



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ GENERALĂ**

***HEMANGIOAMELE LA COPIL – IMPLICAȚII MEDICO-
SOCIALE ȘI FAMILIALE***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. DANA GALIETA MINCĂ**

**Student-doctorand:
BĂLĂCEANU CĂS. RAICU ANCA- MARIA**

2024

Cuprinsul lucrării

Lista cu lucrări științifice publicate.....	6
Listă abrevieri.....	7
Index tabele	10
Index Figuri și Grafice.....	11
Introducere.....	15
CAPITOLUL 1.....	17
Date Generale	17
1.1 Motivația alegerii temei.....	17
1.2 Stadiul actual al cunoașterii.....	18
1.2.1 Hemangioamele infantile: definiție, clasificare, etiopatogenie.....	19
1.2.2 Histopatologie.....	23
1.2.3 Diagnostic.....	26
1.2.4 Tratament.....	31
1.3 Evaluarea terapilor.....	39
1.3.1 Evaluări ale tehnologiilor medicale (HTA) la nivel internațional.....	40
1.3.2 Rambursarea medicamentului în țările Uniunii Europene.....	41
1.3.3 Situația din România.....	41
1.4 Evaluarea calității vieții.....	42
1.4.1 Definiție și istoric.....	43
1.4.2 Factori care influențează calitatea vieții.....	43
1.4.3 Măsurarea calității vieții familiei pacientului cu afecțiuni dermatologice.....	44
1.4.4 Măsurarea calității vieții pacientului pediatric și a familiei pacientului pediatric.....	44
1.4.5 Măsurarea calității vieții pacientului și a familiei pacientului cu hemangiom infantil.....	45
1.5 Întrebarea cercetării.....	49
CAPITOLUL 2.....	51
CERCETAREA PERSONALĂ.....	51
2.1 Scopul cercetării.....	51
2.1.1 Ipoteza de lucru.....	51
2.2 Obiectivele și subobiectivele cercetării.....	51
2.2.1 Obiectivul 1: Elaborarea și validarea unui instrument de evaluare a calității vieții familiei copiilor cu hemangiom infantil (Rezultate în Secțiunea 3.1)	52

2.2.2 Obiectivul 2 Analiza descriptivă: studii de caz și analiza seriei de cazuri (Rezultate în Secțiunea 3.2).....	65
2.2.3 Obiectivul 3 Analiza calității vieții (Rezultate în secțiunea 3.3).....	66
2.2.4 Obiectivul 4 Impactul financiar (rezultate în Secțiunea 3.4).....	67
2.2.5 Obiectivul 5 Elaborarea algoritmului de management terapeutic (rezultate în Secțiunea 3.5).....	67
2.3 Populația țintă.....	68
2.4 Perioada cercetării.....	68
2.4.1 Etapele metodologice ale cercetării.....	68
CAPITOLUL 3.....	72
REZULTATE	72
3.1 Elaborarea și validarea instrumentului de evaluare a calității vieții familiei copiilor cu hemangiom infantil	72
3.1.1 Rezultatele pilotului.....	72
3.1.2 Rezultatele validării instrumentului HI-QOL-RO.....	75
3.1.3 Discuții și concluzii.....	79
3.2 Analiza descriptivă: demografică, socio-economică și caracteristicile HI în lotul studiat.....	87
3.2.1 Caracteristicile personale și factorii de risc legați de sarcina.....	87
3.2.2 Analiza descriptivă a mediului familial și caracteristici socio-economice.....	91
3.2.3 Mediul de rezidență.....	96
3.2.4 Statut socio-economic (venit pe membru al familiei).....	97
3.2.5 Caracteristicile hemangiomului.....	99
3.2.6 Opțiuni terapeutice pentru lotul studiat.....	104
3.2.7 Studii de caz din lotul de cercetare.....	107
3.2.8 Discuții și concluzii.....	118
3.3 Evaluarea calității vieții pacienților cu hemangiom infantil și familiilor acestora în populația românească.....	121
3.3.1 Rezultatele privind calitatea vieții măsurată cu IH-QoL-RO.....	122
3.3.2 Discuții și concluzii.....	139
3.4 Evaluarea impactului financiar al boli.....	143
3.4.1 Impactul bolii asupra familiei copiilor cu hemangiom infantil.....	143
3.4.2 Impactul asupra furnizorului de servicii medicale - costul bolii din perspectiva familiei copilului cu hemangiom și a furnizorului de servicii de sănătate.....	144

3.4.3 Opțiuni terapeutice și costul acestora.....	145
3.4.4 Discuții și concluzii.....	147
3.5 Elaborarea unui algoritm de management terapeutic al cazului de hemangiom la copil.....	152
3.5.1 Scorul de referire al hemangiomului infantile – IHReS.....	152
3.5.2 Parcursul produselor farmaceutice implicate în terapia HI.....	155
3.5.3 Rambursarea medicamentului in tarile Uniunii Europene.....	155
3.5.4 Evaluarea economică a terapiei compensate.....	156
3.5.5 Limitele cercetării.....	161
3.5.6 Discuții.....	161
3.5.7 Concluzii	163
3.5.8 Contribuții personale.....	166
BIBLIOGRAFIE.....	168
ANEXE.....	188
Anexa 1 Chestionar.....	188
Anexa 2 Evaluarea tehnologiilor medicale la nivelul ANMDMR - Model cerere.....	196
Anexa 3 Evaluarea tehnologiilor medicale la nivelul ANMDMR – Model decizie.....	198
Anexa 4 COR România	206
Anexa 5 Articole publicate.....	210
5.1 Articol 1 – Individualized Treatment Of Infantile Haemangioma: A Case Report.....	210
5.2 Articol 2 – Infantile Haemangioma – Elaboration and Piloting a Specific Quality of Life Questionnaire.....	216
5.3 Articol 3 – Validation of a Quality of Life Assessment questionnaire for Patients with Infantile Haemangioma and Their Families – the IH-QOL-RO.....	226
5.4 Articol 4 - Infantile Haemangioma in the Romanian Paediatric Population —Characteristics and Therapeutic Approaches.....	236

CAPITOLUL I

Introducere

Conform Societății Internaționale pentru Studiul Anomaliilor Vasculare (ISSVA), anomaliile vasculare ale copilului sunt clasificate în două categorii: tumori vasculare și malformații vasculare (1). Hemangiomul infantil este cea mai frecventă tumoră vasculară, determinată de proliferarea anormală a celulelor endoteliale, cu o prevalență variabilă de la 4-5% (2-4), până la 10-12% la copiii caucazieni, care afectează în special genul feminin (5), prematurii, pe cei cu fototip I (6, 7) etc și care sunt localizate cel mai frecvent la nivelul extremității cefalice (5).

Hemangioamele sunt la rândul lor împărțite în două tipuri: "infantile" și "congenitale". Hemangiomul "congenital" este mai rar, mai puțin înțeles și prezent încă de la naștere. Acesta fie involuează rapid, într-o perioadă foarte scurtă de timp (hemangiom congenital rapid involutiv (RICH)), fie nu involuează niciodată (hemangiom congenital non-involutiv (NICH)).

Hemangioamele infantile apar postnatal și cunosc 3 faze ale evoluției: proliferativă, când creșterea este accelerată, până spre vârsta de 1 an, faza de staționare sau de platou și faza de involuție sau regresie, care se întinde până spre vârsta de 4-5 ani după unii autori și 7-12 ani după alții.

În marea lor majoritate hemangioamele sunt leziuni mici, ușor de recunoscut prin caracteristicile lor clinice. Cel mai frecvent apar la nivel tegumentar, dar pot afecta și viscerele (cel mai frecvent apar la nivel hepatic). Hemangioamele faciale pot fi impresionante prin aspectul lor, desfigurante, producând uneori afectarea funcției vizuale, tulburări de alimentație (cele de la nivelul buzelor și limbii), iar cele de la nivelul căilor respiratorii pot fi amenințătoare de viață, în special în faza proliferativă. Pot să apară ca leziuni unice sau multiple, pot să fie simple sau parte componentă a unor sindroame (ex: sindrom PHACE).

Tratamentul hemangioamelor infantile include o gamă largă de modalități, de la monitorizarea conservatoare – "wait and see" la intervenția chirurgicală efectuată în urgență pentru morbidități și complicații severe. Este imperativ să se înțeleagă diferitele faze de creștere ale HI și la ce morbidități ne putem aștepta la fiecare fază, astfel încât tratamentele să fie adecvate și instituite la momentul optim.

Cercetătorii au ajuns la concluzia că trebuie îndeplinite anume criterii pentru a institui o formă sau alta de tratament și astfel și-au concentrat atenția spre realizarea unui instrument care să vină în sprijinul medicilor care intră pentru prima dată în contact cu un pacient cu hemangiom infantil pentru a putea stabili cât de severă este leziunea și care sunt pașii de urmat. Printre instrumentele dezvoltate s-au numărat:

- Scala de severitate a hemangiomului HSS (Hemangioma Severity Scale) și pentru utilizare longitudinală a complicațiilor hemangioamelor infantile,
- Scala de complicații dinamice a hemangiomului HDCS (Hemangioma Dynamic Complication Scale),
- IHReS - Infantile Hemangioma Referral Score elaborat în 2020 (8, 9).

Indicații de tratament

Indicațiile *absolute* pentru tratament sunt: ulcerarea, desfigurarea și afectarea funcției organelor vitale (10).

Indicațiile *relative*: îmbunătățirea aspectului estetic, chiar dacă segmentul corporal afectat nu este expus (de ex: scalp, torace posterior, regiune gluteală etc).

Evaluarea calității vieții

Deoarece studiile existente au dovedit că localizarea, dimensiunile și aspectul hemangioamelor sunt cele care influențează cel mai mult atitudinea față de această afecțiune, făcându-le comparabile cu alte afecțiuni dermatologice.

De multe ori afecțiunile dermatologice rămân o suferință ascunsă, iar ecoul bolilor de piele asupra calității vieții pacienților și familiilor lor mult subestimat. Bolile dermatologice sunt în marea lor majoritate puțin dureroase și rar pun în pericol viața pacienților. De aceea poate au beneficiat și de mai puțină atenție în ceea ce privește evaluarea impactului acestora.

Dar spre deosebire de multe alte boli grave care pot fi în întregime “ascunse”, aceste afecțiuni sunt purtate “la vedere” de către pacienți, zi de zi. Acest lucru poate avea un impact psihologic și social foarte profund pe care pacienții, de cele mai multe ori, învață să îl ascundă, așa încât scapă neobservat. De aceea, o evaluare corectă și extensivă a calității vieții acestor pacienți și a familiilor acestora este un pas esențial pentru a putea formula metode specifice de abordare a acestor afecțiuni la nivel social și la nivel individual. În această direcție s-au elaborat

deja numeroase studii privind calitatea vieții pacienților dermatologici dar mai puține evaluări asupra familiilor acestora și doar câteva de evaluare a impactului hemangioamelor infantile.

Este importantă, deci, o evaluare extensivă a modalităților prin care aceste afecțiuni influențează viața pacienților și a celor apropiați lor. Având în vedere particularitatea afecțiunilor dermatologice în ceea ce privește impactul psihologic și social dat de modificarea aspectului estetic, este necesară adaptarea instrumentelor de evaluare în așa fel încât să ia în considerare criterii de această natură. Chestionarele generale de evaluare care scapă din vedere aspectele sociale și psihologice pot să omită influențele majore asupra calității vieții determinate de afectarea tegumentară.

CAPITOLUL II

Cercetarea personală

Scopul cercetării

Evaluarea implicațiilor medico-sociale și familiale ale hemangioamelor la copil.

Ipoteza de lucru

Accesul limitat al copiilor cu hemangioame la terapie adecvată se datorează în principal cunoașterii insuficiente a afecțiunii și implicațiilor sale medical-economice și sociale precum și lipsei unor instrumente de lucru pentru practicieni (ghid pentru managementul de caz, instrument de măsurare a calității vieții, modul în care pot contribui la facilitarea introducerii pe piață a terapiilor inovative, în beneficiul pacienților).

Obiectivele și subobiectivele cercetării

1. Elaborarea și validarea unui instrument de evaluare a calității vieții familiei copiilor cu hemangiom infantil;
 - 1.1. Subobiectivul 1: revizuirea literaturii de specialitate
 - 1.2. Subobiectivul 2: elaborarea și validarea chestionarului
2. Evaluarea caracteristicilor demografice și abordările terapeutice în populația pediatrică românească cu hemangiom infantil.
3. Evaluarea calității vieții pacienților cu hemangiom infantil și familiilor acestora în populația românească.
4. Evaluarea impactului financiar al bolii asupra familiei copiilor cu hemangiom infantil și asupra furnizorului de servicii medicale (costul bolii din perspectiva familiei copilului cu hemangiom și furnizorului de servicii de sănătate);
 - 4.1. Subobiectivul 1: evaluarea impactului financiar asupra familiei
 - 4.2. Subobiectivul 2: evaluarea impactului financiar asupra furnizorului de servicii medicale.

5. Elaborarea unui ghid de management al cazului de hemangiom la copil. Accesul la medicație inovativă pentru tratamentul hemangioamelor infantile – drumul unui produs farmaceutic de la intrarea pe piață la compensare și accesul efectiv al pacienților la terapie;

5.1. Subobiectivul 1: elaborarea unui algoritm de management al cazului

5.2. Subobiectivul 2: evaluarea accesului pacienților la terapiile inovative.

Etapele cercetării

Schema abordării metodologice generale a cercetării cuprinde pentru fiecare obiectiv:

- O revizuire a literaturii
- Una sau mai multe metode de realizare a obiectivului respectiv,
- Planul de analiză a datelor
- Raportarea rezultatelor

Discuții și concluzii.

Populația țintă

Aceasta este reprezentată de aparținătorii legali ai tuturor pacienților cu hemangiom infantil care s-au prezentat la spital în perioada alocată cercetării.

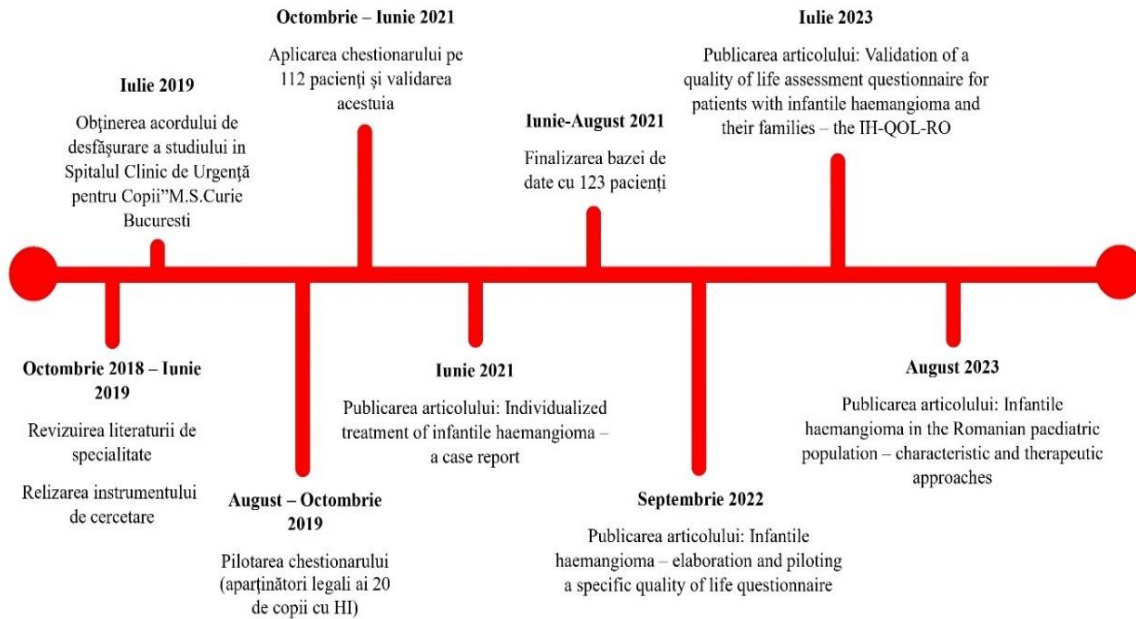
Criteriile de includere au fost:

- vârsta copilului până în 24 luni,
- prezența unui hemangiom infantil diagnosticat de un medic specialist,
- abilitatea părinților de a citi și înțelege limba română, pentru a semna formularul de consimțământ informat și a răspunde la chestionar.

Criteriile de excludere au fost:

- pacienții cu vârstă mai mare de 2 ani la momentul prezentării;
- pacienții cu comorbidități fără legătură cu hemangiomul sau alte tulburări de dezvoltare majore.

Etapele metodologice ale cercetării



Obiectivul 1: Elaborarea și validarea unui instrument de evaluare a calității vieții familiei copiilor cu hemangiom infantil

Etapele metodologice urmărite în realizarea Obiectivului 1 au fost următoarele:

- revizuirea literaturii de specialitate,
- elaborarea unui chestionar de evaluare a calității vieții familiei acestor pacienți:
 - pilotarea chestionarului,
 - aplicarea chestionarului,
 - culegerea datelor și analiza acestora,
 - validarea chestionarului.

Rezultatul este un chestionar cu 58 de întrebări. Întrebările din structura acestuia cuprind date socio-demografice și clinice, inclusiv localizarea hemangiomului, dimensiunea, stadiul creșterii și tratamentul urmat, dar și autoevaluarea statusului emoțional sau a stării fizice.

Partea întâi - Întrebări generale: 19 întrebări, care se referă la:

- Relația cu pacientul (cu variante de răspuns: 1. mamă, mamă vitregă, mamă adoptivă; 2. tată, tată vitreg, tată adoptiv; 3. bunică; 4. bunic; 5. tutore legal; 6. alta-cu rugămintea de a preciza care);
- Informații despre copil: genul pacientului, vârsta pacientului, mediu de rezidență, județul de domiciliu;
- Informații despre mamă: vârstă, nivel de educație, ocupație, status marital;
- Informații despre tată: vârstă, nivel de educație, ocupație, status marital.

Partea a doua - întrebări specifice hemangiomului infantil: 13 întrebări care fac referire la localizarea hemangiomului, numărul de leziuni, dimensiunea, tipul de tratament, vârsta copilului la momentul diagnosticului, ce specialitate are medicul care a pus diagnosticul, etc.

În cazul existenței mai multor hemangioame infantile, a fost luat în considerare cel cu cea mai mare implicare din punct de vedere clinic (de obicei cel mai voluminos sau cel de la nivel visceral) cu documentarea acestora (de exemplu, ecografie abdominală pentru hemangiomul hepatic, sau ecografie trans-fontanelară pentru hemangiomul intracerebral).

Partea a treia - Chestionarul IH QoL-Rom: 26 întrebări. Această secțiune a chestionarului a urmat să fie validată.

Chestionarul IH-QOL-RO inclus în analiză are 26 de itemi astfel că poate raporta rezultate cu un scor total pe un interval de la 0 la 84, unde 0 reprezintă niciun efect și 84

efect substanțial asupra calității vieții. Validarea în teren a variantei în limba română utilizează următoarele intervale pentru scorurile subscalelor: FESC are intervalul 0-16, ISC are intervalul 0-12, FPSP are intervalul 0-24 și FEP are intervalul 0-32. A fost utilizat același mod de evaluare și transformare a scalei, cu scor de la 0 la 100 pentru itemii incluși în varianta de limbă română.

Versiunea românească a HI-QoL-RO prezintă o fiabilitate moderată, dar a dovedit o acceptabilitate ridicată (100% acceptat în participare la studiu).

Fiind instrument specific, scalele definite din cei 26 de itemi standardizați (încărcați pe subscale) și incluși în analiză au dat valori pe subscale ale coeficientului alpha Cronbach:

- 0,489 subscala ISC (social copil)
- 0,609 subscala FPSP (psiho-social părinți)
- 0,689 pentru subscala FEP (emoțional părinți)
- 0,719 pentru subscala FESC (simptomatologie fizică la copil)

IH-QOL-RO a fost conceput pentru a măsura, în principiu, impactul unui hemangiom infantil asupra calității vieții, în principiu asupra celei a părinților. Varianta utilizată în această cercetare are mai mulți itemi în subscalele pentru părinți, 20 itemi spre deosebire de 9 itemi cât au subscalele copilului. Versiunea validată în limba română a păstrat 14 itemi din pentru părinți (6 și respectiv 8 itemi pe cele două subscale) și șapte itemi din subscalele pentru copil (patru și, respectiv, trei itemi).

Practic, în urma pilotării și validării versiunii HI-QOL-RO cu 26 de itemi pentru a fi utilizată la măsurarea în dinamică a calității vieții la copiii cu vârsta de până la doi ani cu hemangiom și a aparținătorilor legali ai acestora a reieșit că 21 de itemi se încarcă pe cele patru componente clasice ale instrumentului: FCSC, ISC, FPSP, FEP. Reducerea a 5 itemi prin adaptare culturală, de la 26 la 21, conferă utilitate optimă instrumentului.

Instrumentul a fost adaptat din punct de vedere cultural și este gata de utilizare nu numai în clinicile pediatrice, ci și în cadrul studiilor de monitorizare a acestei patologii. Un studiu viitor este necesar pentru testarea fiabilității testare-retestare (cu redistribuire pentru completare după 48 ore) plus distribuirea alături de un instrument generic (SF-36 sau Euro-QoL) pentru a permite compararea calității vieții cu percepții de la nivelul populației generale din rândul părinților.

Obiectivul 2. Analiza descriptivă: studii de caz și analiza seriei de cazuri

Etapele metodologice urmărite în realizarea Obiectivului 2 au fost următoarele:

- selectarea variabilelor: a fost efectuată odată cu elaborarea chestionarului;
- crearea template-ului bazei de date: în IBM SPSS v23.0;
- completarea bazei pe măsura colectării datelor (prezentării pacienților);
- recodificarea unor variabile pentru a facilita aplicarea planului de analiză statistică. Spre exemplu ocupația: textul liber completat de către aparținători a fost codificat după lista ocupațiilor din COR (Clasificarea Ocupațiilor în România); au fost utilizate cele 9 clase principale, în ordine crescătoare, ultimul cod fiind acela al ocupațiilor fără calificare, practic care se pot încadra la nivelul educațional gimnazial sau chiar până la studii liceale; lipsa ocupației a fost codificată cu 0 (elevi, șomeri, pensionari). Introducerea codurilor atât pentru mamă cât și tată a fost făcută cu metodă dublă de operare, cu verificare aleatorie a 12% dintre fișiere și prin analiza în oglindă a celor două liste de coduri completate. A fost analizată și corectată neconcordanța prin revizuire și arbitraj cu re-aplicarea valorilor din lista ocupațiilor conform COR. Recodificarea variabilelor este o condiție esențială pentru a facilita nu numai derularea planului de analiză descriptivă (distribuții de frecvență, corelații), ci și pentru verificarea unor ipoteze, verificare ce presupune o listare exclusiv numerică a codurilor utilizate în analiză.
- planul de analiză și analiza descriptivă: analiza descriptivă a fost făcută pentru variabile cantitative cu indicatori de tendință centrală. Pentru variabile cantitative de tip continuu a fost utilizată media \pm ds. Pentru variabile calitative au fost utilizate proporții. Testarea semnificației statistice a fost făcută cu testul t-Student (variabile cantitative de tip continuu) și X^2 (proporții).

Scorurile subscalelor instrumentului au utilizat analiza de corelație (metodă neparametrică) cu obținerea și interpretarea acestor coeficienți care arată fie o corelație directă (semn + al coeficientului) fie una indirectă (semn - al coeficientului).

Analiza de corelație facilitează nu numai recomandări, dar și formularea de noi ipoteze în urma completării descrierii informației.

Incidența medie a HI este de 4% până la 5% (2-4) și o incidență maximă de 10-12%, întâlnită la sugarii caucazieni non-hispanici.

În ceea ce privește distribuția pe sexe a pacienților, a fost observat și în cadrul acestei cercetări că persoanele de sex feminin sunt cele mai afectate, conform literaturii (3, 5).

Alți factori asociați hemangiomului infantil descriși în literatura de specialitate sunt: prematuritatea, greutatea mică la naștere, sarcini multiple, fototipul I, etc (5, 11), factori care nu s-au regăsit în studiul acesta.

Având în vedere heterogenitatea clinică a hemangioamelor, decizia cu privire la pacientul care are nevoie de tratament, precum și momentul inițierii tratamentului, necesită o bună cunoaștere a istoriei naturale și o evaluare clinică a raportului beneficiu/risc, cu un accent deosebit pe predictorii de risc înalt pentru dezvoltarea complicațiilor. În alegerea tratamentului se va lua mereu în considerare potențiala evoluție, afectarea generată de tumoră, consecințele sau prognosticul acesteia.

Un criteriu de decizie important pentru abordarea terapeutică a HI este vârsta la diagnostic și la prezentare. Șaptezeci și doi dintre copiii diagnosticați cu HI (sau 62% din lot) aveau vârsta sub cinci luni (limita superioară a ferestrei pentru inițierea tratamentului cu Propranolol) la momentul prezentării la spital.

Deși prematuritatea este unul dintre cei mai citați factori de risc pentru apariția hemangioamelor infantile (3) și ar fi considerată unul dintre cei mai importanți factori de risc pentru HI (3, 7, 12), doar o treime dintre copii s-au născut cu o vârstă gestațională mai mică de 38 de săptămâni: 34,18%, cu interval de încredere (CI 95%) de la 26,02 la 43,13). Am inclus vârsta gestațională și am exclus greutatea la naștere, deoarece aceste două variabile se corelează puternic și pozitiv: vârsta gestațională scăzută, greutatea mică la naștere (13).

Patru din cinci dintre pacienți (79%) au fost diagnosticați în prima lună de viață (în mare parte de către neonatologi sau pediatri), iar 62% aveau vârsta sub 5 luni la momentul examinării și diagnosticului. Niciun alt factor nu a fost legat de diagnosticul de HI (de exemplu: dacă mama a avut sarcini multiple: mai puțin de 1% din lot au fost înregistrate patologii ginecologice asociate).

În ceea ce privește o altă caracteristică personală, am observat o predominanță feminină (68%), foarte asemănător cu informațiile existente din literatură; în mod similar, a fost observată o ușoară predominanță a copiilor cu fototip 1 (58%) (2, 3, 5).

Vârsta medie a copilului la prima vizită la spital a fost de 6,25 luni ($\pm 5,5$), iar mediana a fost de patru luni (cu limitele de vârstă specificate în criteriile de includere de minim 0 și maxim 24 de luni). Această variabilă este cu atât mai importantă în prezent, deoarece tratamentul poate fi compensat, doar dacă inițierea lui se face înainte de vârsta de 5 luni.

Vârsta la diagnostic a fost cuprinsă între 0 și 72 de săptămâni, cu o medie de 3,9 ($\pm 7,9$) săptămâni și o mediană de două săptămâni. O proporție de 79% dintre copii (patru din cinci) au fost diagnosticați cu HI în timpul primelor 4 săptămâni de viață; doar trei cazuri au fost diagnosticate după mai mult de patru luni de viață. Acest lucru definește distribuția observată a vârstei la diagnostic ca fiind puternic deplasată spre stânga.

Deși diagnosticul a fost stabilit devreme, în prima lună de viață, doar un singur caz s-a prezentat imediat la spital pentru confirmarea diagnosticului și pentru tratament specializat.

Se observă că deși diagnosticul a fost pus la o vârstă aproape similară la toți pacienții, cei cu complicații s-au prezentat în medie cu 8 săptămâni mai târziu; iar diferențele sunt ne semnificative din punct de vedere statistic.

În ceea ce privește sarcina și factorii materni care ar putea influența apariția HI, am constatat că șapte mame (6%) au primit tratamente hormonale în timpul sarcinii, și niciuna dintre ele nu a fost expusă la accidente sau patologii ginecologice în timpul sarcinii.

Numărul de leziuni (tumori izolate) a fost limitat la unul sau două hemangioame în 92% dintre copii (108 din 123), estimat care prezintă un interval de încredere CI 95% de la 86,03 la 95,9, cele mai multe fiind localizate la nivelul capului și gâtului (53%). La un singur caz a fost înregistrat un hemangiom hepatic.

În ceea ce privește dimensiunile hemangiomului, 45 % dintre copii au avut o leziune cu o dimensiune maximă de doi cm, iar în cazul hemangioamelor multiple, cel mai mare dintre acestea a fost luat în considerare.

Deoarece apariția complicațiilor, în evoluția hemangioamelor, reprezintă o indicație absolută pentru inițierea unei scheme terapeutice, am investigat amănunțit acest aspect în momentul prezentării. Cele 12 cazuri (10%) care au prezentat complicații au constat în: ulcerații (nouă cazuri) și hemoragii (trei cazuri).

În toate cazurile prezența complicațiilor a fost motivul real pentru care părinții au solicitat asistență medicală și au fost direcționați imediat către chirurgul pediatru. Complicațiile au fost prezente mai ales la fete. Au existat nouă fete și trei băieți, deci într-un raport de 3:1. Toate cele 12 cazuri au urmat un tratament oral cu Propranolol timp de până la 12 luni, și doar un singur caz a fost tratat mai mult timp (18 luni), toate cu o toleranță bună. Toți pacienții au răspuns favorabil la tratamentul medicamentos și au evoluat spre remisie cu sechele minime. Pentru cazurile selectate, în funcție de aspectul local la întreruperea tratamentului, s-a recomandat terapia cu laser.

Conform ghidului clinic, opțiunile terapeutice disponibile sunt: Propranolol oral, beta-blocant topic (gel de Timolol), steroizi topici, excizie chirurgicală și „wait and see”. Terapia cu laser, care nu putea fi efectuată în spitalul nostru, a fost doar recomandată pentru leziunile cutanate restante.

Toți cei 123 pacienți au fost urmăriți de la momentul prezentării. Doar 13% dintre pacienți nu au avut nevoie de niciun tratament (grupul „wait and see” grup, N = 16). Toți ceilalți pacienți au avut nevoie fie de un tratament unic (64%), fie de un tratament combinat,

cel mai frecvent Propranolol oral și Timolol local – 23% dintre pacienți. 64 (52%) dintre pacienți au urmat tratament cu Propranolol oral, 35 (28,5%) dintre cei 123 de copii au avut tratament local cu gel cu Timolol, pentru 7 copii s-a intervenit chirurgical pentru excizia hemangiomului, și doar 1 caz a fost tratat cu corticosteroid local.

Managementul terapeutic a fost făcut în conformitate cu caracteristicile fiecărui pacient: vârsta pacientului, absența/prezența complicațiilor, localizarea leziunii și dimensiunile acestuia.

Reiterez în acest punct, că cercetarea de față s-a desfășurat înaintea deciziei de compensare a soluției orale de Propranolol, astfel încât costurile tratamentului erau acoperite aproape în întregime de către familie (cu excepția perioadei de inițiere a tratamentului, dacă aceasta s-a efectuat prin spitalizare continuă). Așadar, întrebați dacă alegerea formei de administrare a Propranololului a fost influențată de preț (aprox 900 RON/flacon de 120 ml), aparținătorii copiilor au răspuns în proporție de 73% că nu prețul a fost motivul care a cântărit cel mai mult în decizia luată. Acest răspuns caracterizează exprimarea unei preferințe sau utilități. De asemenea, aproximativ 19 % dintre aparținătorii pacienților care au urmat tratament cu Propranolol oral au afirmat că au avut dificultăți în ceea ce privește investigațiile necesare instituirii tratamentului, aproape în totalitate (11 din 12 aparținătorii) aceste dificultăți au fost reprezentate de accesul dificil la ecografia de cord și examenul cardiologic.

În urma analizei descriptive a mediului familial și caracteristici socio-economice am observat că cei mai mulți respondenți sunt mame (85%).

Ca vârstă medie, tații au o valoare mai mare ($33,2 \pm 6,8$ ani) față de cea a mamelor ($29,9 \pm 6,3$ ani), cu o diferență de 3,3 ani, care este semnificativă din punct de vedere statistic în favoarea vârstei mai mari a taților (CI 95% de la 3,1 la 3,5).

Din declarațiile înregistrate 76% dintre cuplurile parentale sunt căsătorite, 22% trăiesc în uniune consensuală și 2% au înregistrat răspuns de divorț sau situație monoparentală.

S-a observat că o proporție mare a mamelor ($46/123 = 37\%$) se autodeclară casnice. Această categorie este considerată ocupație în clasa 9 (conform COR).

Activitatea cea mai frecvent autodeclarată pentru tată este cea de șofer ($10/123 = 8\%$).

Ca și în cazul mamelor (29%) studiile liceale predomină pentru nivelul educațional al taților (47%), existând însă o diferență între mame și tați de 18% (18 puncte procentuale) sau, o diferență dintre $58/123$ față de $36/123 = 0,179$; cu o eroare standard de 0,071 intervalul de încredere (CI 95%) al diferenței de 18% este de la 0,04 la 0,32%; o diferență care este semnificativă din punct de vedere statistic.

În ceea ce privește mediul de rezidență, datorită accesului mai ușor la serviciile medicale specializate, majoritatea copiilor (69%) prezentați au venit din zonele urbane, iar o proporție ridicată (39% sau n = 48) de pacienți au fost din București.

În studiul efectuat am luat în considerare venitul pe care îl are familia, raportat la membru, pentru a putea vedea în ce măsură acesta influențează deciziile luate în privința tipului de tratament urmat și care ar putea fi impactul pe care îl au investigațiile, tratamentul și deplasarea la spital (atât în ceea ce privește absenteismul de la locul de muncă, cât și mijlocul de transport către spital) asupra componentei financiare familiale, dar și afectarea calității vieții familiei.

Deși venitul autodeclarat a fost mai mare de 1500 lei pe membru de familie, pentru aproximativ 57 % dintre respondenți, aproximativ jumătate dintre părinții copiilor care au urmat tratament oral cu Propranolol au răspuns că decizia asupra tipului de tratament (soluție orală vs. comprimate) a fost influențată de preț.

În ceea ce privește absenteismul de la locul de muncă, 25 dintre respondenți au afirmat că au lipsit cel puțin o zi pentru a veni la spital (pentru investigații sau pentru inițierea tratamentului), o persoană a răspuns că a trebuit să lipsească de 16 ori, în două luni fiind necesar să își ia concediu fără plată.

O proporție mare (78%) dintre respondenți a afirmat că s-a deplasat la spital cu propriul autoturism, 9% cu taxiul, 4% cu transport în comun, 3% cu autoturism închiriat, și 6% declară alte mijloace de transport pe care nu le-au menționat. Dificultățile cele mai mari în ceea ce privește deplasarea le-au avut familiile domiciliat în afara Bucureștiului (60,9%).

Specialitatea medicilor care au diagnosticat HI: 54% dintre cazuri au fost diagnosticate de neonatologi și pediatri, 21% au fost diagnosticate de medicul de familie și 25% de către alți specialiști (dermatologi, chirurghi pediatri, ORL-iști, oftalmologi etc.).

Pentru a vedea dacă medicul care pune diagnosticul este și cele care trimite pacientul către un serviciu specializat, am întrebat aparținătorii legali care este specialitatea medicului care i-a direcționat către spital și am constatat că pe primul loc se menține medicul pediatru, urmat de medicul dermatolog.

De remarcat, că deși medicul neonatolog era pe locul doi în ceea ce privește diagnosticul, niciunul nu a trimis pacientul către investigații și tratament.

Descrierea lotului este completată cu analiza răspunsurilor privind calitatea vieții în funcție de caracteristici personale, socio-economice și al HI.

Obiectivul 3. Analiza calității vieții

Etapele metodologice urmărite în realizarea Obiectivului 3 au fost următoarele:

- revizuirea literaturii de specialitate: calitatea vieții
- colectarea datelor cu instrumentul validat
- crearea bazei de date: în IBM SPSS v23.0 și introducerea datelor;
- analiza calității vieții: după studiul pilot și validarea scalei cu subscalele sale în limba română, analiza scorurilor a fost efectuată pentru evaluarea calității vieții cu compararea nivelurilor de răspuns obținute prin utilizarea scalei originale, cu rezultate publicate (Chamlin, 2015) (14). În acest sens rezultatele obținute din analizele corelaționale, care permit elaborarea unor repere informaționale, sprijină recomandările formulate în teză.

Planul de analiză include:

- descrierea scorului total și a scorurilor pe subscale;
- explorarea legăturii scorurilor subscalelor și item-ilor acestora cu variabilele selectate (statut socio-economic, în special variabila instrumentală venit, variabilă legată de educație și ocupație, a ambilor aparținători; venitul a fost colectat ca variabilă cu răspuns ”venit pe membru al familiei”);
- analiza scorului a fost efectuată cu scor total și scoruri subtotale pe cele 4 subscale pentru întreg lotul (N=123) și cazurile prezentate cu complicații (n=15) și fără complicații (n=108);
- analiza scorului a fost efectuată și în funcție de localizarea hemangiomului: pentru ”alte localizări” (extremități, trunchi, zona pampersului) răspunsurile au fost recodificate ca și categoria 0) și localizarea cranio-facială (recodificată ca și categoria 1); de asemenea analiza a inclus și dimensiunea hemangiomului.

Pentru explorarea legăturii dintre localizare, dimensiuni și valorile scorurilor subscalelor am efectuat analize de corelație între scoruri și aceste variabile independente (Chamlin, 2015) (14).

Diferențele dintre medii au fost interpretate cu estimat și interval de încredere (CI 95%) pentru verificarea semnificației statistice.

Rezultate

În urma analizei am constatat că există o distribuția asimetrică și deplasarea la stânga a curbelor scorurilor efectuate pe cele 4 subscale.

Amplitudinea scorului total atinge valoarea superioară de doar 29 (din maximum de

84) la subgrupul cu complicații, față de valoarea 52 (din maximum de 84) în grupul fără complicații; acest lucru este notat la acest lot, iar diferența dintre media scorului total a grupului fără complicații față de cel cu complicații este ne semnificativă din punct de vedere statistic. Această observație nu exclude o importanță a interpretării semnificației clinice a acestei diferențe și anume că, scorul calității vieții obținut cu acest instrument este mult mai mic la cei care se prezintă cu complicații la momentul diagnosticării, dar asta nu înseamnă că există o percepție subiectivă mai puțin importantă a calității vieții la cei care se prezintă fără complicații.

A fost analizat scorul total (valori medii) în funcție de nivelul educațional: atât al mamei cât și al tatălui. Media cu valoarea maximă, este înregistrată la nivelul educației gimnaziale a mamei și a școlii primare a tatălui, ceea ce sugerează că un nivel educațional mai scăzut poate indica o percepție mai scăzută a calității vieții la nivelul respectiv de instrucție.

De asemenea, valoarea scorului total înregistrat la nivelul educațional postliceal este mai mare pentru tați decât pentru mame (14,5 față de 10), dar frecvența numărului de observații este mică, ceea ce confirmă absența din scena economică a calificărilor profesionale postliceale. Ca o observație generală, cu cât scorul total mediu înregistrat este mai mic, cu atât nivelul educațional este mai mare dar, diferențele înregistrate la nivelul categoriilor nu sunt semnificative din punct de vedere statistic. Una din limite ar fi și numărul de participanți, știind că, pentru atingerea unor diferențe semnificative statistic este important și volumul lotului din care provin datele. Acest aspect este cu atât mai valabil și pentru scorurile obținute pentru sugrupurile cu complicații și fără complicații, unde numărul celor care s-au prezentat cu complicații a fost foarte mic (n=12).

Rutina zilnică și abilitatea de a funcționa ca neafectat la serviciu arată, paradoxal, un scor total mediu mai mare la categoriile de răspuns "uneori/frecvent" sau "aproape întotdeauna o problemă". Această observație poate lansa ipoteza ubiquității situației în care se află familia, situație cu care familia este obișnuită, cel puțin declarativ; o altă ipoteză este aceea de a se afla sau de a fi ajuns în situația de a considera provocările zilnice legate de serviciu ca fiind ceva 'normal'. O cercetare cu metodologie calitativă ar putea descrie mai bine ce înțelege familia prin aceste două item-uri. Astfel de aspecte sunt de obicei clarificate și în situațiile în care calitatea vieții este măsurată nu numai cu un instrument specific, ci și cu unul generic care dă oportunitatea de comparare a rezultatelor cu normele obținute pe eșantioane din populația generală.

Indiferent de localizarea hemangiomului numai subscala ISC se corelează direct cu

localizarea, deși nu foarte puternic, dar semnificativ statistic ($r=0.191$; $p=0.034$). De asemenea, această subscală se corelează cu absența tristeții sau depresiei când vine vorba de hemangiomul copilului ($r=0,31$; $p=0,000$).

Referitor la localizarea cranio-facială ($n=69$) vs. alte localizări ($n=54$) vs dimensiuni (4 clase ordinale): coeficientul de corelație ia valori negative, explicația fiind aceea a proporției foarte mari de tumori de dimensiuni mici la nivel cranio-facial (codificate la categoria „localizare” =1); dimensiuni mai mari sunt întâlnite cu frecvență mai mare la alte localizări (contra proporționalitate logică); astfel:

-scorul total la subscala FEP se corelează direct și semnificativ statistic cu dimensiunile indiferent de localizare;

-scorul subscalei ISC se corelează direct numai cu localizarea, dar nu și cu dimensiunile hemangiomului.

Pentru localizarea cranio-facială a HI se observă o corelație directă a dimensiunii cu scorul subscalei FEP, indiferent de dimensiunea hemangiomului (indicele de corelație nu are însă semnificație statistică: $r=0,215$; $p= 0,076$).

La nivel dezagregat pentru subscalele ISC și FEP următoarele rezultate corelează itemii acestor subscale (ISC, FEP) cu categoriile de dimensiuni în funcție de localizare: cranio-facial (dimensiunea se corelează cu itemii 9 și 10 din FEP cu un coeficient de corelație directă, semnificativ statistic); iar pentru celelalte localizări: dimensiunea se corelează cu itemii 8 și 24 (ISC) și 9 și 17 (FEP), cu coeficient de corelație directă, semnificativ statistic.

O observație este aceea că item 9 din FEP este cu valoare de scor similară și comună ambelor categorii de localizare, cranio-facială sau oricare altă localizare a hemangiomului. Acest item marchează ”prezența tristeții sau depresiei” la nivelul subscalei emoționale.

Rezultatele sunt comparabile cu cele din literatură, care a publicat informații obținute în urma utilizării IH-QoL, respectiv ale variantelor instrumentelor validate prin studiile respective (Chamlin, Wang etc.)

Statutul socio-economic nu arată influențe semnificative statistic asupra scorului total sau al diferențelor dintre categorii (educație, venit mediu pe membru al familiei, sexul copilului, mediul de rezidență, cine a completat instrumentul, tratamentul urmat, dacă a fost tratament simplu/multiplu) conform rezultatelor din tabelele prezentate pe scor total și pentru subscale (FESC, ISC, FPSP și FEP). „Abilitatea de concentrare la serviciu” și „rutina zilnică” sunt singurele caracteristici care au înregistrat scor total,

scoruri pe subscalele FESC, FPSP și FEP mai mari la cei care declară că se confruntă cu acestea „zilnic și frecvent”, diferențe semnificative statistic, față de cei care au autodeclarat „deloc sau rar”. Aceste două item-uri nu sunt incluse în scală; de aceea a fost efectuată analiza lor individuală.

Spre deosebire de această listă de variabile socio-economice, clasa ocupațională a mamei - nu și a tatălui - este cea care înregistrează scoruri mai mari, aspect care are semnificație statistică pentru două dintre subscale: cea a funcționalității și exprimării simptomatologiei copilului (FESC) și a funcționării psiho-sociale a părinților (FPSP).

Obiectivul 4. Impactul financiar

Etapele metodologice, metode calitative, urmărite în realizarea Obiectivului 4 au fost următoarele:

- colectarea informației prin explorarea unor surse de date secundare (rapoarte),
- definirea conceptelor economice (utilități și preferințe, costuri, evaluări economice),
- sinteza informației în context european.

Se poate considera că lotul de 123 pacienți incluși în această cercetare, care s-au adresat Spitalului “M.S.Curie”, în cei doi ani, pot reprezenta o treime din cazurile de HI din toată țara și, având în vedere absența unor ghiduri clinice specifice pentru HI, am putea trage concluzia că rezultatele studiului sunt importante pentru descrierea populației pediatrice cu HI din România, inclusiv parcursul clinic actual și managementul terapeutic.

Deși alte studii (15) au arătând că, de cele mai multe ori, nu este necesar niciun tratament pentru HI, rezultatele acestui studiu au arătat că 86% dintre pacienții observați au avut nevoie de cel puțin un tip de tratament. Aceste rezultate nu sunt surprinzătoare, dat fiind că pacienții au fost îndrumați către acest centru de referință pentru tratamentul HI, de către medici de alte specialități, cu competențe sau posibilități tehnice limitate. Similar altor studii (7, 16), majoritatea pacienților a avut hemangiom localizat pe cap și gât (53%), urmat de torace și abdomen (21%) și membre (20%).

Nu a fost găsită nicio legătură între apariția sau prezența complicațiilor și localizarea, sau dimensiunea hemangiomului. Ulcerațiile sunt frecvente în zonele predispuse la fricțiune mecanică, de exemplu, regiunea perianală, unde zonele sunt susceptibile la sângerare, durere și infecții locale. Numărul mic de cazuri (n=12) care au prezentat complicații, nu îmi permite

să trag concluzii ferme în acest sens; totuși, singura observație pe care am făcut-o a fost că toate complicațiile au fost observate la pacientele de sex feminin. De menționat că aceste complicații nu pun viața în pericol, de obicei, dar au un important impact emoțional pentru familie și pentru personalul medical nespecializat. Chiar dacă există tratamente eficiente pentru hemangioame complicate, de cele mai multe ori, acestea sunt complexe și necesită un timp mai îndelungat de tratament, deoarece rezultatul unei ulceratii poate fi o cicatrice inestetică. Din acest motiv consider că este foarte important ca pacientii odată diagnosticați cu hemangiom infantil să fie direcționați cât mai repede posibil către servicii specializate în managementul acestei patologii.

Propranololul este standardul de aur pentru tratamentul HI proliferative și cu potențial de complicații. Ghidurile recomandă inițierea tratamentului cu Propranolol începând de la 1 mg/kgc/zi, crescând treptat, săptămânal, la o doză maximă de 2-3 mg/kgc/zi, după cum este tolerat, pentru un minim de 6-12 luni. Au fost raportate rate de răspuns de 82-100% la tratamentul cu Propranolol, rată de rebound de până la 25% și efecte adverse de 17-96%, la 3% impunându-se încetarea tratamentului (8, 16-19).

Clinicienii din România și-au aliniat practica cu cea internațională, în ceea ce privește recomandările de tratament al HI, de la publicarea studiilor legate de Propranolol, încă din 2008.

Rezultatele prezentate demonstrează implicarea profesională în legătură cu alinierea la cele mai actualizate ghiduri clinice pentru managementul HI, în ciuda faptului că din punct de vedere administrativ, Casa Națională de Sănătate, nu a urgentat aprobarea oficială a unei scheme de rambursare pentru a elimina povara financiară a familiei, din 2008 până în decembrie 2022.

Investigațiile detaliate și diagnosticul corect al HI, stabilit înainte de inițierea tratamentului cu Propranolol, sunt esențiale pentru o rată de succes ridicată. Rata scăzută de recurență (4%) din studiul efectuat, iar lipsa efectelor secundare severe la copiii din lotul selectat ar putea indica o eficacitate a schemei terapeutice deja stabilite pentru managementul HI. Am urmărit activ și permanent, reacțiile părinților în ceea ce privește efectele tratamentului pentru fiecare pacient, chiar și atunci când doza era încă mică. Nu a existat nicio situație care să necesite întreruperea tratamentului, deși în câteva cazuri au fost menționate tulburări de somn sau agitație, dar care s-au dovedit a fi episoade unice, ușoare, care nu au putut fi asociate direct cu administrarea de Propranolol, ci mai degrabă au fost asociate cu dureri abdominale specifice vârstei, fie cu disconfortul creat de erupția dentară.

Deși este o medicament cu indicații clare de peste 15 ani în tratamentul HI,

Propranololul este încă prescris în regim "off-label" pentru această condiție. Astfel, această condiție presupune o monitorizare atentă a prescripțiilor pediatrice pentru Propranolol soluție și acordarea unui suport financiar, prin compensarea tratamentului, în special pentru familiile cu venituri mici. Aceste afirmații sunt sprijinite de teoriile economice în ceea ce privește legea cererii pentru îngrijiri medicale.

Piața serviciilor de sănătate este o piață atipică în care predomină asimetria informațională și inelasticitatea preț-cerere. Importanța acordată afecțiunii este dublată de aspectul estetic care este evident, indiferent de partea afectată a corpului este expusă sau nu, dar și de riscul apariției complicațiilor (predominat ulcerării). Acest aspect este cu atât mai important cu cât în cadrul lotului forma cea mai frecvent observată a fost aceea a hemangiomului cranio-facial de mici dimensiune.

Noile opțiuni terapeutice, care sunt utile în special pentru copiii cu hemangioame (tratamentul oral și topice locale cu beta-blocante, terapia cu laser cu dispozitive de înaltă performanță etc.), își pot verifica eficiența prin intermediul chestionarului elaborat, ca un instrument de măsură a rezultatelor raportate de către părinții pacienților. Se poate observa și măsura în care un anumit tratament poate să influențeze și el calitatea vieții, de exemplu tratamentul cu Propranolol, care presupune vizite regulate la medic, administrare zilnică timp de minim 6 luni, de 2 ori pe zi (20), etc.

Este deosebit de important ca această scală să poată fi utilizată și în practică pentru a identifica părinții care au nevoie de sprijin, fie emoțional (de exemplu psihoterapie), fie financiar (compensare).

De asemenea au putut fi identificate probleme ale pacienților cu privire la accesul limitat la anumite servicii de sănătate și la terapii inovatoare, inclusiv accesul la prescripții medicale adecvat compensate.

Obiectivul 5. Elaborarea algoritmului de management terapeutic

Etapele metodologice, metode calitative, urmărite în realizarea Obiectivului 5 au fost următoarele:

- pornind de la sintetizarea bunelor practici terapeutice,
- recomandarea potrivită contextului românesc: pentru pacient și familia sa, și pentru sistemul de servicii de sănătate implicate în managementul terapeutic al acestei afecțiuni.

Majoritatea celorlalte specialități, altele decât cele implicate direct în îngrijirea de

specialitate a HI, va trebui să se supună „perfecționării” în ceea ce presupune managementul corect al HI, denumită generic „bună practică medicală”. Este important de subliniat faptul că, în rare situații, atitudinea terapeutică nu s-a dovedit a fi fost adoptată în beneficiul copiilor (1).

Importanța medicilor de familie în managementul cazurilor de HI este primordială, de unde recomandarea utilizării scorului IHRoS Scorul de referire al hemangiomului infantile – IHRoS (9). Am luat notă de 20% proporție (de unul din cinci cazuri) prezentate cu întârziere la îngrijiri de specialitate după trimiterea eliberată de medicul de familie.

În mod anecdotic, dar în concordanță cu normele culturale observate în mediul de rezidență rural, bazat pe credința și atitudinea „așteptați și vedeți”, astfel de norme pot fi întâlnite și în rândul profesioniștilor medicali, chiar și atunci când o indicație de tratament este foarte clară. Când vine vorba de colegii medici, considerăm acest lucru ca fiind consecință a accesului limitat la informații medicale actualizate pentru educație medicală continuă (EMC).

Acest lucru va fi explorat în viitor, după ce IHRoS va fi utilizat și în România. În sprijinul acestui instrument, a fost dovada dezvoltării neașteptată a complicațiilor la unele dintre HI, aspect care poate fi determinat și de întârzierea inițierii tratamentului de specialitate (care poate limita dezvoltarea și ajuta la remisiunea hemangiomului).

IHRoS este un instrument de punctare, dezvoltat și validat de experți, testat de medicii pediatri și medicii de familie. Are scopul de a îmbunătăți procesul decizional al profesioniștilor din domeniul sănătății cu privire la direcționarea pacienților cu hemangiom infantil.

Concluzii

Hemangioamele infantile (HI) reprezintă cele mai frecvente tumori benigne ale copilăriei. Cele mai multe HI se dezvoltă urmând cele trei etape tipice: creștere (proliferare), stabilizare (platou) și involuție.

Calitatea vieții este importantă în evaluarea terapeutică pentru afecțiuni benigne de tipul hemangiomului infantil, care implică estetica (dermatologie).

Instrumentul specific pentru hemangioamele infantile are fiabilitate moderată dar acceptabilitate foarte bună.

Instrumental specific poate fi utilizat la momentul diagnosticului și post therapeutic pentru a permite decelarea diferențelor privind impactul therapeutic al Propranololului asupra HI.

Impactul financiar la nivelul familiei este important, dacă pacientul nu beneficiază de compensarea tratamentului, dar și prin absența serviciilor specializate teritoriale, care determină efort financiar pentru deplasări repetate, uneori la distanțe mari față de domiciliu.

Impactul financiar la nivelul sistemului serviciilor de sănătate este considerabil, dacă nu se triază cu rigurozitate cazurile care necesită internare, mai ales dacă specificul departamentului unde se face admisia este chirurgical.

Orice produs terapeutic urmează în faza de post-marketing mai multe căi dar toate sunt legate de mecanismele pieții serviciilor de sănătate. Comportamentul din piață al produsului devine interesant în momentul în care trece în regim generic și când cercetarea descoperă că un medicament poate fi prescris și în regim off-label, cum este și cazul Propranololului.

Conform legilor pieții, dacă nu există cerere, la un preț minim și cantitatea vândută este mică. Pe măsură ce crește furnizarea, în contextul creșterii cererii aceste aspecte induc două cerințe: calculul prețului de echilibru pentru o cantitate necesară, de echilibru, pe piață, dar, poate la creșteri continue, atent studiate, cererea poate fi percepută și ca fiind indusă de furnizori (SID - supplier induced demand). Astfel, în regim off-label, produsul generic poate deveni un produs de nișă.

Calculul prețului de echilibru se face la intersecția celor două linii ale legii economice, la intersecția ofertei/furnizării cu cererea. Acest aspect este valabil pentru orice piață liberă. Piața de servicii de sănătate nu este o piață liberă ci una reglementată. Printre reglementări, odată ce un produs are autorizația de marketing el este prescris, vândut și compensat conform acestei autorizații.

Pentru a răspunde întrebării cercetării prezente ”*cum fac față vieții cotidiene familiile în care un copil a fost diagnosticat cu hemangiom infantil*”? secțiunea de încheiere va răspunde mai întâi unei alte întrebări: ”*Ce se întâmplă cu un produs generic atunci când este introdusă o clauză restrictivă la nivelul autorizației sale de marketing, clauză introdusă în urma schimbării modalității de prescripție de la on-label la off-label?*”

O primă observație din piață, o schimbare inaparentă pentru început, se reflectă în rolul noii restricții și anume, inexistența unui produs care să satisfacă direct această cerere, astfel că, presiunea va fi pusă pe preț, iar acesta va crește deasupra prețului de echilibru (P1). Cantitatea furnizată va determina inițial o reducere a cererii, reducere care va fi mascată în apelarea la produse substitutive sau alternative, dar care îndeplinesc același rol terapeutic. Acest aspect ar putea duce la scăderea ulterioară a prețului sub cel de echilibru (P2). În plaja creată se piața se împarte: cei care își permit produsul alternativ la P1 și cei care vor apela la cel alternativ definit de P2. Odată cu apariția P2 cererea poate fi împinsă pe un traseu paralel, adică, să scadă cu adevărat. Dacă acest aspect poate fi întâlnit pe piața oricărui produs generic, în momentul apariției prescripției off-label cererea poate scădea și mai mult, dar mai puțin vizibil, respectiv pentru un segment mai mic, o patologie rară astfel încât numai analizele de cost pot decela astfel de schimbări.

Media rulată a numărului de cazuri HI analizată într-o perioadă de 10 ani este interpretată în trend în urma unor reglementări apărute în aceeași perioadă, reglementări care ating și obiectivele acestei cercetări. Se observă ce se întâmplă cu numărul de cazuri după 2008 și, deși explicațiile legate de fluctuația diagnosticului, prezentărilor și a altor elemente care definesc accesul la serviciile de specialitate pot fi numeroase ,se observă că perioada este marcată de intrarea în vigoare a Directivei cross-border 2011/24 (octombrie 2013) și apariția gelului cu aplicație topică locală (NICE England ghid august 2015). În 2013 se observă cel mai scăzut număr de cazuri înregistrat. După 2015 ghidul nu a fost revizuit sau reînnoit dar, Anglia are probabil piața cea mai largă de produse terapeutice alternative în regim de Propranolol soluție. Ele sunt comercializate la prețuri mici, după calcule estimative sub nivelul prețului produsului care a monopolizat piața europeană (UE).

Ca o recomandare, o cercetare ulterioară își propune o analiză a acestui produs generic prescris în regim off-label. Acest lucru este necesar deoarece produsul terapeutic comercializat în România are regim de compensare pentru 6 luni, timp în care vindecarea nu este întotdeauna garantată, iar întreruperea tratamentului poate duce la recidive. Astfel, restul de 6-9 luni lasă familia respectivă expusă la un preț foarte mare al tratamentului, de multe ori prohibitiv pentru acoperirea celorlalte nevoi. Acest lucru o determină să apeleze la

accesul altor piețe unde prețul produsului este sub prețul de achiziție din România. Aceste piețe pot fi și în afara UE, acolo unde achiziția de produse farmaceutice poate avea o reglementare diferită față de cea europeană.

Aspectele discutate sunt importante pentru contextul răspunsului întrebării care a determinat inițierea cercetării prezente și abordarea ei prin prisma unui serviciu de prevenție terțiară.

Un răspuns parțial la întrebarea cum fac față familiile asigurate și neasigurate acestor chetuieli este că fac față foarte greu în condițiile în care autorizația de marketing pentru prescriere off-label a instituit nu numai un preț ridicat (2 RON pentru un mg Propranolol DCI în soluție) ci și o perioadă mai scurtă de rambursare a compensării sumei investite (maximum 6 luni). Acest lucru în condițiile în care în unele țări recomandarea terapeutică ajunge și la 12-15 luni. Familiile întâmpină astfel o povară economică de 6-9 luni ceea ce le direcționează către piețele alternative de soluții substitutive, cu diverse alte concentrații ale substanței active sau, recurg la prepararea zilnică a dozei zilnice prescrise din tablete. Peste jumătate dintre cei din lotul cercetării prezente provin din familii cu ocupații de muncă necalificată sau meserii ale căror venituri sunt sub venitul mediu pe economie iar acest lucru a fost reperat de chestionar prin scoruri mai mari la mamele cu clasa ocupațională din categoria necalificată.

Aceste aspecte marchează o povară economico-socială importantă la nivelul familiilor implicate, iar în lipsa unor studii post-marketing cost-eficacitate provenite din afara României, care să sprijine suportul tehnic de calcul al prețului o primă recomandare ar fi aceea de a monitoriza timpul necesar terapiei complete în vederea prelungirii perioadei de compensare. Odată ce acest aspect este studiat mai în detaliu se recomandă revizuirea prețului monopolistic al produsului comercializat, transparentizarea existenței produselor alternative și substitutive de pe piață astfel ca familiile cu venituri mici să aibă o bună parte din povară economică redusă. Inelasticitatea prețului, specifică pieței de servicii de sănătate, nu trebuie să ducă la evitarea accesării serviciilor de specialitate ale acestor familii, în special când recomandarea terapeutică are trimitere și aviz terapeutic al medicului specialist.

Evaluarea situației economice a celor fără ocupație (șomeri, elevi, pensionari), care, deși sunt în număr foarte mic ar putea constitui un prim pas în adresarea problemelor identificate și care să ducă la o evitare a adâncirii inegalităților sociale.

Contribuții personale

Având în vedere că hemangiomul infantil este cea mai frecventă tumoră benignă a copilului, care apare cel mai frecvent imediat postnatal (perioadă de vulnerabilitate emoțională ridicată pentru familie în general și pentru mama în special) și care poate avea evoluție nefavorabilă prin creștere rapidă în dimensiuni sau prin apariția complicațiilor, este justificat interesul crescut arătat în ultimii ani acestei afecțiuni, mai ales în ceea ce privește evaluarea calității vieții pacienților, dar și a familiilor acestora.

Implicațiile familiale determinate de hemangiom variază de la dificultăți financiare, până la tulburări afective și dizolvare a familiei. Lipsa serviciilor medicale teritoriale specializate determină un efort financiar și fizic ridicat pentru familiile copiilor cu hemangioame, dar și o suprasolicitare a centrelor specializate existente, cu costuri considerabile pentru acestea.

Diagnosticul, tratamentul și urmărirea acestor pacienți sunt posibile, dar sunt consumatoare de resurse financiare, medicale și emoționale.

Fiind o entitate complexă, hemangiomul necesită echipă multidisciplinară pentru diagnostic și tratament, iar heterogenitate crescută a abordării terapeutice face management cazurilor să fie dificil deoarece depinde de tipul de tratament ales.

Pauperitatea studiilor sau cercetărilor în ceea ce privește evaluarea calității vieții familiilor copiilor cu hemangioame, precum și a recomandărilor legate de diagnosticul și tratamentul acestei patologii în România precum și lipsa studiilor referitoare la impactul financiar asupra familiilor acestor copii și a furnizorilor de servicii au reprezentat motivul alegerii acestei teme pentru studiul doctoral.

Elaborarea tezei de doctorat “Hemangioamele la copil – implicații medico-sociale și familiale” a avut la bază o analiză complexă a literaturii de specialitate, evaluând date bibliografice recente.

Primul obiectiv al prezentei cercetări a constat în elaborarea și validarea unui instrument de evaluarea a calității vieții pacientului și familiei pacientului cu hemangiom infantil. Rezultatul este un chestionar cu 26 de întrebări, cu fiabilitate moderată, dar cu acceptabilitate ridicată – IH-QoL-RO, primul instrument specific pentru HI adaptat populației din România. Acesta este ușor de folosit, rapid și poate evidenția dificultăților cu care se confruntă pacienții cu HI și familiile lor. Dacă este utilizat repetat, în timp, pentru același pacient poate fi o dovadă a beneficiului terapeutic.

Evaluarea caracteristicilor demografice și a abordărilor terapeutice a permis o comparare a rezultatelor cu studiile actuale publicate la nivel internațional. Acest lucru a fost realizat în ciuda faptului că cercetarea s-a întins pe o perioadă mai lungă decât se aștepta și a traversat și o pandemie (COVID-19). Îmbucurător este că atitudinea majoritară în România este în linie cu cea la nivel european/mondial, rămâne de datoria noastră să diseminăm informațiile actualizate, în special către personalul medical din asistența medicală primară și către părinți.

Sunt necesare politici/reglementări sau programe care să vină în ajutorul familiilor care întâmpină dificultăți în a accesa servicii medicale specializate, adaptate nevoilor și update cu ultimele descoperiri.

Un pas extrem de important îl reprezintă compensarea de tip cost-volum a produsului medicamentos considerat „standardul de aur” la acest moment.

Necesitatea scăderii poverii diagnosticului și tratamentului pe centrele terțiare, prin crearea de centre teritoriale (un mare beneficiu și pentru familiile pacienților, care nu trebuie să se deplaseze distanțe mari) este o altă concluzie a acestui studiu. Prima condiție este informarea corectă a tuturor actorilor implicați în această afecțiune (atât părinți, cât și personal medical). Aprobarea IHRes pentru a fi utilizat în România poate fi un prim pas și un bun instrument pentru medicii de familie.

Rezultatele întregului demers de cercetare se regăsesc în cele 4 articole publicate(21-24).

Bibliografie selectivă

1. Anomalies ISftSoV. ISSVA Classification of Vascular Anomalies 2018 [updated 2018. Available from: issva.org/classification.
2. Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L, et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. *Pediatr Dermatol*. 2005;22(5):383-406.
3. Dickison P, Christou E, Wargon O. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(6):663-9.
4. Munden A, Butschek R, Tom WL, Marshall JS, Poeltler DM, Krohne SE, et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol*. 2014;170(4):907-13.
5. Cazeau C, Blei F, Gonzáles Hermosa M, Cavalli R, Boccara O, Fölster-Holst R, et al. Burden of Infantile Hemangioma on Family: An International Observational Cross-Sectional Study. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(3):295-302.
6. Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, Marcucio R, Frieden IJ. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics*. 2006;117(3):698-703.
7. Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet*. 2017;390(10089):85-38.
8. Chitpiromsak K, Techasatian L, Jetsrisuparb C. Utility of the Infantile Hemangioma Referral Score (IHReS) as a decision-making tool for referral to treatment. *BMJ Paediatr Open*. 2021;5(1):e001230.
9. Léauté-Labrèze C, Baselga Torres E, Weibel L, Boon LM, El Hachem M, van der Vleuten C, et al. The Infantile Hemangioma Referral Score: A Validated Tool for Physicians. *Pediatrics*. 2020;145(4).
10. Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated hemangiomas: clinical characteristics and response to therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(6):962-72.
11. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr*. 2007;150(3):291-4.

12. Jacobs AH. Strawberry hemangiomas; the natural history of the untreated lesion. *Calif Med.* 1957;86(1):8-10.
13. Anderson KR, Schoch JJ, Lohse CM, Hand JL, Davis DM, Tollefson MM. Increasing incidence of infantile hemangiomas (IH) over the past 35 years: Correlation with decreasing gestational age at birth and birth weight. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(1):120-6.
14. Chamlin SL, Mancini AJ, Lai JS, et al. Development and Validation of a Quality-of-Life Instrument for Infantile Hemangiomas. *J Invest Dermatol.* 2015;135(6):1533-1539. doi:10.1038/jid.2015.18
15. Perman MJ, Castelo-Soccio L, Jen M. Differential diagnosis of infantile hemangiomas. *Pediatr Ann.* 2012;41(8):1-7.
Broeks IJ, Hermans DJ, Dassel AC, van der Vleuten CJ, van Beynum IM. Propranolol treatment in life-threatening airway hemangiomas: a case series and review of literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(11):1791-800.
16. McGee P, Miller S, Black C, Hoey S. Propranolol for infantile haemangioma: a review of current dosing regime in a regional paediatric hospital. *Ulster Med J.* 2013;82(1):16-20.
17. Sans V, de la Roque ED, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics.* 2009;124(3):e423-31.
18. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics.* 2013;131(1):128-40.
19. Casanova D, Norat F, Bardot J, Magalon G. [Cutaneous hemangioma: clinical aspects]. *Ann Chir Plast Esthet.* 2006;51(4-5):287-92.
20. de Wild SR, Moyakine AV, van der Vleuten CJM. Does treatment with propranolol affect quality of life in infantile hemangioma patients and their parents? *Pediatr Dermatol.* 2019;36(6):958-60.
21. **Raicu AM**, Secheli IF, Minca DG. Individualized treatment of infantile haemangioma: a case report *Jurnalul pediatriei.* 2021; Vol. XXIV(93-94):19-22.
22. **Raicu AM**, Bratu EC, Buzatu M, Dinculescu G, Minca DG. Infantile Haemangioma - Elaboration and Piloting a Specific Quality of Life Questionnaire. *Maedica (Bucur).* 2022;17(3):576-82.
23. **Raicu AM**, Steriu A, Bratu EC, Buzatu M, Dinculescu G, Minca DG. Validation of

a Quality of Life Assessment Questionnaire for Patients with Infantile Hemangioma and Their Families - the IH-QOL-RO. *Maedica (Bucur)*. 2023;18(2):286-92.

24. **Raicu AM**, Danila GF, Secheli IF, Bratu EC, Minca DG. Infantile Haemangioma in the Romanian Paediatric Population-Characteristics and Therapeutic Approaches. *Children (Basel)*. 2023;10(8).

Lista cu lucrări științifice publicate

Anca-Maria RAICU, Ionuț Fernando SECHELI, Dana Galieta MINCĂ, “Individualized treatment of infantile haemangioma: a case report”, *JURNALUL PEDIATRULUI – Year XXIV*, Vol. XXIV, Nr. 93-94, January-June 2021
<https://doi.org/10.37224/JP.2021.9394.04>

Anca-Maria RAICU, Eugenia Claudia BRATU, Mihai BUZATU, Georgiana DINCULESCU, Dana Galieta MINCĂ, “Infantile Haemangioma – Elaboration and Piloting a Specific Quality of Life Questionnaire”, *MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine* <https://doi.org/10.26574/maedica.2022.17.3.576> 2022; 17(3): 576-582

Anca-Maria RAICU, Andreea STERIU, Eugenia Claudia BRATU, Mihai BUZATU, Georgeta DINCULESCU, Dana Galieta MINCĂ, “Validation of a Quality of Life Assessment Questionnaire for Patients with Infantile Hemangioma and Their Families – the IH-QOL-RO”, *MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine* <https://doi.org/10.26574/maedica.2023.18.2.286> 2023; 18(2): 286-292

Anca-Maria RAICU, George-Florin DĂNILĂ, Ionuț Fernando SECHELI, Eugenia Claudia BRATU, Dana Galieta MINCĂ, “Infantile Haemangioma in the Romanian Paediatric Population—Characteristics and Therapeutic Approaches”, *Children* 2023, 10(8), 1314; <https://doi.org/10.3390/children10081314> - 30 Jul 2023