

Ordin nr. 1301 din 11/07/2008

pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008

Anexă din 11/07/2008

Versiune consolidata la data de: 27/12/2016

Anexele nr. 1 și 2 la Ordinul nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008

Tip	Data
Publicat	15/07/2008;
Consolidări în 2010	10/06/2010;
Consolidări în 2013	21/08/2013;
Consolidări în 2014	01/07/2014;
Consolidări în 2015	12/03/2015; 27/10/2015; 04/11/2015; 16/11/2015;
Consolidări în 2016	27/12/2016;

Fișa actului

[Afișează informații generale](#)

Atenție!

Textele actelor actualizate sunt reproduceri neoficiale ale unor acte ce au suferit numeroase modificări de-a lungul timpului dar care nu au fost republicate în Monitorul Oficial. La astfel de texte nu se va face referire în nici un document oficial ele având numai un caracter informativ. În caz contrar, Indaco Systems își declină răspunderea pentru orice consecințe juridice ar putea genera.

- Ordinul [nr. 477/2010](#) publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr. 386 din 10/06/2010.
- Ordinul [nr. 423/2012](#) publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr. 314 din 10/05/2012.
- Ordinul [nr. 961/2013](#) publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr. 525 din 21/08/2013.
- [Anexă](#) publicată în Monitorul Oficial, Partea I nr. 525 din 21/08/2013.
- Ordinul [nr. 361/2014](#) publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr. 255 din 08/04/2014.
- [Anexă](#) publicată în Monitorul Oficial, Partea I nr. 255 din 08/04/2014.
- Ordinul [nr. 773/2014](#) publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr. 489 din 01/07/2014.
- [Anexă](#) publicată în Monitorul Oficial, Partea I nr. 489 din 01/07/2014.
- Ordinul [nr. 275/2015](#) publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr. 172 din 12/03/2015.
- [Anexă](#) publicată în Monitorul Oficial, Partea I nr. 172 din 12/03/2015.
- Ordinul [nr. 968/2015](#) publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr. 581 din 03/08/2015.
- Ordinul [nr. 1317/2015](#) publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr. 797 din 27/10/2015.
- Ordinul [nr. 1379/2015](#) publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr. 822 din 04/11/2015.
- [Anexă](#) publicată în Monitorul Oficial, Partea I nr. 1050 din 27/12/2016.

Ordinul nr. 1463/1036/2016 privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008

PROTOCOL TERAPEUTIC AL HEMOFILIEI A și B și AL BOLII VON WILLEBRAND

HEMOFILIA A și B

I. DATE GENERALE

Hemofilia este o afecțiune hemoragică:

- congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII (Hemofilia A) sau IX (Hemofilia B)
- dobândita, caracterizată prin producerea de către organismul uman de autoanticorpi inhibitori împotriva factorilor de coagulare VIII sau IX proprii

HEMOFILIA CONGENITALA A și B

În funcție de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei:

- forma ușoară, cantitatea de factor de coagulare este 5% - 40% (0,05 - 0,40 UI/ml)
- forma moderată, cantitatea de factor de coagulare cuprinsă între 1 - 5% (0,01-0,05 UI/ml)
- forma severă, cantitatea de factor de coagulare < 1% din normal (< 0,01 UI/ml)

Conform datelor Federației Mondiale de Hemofilie (WFH) și ale Consorțiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferențe notabile ale frecvenței hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Incidența bolii este de 20 - 25 bolnavi la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populația totală. În medie, 80% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A și 20% de hemofilia B. Proporția formelor severe (nivelul FVIII / IX < 1%) este pentru hemofilia A de 50 - 70%, iar pentru hemofilia B, de 30 - 50%.

Manifestările hemoragice

Fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendința la hemoragii spontane sau provocate în funcție de severitatea deficitului de factor de coagulare. (Tabel 1, 2)

Tabel nr. 1: Corelația dintre severitatea episoadelor hemoragice și nivelul factorului de coagulare

Severitatea Hemofiliei (nivelul factorului VIII / IX in procente)	Caracteristicile sângerării
Severă (F VIII / IX <1%)	Hemoragii frecvente, spontane mai ales la nivelul articulațiilor și mușchilor, în general fără o cauză precizată
Moderată (F VIII / IX 1 - 5%)	Rar hemoragiile pot apare spontan; hemoragii grave prelungite în urma traumatismelor sau intervențiilor chirurgicale
Ușoară (F VIII / IX 5 - 40%)	Hemoragii severe și prelungite în cazul traumatismelor majore sau intervențiilor chirurgicale

Tabel nr. 2 - Frecvența episoadelor hemoragice în funcție de localizare

Localizarea hemoragiilor	Frecvența (%)
Hemartroze	70 - 80
Hemoragii muscular	10 - 20
Alte hemoragii majore	5 - 10
Hemoragii SNC	< 5

În funcție de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viața în pericol (tabel 3).

Tabel nr. 3

Hemoragii severe	Hemoragii care pun viața în pericol
- Articulații	- Cerebrale (SNC)
- Musculatura și țesuturile moi	- Gastrointestinale (GI)
- Bucale/nazale/intestinale	- Gât/faringe
- Hematurie	- Traumatisme severe

II. PROTOCOL DE DIAGNOSTIC INIȚIAL AL HEMOFILIEI CONGENITALE

Diagnosticul

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 și precizarea tipului de hemofilie
 timp parțial de tromboplastină activat (TPTA)
 timp de consum de protrombină
 timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele non-severe și
 nefiind indicate ca teste screening (tab nr. 4)
 corecția timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi și
 plasmă absorbită pe sulfat de bariu
 determinarea concentrației plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau
 cromogenica

Tabel nr. 4 - Interpretarea testului screening

Diagnostic posibil	TP	TPTA	Timp de sangerare	Nr. Trombocite
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hemofilie A sau B	Normal	Prelungit	Normal	Normal
Boala von Willebrand	Normal	Normal sau prelungit	Normal sau prelungit	Normal sau redus
Defect de trombocite	Normal	Normal	Normal sau prelungit	Normal sau redus

Precizarea formei de severitate a hemofiliei
 determinarea concentrației plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau
 cromogenica.

Identificarea inhibitorilor

determinarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX, testul cel mai accesibil fiind testul
 Bethesda, testul de recovery și stabilirea timpului de înjumătățire a FVIII și FIX

III. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE

A. TRATAMENTUL SAU SUBSTITUȚIA PROFILACTICĂ CONTINUA

1) Definiții:

Profilaxie primară continuă: tratament continuu (cel puțin 45 săptămâni/an) regulat inițiat
 înainte de apariția afectării articulare documentată clinic și/sau imagistic, înainte de apariția celei
 de-a doua hemartroze la nivelul articulațiilor mari* și înaintea vârstei de 2-3 ani.

Profilaxie secundară continuă: tratament continuu (cel puțin 45 săptămâni/an), regulat, inițiat
 după apariția a două sau mai multe hemartroze la nivelul articulațiilor mari* dar înainte de
 apariția afectării articulare documentată clinic și/sau imagistic.

* Articulații mari: gleznă, genunchi, șold, cot și umăr

Profilaxie terțiară: tratament continuu (cel puțin 45 săptămâni/an), regulat, inițiat după debutul
 afectării articulare documentată clinic și imagistic.

Tratamentul continuu: definit ca intenția de tratament pentru 52 de săptămâni pe an și un
 minim de administrări definit a priori pentru cel puțin 45 săptămâni (85%) pe an.

2) Obiective: prevenirea accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare,
 îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie.

3) Criterii de includere

- Pacienții cu vârsta 1- 18 ani și pacienții cu vârsta peste 18 ani la care s-a început deja tratamentul profilactic din perioada copilăriei, cu formă congenitală severă de boală (deficit congenital de FVIII sau FIX $\leq 1\%$ sau 1-2% cu fenotip sever^x, fără inhibitori)

^x fenotip sever = cel puțin 4 sangerari într-o perioadă de 6 luni documentat clinic

4. Tratament

Produse:

Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant

Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant

Doze:

Hemofilia A: concentrate de FVIII de coagulare cu 25-50 UI factor VIII/kg/doza, de 3-4 ori pe săptămână în zile alternative sau chiar zilnic, în funcție de fenotipul sangerării fiecărui pacient.

Hemofilia B: concentrate de FIX de coagulare cu 25-50 UI factor IX/kg/doza de 2 ori pe săptămână la 3-4 zile interval sau în funcție de fenotipul sângerării fiecărui pacient.

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. La inițiere și la vârste foarte mici intervalul de administrare trebuie stabilit de medical pediatru sau hematolog, făcându-se cu doze mai mici și la interval mai mare, cu escaladare progresivă, în funcție de fenotipul fiecărui pacient.

5. Monitorizarea tratamentului

- Monitorizarea clinică și paraclinică la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice și a statusului articular

Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori, după cum urmează:

la copii, la inițierea tratamentului substitutiv, dozarea inhibitorilor trebuie făcută odată la fiecare 5 zile de expunere până se ajunge la 20 de zile de expunere, ulterior testarea se face la fiecare 10 zile de expunere până la atingerea a 21-50 de zile de expunere și apoi de cel puțin 2 ori pe an până la 150 de zile de expunere; ulterior determinarea inhibitorilor trebuie efectuată cel puțin odată pe an, înainte de intervenții chirurgicale sau în caz de răspuns suboptimal; este necesar controlul inhibitorilor și după substituții masive (peste 5 zile), la cei cu mutații favorizante pentru inhibitori sau post-chirurgical

6. Criterii de schimbare a tratamentului

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții sau la proteinele de soarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament

Modificarea protocolului individual la pacienții care necesită doze și ritm crescute de administrare (regim alternativ 1 zi da 1 zi nu sau zilnic).

Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare.

B. TRATAMENTUL SAU SUBSTITUȚIA PROFILACTICĂ INTERMITENTA/DE SCURTĂ DURATĂ ÎN HEMOFILIA CONGENITALĂ

1. Definiție:

Profilaxia intermitentă (periodică) sau de scurtă durată: tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp care nu depășește 20 de săptămâni consecutive într-un an sau între 20 - 45 de săptămâni în cazurile selectate și bine documentate.

2. Obiective: prevenirea accidentelor hemoragice cu ameliorarea bolii cronice articulare sau cu alta localizare cu potențial risc vital, și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie.

3. Criterii de includere

- Pacienții cu hemofilie indiferent de vârstă:

* pe perioada curelor de recuperare locomotorie fizio-kinetoterapeutica, perioada stabilita fiind bine documentata.

* în caz de articulații țintă (> 4 sângerări într-o articulație într-o perioadă de 6 luni) bine documentat.

* în caz de efort fizic intensiv (calatorie, ortostatism prelungit, vacanta/concediu) pe o perioada care sa nu depaseasca anual 20 de saptamani.

* prevenirea accidentelor hemoragice cu localizare cu potential risc vital bine documentat (vezi tabel nr.3)

* pacienții la care s-a efectuat protezare articulara

4. Tratament

Substituția se face adaptat la factorul deficitar:

* F VIII în hemofilia A

* F IX în hemofilia B

* agenți de tip by pass în formele de boală cu inhibitori (rFVIIa, APCC)

- doza și ritmul de administrare se adaptează fiecărui pacient în funcție de situația mai sus menționată în care se încadrează

- durata medie este de 8 săptămâni, cu prelungire în cazuri speciale (după intervenții de artroplastie, kinetoterapie intensivă, la efort fizic excesiv, accidente hemoragice cu potențial risc vital), dar nu peste 45 săptămâni/an.

5. Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea lunara clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice cu orice localizare sau a statusului articular

Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.

6. Criterii de schimbare a tratamentului

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții sau la proteinele de șoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament

Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare

C. TRATAMENTUL "ON DEMAND" (CURATIV) AL ACCIDENTELOR HEMORAGICE IN HEMOFILIA CONGENITALA FARA INHIBITORI

1. Obiective: oprirea evenimentului hemoragic instalat

2. Criterii de includere

- Pacienți cu hemofilie congenitală fără inhibitori, cu episod hemoragic

- Vârsta: orice grupă de varstă

- Orice grad de severitate

3. Tratament

Produse:

Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant

Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII / IX, de sediul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului. (Tabel 5, 6)

Hemofilia A:

Doze:

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație:

1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

Astfel, doza necesară per 1 administrare este determinata utilizând următoarea formulă:

Unități (UI) necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

Tabel nr. 5 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcție de severitatea episodului hemoragic

Gravitatea hemoragiei	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)
Hemartroze, hemoragii musculare sau orale	20 - 40	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până la remiterea colecției hemoragice confirmata clinic si imagistic
Hemoragii musculare sau hematoame extinse	30 - 60	Se administrează injecții repetate la fiecare 12-24 ore (de la 8 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până la remiterea colecției hemoragice confirmata clinic si imagistic
Hemoragii care pun viața în pericol (cerebral, faringian, zona gâtului, gastrointestinal)	60 - 100 - inițial 50 - întreținere	Se administrează injecții repetate la fiecare 8 - 24 de ore (de la 6 la 12 ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până la remiterea colecției hemoragice confirmata clinic si imagistic

Hemofilia B:

Doze:

Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observația conform căreia 1 UI factor IX per kg crește activitatea plasmatică a factorului IX cu 0,9% din activitatea normală.

Astfel, doza necesară per 1 administrare se calculează utilizând următoarea formulă:

Unități necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1

Tabel nr. 6 - Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcție de severitatea episodului hemoragic

Gravitatea hemoragiei	Nivel necesar de factor IX (% din normal sau în UI/dl)	Frecvența administrării (ore)/Durata terapiei (zile)
Hemartroză, sângerare musculară sau sângerare orală	20 - 40	Se administrează injecții repetate la intervale de 24 ore,, până la remiterea colecției hemoragice confirmata clinic și imagistic
Sângerare musculară mai extinsă sau hematom compresiv	30 - 60	Se administrează injecții repetate la intervale de 24 ore, până la remiterea colecției hemoragice confirmata clinic și imagistic
Hemoragii amenințătoare de viață	60 - 100	Se administrează injecții repetate la intervale de 8-24 ore, până la remiterea colecției hemoragice confirmata clinic și imagistic

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. Intervalul de administrare trebuie stabilit la indicația medicului pediatru/hematolog.

4. Monitorizarea tratamentului

Evaluarea răspunsului la tratament

Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular

Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.

Tratamentul "on demand" se administrează până la dispariția hemartrozei/hematomului/sângerării confirmate clinic și/sau imagistic (ecografie, CT, RMN etc în funcție de situație)

5. Criterii de schimbare a tratamentului

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții sau la proteinele de soarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament

Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII/IX

D. TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE ÎN CAZUL INTERVENȚIILOR CHIRURGICALE ȘI ORTOPEDICE PENTRU HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI

1. Obiective: asigurarea hemostazei în cursul intervențiilor chirurgicale și ortopedice

2. Criterii de includere

Pacienți, indiferent de vârstă, cu hemofilie congenitală fără inhibitori care necesită intervenții chirurgicale sau ortopedice.

Tabel nr. 7 Definiția invazivității intervenției

Minore	Orice procedură operativă invazivă unde sunt manipulate numai pielea, mucoasele sau țesutul conjunctiv superficial, de exemplu: implantarea pompelor în țesutul subcutanat, biopsii cutanate sau proceduri dentare simple.
Majore	Orice procedură invazivă care necesită anestezie generală și / sau în cazul unuia/ asocierii următoarelor proceduri: √ abordarea chirurgicală a unei cavitati √ traversarea chirurgicală a unei bariere mezenchimale (de exemplu, pleura, peritoneu sau dura mater) √ deschiderea unui strat de fascie √ excizarea unui organ √ modificarea anatomiei normale viscerale

3. Tratament

Produse:

Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant

Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant

Hemofilia A:

Doza: este dependentă de gradul de invazivitate a intervenției, crescând în cantitate și durată de la intervenții minore la cele majore (Tabel 8, 9)

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație:

1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

Doza necesară per 1 administrare este determinată utilizând următoarea formulă:

Unități (UI) necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

Tabel nr. 8 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcție de tipul de intervenție chirurgicală

Tipul de intervenție	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)
Chirurgicală		
Minore Incluzând extrațiile dentare	30 - 60 (pre, intra și postoperator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 12 ore (de la 12 la 24 de ore în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani), până când se obține cicatrizarea.

Majore	80 - 100 (pre, intra și post operator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 8- 12 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani) cu mentinerea nivelului plasmatic de 80-100% până când se obține cicatrizarea, apoi se continuă tratamentul timp de cel puțin 10-14 zile, pentru a menține un nivel al activității Factorului VIII de 30-60% (UI/dl).
--------	---	---

Hemofilia B:

Doze:

Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observația conform căreia 1 UI factor IX per kg crește activitatea plasmatică a factorului IX cu 0,9% din activitatea normală.

Doza necesară per 1 administrare se calculează utilizând următoarea formulă:

$$\text{Unități necesare} = \text{greutate (kg)} \times \text{creșterea dorită de factor IX (\%)} \text{ (UI/dl)} \times 1,1$$

Tabel nr. 9 - Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcție de tipul intervenției chirurgicale

Tipul de intervenție	Nivelul plasmatic de factor IX necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore) / durata tratamentului (zile)
Chirurgicală		
Minore, inclusiv extracția dentară	30 - 60 (pre, intra și postoperator)	Se administrează injecții repetate la intervale de 24 ore până se obține cicatrizarea
Majore	80 - 100 (pre, intra și postoperator)	Se administrează injecții repetate la fiecare 8-24 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienților cu vârsta sub 6 ani) cu mentinerea nivelului plasmatic de 80-100% până când se obține cicatrizarea, apoi terapie pentru cel puțin încă 10-14 zile, pentru menținerea unei activități a F IX de 30%-60%.

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. Intervalul de administrare trebuie stabilit la indicația medicului pediatru/hematolog.

4. Monitorizarea tratamentului

evaluarea eficienței hemostatice a tratamentului (Tabel 10)

monitorizarea exactă a pierderilor de sange intra - și postoperatorii

monitorizarea precisă a terapiei de substituție prin evaluarea zilnică a activității plasmatice a factorului VIII / IX.

monitorizare cu atenție, prin teste de laborator, a ratei de recovery și a anticorpilor inhibitori anti FVIII/FIX

Tabelul nr. 10 - Definiția evaluării eficienței hemostatice în cazul procedurilor chirurgicale

Tipul de răspuns	Definiția răspunsului
Excelent	Intra- și postoperator pierderile de sange sunt similare (10%) cu cele ale pacientului fără hemofilie - fără doze suplimentare de FVIII sau FIX fata de cele estimate - nevoia de transfuzii de sange similară cu cea a pacientului fără hemofilie
Bun	Intra- și postoperator pierderea de sange este ușor crescută față de pacientul fără hemofilie (între 10-25%) dar diferența este evaluată de chirurg/ anestezist ca fiind ne semnificativă clinic ▪ fără doze suplimentare de FVIII sau FIX fata de cele estimate ▪ nevoia de transfuzii de sange similară cu cea a pacientului fără hemofilie
Statisfăcător	Intra- și postoperator pierderile de sange sunt crescute cu 25-50% față de pacientul fără hemofilie și este nevoie de tratament adițional: ▪ doze suplimentare de FVIII sau FIX fata de cele estimate ▪ necesar de transfuzii de sange de 2 ori mai mare față de pacientul fără hemofilie
Prost/ Fără răspuns	Intra- și postoperator pierderea de sange este substanțial semnificativ crescută (>50%) față de pacientul fără hemofilie și care nu este explicată de existența unei afecțiuni medicale/chirurgicale alta decat hemofilia ▪ hipotensiune sau transfer neașteptat la ATI datorită sangerărilor sau ▪ creșterea substanțială a necesarului de transfuzii de > 2 ori față de necesarul anticipat

5. Criterii de schimbare a tratamentului

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții sau la proteinele de șoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament

Dezvoltarea inhibitorilor anti FVIII sau anti FIX

E. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE CU INHIBITORI

1. Definiția afecțiunii

Apariția alloanticorpilor inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX la valori $\geq 0,6$ UB/ml este cea mai severă complicație asociată tratamentului hemofiliei. Ea trebuie suspectată ori de câte ori pacientul nu mai răspunde la tratamentul cu factori de coagulare

Incidența dezvoltării inhibitorilor este de 20 - 30% la pacienții cu hemofilia A formă severă, 5-10% la cei cu forme moderate, ușoare și de $< 5\%$ la pacienții cu hemofilia B

Inhibitorii se diferențiază în funcție de nivelul de răspuns

Titru scăzut (low responder) < 5 BU; fara răspuns anamnestic la FVIII

Titru scăzut (low responder) < 5 BU; fara răspuns anamnestic la FVIII

(Există inhibitori tranzitori cu titru < 5 UB care pot dispărea spontan)

* În absența expunerii la F VIII / IX, titrul inhibitorilor poate scădea până la o valoare chiar nedetectabilă. La reexpunerea de F VIII / IX, titrul crește în 4-7 zile = răspuns anamnestic

2. Protocol de diagnostic în hemofilia congenitală cu inhibitori

Testul de recovery și determinarea inhibitorilor prin tehnica Bethesda
ritmul lor de testare trebuie să fie la inițierea profilaxiei:

- o dată la 5 administrări -până la 20 de expuneri (exposure day -ED)

- o dată la 10 administrări -în intervalul 20 - 50 de EDs

- cel puțin de 2 ori - în intervalul 50 - 150 EDs

- apoi, cel puțin anual

3. Protocol de tratament în hemofilia congenitală cu inhibitori

Scopul

3.1. Oprirea hemoragiilor provocate de inhibitori, prevenirea unor noi sângerări

3.2. Eliminarea inhibitorului/inhibitorilor, prevenirea formării acestuia/acestora

3.1. Oprirea sângerării (obiectiv imediat)

Alegerea atitudinii terapeutice depinde de:

gradul de severitate al sângerării

titrul inhibitorului

responsivitatea anamnestică precedentă

Produce:

Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)

Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Hemofilia de tip "A

pacienții cu titru mic (< 5 UB):

prima intenție: FVIII / FIX 75-100 U/kg greutate corporală/zi

dacă sângerarea nu se oprește după tratamentul de prima intenție, se administrează agenți de tip "bypass":

rFVIIa: 90 $\mu\text{g}/\text{kgc}/\text{doza}$ în bolus intravenos (pe durată de 2 - 5 minute), la intervale de 2-3 ore sau 270 $\mu\text{g}/\text{kgc}$ priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine).

concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50-100U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kgc și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp/minut.

pacienții cu titru mare (≥ 5 UB sau < 5 UB dar cu răspuns anamnestic):

rFVIIa: 90 μ g/kgc/doza în bolus intravenos (pe durată de 2 - 5 minute), la intervale de 2-3 ore sau 270 μ g/kgc priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine).

concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50-100U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kgc și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp/minut.

Hemofilia de tip "B

rFVIIa: 90 μ g/kgc/doza în bolus intravenos (pe durată de 2 - 5 minute), la intervale de 2-3 ore sau 270 μ g/kgc priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine)

concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50-100U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kgc și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp/minut.

În cazul existenței nefrozei asociată concentratelor cu conținut de FIX utilizate anterior, precum și în cazul anafilaxiei, se va folosi rFVIIa.

ATENȚIE);">!

În cazul ineficienței unuia dintre preparate, se recomandă înlocuirea acestuia cu celălalt!

Deci este foarte important ca ambele medicamente să fie disponibile în spital!

Pacienții cu sângerări frecvente pot reacționa slab la ambele preparate! De aceea, în cazul unor hemoragii severe care pun viața în pericol, în cazul în care nu a putut fi obținută o hemostază eficientă în ciuda administrării ambelor preparate de tip bypass în doze maxime și cu frecvență maximă, poate fi salvatoare de viață utilizarea unei terapii combinate, care presupune administrarea concomitentă a APCC și a rFVIIa, prin alternarea lor din 6 în 6 ore (modul de administrare cel mai frecvent utilizat), nedepășind dozele maxime recomandate.

Eficiența medicației de tip bypass nu poate fi prevăzută cu siguranță, neputând fi monitorizată, în unele cazuri provocând tromboembolism (mai ales în cazul tratamentului combinat care poate fi efectuat numai în condiții intraspitalicești, sub supravegherea unui specialist în tratamentul tulburărilor de coagulare, pediatru sau hematolog). În același timp, este important ca pe lângă examenul fizic - efectuat cel puțin o dată pe zi - în spitalul unde este internat pacientul să existe și un laborator pentru investigațiile CID sau pentru testele de tromboză.

Monitorizarea tratamentului

Severitatea sângerării și răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice

Monitorizarea prin: teste de coagulare globală, CAT, TEG
Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular
Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a vizualiza dinamica anticorpilor inhibitori.

Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Coagulare intravasculară diseminată
- Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie

Protocolul ITI (inducerea imunotoleranței)

1. Se inițiază cât mai precoce după apariția inhibitorilor, indiferent de titrul anticorpilor!

Inducerea toleranței imune (obiectiv pe termen lung)

Indicații: la copiii cu hemofilie cu inhibitori indiferent de titrul inhibitorului, cu vârstă 1-18 ani și >18 ani la care s-a inițiat ITI înainte de împlinirea vârstei de 18 ani, din familie cooperantă cu medicul curant și cu accesibilitatea patului venos al pacientului asigurată

După administrarea de FIX, apar adesea reacții anafilactice severe și/sau se dezvoltă sindromul nefrotic. Din această cauză, tratamentul de inducere a toleranței imune (ITI) se efectuează cu prudență în cazul hemofiliei de tip B.

Produse:

Se recomandă efectuarea ITI cu produsul care a determinat apariția anticorpilor inhibitori sau Produse cu FVIII care conțin și Factor von Willebrand

Doze:

1. pentru pacienții cu titru mic de inhibitori (< 5 BU): FVIII / FIX 50-100 U/kgc/zi
2. pentru pacienții cu titru mare (≥ 5 BU): FVIII / FIX 100-150 U/kgc/doza x 2 doze pe zi, zilnic.

Durata: cel puțin 6 luni, fără a putea fi precizată exact, deoarece depinde de farmacocinetica factorului FVIII / FIX administrat și de valoarea indicelui de recuperare. Produsul va fi administrat până la normalizarea timpului de înjumătățire, respectiv până la dispariția inhibitorului: în unele cazuri luni de zile, chiar până la 1-1,5 ani. Dezvoltarea toleranței imune poate fi susținută prin începerea - imediat după apariția alloanticorpilor a - tratamentului pentru inducerea toleranței imune. După obținerea toleranței imune, factorul FVIII / FIX poate fi administrat în scop profilactic de cel puțin trei ori pe săptămână pentru FVIII, respectiv de două ori pe săptămână pentru FIX, în vederea prevenirii reapariției inhibitorilor (conform protocolului de substituție profilactică continuă).

În cazul inducerii toleranței imune pentru pacienții cu hemofilie B cu inhibitori, există un risc crescut de apariție a unor reacții anafilactice sau a sindromului nefrotic în timpul ITI, în special datorită delețiilor mari din gene. De aceea, tratamentul acestor pacienți se va face în continuare doar cu rFVIIa, evitându-se expunerea la antigenul FIX regăsit în anumite produse.

Atenție!

Tratamentul de inducere a toleranței imune (ITI) nu trebuie întrerupt nici măcar pentru o administrare

Monitorizarea cuprinde pe lângă urmărirea clinică și:

- dinamica inhibitorilor
- testul de recovery
- timpul de înjumătățire al factorului VIII / IX

Evaluarea rezultatului inducerii toleranței imune (in functie de parametrii farmacocinetici mai sus mentionati):

Succesul total al ITI dacă:

- titrul inhibitorului scade sub 0,6 BU,
- indicele de recuperare normal al FVIII depășește 66%,
- timpul de înjumătățire normal al FVIII depășește 6 ore după o perioadă de eliminare de 72 ore.

Succesul partial al ITI dacă:

- titrul inhibitorului scade sub 5 BU,
- indicele de recuperare a FVIII nu depășește 66%,
- timpul de înjumătățire al FVIII nu depășește 6 ore,
- există răspuns clinic la administrarea FVIII,
- titrul inhibitorului nu crește peste 5 BU după un tratament la nevoie (on demand) de 6 luni sau un tratament profilactic de 12 luni.

Rezultatele farmacocinetice sunt nefavorabile în situația în care criteriile succesului (total sau parțial) nu sunt îndeplinite în termen de 33 luni.

În cazul în care inducerea toleranței imune este de succes, doza de FVIII se va reduce treptat (timp de cel puțin 6 luni) până la atingerea dozei profilactice.

Răspuns parțial sau non-răspuns al ITI dacă:

- Perioada necesară succesului tratamentului de inducere a toleranței imune (ITI) variază mult, de la câteva luni până la cel puțin doi ani.

- În cazul în care anterior a fost utilizat un protocol cu doze mici, se poate încerca creșterea dozei.

- Preparatul recombinant poate fi înlocuit cu un produs care conține și factorul von Willebrand (FVIII/FVW).

- Se poate încerca administrarea de imunomodulatoare.

- Profilaxia accidentelor hemoragice in hemofilia congenitala cu inhibitori

Numeroase studii europene cu privire la statusul articular au confirmat faptul ca, fata de pacienții care suferă de hemofilia fără inhibitori, cei cu inhibitori prezintă mai frecvent episoade de sangerare ale sistemului osteo-articular si muscular, necesitand mai des tratament intraspitalicesc, cu aparitia precoce a complicatiilor care conduc la reducerea mobilitatii articulare si ankiloza acestora.

1. Obiective: prevenția accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilia și anticorpi inhibitori

2. Criterii de includere:

Profilaxia secundara pe termen scurt / intermitenta se adreseaza pacientilor in anumite situatii (vezi capitolul B. Tratamentul sau substituția profilactică intermitenta / de scurta durata). Se pot administra ambele tipuri de agenti de bypass, atat rFVIIa (factor VII activat recombinant), cat si APCC (concentrat de complex protrombinic activat).

APCC: 50-100 U/kgc/doza de 3 ori pe săptămână

rFVIIa: 90-180 μg/kgc de 3 ori pe săptămână

Durata de administrare este cea prevazuta la cap II lit B.

Profilaxia secundara pe termen lung se efectueaza cu APCC si se recomanda în urmatoarele cazuri:

- prezența unor inhibitori persistenți, asociați cu un tratament nereușit de inducere a toleranței imune (ITI), sau

- pacienții care urmează protocolul ITI până se obține toleranță satisfăcătoare (titru inhibitori < 0,6 UB, recovery F VIII / IX > 66%, T ½ F VIII / FIX ≥ 6 ore) sau
- la pacienții pediatrici la care, din motive obiective, nu se poate efectua tratamentul de inducere a toleranței imune (ITI).

Doze APCC:

- Inițial: 50 U/kgc/doza de 3 ori pe săptămână, timp de 8-12 săptămâni
- Dacă răspunsul terapeutic este satisfăcător / favorabil după 8 - 12 săptămâni (definit ca o reducere de cel puțin 50% a frecvenței hemoragiilor cu îmbunătățirea semnificativă a calității vieții), tratamentul profilactic va fi continuat cu aceeași doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care va fi reevaluată eficacitatea tratamentului.

- Dacă răspunsul terapeutic este parțial (definit ca reducerea numărului episoadelor de sângerare cu cel puțin 50%, fără îmbunătățirea semnificativă a calității vieții), se va crește doza de APCC la 85 U/kgc/doza de 3 ori pe săptămână sau la fiecare a doua zi (dacă este necesar) timp de 8 - 12 săptămâni. Dacă după această perioadă:

- a. răspunsul terapeutic este satisfăcător / favorabil, schema terapeutică va fi continuată neschimbată cu această doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care pacientul va fi reevaluat.
- b. răspunsul terapeutic este parțial și sângerările apar frecvent în zilele în care pacientului nu i s-a administrat APCC, se crește frecvența administrării APCC cu păstrarea aceleiași doze de 85 U/kgc/zi timp de încă 8 - 12 săptămâni. Dacă după această perioadă răspunsul terapeutic este:
 1. satisfăcător/favorabil: tratamentul va fi continuat neschimbat în această formă
 2. parțial: doza profilactică de APCC poate fi crescută la maximum 100 U/kgc/zi. Dacă nici cu această doză nu se obține un răspuns terapeutic adecvat, tratamentul profilactic cu APCC se va întrerupe și se va căuta o altă posibilitate terapeutică.

În timpul tratamentului profilactic de lungă durată cu APCC, se recomandă efectuarea la un interval de 8 - 12 săptămâni a dozării titrului inhibitorilor.

- Profilaxia în timpul toleranței imune

Criterii de includere: Pacienți în protocol ITI cu sângerări frecvente sau cu risc vital

Doza APCC: 50-200 U/kgc/zi de 2 ori pe săptămână

Se va evalua:

- Indicele de recuperare al FVIII care trebuie monitorizat atunci când inhibitorul scade la 10 BU.

- În cazul unui indice de recuperare corespunzător al FVIII (titru inhibitori < 0,6 UB, recovery F VIII / IX > 66%, T ½ F VIII / FIX ≥ 6 ore) terapia bypass poate fi întreruptă.

3. Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular

Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și teste adecvate de laborator (teste de coagulare globale, TEG, CAT)

Monitorizarea dinamicii anticorpilor inhibitori.

4. Criterii de excludere din tratament

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Coagulare intravasculară diseminată

Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie

Neresponsivitate (hemostaza absentă sau incompletă) la unul din cei doi agenți de by-pass pentru pacienții cu inhibitori

Tratamentul de substituție în cazul intervențiilor chirurgicale și ortopedice în hemofilia congenitală cu inhibitori

1. Obiective: asigurarea hemostazei în cursul intervențiilor chirurgicale și ortopedice
2. Criterii de includere: pacienții cu hemofilie și anticorpi inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX care necesită intervenții chirurgicale sau ortopedice

3. Tratament

Produse:

Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)

Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Doze:

Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)

Doza de încărcare pre-operator este de 100 UI/kg corp. Având grijă să nu se depășească doza maximă zilnică de 200 UI/kg corp/24 de ore, se pot administra 50 U/kg corp, 75 U/kg corp sau 100 U/kg corp, la intervale de 6 ore, 8 ore sau respectiv 12 ore timp de minim 2-3 zile post-operator. Ulterior se poate continua cu o doză totală de 100-150 UI/kg corp/24 de ore. Durata tratamentului post-operator pentru intervențiile chirurgicale majore este de minim 14 zile.

Mod de administrare: perfuzați încet, intravenos. Nu trebuie să se depășească o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp și minut.

Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Imediat înainte de intervenție trebuie administrată o doză inițială de 90 μg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore și apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 de ore, în funcție de tipul intervenției efectuate și de starea clinică a pacientului.

În intervențiile chirurgicale majore, administrarea trebuie continuată la intervale de 2 - 4 ore timp de 6 - 7 zile. Ulterior, intervalul dintre doze poate fi crescut la 6 - 8 ore timp de încă 2 săptămâni de tratament. Pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore pot fi tratați timp de minim 14 zile.

Mod de administrare: administrare intravenoasă în bolus, pe durata a 2 - 5 minute.

4. Monitorizarea tratamentului

Severitatea sângerării și răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice

Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular

Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator (coagulare globală, TEG, CAT)

Urmărirea dinamicii anticorpilor inhibitori.

5. Criterii de excludere din tratament

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Coagulare intravasculară diseminată

Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie

HEMOFILIA DOBANDITĂ

Definiție

Hemofilia dobândită este o afecțiune care apare la un moment dat la pacienții fără antecedente personale (și familiale) pentru hemoragii. În aceasta situație, organismul uman dezvoltă autoanticorpi (anticorpi inhibitori) împotriva propriilor factori de coagulare endogeni (cel mai adesea factorul VIII), având ca rezultat reducerea semnificativă a activității factorului respectiv și consecutiv alterarea coagularii.

Incidența

0,2-1,5:1.000.000 de locuitori

80 - 90% dintre aceste cazuri prezinta hemoragii grave

8-22% din cazuri au evolutie fatala

50% din cazuri asociata coexistenta altor afectiuni sistemice (autoimune, oncologice, infectii, secundar medicamentos, post-partum

50% din cazuri sunt idiopatice

Tabloul clinic

Manifestarile clinice sunt foarte variate, severitate simptomatologiei neputand fi corelata cu rezultatele testelor de laborator. Gravitatea episodului hemoragic nu depinde de titrul anticorpilor inhibitori, nefiind direct proportionala cu acesta! In prezenta unei anamneze hemofilice negative, apar sangerari masive necontrolate, dupa interventiile chirurgicale sau in mod spontan, la nivelul tesutului conjunctiv moale, al pielii si al mucoaselor. Spre deosebire de hemofilia congenitala forma severa, hemartrozele sunt rare. Evolutia este gravă, cu o rata a mortalitatii între 8-22%.

Conform conventiilor internationale:

un titru mare de anticorpi (high-responder) se defineste printr-o valoare peste 5 BU

un titru mic de anticorpi (low-responderi) se defineste printr-o valoare sub 5 BU.

TRATAMENT

Obiective:

Oprirea sangerarii:

Pacientii cu titru mare (≥ 5 UB) si a unor hemoragii moderate sau masive, se recomanda tratamentele asociate (by passing):

rFVIIa: 90 μ g/kgc/doza in bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2-3 ore sau 270 μ g/kgc priza unica pe 24 de ore, pana la incetarea sangerarii. Dupa aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp in care tratamentul este considerat necesar.

concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50-100U/kgc/doza la 12 ore pana la oprirea hemoragiei. Doza zilnica de APCC nu poate depasi 200 U/kgc si se efectueaza pentru perioada de timp in care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzeaza incet, intravenos, fara a se depasi o rata de injectie/perfuzie de 2U/kg corp/minut.

Pacientii cu titru mic (< 5 UB), cu hemoragii usoare sau daca preparatul de tip by-pass nu este disponibil:

- concentrate de FVIII / FIX, alegand una dintre urmatoarele 2 variante:

▪ Se administreaza doza de 100-200 U/kgc. Daca raspunsul terapeutic este favorabil (definit clinic prin stoparea sangerarii, iar paraclinic prin reducerea / corectarea valorii APTT initial prelungit), tratamentul se va continua zilnic, cel putin 2-3 zile.

▪ Administrarea unei doze "de neutralizare a inhibitorului" calculata dupa formula: 20 U/kgc/1 UB + 40 U/kgc, care are ca scop obtinerea unei activitati a FVIII/FIX de 20-50 U/ml; apoi se continua la intervale de 6-8 ore in bolusuri cu doza de 20-50 U/kgc sau 3-4 U/kgc in perfuzie continua, in functie de evolutia valorii factorilor FVIII / IX.

Daca in primele 24 ore tratamentul cu concentrate de FVIII / IX nu este eficient, se va trece la preparatul by pass:

rFVIIa: 90 μ g/kgc/doza in bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2-3 ore sau 270 μ g/kgc priza unica pe 24 de ore, pana la incetarea sangerarii. Dupa aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp in care tratamentul este considerat necesar.

concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50-100U/kgc/doza la 12 ore pana la oprirea hemoragiei. Doza zilnica de APCC nu poate depasi 200 U/kgc si se efectueaza pentru

perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2U/kg corp/minute.

Pentru situațiile grave, cu iminenta de deces, la care tratamentul mai sus menționat esuează, se recomandă eliminarea anticorpilor inhibitori prin proceduri de plasmafereză și imunoabsorbție, urmate de administrarea de concentrate de factor de coagulare.

Eradicarea și prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori

Tratamentul constă în administrarea unor medicamente imunosupresoare (de exemplu: corticosteroizii, azatioprina, ciclofosfamida), la care se asociază tratamentul specific, acolo unde este cazul, al altor afecțiuni sistemice asociate.

Cele 2 tipuri de tratament, atât cel pentru oprirea sângerării, cât și cel pentru eradicarea și prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori, trebuie să fie inițiate concomitent.

BOALA VON WILLEBRAND

Definiție

Boala von Willebrand (BVW) este cea mai frecventă coagulopatie congenitală, care poate fi transmisă autosomal dominant sau recesiv, și care este definită prin sinteza cantitativ redusă (tipul 1 și 3 al bolii) sau calitativ anormală (tipul 2 de boală) a factorului von Willebrand. Datorită faptului că gena care comandă producerea acestui factor în organism se situează pe bratul scurt al cromozomului 12, boala este manifestată atât la bărbați, cât și la femei, cu o frecvență mai mare a simptomatologiei la sexul feminin. Factorul von Willebrand este una dintre cele mai mari glicoproteine din organism, fiind sintetizat în celulele endoteliale și în megakariocite. Are un rol foarte important atât în hemostaza primară prin favorizarea aderenței trombocitelor la peretele vascular lezat, cât și în hemostaza secundară, prin transportul și stabilizarea factorului VIII în torrentul circulator sanguin. De aceea, în boala von Willebrand, deși Factorul VIII este produs în cantitate normală, deficitul/absența factorului von Willebrand determină distrugerea rapidă a factorului VIII în circulația sanguină.

Transmiterea bolii poate fi:

Autozomal dominantă (tipul 1; subtipurile 2A, 2B și 2M)

Autozomal recesivă (tipul 3, subtipul 2N și o variantă rară a subtipului 2A (IIC))

Clasificarea BVW

Clasificarea BVW (Sadler et al. 2006), conform Grupului de lucru pentru boala von Willebrand din cadrul Societății Internaționale de Tromboză și Hemofilie (ISTH), distinge trei tipuri principale ale BVW: tipurile 1 și 3 includ defectele cantitative ale FVW, iar tipul 2 defectele calitative ale acestuia.

Tipul bolii von Willebrand	Caracteristică
1 (60-80% din cazuri, autozomal dominant)	Lipsa parțială a FVW, defect cantitativ
2 (15-30% din cazuri)	Defecte calitative ale FVW

	2A Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF, asociată cu absența selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand)
	2B Afinitate crescută a FVW pentru receptorul GPIb al trombocitelor
	2M Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF care nu este asociată cu absența selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand)
	2N Capacitate semnificativ redusă de legare a FVIII
3 (1-5% din cazuri, autozomal recesiv)	Lipsa totală a FVW
Tipul plachetar al BVW	Trombocitopatie "de tip plachetar", receptorul GPIb al trombocitelor leagă puternic HMWM-urile (multimerii mari ai factorului von Willebrand).

Tabloul clinic al BVW

Gravitatea episoadelor hemoragice variaza de la forme usoare până la forme severe cu risc vital, mai ales la pacienții cu tipul 3 de boala. Localizarile cele mai frecvente sunt la nivelul mucoaselor (epistaxis, hemoragii gastro-intestinale, gingivale după extracții dentare). Menometroragiile sunt des întâlnite la femei, care pot necesita asocierea pe termen lung a tratamentului substitutiv hemostatic, cu suplimente de fier și contraceptive orale. Mai rar, pacienții pot prezenta hematurie sau hemartroze.

Diagnosticul BVW

Pentru diagnosticul bolii von Willebrand se efectuează o serie de teste succesive prin care se confirmă diagnosticul (PT, APTT, antigenul factorului von Willebrand, factor VIII).

TRATAMENTUL SUBSTITUTIV ÎN BOALA VON WILLEBRAND

1. Obiective:

- oprirea sângerării
- profilaxia sângerărilor în cazurile severe de hemoragie (tipul 3 de boală)
- profilaxia sângerărilor în cazul intervențiilor chirurgicale și al recuperării fiziokinetoterapie sau după episoadele hemoragice cu risc vital, indiferent de localizare.

2. Criterii de includere:

Pentru tratamentul "on demand":

- episoade usoare de hemoragie care nu au răspuns la tratamentul cu DDAVP, indiferent de tipul bolii von Willebrand și de vârstă
- episoade moderate sau severe de hemoragie, indiferent de tipul bolii von Willebrand și de vârstă

Pentru tratamentul profilactic:

- tratament profilactic de lungă durată cu un concentrat cu conținut de FVIII/FVW: 20-30 UI/kgc de două-trei ori pe săptămână, la pacienții cu formă severă de boală, cu vârsta sub 18 ani și cei peste 18 ani care au beneficiat anterior de profilaxie
- tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conținut de FVIII/FVW înainte, intra- și post-intervenții sângerânde (ortopedice, chirurgicale, stomatologice)
- tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conținut de FVIII/FVW în perioada fiziokinetoterapiei recuperatorii

3. Produse utilizate:

Concentrate derivate plasmatic sau recombinante care contin FVIII si FvW cu raport FvW / FVIII $\geq 0,91 \pm 0,2$

4. Doze utilizate

Tratamentul bolii von Willebrand cu concentrate FVIII / FVW in cantitate crescuta

Tratament	Doza (UI / kgc)	Frecventa administrarilor	Obiectiv
Sângerări spontane	20-30	doza unica pe zi	FVIII:C > 30% până la vindecare
Extracții dentare	20-30	doza unica pe zi	FVIII:C > 30% cel puțin 1-3 zile
Intervenții chirurgicale ușoare	30-50	doza unica pe zi	FVIII:C > 30% până la vindecarea completă a plăgii
Intervenții chirurgicale majore	40-60	doza unica pe zi	FVIII:C > 50% până la vindecarea completă a plăgii

Abordarea terapeutică în cazul femeilor cu boala von Willebrand în timpul sarcinii, nasterii și perioadei post-partum:

Nivelul F VIII / F VW variază diferit în timpul sarcinii și în perioada post-partum, depinzând inclusive de tipul bolii von Willebrand, după cum urmează:

Având în vedere faptul că în timpul sarcinii are loc o creștere a nivelului de F VIII / F VW, sângerările în această perioadă sunt extreme de rare pentru tipul 1 și 2 al bolii. Totuși, valorile trebuie monitorizate periodic, mai ales în ultimele 10 zile înainte de naștere. Dacă nivelul de FVIII > 50% riscul de sângerare post-partum este minim, iar dacă este < 20% există o probabilitate mare de sângerare.

Pentru pacientele cu forma severă de boala von Willebrand (tipul 3) nu există modificări semnificative ale nivelului de F VIII / F VW în timpul sarcinii.

Pentru subtipul 2B al bolii, trombocitopenia se poate agrava în timpul sarcinii.

În primele 3-10 zile ale perioadei postpartum nivelul de FVW scade foarte rapid, cu risc major de sângerare, de aceea lauzele cu boala von Willebrand necesită monitorizare intraspitalicească timp de 7-10 zile post-partum. Ca urmare, este foarte importantă menținerea unor nivele plasmatiche de FVIII / FvW de > 50 % atât antepartum, cât și post-partum cel puțin 7-10 zile.

5. Monitorizarea tratamentului

monitorizarea lunară, clinic și paraclinic, a evenimentelor hemoragice și a statusului articular la pacienții cu forme severe

monitorizarea periodica, clinic și paraclinic, a evenimentelor hemoragice și a statusului articular la ceilalți pacienți, în funcție de fenotipul bolii
monitorizarea dezvoltării anticorpilor inhibitori.

6. Criterii de schimbare a tratamentului

- reacții de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- apariția inhibitorilor anti-F VIII / FVW

OBSERVAȚII FINALE

1. Cine prescrie medicația?

Medicii prescriptori sunt: medicii cu specialitatea, hematologie pediatrie sau medicina internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog.

2. Unde se face prescripția?

Prescrierea medicamentelor de substituție specifice acestor afecțiuni se face în unitățile sanitare nominalizate pentru derularea PN de hemofilie, cu îndeplinirea criteriilor minime și anume, în condiții de:

- spitalizare continuă
- spitalizare de zi sau ambulator de specialitate.

3. Pe ce durată de timp se poate face prescripția?

În cazul pacienților care nu beneficiază de profilaxie continuă/intermitentă, care pot prezenta eventuale episoade hemoragice ușoare sau moderate, se poate elibera medicația substituțivă corespunzătoare pentru 2-3 zile la domiciliu, cu obligativitatea revenirii la medicul curant pentru reevaluare, cu posibilitatea prelungirii tratamentului la nevoie.

Tratamentul profilactic (de lungă sau scurtă durată) se poate elibera la domiciliu pentru o perioadă de maxim 3 luni, numai în cazurile în care există o colaborare între medicul de familie al pacientului și medicul specialist curant (pediatru / hematolog / medic de medicină internă atestat). În această situație, medicul curant are obligativitatea monitorizării clinice la domiciliu a pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie și comunicarea către medicul specialist a situației pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie. Condiția este dovedirea tratamentului (prin returnarea flacoanelor folosite, respectiv prin aplicarea în Caietul de Monitorizare al Bolnavului hemofilic al etichetei de identificare a preparatului utilizat, sau altele).

4. Unde se face administrarea tratamentului

Tratamentul poate fi administrat în orice unitate sanitară sau la domiciliu de către tutorele legal sau personalul medical instruiți în cazul copiilor mici, sau chiar de către pacient în cazul copiilor mari, adolescenților / adulților instruiți.

Paragraful a fost modificat prin punctul 22. din [Anexă](#) din 16/12/2016 începând cu 27.12.2016.

DCI Abrogat prin punctul 23. din [Anexă](#) din 16/12/2016 începând cu 27.12.2016.

Paragraful a fost modificat prin litera b) din Ordin [nr. 423/2012](#) începând cu 10.05.2012.