Nr.art.afectate	scor articular total					
Nr bolnavi cuprinși în program											
Nr bolnavi cu profilaxie primară											
Nr. bolnavi cu tratament curativ											

3. Indicatori de eficiență

	Nr. internări/lună	Nr. zile de spitalizare/lună	Cost mediu diagnostic /lună	Cost mediu monitorizare /lună	Cost mediu materiale	Cost mediu tratament
Număr bolnavi						

cuprinși în program						
Număr bolnavi cu profilaxie primară						
Număr bolnavi cu tratament curativ						

4. Machetă de raportare a cazurilor nou diagnosticate

Centrul coordonator pentru hemofilie
 Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “Louis Țurcanu”
 Clinica Pediatrie III, UMF “Victor Babeș”
 300011 Timișoara, Str.Iosif Nemoianu Nr.2
 Tel: 0256-295977
 Fax: 0256-295978
 E-mail: mserban@spitalcopiitm.ro

Nr. fișă ...
 CNP....
 Data (zi/lună/an).....
 Centrul
 Adresa
 Tel
 Fax
 E-mail

5. Machetă pentru raportare anuală privind Dinamica bolnavilor nou diagnosticați/înregistrați și a bolnavilor ieșiți din evidență

Nr. total de cazuri în evidență la finele anului precedent	
Nr. de cazuri nou diagnosticate <ul style="list-style-type: none"> ▪ <1 an ▪ ≥1 - 3 ani ▪ ≥3 - 7 ani ▪ ≥7 - 15 ani ▪ ≥15 - 18 ani ▪ ≥18 ani 	
Nr. cazuri nou înregistrate <ul style="list-style-type: none"> ▪ <1 an ▪ ≥1 - 3 ani ▪ ≥3 - 7 ani ▪ ≥7 - 15 ani ▪ ≥15 - 18 ani ▪ 18-26 ▪ 26-40 ▪ 40-60 ▪ Peste 60 ani 	
Nr. cazuri ieșite din evidență <ul style="list-style-type: none"> ▪ deces ▪ pierdute din evidență 	

ANEXA 3

Fișă de înregistrare a bolnavilor cu hemofilie și boală von Willebrand

pentru Registrul Național

Date personale

Nume Prenume Sex
(M/F)..... Etnie CNP.....
Data nașterii (zi/lună/an)
Adresa: Județ Localitate
Strada Număr
Tel

Aspecte ale diagnosticului

Data diagnosticării (zi/lună/an)
Vârsta la diagnostic
Diagnosticul de boală:
Forma de severitate:.....
Statusul inhibitorilor: absențititru mic.....titru mare
.....nedeterminat
Criterii de diagnostic
Clinice
Biologice
Genetice
Diagnosticul complicațiilor (artropatie cronică , hepatopatie cronică,sa)

Anamneza familială:
pozitivărude cu sângerare
(precizare).....rude cu diagnostic confirmat
(precizare).....
negativă.....

Complicații ale bolii și tratamentului

Infecții

VHB: Ag HBs.....Ag HBe.....Ac anti-HBc IgM... ..Ac anti HBs.....ADN-
VHB.....
Vaccinare antihepatitică B.....număr doze.....cantitatea/doză.....
VHD: Ac anti-VHD IgM.....Ac anti-VHD IgG.....
VHC: Ac anti-VHC.....ARN-VHC.....
VHA: Ac anti-VHA IgM.....Ac anti-VHA IgG.....
HIV 1 și 2: ELISA.....westernblot.....
HTLV I și II: Ac anti-HTLV I.....Ac anti-HTLV II.....

Inhibitori

-titru mic.....
-titru înalt.....

Altele.....

Handicap

Locomotor.....
Psihic.....
Senzorial.....

Tratament substitutiv

Fără tratament.....
Plasmă proaspătă.....
Crioprecipitat.....
Concentrate de factori ai coagulării (derivat plasmatic, recombinant)
-curativ.....
-profilactic.....

Evoluție

În viață: vârstă
Decedat:
vârsta.....cauza.....

Informații pentru contactare

Prof.Dr.Margit Șerban
Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “Louis Țurcanu”
Clinica Pediatrie III, UMF “Victor Babeș”
300011 Timișoara, Str.Nemoianu Nr.2
Tel: 0256 295977
Fax: 0256 295978
E-mail: mserban@spitalcopiitm.ro

