

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 15, cod (L039M): ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM¹, ETANERCEPTUM**¹, ABATACEPTUM**¹, TOCILIZUMABUM**¹, GOLIMUMABUM**¹**

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ; alte denumiri: artrita cronică juvenilă, artrita reumatoidă juvenilă) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin durere, tumefiere și limitarea mobilității articulațiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creșterii, deformări articulare, complicații oculare și dizabilitate permanentă. O proporție însemnată a copiilor dezvoltă distrugeri articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalența AIJ este de 0,1 la 1000 copii.

Obiectivele terapiei: controlul inflamației, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcțional și ameliorarea calității vieții.

I. Criterii de includere a pacienților cu artrită idiopatică juvenilă în tratamentul cu blocanți de TNFα (etanercept, adalimumab, golimumab), abatacept, tocilizumab:

- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii (1 - 5):

1. Vârstă și greutate:

- 1.1. pacienți cu vârstă între 1-18 ani pentru tocilizumab subcutanat;
- 1.2. pacienți cu vârstă între 2-18 ani pentru etanercept, adalimumab și tocilizumab intravenos;
- 1.2. pacienți cu vârstă între 6-18 ani pentru abatacept;
- 1.3. pacienți cu greutate de cel puțin 40 kg pentru golimumab.

2. Prezența uneia dintre formele active de boală

Se definește ca artrită activă:

- tumefierea sau, dacă tumefierea nu este prezentă, limitarea mișcării însotită de durere pasivă (sensibilitate la palpare) și/sau activă (durere la mobilizare).

Următoarele forme de AIJ pot beneficia de terapie biologică:

2.1. AIJ cu cel puțin 3 articulații cu mobilitate diminuată și durere la mișcare, sensibilitate la presiune sau ambele, iar în cazul asocierii cu **uveită** indiferent de numărul de articulații, dacă boala nu a fost controlată cu remisive sintetice convenționale.

2.2. AIJ poliarticulară sau cu formă oligoarticulară extinsă care afectează în evoluție 5 sau mai multe articulații.

2.3. Artrita asociată cu entezita: prezența artritei și a entezitei respectiv artrita sau entezita însotite de cel puțin două dintre următoarele:

- artrita la un băiat cu vârstă peste 6 ani;

- sensibilitate a articulațiilor sacroiliace și/sau dureri lombo-sacrale de tip inflamator și imagistică sugestivă (IRM)
- antigenul HLA-B27 prezent
- uveita anteroară acută
- antecedente heredo-colaterale (spondilită anchilozantă, artrită cu entezită, sacroiliită, boala inflamatoare intestinală, sindrom Reiter, uveita anteroară acută) la o rudă de gradul întâi.

La pacienții din categoria 2.3. se vor exclude AIJ sistemică sau artrita psoriazică.

2.4. Artrita psoriazică: artrită și psoriazis, sau artrita și cel puțin două dintre următoarele: dactilită, unghii "înțepate", onicoliză, psoriazis la o rudă de gradul întâi.

2.5. AIJ sistemică definită prin: artrită la una sau mai multe articulații însoțită sau precedată de febră timp de minimum 2 săptămâni și însoțită de una sau mai multe dintre următoarele manifestări sistemicice:

- erupție eritematoasă fugace;
- adenomegalii multiple;
- hepatomegalie și/sau splenomegalie;
- serozită (pericardită, pleurită și/sau peritonită).

În categoria 2.5. se vor include și cazurile cu febră și cel puțin 2 manifestări sistemicice persistente și care (deși au prezentat artrită în istoricul bolii) nu prezintă artrită activă la momentul ultimei evaluări.

3. Pacientul se află într-una dintre următoarele situații:

3.1 Persistența manifestărilor de mai sus (punctul 2) în ciuda tratamentului cu:

- metotrexat în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10 - 15 mg/mp/săptămână fără a depăși doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de minim 3 luni - sau
- sulfasalazină în doză de 50 mg/kg/zi (maxim 2 grame/zi) timp de minim 3 luni - sau

3.2 Indiferent de forma de incadrare initială o artrita activă (articulație tumefiată și/sau cu mobilitate diminuată, dureroasă la mișcare și presiune) restantă în ciuda tratamentului cu metotrexat/sulfasalazină și a 3 administrări de CST intraarticular (evaluare la minim o luna de la ultima administrare).

3.3. Pacientul a prezentat reacții adverse inacceptabile la metotrexat sau sulfasalazină.

3.4. Boala nu a putut fi controlată decât prin corticoterapie generală cu doze de felul celor care expun copilul la reacții adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednison).

4. Pentru formele sistemicе și poliarticulare, reactanți de fază acută: VSH > 20 mm/h sau PCR \geq 3 x valoarea normală (determinate cantitativ; nu se admit determinări calitative sau semicantitative)

5. Absența contraindicațiilor recunoscute ale terapiilor biologice:

- infecții active concomitente (inclusiv infecția TB și cu virusurile hepatitice B și C);;

- malignitate prezentă sau în antecedente, cu excepția cazurilor în care tratamentul biologic este avizat de medicul oncolog;
- primele 4 săptămâni după vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate (contraindicație temporară);

Confirmarea absenței infecției TB și cu virusurile hepatitice B și C.

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice cuprinde:

a. Tuberculoza

Înaintea inițierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară (după caz) și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculina (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

b. Hepatitele virale

Înănd cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AIJ poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

II. Schema terapeutică cu agenți biologici

De regulă, orice terapie biologică se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convențional (metotrexat sau sulfasalazină). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convențional, următoarele terapii biologice pot fi folosite, în situații speciale ce trebuie documentate, în monoterapie: abatacept, adalimumab, etanercept, tocilizumab.

Alegerea terapiei biologice se va face ținând seama de formă de boală, particularitățile pacientului și criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs în parte.

a) **Tratamentul cu adalimumab (biosimilar și original)** în asociere cu metotrexat este indicat:

- în tratamentul **artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară**, la pacienți cu vârstă de 2 ani și peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) a fost inadecvat. Doza de adalimumab recomandată este:
- pentru pacienții cu greutate între 10 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.
- în tratamentul **artritei asociate entezitei** la pacienți cu vârstă de 6 ani și peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional (DMARDs) timp de minim 3 luni sau care au contraindicație majoră la acest tratament. Doza de adalimumab recomandată este:
- pentru pacienții cu greutate între 15 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.

În formele de artrită asociată entezitei și cu prezență sacroiliitei active evidențiată IRM, la pacienții nonresponderi la DMARD convențional sintetic timp de 3 luni (MTX sau SSZ), adalimumab se poate administra în monoterapie.

b) **Tratamentul cu etanercept (biosimilar și original)** în asociere cu metotrexat se administrează la:

- pacienții diagnosticați cu **AIJ poliarticulară cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoartrite extinse** la copii și adolescenți cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic timp de minim 3 luni;
- tratamentul **artritei psoriazice** la adolescenți începând cu vârstă de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic timp de minim 3 luni;
- tratamentul **artritei asociate entezitei** la adolescenți începând cu vârstă de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic timp de minim 3 luni.

Utilizarea etanercept la copiii cu vârste mai mici de 2 ani nu a fost studiată.

Doza de etanercept recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maximum de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3 - 4 zile între doze, sau 0,8 mg/kg (până la un maximum de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Etanercept se poate administra în regim de monoterapie în formele de artrită asociată cu entezită cu prezență sacroiliitei evidențiată IRM.

c) **Tratamentul cu abatacept** în asociere cu metotrexat este indicat la pacienții cu **AIJ poliarticulară cu FR pozitiv sau FR negativ care nu au răspuns la cel puțin un blocant TNF**. Doza, la pacienții cu greutate corporală mai mică de 75 kg, este de 10 mg/kg, calculată pe baza greutății corporale a pacientului la fiecare administrare. La copiii și adolescenții cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, abatacept se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulți, fără a se depăși o doză maximă de 1000 mg. Abatacept se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute. După administrarea inițială, abatacept trebuie administrat la 2 și la 4 săptămâni după prima perfuzie și la interval de 4 săptămâni după aceea.

d) **Tratamentul cu tocilizumab** în asociere cu metotrexat este indicat:

- în tratamentul **artritei juvenile idiopatice, forma sistemică** la pacienții care au avut un răspuns inadecvat la tratamentele anterioare cu AINS și corticosteroizi sistemici. În forma sistemică tocilizumab cu administrare subcutanată poate fi administrat pacienților cu vîrstă mai mare de 1 an și greutate de cel puțin 10 kg, iar tocilizumab cu administrare intravenoasă poate fi folosit la pacienții cu vîrste mai mari de 2 ani.
- în tratamentul **artritei idiopatice juvenile, forma poliarticulară** (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și **forma oligo-articulară extinsă**, la pacienți cu vîrste mai mari de 2 ani și care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu metotrexat.

Doze și mod de administrare:

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică

a. Intravenous:

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 12 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni.
- pacienți cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni.

b. Subcutanat

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni.
- pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată pe săptămână.

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma poliarticulară

a. Intravenous:

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 10 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni.
- pacienți cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni.

b. Subcutanat

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 3 săptămâni.
- pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni.

Dozele de tocilizumab intravenos se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

Tocilizumab poate fi administrat ca **monoterapie** în cazul intoleranței la metotrexat. Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea pentru tocilizumab administrat intravenos la copii cu vârstă sub 2 ani și pentru tocilizumab administrat subcutanat la copii cu vârstă sub 1 an și/sau greutatea mai mică de 10 kg.

e) **Tratamentul cu golimumab** se indică în asociere cu metotrexat la pacienții cu formă poli-articulară de AIJ care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. Golimumab 50 mg se administrează sub formă de injecție subcutanată o dată pe lună, la aceeași dată în fiecare lună, pentru copii cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg.

III. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenți biologici

Pe baza evoluției scorurilor din sistemul ACR: număr total de articulații afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), VSH și CRP cantitativ.

1. Definirea ameliorării:

- a) $\geq 30\%$ reducere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
- b) $\geq 30\%$ creștere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

2. Definirea agravării (puseului):

- a) $\geq 30\%$ creștere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
- b) $\geq 30\%$ reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau
- c) cel puțin 2 articulații rămase active.

La pacienții nonresponderi la unul dintre agenții biologici sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic în conformitate cu recomandările capitolului II al prezentului protocol.

Înțînd cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile隐含的 ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu părinții sau tutorele legal, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic, în condițiile menținerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenționale asociate. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic cu pacientul/părintele/tutorele legal și semnarea unui consimțământ informat.

IV. Criterii de excludere din tratamentul cu agenți biologici a pacienților:

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea:

1. Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice:

- 1.1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;
- 1.2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;
- 1.3. antecedente de hipersensibilitate la substanțele active, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
- 1.4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vîrstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie;
- 1.5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
- 1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germenii vii;
- 1.7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;
- 1.8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP al fiecărui produs;
- 1.9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
- 1.10. pierderea calității de asigurat;
- 1.11. în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. Criterii particulare:

- 2.1. pentru agenții anti-TNF α : pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
- 2.2. pentru agenții anti-TNF α : pacienți cu lupus sau sindroame lupus - like.

V. Precauții

1. Vaccinări.

- 1.1. Nu se vor administra vaccinuri vii atenuate în timpul tratamentului biologic sau în primele 3 luni de la întreprere sa.
- 1.2. Înaintea inițierii tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinați în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naționale. În plus se vor efectua vaccinările antipneumococică, anti-hepatită A și anti-varicelă. Vaccinurile vii atenuate (antivaricelic, respectiv antirujeolic) se vor administra cu minim 4 săptămâni anterior inițierii terapiei biologice.
- 1.3. Înaintea inițierii tratamentului biologic, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric va face dovada (cu un document eliberat de medicul de familie) a vaccinării complete conform schemei de vaccinări obligatorii, precum și dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă și antihepatită A sau dovada că pacientul pediatric a prezentat aceste boli. La cazurile cu boală activă la care medicul curant consideră că terapia biologică nu poate fi temporizată timp de 6 luni, pentru vaccinul anti-hepatită A se poate accepta 1 doză unică de vaccin anterior inițierii acestei terapii. Pentru varicelă și hepatită A dovada vaccinării poate fi înlocuită de dovada serologică a imunizării (AC anti varicelă de tip IgG, respectiv anticorpi anti-HAV de tip IgG).
- 1.4. În concordanță cu recomandările EULAR se consideră având doze mari următoarele medicamente imunosupresoare și cortizonice:
 - pulse-terapie cu metil-prednisolon;
 - corticoterapie în doze ≥ 2 mg/kg/zi sau ≥ 20 mg/zi mai mult de 14 zile;

- MTX \geq 15 mg/mp/săpt (0,6 mg/kg/săpt);
- sulfasalazina \geq 40 mg/kg/zi (peste 2 g/zi);
- ciclosporina \geq 2,5 mg/kg/zi;
- azatioprina \geq 1 - 3 mg/kg/zi;
- ciclofosfamida \geq 0,5 - 2 mg/kg/zi;

În cazul în care - la momentul solicitării terapiei biologice - pacienții se află deja în tratament cu doze mari de medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) și/sau doze mari de glucocorticoizi și nu au efectuat vaccinarea completă pentru rujeolă și/sau varicelă, medicul curant are la dispoziție varianta scăderii timp de minim 2 - 3 săptămâni a dozelor imunosupresoare sub cele menționate anterior și efectuarea vaccinărilor restante după acest interval.

1.5. În situația în care schema de vaccinare obligatorie este incompletă și/sau nu se poate face dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă și antihepatită A, medicul curant are obligația de a aduce la cunoștința părintelui sau tutorelui legal al pacientului pediatric riscurile legate de terapia biologică la un pacient cu schemă incompletă de vaccinare. Părintele sau tutorele legal își va asuma în scris aceste riscuri.

2. Nu se vor administra concomitent două medicamente biologice.

VI. Medici curanți și medici prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare, completează dosarul pacientului care conține date despre:

- diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR confirmat într-un centru universitar;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului);
- starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale);
- scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient sau apărținător, care este completată direct pe fișă, aceasta fiind semnată și datată de către părinte sau tutorele legal;
- nivelul reactanților de fază acută a inflamației (VSH, CRP cantitativ);
- rezultatele testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA \geq interferon gamma release assay) sau a testării cutanate la tuberculină (TCT);
- rezultatele markerilor serologici pentru infecțiile cu virusuri hepatitice B și C;
- recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare pentru inițiere, continuare sau switch);
- avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB sau a TCT este pozitivă;
- avizul medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie în cazul în care este pozitiv cel puțin un marker al infecției cu virusuri hepatitice.

Medicul curant are obligația să discute cu părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații și necesitatea administrației corecte a tratamentului biologic, inclusiv asocierea tratamentului biologic cu DMARDs. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse și documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziția Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate.

Medicul curant va asigura permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita părintelui sau tutorelui legal să semneze o declarație de consumțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale. Declarația de consumțământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situațiilor declarația de consumțământ se întocmește o singură dată.

Pentru inițierea terapiei biologice sau pentru switch se impune certificarea diagnosticului, a gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii/modificării tratamentului biologic de către un medic specialist pediatru cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică dintr-un centru universitar (București, Oradea, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța) sau de către un medic pediatru, cadre didactice universitare, nominalizat prin decizie a managerului din următoarele spitale universitare: Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului "Alessandrescu-Rusescu" București; Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj Napoca; Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova; Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sfânta Maria" Iași; Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș; Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Turcanu" Timișoara.

Prescripția poate fi efectuată de către medicul de specialitate pediatrie sau reumatologie care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare.

DCI: GOSERELINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 204, cod (L040C): DCI GOSERELINUM

1. ONCOLOGIE

I. Definiția afecțiunii:

- Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de sân în stadiu avansat (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de prostată (Goserelin, implant, 3,6 mg și Goserelin implant 10,8 mg)

II. Stadializarea afecțiunii:

- Cancer de sân în stadiu avansat (Stadiile III și IV) (Goserelin implant, 3,6 mg)
- Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Stadiul I și II) (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de prostată care răspunde la tratamentul hormonal (Goserelin, implant, 3,6 mg)
- Cancer de prostată (Goserelin implant 10,8 mg):
 - Carcinomului de prostată metastazat;
 - Carcinomului de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;
 - Adjuvant al radioterapiei la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
 - Adjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
 - Adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc):

1. Cancerul de sân (Goserelin implant, 3,6 mg):

- **Vârstă, sex:** femei în premenopauză sau perimenopauză;
- **Parametrii clinico-paraclinici:**
 - cancerului de sân în stadiu avansat care răspunde la tratamentul hormonal.
 - cancer de sân diagnosticat în stadiul precoce, cu receptori pentru estrogen, ca alternativă la chimioterapie

2. Cancerul de prostată:

- **Goserelin implant, 3,6 mg:**
 - **Vârstă, sex:** bărbați
 - **Parametrii clinico-paraclinici:** cancer de prostată care răspunde la tratament hormonal.
- **Goserelin implant, 10,8 mg:**
 - **Vârstă, sex:** bărbați
 - **Parametrii clinico-paraclinici:**
- în tratamentul carcinomului de prostată metastazat;
- în tratamentul carcinomului de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;

- ca tratament adjuvant al radioterapiei la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
- ca tratament adjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
- ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- doza: 3,6 mg goserelin (un implant), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile.
- perioada de tratament: numai pe o perioadă de 6 luni

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- parametrii clinico-paraclinici:
- clinic: ameliorează simptomatologia, inclusiv durerea
- paraclinic: reduce dimensiunile și numărul leziunilor endometriale.
- periodicitate: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcție de evoluția bolii.

Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu goserelinum sau lipsa de compliantă a pacienților la terapie, va decide de întreruperea terapiei.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Parametrii clinico-paraclinici:

Cancerul de sân:

- examen fizic,
- examene de laborator ale sângeului,
- imagistică (Rx, echo sau CT - acolo unde este necesar, în funcție de evoluția bolii)

Cancerul de prostată:

- monitorizarea PSA;
- creatinina, hemoglobina și monitorizarea funcției hepatice;
- scintigrafie osoasă, ultrasunete și radiografie pulmonară.

Periodicitate:

- În cancerul de sân avansat: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcție de evoluția bolii.
- În cancerul de sân incipient: examen fizic la fiecare 3 - 6 luni în primii 3 ani, la fiecare 6 - 12 luni pentru următorii 3 ani, apoi anual. Mamografie ipsilaterală și contralaterală la fiecare 1 - 2 ani.

- În cancerul de prostată fără metastaze la distanță (M0), urmărirea pacienților se face la fiecare 6 luni.
- În cancerul de prostată cu metastaze la distanță (M1) urmărirea pacienților se face la fiecare 3 - 6 luni.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Reacții adverse: nu este cazul, dar criteriu de excludere poate fi oricare dintre următoarele:

Contraindicații pentru goserelin implant 3,6 mg:

- Hipersensibilitate la goserelin, la alți analogi LHRH sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină
- Utilizarea goserelin în timpul alăptării nu este recomandată
- Goserelin nu este indicat la copii

Contraindicații pentru goserelin implant 10,8 mg:

Hipersensibilitate la goserelină, la alți analogi LHRH (cum sunt: goserelină, leuprorelină, triptorelină, buserelină) sau la oricare dintre excipienți.

VII. Prescriptori: inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

2. ENDOMETRIOZA

I. Definiția afecțiunii:

- Endometrioază

II. Stadializarea afecțiunii:

- Endometrioază stadiile I, II, III și IV

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc):

- vârstă, sex: femei diagnosticate cu endometrioază
- parametrii clinico-paraclinici: prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) și/sau histopatologic

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- doza: 3,6 mg goserelin (un implant), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile.
- perioada de tratament: numai pe o perioadă de 6 luni

- Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)
- parametrii clinico-paraclinici:
 - **clinic**: ameliorează simptomatologia, inclusiv durerea
 - **paraclinic**: reduce dimensiunile și numărul leziunilor endometriale.
- periodicitate: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcție de evoluția bolii.

Procedura de avizare a tratamentului endometriozei cu goserelinum

La inițierea terapiei cu goserelinum, avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru **3/6 luni** de tratament cu 3,6 mg goserelinum la fiecare 28 de zile.

Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu goserelinum sau lipsă de compliantă a pacienților la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei.

V. Criterii de excludere din tratament:

- Contraindicații:
 - Hipersensibilitate la goserelin, la alți analogi LHRH sau la oricare dintre excipienți.
 - Sarcină.
 - Utilizarea implantului cu Goserelin în timpul alăptării nu este recomandată.
- Co-morbidități: Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariției demineralizării osoase. S-a dovedit că terapia de substituție hormonală, adițională (un preparat estrogenic și un progestativ, zilnic), la pacientele care primesc Goserelin pentru endometrioză, reduce demineralizarea osoasă, precum și simptomatologia vasomotorie.
Goserelin trebuie folosit cu precauție la femeile cu afecțiuni metabolice osoase
 - Non-responder
 - Non-compliant

VI. Reluare tratament (condiții) - Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariției demineralizării osoase.

VII. Prescriptori: medici din specialitatea obstetrică-ginecologie

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 16, cod (L040M): ARTROPATIA PSORIAZICĂ - AGENȚI BIOLOGICI ADALIMUMABUM¹ (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**¹, ETANERCEPTUM**¹ (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**¹, INFlixIMABUM**¹ (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**¹, IXEKIZUMABUM**¹**

I. Definiția afecțiunii/Factori de prognostic nefavorabil

Artropatia psoriazică (AP) este o artropatie inflamatoare cu prevalență cuprinsă între 0,1 și 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectați de psoriazis, având o distribuție egală între sexe. AP este recunoscută a avea potențial eroziv și distructiv la aproximativ 40 - 60% din pacienți, cu o evoluție progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artropatia psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcțional și un exces de mortalitate, cu costuri medicale și sociale semnificative.

Diagnosticul cert de AP este realizat cu ajutorul criteriilor CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), conform căruia pacientul trebuie să aibă boală inflamatoare articulară (articulații, coloană vertebrală sau enteze) și cel puțin 3 puncte din următoarele 5 categorii:

1. psoriazis (manifest, istoric personal, istoric familial);
2. dactilită;
3. reacții osoase juxta-articulare - periostită (evidențiate radiografic la nivelul mâinilor și picioarelor);
4. absența factorului reumatoid;
5. distrofie unghială.

Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:

- oligo-artrita asimetrică;
- poliartrita simetrică;
- artrita IFD;
- artrita mutilantă.

Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:

- sacroiliita;
- spondilită;
- entezita ahiliană.

În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt evaluați următorii factori de prognostic nefavorabil:

- numărul mare de articulații activ afectate (tumefiate; > 5 articulații tumefiate);
- valori mari ale reactanților de fază acută: PCR/VSH (PCR de peste 5 ori limita superioară a normalului determinată cantitativ în mg/dL; VSH > 50 mm/h);

- modificări distructive/erozive osteo-articulare evidențiate radiologic;
- prezența manifestărilor extra-articulare (în special dactilită).

II. Tratamentul artropatiei psoriazice

Tratamentul remisiv (de fond) al AP este obligatoriu în toate formele active ale bolii.

Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs), care se clasifică în: remisive sintetice convenționale (csDMARDs) și remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2015, tratamentul cu csDMARDs reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic). Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);
- activității joase a bolii, la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii sunt reprezentate de:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care se folosesc pentru controlul durerii și a simptomelor, și/sau glucocorticoizii în administrare locală;
- metotrexat: conform EULAR reprezintă csDMARDs de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală (20 mg/săptămână). Pentru creșterea toleranței asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanată sau intramusculară) trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondasetron sau granisetron). Metotrexatul este preferat în forma cu psoriasis manifest deoarece el prezintă eficacitate demonstrată și în afectarea cutanată.
- leflunomid: utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doză uzuală de 20 mg/zi oral;
- sulfasalazină: utilizată ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte csDMARD, în doza de întreținere uzuală de minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (în funcție de toleranță);
- ciclosporina: 3 - 5 mg/kgc/zi oral;

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere. Asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament, făcându-se prin calcularea unui indice cumulativ numit indicele de activitate a bolii în artropatia psoriazică (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis - DAPSA), care include:

- numărul articulațiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulații;
- numărul articulațiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulații;
- evaluarea globală a activității bolii de către pacient (PtGA) pe o scală analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- evaluarea durerii de către pacient (PtPain) pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- PCR cantitativ (în mg/dL).

Formula de calcul DAPSA este următoarea: NAD68+ NAT66 + PtGA (VAS în cm) + PtPain (VAS în cm) + CRP (mg/dL).

În evaluarea semnificației DAPSA se ține cont de următoarele definiții:

- remisiune: DAPSA \leq 4;
- activitate scăzută a bolii (LDA): $4 < \text{DAPSA} \leq 14$;
- activitate moderată a bolii (MDA): $14 < \text{DAPSA} \leq 28$;
- activitate ridicată a bolii (HDA): $\text{DAPSA} > 28$.

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns DAPSA. Astfel:

- scăderea (reducerea) cu 85% a DAPSA (DAPSA85) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns bun la tratament;
- scăderea (reducerea) cu 75% a DAPSA (DAPSA75) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns moderat la tratament;
- scăderea (reducerea) cu 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns minor la tratament.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta și va modifica schema de tratament, utilizând DAPSA ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținând terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compozitori fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie reconsiderată, ca preparate, doze sau scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul cu csDMARDs, situație în care se poate indica utilizarea terapiilor blocante de TNFα. Pacienții cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea de tratament biologic. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicația medicului reumatolog, care va ține cont de particularitățile cazului și de caracteristicile fiecărui preparat biologic, aşa cum sunt descrise în rezumatul caracteristicilor fiecărui produs, de recomandările ghidurilor terapeutice (EULAR) și a protoocoalelor de prescriere aprobate.

Complexitatea și risurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologice. În vederea inițierii unei terapii

biologice, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații dureroase;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații tumefiate;
- evaluarea globală a activității bolii de către pacient pe scara analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- evaluarea durerii de către pacient pe scara analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- PCR cantitativ (în mg/dL).

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse într-o aplicație informatică numită Registrul Român de boli Reumatice (RRBR).

Criterii de includere a pacienților cu AP în tratamentul biologic cu blocanți de TNFα (adalimumab original și biosimilare, certolizumab, etanercept original și biosimilare, golimumab, infliximab original și biosimilare) și blocanți de IL-17 (secukinumab, ixekizumab)

Pentru includerea unui pacient cu AP în terapia biologică este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;
2. pacienți cu AP severă, cu activitate ridicată a bolii ($DAPSA > 28$), în ciuda tratamentului administrat. Pacienții trebuie să prezinte cel puțin:
 - 5 articulații dureroase și tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulații dureroase și 66 articulații tumefiate; prezența dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulație);
 - PCR de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ în mg/dL.
3. Eșecul la terapia convențională:
 - pacienți cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice, cu durată de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);
 - pacienți cu AP cu factori de prognostic nefavorabil nonresponsivi după utilizarea a cel puțin o terapie remisivă sintetică administrată în doză maximă cu durată de minim 12 săptămâni reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);
 - pacienți cu AP predominant axială, activă ($BASDAI > 6$) nonresponsivi după utilizarea a cel puțin la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare, chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială;
 - pacienți cu AP cu entezită și/sau dactilită activă nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare și/sau injectări locale de glucocorticoizi chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în tratamentul acestor determinări ale bolii.

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice.

În cazul în care medicul curant decide să nu indice metotrexat, motivul acestei decizii va fi explicit menționat, iar prezența unor eventuale contraindicații sau reacții adverse va fi adevarat documentată.

Definirea unui caz ca fiind non-responder la csDMARDs se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă recomandată ușual și tolerată din preparatul remisiv respectiv, excepție făcând pacienții cu AP predominant axială și pacienții cu AP cu entezită și/sau dactilită activă la care utilizarea de AINS este suficientă în dozele maximale în ultimele 12 săptămâni, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială și în AP cu entezită și/sau dactilită.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. Tuberculoza

Înaintea inițierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu artropatie psoriazică de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Înțînd cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AP poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al

artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocolele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluție terapeutică biologică oricare dintre următorii inhibitori TNF α (listați în ordine alfabetică: adalimumab original sau biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar) sau blocați de IL-17 (secukinumab, ixekizumab) fără a se acorda preferință sau prioritate unui produs în funcție de particularitățile cazului. Schemele terapeutice sunt următoarele:

- **adalimumab (original, biosimilar)**: 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat;
- **certolizumab**: 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obținut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni.
- **etanerceptum (original, biosimilar)**: 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.
- **golimumab**: 50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună în aceeași dată a fiecărei luni. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg se crește doza la 100 mg o dată pe lună în aceeași dată a lunii.
- **infliximab (original, biosimilar)**: în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.
- **secukinumab**: doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat (1 injecție la săptămânilor 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună). Doza de 300 mg/săptămână subcutanat la săptămânilor 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 300 mg/lună subcutanat, se utilizează la pacienții cu artropatie psoriazică, care nu au reacție corespunzătoare la terapia cu medicamente anti-TNF α utilizate anterior. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma a două injecții subcutanate de 150 mg. La pacienții care au început tratament cu secukinumabum 150 mg și nu au atins ținta terapeutică (conform definiției de mai jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate crește doza de secukinumabum la 300 mg/lună.
- **ixekizumab**: doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată (două injecții de 80 mg) în săptămâna 0, urmată apoi de 80 mg (o injecție) la intervale de 4 săptămâni.

Conform noilor recomandări și evidențe nu este obligatorie asocierea biologicului cu un remisiv sintetic convențional. Aceasta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariției de anticorpi anti-medicament biologic.

Tratamentul biologic inițiat este continuat atâtă vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament.

Evaluarea răspunsului la tratament

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici și de laborator:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații;

- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea durerii de către pacient;
- PCR (cantitativ) în mg/dL;
- indicele cumulativ DAPSA.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei terapeutice "treat to target", obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatriche, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii ($DAPSA \leq 4$) sau cel puțin a activității scăzute a bolii ($4 < DAPSA \leq 14$). Până la obținerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns bun sau moderat la tratament ($DAPSA_{85}$, $DAPSA_{75}$) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea tratamentului biologic).

Se definesc ca nonresponderi la tratamentul administrat acei pacienți care au un răspuns minor la tratament respectiv o scădere cu 50% a DAPSA ($DAPSA_{50}$) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament biologic) menținându-se în boală cu activitate moderată ($14 < DAPSA \leq 28$) sau înaltă ($DAPSA > 28$).

În cazul pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, definită prin prezența unui răspuns minor la tratament, respectiv ameliorare doar cu 50% a valorii DAPSA ($DAPSA_{50}$) între 2 evaluări succesive, cu condiția trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la activitatea joasă sau de la activitate joasă la activitate moderată), se impune schimbarea terapiei administrate.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat.

Schimbarea terapiei biologice

La pacienții non-responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege un alt inhibitor TNF α (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listați în ordine alfabetică: adalimumab original sau biosimilar, certolizumab, etanerceptum original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar) sau un blocant IL-17 (secukinumab, ixekizumab) în dozele adecvate, cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea ușoară de eficacitate. Conform EULAR, lipsa răspunsului la 3 luni de la inițierea unei terapii impune schimbarea acesteia.

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei.

Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (definită prin DAPSA ≤ 4 sau absența activității bolii la nivel articular periferic și axial, cutanat, unghial, absența entezitei și a dactilitei, prezența valorilor normale a VSH și PCR) la două evaluări consecutive la interval de 6 luni se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv prin creșterea intervalului dintre administrări. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele/frecvența inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală. Reducerea expunerii la terapie biologică va fi aplicată cu acordul scris al pacientului, numai după ce acesta a fost informat de medicul curant asupra avantajelor și riscurilor spațierii intervalului de administrare.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- adalimumabum (original sau biosimilar) 40 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- certolizumab: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.
- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a induș remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări;
- secukinumabum 150/300 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- ixekizumabum 80 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea

1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant
2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de

infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab (original sau biosimilar), certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vîrstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;
5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germenii vii;
7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.
8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;
9. lipsa/retragerea consumămantului pacientului față de tratament;
10. pierderea calității de asigurat;
11. în cazul non-aderenței la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.
12. pentru infliximab original sau biosimilar, readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
13. insuficiența cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.
14. pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.

III. Prescritori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea listei 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de AP conform criteriilor CASPAR;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemică sau non-articulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, VAS pacient, deficite funcționale);
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ);

- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziti: DAPSA și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/boală cu activitate scăzută;
- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice se recomandă obținerea unei a două opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 17, cod (L041M): SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUSIV SPONDILITĂ ANCHILOZANTĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM¹ (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**¹, ETANERCEPTUM**¹ (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**¹, INFliximabum**¹ (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**¹**

I. Definiția afecțiunii

Spondiloartritele (SpA) sunt un grup de boli inflamatoare cronice care afectează scheletul axial (articulațiile sacro-iliace și coloana vertebrală), uneori și articulațiile periferice (oligoartrita asimetrică interesând predominant articulațiile membrelor inferioare), asociate frecvent cu entesita, dactilită, manifestări extraarticulare (uveita acută anteroioră, psoriazis, boala inflamatoare intestinală), precum și un factor genetic predispozant: antigenul HLA-B27.

Clasificarea actuală a SpA în **forma axială** (SpAx) și **forma periferică** (SpAp) se bazează pe manifestările clinice predominante: axiale sau periferice

SpAx este o boala inflamatoare cronică afectând predominant scheletul axial (articulații sacro-iliace și coloană), având 2 subtipuri principale:

- spondiloartrita axială nonradiografică (SpAx nr), fără sacroiliită radiografică, și
- spondilită anchilozantă (SA) cu sacroiliită evidențiată radiologic.

II. Tratamentul spondiloartritei axiale (SA și SpA ax nr)

Tratamentul trebuie ghidat în funcție de:

- a) manifestări clinice actuale ale bolii
- b) simptomatologia pacientului și factori de prognostic:
 - activitatea bolii/inflamație;
 - durere;
 - nivel de funcționalitate/dizabilitate;
 - afectarea articulațiilor coxofemurale, anchiloze la nivelul coloanei.
- c) factori individuali (sex, vîrstă, comorbidități, medicație concomitantă, particularitățile individuale ale pacientului).

Cele mai utilizate terapii sunt:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) - au fost primele și pentru mult timp singurele medicamente folosite; evaluarea eficacității AINS necesită administrarea unor doze maxime, pe o perioadă de minimum 6 săptămâni, cu condiția unei tolerante satisfăcătoare.
- sulfasalazina - este indicată doar în tratamentul afectărilor periferice din SpA. Doza eficientă de sulfasalazină este de 2 - 3 g/zi oral, tratamentul fiind inițiat cu 500 mg/zi și crescut progresiv până la doza eficientă, cu condiția unei tolerante bune. Se consideră nonresponder la sulfasalazină lipsa de ameliorare semnificativă după 4 luni de tratament.
- terapia biologică a modificat prognosticul pacienților cu SpAax, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activității bolii, ci și oprirea evoluției bolii, permitând reintegrarea socială a pacienților tineri condamnați la invaliditate, cu scăderea costurilor totale și în special a celor indirecte datorate handicapului fizic și echilibrarea balanței cost/beneficiu.

Criterii de includere a pacienților cu SpAax (SA, SpAax nr) în tratamentul biologic cu blocanți de TNF α (adalimumab original și biosimilare, certolizumab, etanerceptum original și biosimilare, golimumab, infliximab original și biosimilare) și blocanți de IL17 (secukinumab):

1. Diagnosticul cert de SpAax se stabilește de către medicul reumatolog, și se bazează demonstrarea sacroiliitei pe imagistica (IRM: cu semne de inflamație activă sau radiografie) la care se asociază, conform criteriilor de clasificare ale SpAax, cel puțin unul dintre elementele caracteristice ale SpAax:

- artrita
- entesita (calcâi)
- uveita
- dactilită
- psoriasis
- boala Crohn/colita ulcerativă
- răspuns bun la AINS
- antecedente de SpAax
- HLA-B27
- nivele crescute de proteina C reactivă (PCR)

In cazul in care pacientul prezinta pe radiografie modificari de sacroiliita, care sa indeplineasca criteriile de clasificare New York modificate (1984), cazul se incadreaza ca SA, conform celor de mai jos:

- durere lombară joasă și redoare, cu durată de peste 3 luni, care se ameliorează la mobilizare și nu dispare în repaus;

- limitarea mișcării coloanei lombare în plan sagital și frontal;
- limitarea expansiunii cutiei toracice;
- criteriul imagistic: sacroiliita unilaterală grad 3-4 sau sacroiliita bilaterală grad 2-4 radiografic.

Diagnosticul cert de SA presupune prezența criteriului imagistic asociat cel puțin unui criteriu clinic.

2. Boala activă și severă:

- BASDAI > 6 la 2 evaluări successive separate de cel puțin 4 săptămâni și ASDAS $\geq 2,5$ (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă)
- VSH > 28 mm/h și/sau proteina C reactivă (PCR) de peste 3 ori limita superioară a normalului (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) este format din 6 întrebări privind principalele 5 simptome din spondilită anchilozantă: oboseală, durerea coloanei cervicale, toracale sau lombare, durerea/tumefacția articulațiilor periferice, durerea la atingere ori presiune la nivelul entezelor, redoare matinală (severitate, durată). Aprecierea se face folosind scala analogă vizuală (VAS) - o scală de 0-10, în care se notează cu 0 = absența durerii, oboselii și 10 - durere sau oboseală foarte severă. Se face scorul total adunând întrebările 1-4 cu media întrebărilor 5 și 6, iar rezultatul se împarte la 5. (vezi anexa BASDAI).

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) este format din 5 variabile: durerea lombară cuantificată în întrebarea nr. 2 din BASDAI, durata redorii matinale cuantificată prin întrebarea nr. 6 din BASDAI, VAS (0-10) care cuantifică activitatea bolii de către pacient în ultima săptămână, durerile și tumefacțiile articulare resimțite de pacient cuantificate prin a treia întrebare din BASDAI, VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ (mg/L).

În funcție de valorile scorului ASDAS activitatea bolii se împarte pe următoarele paliere:

- ASDAS $\geq 3,5$ (boală cu activitate foarte înaltă);
- ASDAS $\geq 2,1$ și $< 3,5$ (boală cu activitate înaltă);
- ASDAS $> 1,3$ și $< 2,1$ (boală cu activitate medie);
- ASDAS $\leq 1,3$ (boală inactivă).

3. Eșecul terapiilor tradiționale

- a) cel puțin 2 AINS administrate continuu, cel puțin 6 săptămâni fiecare, la doze maxim recomandate sau tolerate. Pacienții cu SpAax și SA numai cu afectare axială, nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică;

- b) sulfasalazina în formele periferice, cel puțin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (2 - 3 g/zi);
 - c) răspuns ineficient la cel puțin o administrare de glucocorticoid injectabil local în artritele periferice și/sau entesitele active, dacă este indicată.
4. Prezența afectărilor articulațiilor coxofemurale și a manifestărilor extra-articulare reprezintă factori adiționali ce permit administrarea terapiei anti-TNF α la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI > 4 sau la un scor al ASDAS între 2,1 și 2,5.

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. Tuberculoza

Înaintea inițierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu SpAax de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conducei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al SA elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Înțând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile

profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a SpAax poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică, a screeningului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al SA elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocolele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice

La pacienții la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei biologice medicul curant va alege, în funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul biologic pe care îl consideră adekvat. De regulă, nu se recomandă combinarea preparatului biologic cu un remisiv sintetic (sulfasalazină).

Blocanții TNF α utilizati în SpAax:

1. adalimumab original și biosimilar: 40 mg o dată la două săptămâni, subcutanat; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).
2. certolizumab pegol: doza de încărcare este de 400 mg (administrată a câte 2 injecții subcutanate a câte 200 mg fiecare) în săptămânilor 0, 2 și 4; doza de întreținere recomandată este de 200 mg o dată la 2 săptămâni sau 400 mg o dată la 4 săptămâni, subcutanat; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).
3. etanerceptum (original și biosimilar): 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr)
4. golimumab: 50 mg lunar în aceeași dată a lunii subcutanat. La pacienții cu greutatea > 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze de golimumab 50 mg lunar poate fi folosită doza de 100 mg injectabil subcutanat o dată pe lună în aceeași dată a lunii; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).
5. infliximab (original și biosimilar): se utilizează în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni; se indică numai în tratamentul SA.

Blocanți de IL17 utilizati în SA - secukinumab: doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat timp de 4 săptămâni (1 injecție la săptămânilor 0, 1, 2 și 3), ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună începând cu săptămâna 4). La pacienții care au început tratamentul cu secukinumab 150 mg și au avut un răspuns clinic inadecvat (conform definiției de mai jos la capitolul „Continuarea tratamentului”), se poate crește doza de secukinumab la 300 mg/lună. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma a două injecții subcutanate de 150 mg; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).

Evaluarea răspunsului la tratamentului biologic

Evaluarea răspunsului la tratament se face la 24 de săptămâni de tratament în vederea încadrării cazului ca responder sau nonresponder, ținând cont de următoarele elemente:

1. Dinamica ASDAS definită ca diferență între ASDAS-ul anterior și cel actual (delta ASDAS):
 - delta ASDAS $\geq 1,1$ - ameliorare clinică importantă;
 - delta ASDAS ≥ 2 - ameliorare clinică majoră;
 - delta ASDAS $< 1,1$ - ameliorare clinică absentă
2. Dinamica BASDAI care se definește ca modificare procentuală (%) sau scăderea acestuia în valoare absolută, față de evaluarea anterioară.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatriche, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespondent documentate), tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, după cum urmează:

- a) se înregistrează ameliorare de peste 50% a BASDAI;
- b) se înregistrează o scădere a valorilor VSH și/sau CRP cu peste 50%;
- c) delta ASDAS $\geq 1,1$.

Acest profil se raportează față de inițiere și/sau față de evaluarea anterioară.

În caz de discordanțe între valorile ASDAS și delta ASDAS cu cele ale BASDAI, vor prima la evaluarea răspunsului ASDAS și delta ASDAS.

Boala cu activitate medie ($1,3 < \text{ASDAS} < 2,1$) este acceptată doar în primul an de tratament, țintă fiind $\text{ASDAS} \leq 1,3$ (boală inactivă).

Situații speciale la pacienții responderi:

- a) pacienții cu boală veche (cel puțin 5 ani de la diagnostic) pot continua tratamentul dacă ASDAS este între 1,3 și 2,1.
- b) pacienții care sub tratament înregistrează o creștere a activității bolii, cu depășirea pragului ASDAS de 2,1, dar nu mai mult de 2,5, pot continua tratamentul încă 24 de săptămâni cu reevaluare ulterioară și reîncadrare în responder sau nonresponder.

Pacientul nonresponder se definește ca: ASDAS \geq 3,5 (boala cu activitate foarte înaltă) și/sau delta ASDAS < 1,1; BASDAI < 50% ameliorare (sau BASDAI > 4); VSH și/sau CRP > 50% față de momentul inițierii tratamentului.

Medicul curant este cel care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul administrat. Apariția unei reacții adverse poate impune schimbarea terapiei biologice.

Lipsa de ameliorare a criteriilor enunțate după schimbări succesive ale agenților biologici duce la oprirea tratamentului biologic.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând ASDAS și BASDAI ca indicatori de evoluție a afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii.

Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicate ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă) ASDAS \leq 1,3 și valori normale VSH și PCR la 2 evaluări successive (la interval de minimum 6 luni între evaluări) tratamentul biologic administrat să fie redus treptat. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- adalimumab original și biosimilare 40 mg injectabil subcutanat se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
- certolizumab pegol: se crește intervalul dintre administrări la 6 săptămâni pentru 6 luni cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg sc la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg subcutanat la 2 săptămâni se crește intervalul la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 4 săptămâni;
- etanerceptum (original sau biosimilare) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile timp de 6 luni, apoi 25 mg/săptămână, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
- golimumab 50 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;

- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea

1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;
2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudentă la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;
3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab original și biosimilar, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), secukinumab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vîrstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;
5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germani vii;
7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiune maligne în antecedente fără avizul oncologic;
8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice;
9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
10. pierderea calității de asigurat;
11. în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.
12. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
13. insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului;
14. pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de SA;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemic sau non-articulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, deficite funcționale);
- BASDAI, ASDAS;
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, PCR cantitativ);
- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imaging: radiologic/IRM);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- apariția și evoluția în caz reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Chestionarul BASDAI pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completat direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat.

Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.

DCI SUNITINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 205, cod (L042C): DCI SUNITINIBUM

I. Indicații:

1. Carcinomul renal avansat și/sau metastatic
2. Tumori stromale gastro-intestinale maligne (GIST) nerezecabile și/sau metastatice după eșecul terapiei cu imatinib mesilat datorită rezistenței sau intoleranței
3. Tratamentul tumorilor neuroendocrine pancreatici pNET bine diferențiate, nerezecabile sau metastatice, la adulți care au prezentat progresia bolii

II. Criterii de includere pentru indicația - carcinom renal:

- a. diagnostic histopatologic de carcinom renal
- b. pacienți cu stadiu avansat (boala recidivată/metastatică):
 - care nu au primit tratament sistemic anterior
 - după tratament anterior cu citokine (interferon și/sau interleukina-2)
- c. vârstă > 18 ani
- d. Indice de performanță ECOG 0, 1 sau 2
- e. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță

Criterii de includere pentru indicația - GIST:

- a. Diagnostic histopatologic de tumoră stromală gastro-intestinală (GIST), confirmat imunohistochimic
- b. Boala metastazată, local avansată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)
- c. Pacienți tratați cu imatinib în prima linie și care au progresat sau nu au tolerat acest tratament
- d. vârstă > 18 ani
- e. Indice de performanță ECOG 0, 1 sau 2
- f. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță

Criterii de includere pentru indicația - tumori neuroendocrine pancreatici:

- a. diagnostic histopatologic de tumoraneuroendocrinapancreatica
- b. pacienți cu stadiu avansat (boala recidivată/metastatică), în evoluție
- c. vârstă > 18 ani
- d. Indice de performanță ECOG 0, 1 sau 2
- e. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță

III. Tratament

Doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament

a. pentru indicațiile carcinoma renal și GIST

- Doza recomandată = 50 mg administrată pe cale orală, zilnic timp de 4 săptămâni consecutive, urmat de o perioadă liberă de 2 săptămâni (schema 4/2) pentru un ciclu complet de 6 săptămâni; în cazul unor toxicități accentuate în ultimele 1 - 2 săptămâni de administrare,

se poate opta și pentru administrarea zilnică timp de 2 săptămâni, urmată de o săptămână de pauză (schema 2/1)

- Doza maximă = 75 mg (cu excepția cazurilor de administrare concomitentă cu inductori puternici de CYP3A4)
- Doza minimă = 25 mg
- Dozele pot fi modificate cu câte 12,5 mg în funcție de siguranță și toleranța individuală
- Doza se reduce la minimum 37,5 mg când se administrează concomitent cu inhibitori puternici de CYP3A4 (de ex. ketoconazol)
- Doza se crește la maximum 87,5 mg când se administrează concomitent cu inductori puternici de CYP3A4 (de ex. rifampicină)
- Nu se modifică doza la persoanele vîrstnice sau la pacienți cu insuficiență hepatică (Clasa Child-Pugh A și B)
- Nu este necesară ajustarea dozei inițiale în cazul administrării de sunitinib la pacienții cu disfuncție renală (ușoară până la severă) sau cu afecțiune renală în stadiu terminal care efectuează hemodializă

b. Pentru indicatia tumorile neuroendocrine pancreatică - doza recomandată de Sunitinib este de 37,5 mg administrate pe cale orală o dată pe zi, zilnic, fără a fi urmată de o perioadă liberă.

Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consumămantului

IV. Criterii de excludere din tratament:

- a. Co-morbidități:
 - Hipertensiunea arterială malignă necontrolată medicamentos
 - Evenimente cardiace prezente în ultimele 6 luni precum
 - infarct miocardic (inclusiv angina pectorală severă/instabilă)
 - bypass cu grefă pe artere coronariene/periferice
 - insuficiență cardiacă congestivă simptomatică
 - accident cerebrovascular sau atac ischemic tranzitor
 - embolism pulmonar
 - Disfuncție hepatică severă Clasa Child-Pugh C
- b. Metastaze cerebrale necontrolate
- c. Hemoragie gastro-intestinală semnificativă, hemoragie cerebrală, hemoptozie în ultimele 6 luni
- d. Ulcer peptic activ, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă sau alte afecțiuni cu risc crescut de perforație, fistulă abdominală, perforație gastro-intestinală sau abces intra-abdominal, în urmă cu o lună
- e. Diateze hemoragice, coagulopatii
- f. Plăgi dehiscente
- g. Fracturi, ulcere, leziuni nevindecate
- h. Tratamente anterioare cu agenți anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)
- i. Sarcină/alăptare
- j. Hipersensibilitate cunoscută la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

V. Criterii de intrerupere a tratamentului (temporar/definitiv la latitudinea medicului curant):

- Hipertensiune arterială severă
- Manifestări clinice de ICC
- Microangiopatietrombotică
- Pancreatita
- Insuficiență hepatică
- Sindrom nefrotic
- Formarea unor fistule
- Intervenții chirurgicale majore

Se recomandă intreruperea temporară a tratamentului cu sunitinib ca precauție la pacienții care vor fi supuși unor intervenții chirurgicale majore. Decizia privind reluarea tratamentului cu sunitinib după o intervenție chirurgicală majoră trebuie luată pe baza evaluării clinice a recuperării după operație.

- Convulsii și semne/simptome sugestive pentru leucoencefalopatie posteroară reversibilă, precum hipertensiune, céfalee, scădere atenției, deteriorarea funcției cognitive și tulburări de vedere, inclusiv orbire corticală - impun oprirea temporară a sunitinibului; tratamentul poate fi reluat după vindecare, în funcție de decizia medicului curant
- Fascată necrozantă

VI. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- La inițierea tratamentului se efectuează examen fizic complet cu măsurarea tensiunii arteriale, hemoleucogramă și biochimie completă, funcția tiroidiană (TSH), electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) și examinări imagistice pentru stadializarea bolii
- Hemoleucograma, biochimia și TA se monitorizează ori de câte ori se consideră necesar
- Se recomandă monitorizarea atentă a semnelor și simptomelor clinice de ICC, în special la pacienții cu factori de risc cardiac și/sau antecedente de boală arterială coronariană (pentru acești pacienți se recomandă evaluări periodice ale FEVs)
- Funcția tiroidiană trebuie evaluată periodic
- Electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracției de ejeție a ventricolului stâng (FEVS) se efectuează pe parcursul tratamentului numai dacă există suspiciune/simptom de afectare de organ
- Examinările imagistice se efectuează conform standardelor instituției

VII. Prescriptori

- medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 18, cod (L043M): POLIARTRITA REUMATOIDĂ - AGENȚI BIOLOGICI:
INFliximabum¹ (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM**¹ (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR),**
ADALIMUMABUM¹ (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**¹, CERTOLIZUMABUM**¹,**
RITUXIMABUM¹ (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM**¹, ABATACEPTUM**¹ ȘI A REMISIVELOR**
SINTETICE TINTITE: BARICITINIB¹, TOFACITINIB**¹**

I. Definiția afecțiunii/Diagnostic/Factori prognostici

Poliartrita reumatoidă reprezintă forma cea mai frecventă de reumatism inflamator, afectând aproximativ 1% din populația generală. Neratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluție severă și progresiv agravantă, generând durere și inflamație articulară, distrucții osteocartilaginoase definitive și handicap funcțional semnificativ. Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienți își încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluție. Apariția unor leziuni viscerale este responsabilă de o scurtare a duratei medii de viață cu 5 până la 10 ani. Având în vedere severitatea potențială și riscul de complicații, diagnosticul PR trebuie confirmat într-un stadiu cât mai precoce și în acest sens pacientul va fi îndrumat către un medic reumatolog.

Diagnosticul cert de poliartrită reumatoidă va fi confirmat de medicul reumatolog, cât mai devreme față de debutul bolii, conform criteriilor de clasificare EULAR/ACR 2010. Populația-țintă de pacienți la care se aplică aceste criterii este reprezentată de pacienți cu cel puțin o articulație tumefiată și la care prezența sinovitei nu poate fi explicată de o altă boală. Sunt evaluate cantitativ un număr de 4 domenii, conform tabelului de mai jos, pentru diagnosticul de PR fiind necesare minimum 6 puncte din 10 posibile (Tabel 1).

În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt considerați factori de prognostic nefavorabil următorii:

- vârsta sub 45 ani la debut;
- un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al anticorpilor anti-CCP (de peste 10 ori valoarea normală);
- valori mari ale reactanților de fază acută: proteina C reactivă > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1 h;
- numărul mare de articulații tumefiate (> 5 articulații tumefiate);
- eroziuni evidențiate imagistic;
- status funcțional alterat (HAQ peste 1,5);
- prezența manifestărilor extra-articulare (noduli reumatoizi, sindrom Felty sau vasculită sau altele).

II. Tratamentul remisiv al poliartritei reumatoide, evaluare, criterii de includere și excludere, scheme terapeutice pentru terapia biologică și cu remisive sintetice țintite

Tratamentul remisiv (de fond) al poliartritei reumatoide este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs), care se clasifică în:

- remisive sintetice (sDMARDs), cu subtipurile: sintetice convenționale (csDMARDs) și sintetice țintite (tsDMARDs);
- remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2013/2016, tratamentul cu remisive sintetice convenționale reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).

Tabel 1. Criteriile de clasificare a poliartritei reumatoide conform EULAR/ACR 2010

| A. Afectarea articulară ¹⁾ | Puncte |
|--|--------|
| 1 articulație mare ²⁾ | 0 |
| 2 - 10 articulații mari | 1 |
| 1 - 3 articulații mici (cu sau fără afectare a articulațiilor mari) ³⁾ | 2 |
| 4 - 10 articulații mici (cu sau fără afectare a articulațiilor mari) | 3 |
| > 10 articulații (cu cel puțin o articulație mică) ⁴⁾ | 5 |
| B. Serologie (cel puțin un test necesar pentru diagnostic) ⁵⁾ | |
| FR și anticorpi anti-CCP negativi | 0 |
| FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mic | 2 |
| FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mare | 3 |
| C. Reactanți de fază acută (cel puțin un test necesar pentru diagnostic) ⁶⁾ | |
| PCR și VSH normale | 0 |
| PCR sau VSH crescute | 1 |
| D. Durata simptomelor ⁷⁾ | |
| < 6 săptămâni | 0 |
| > 6 săptămâni | 1 |

Note:

¹⁾ afectarea articulară se referă la orice articulație dureroasă sau tumefiată la examinare, care pot fi confirmate de evidențierea imagistică a sinovitei. Primele articulații carpo-metacarpiene, primele articulații metatarsofalangiene și articulațiile interfalangiene distale nu se evaluatează.

²⁾ articulații mari sunt: umerii, coatele, șoldurile, genunchii, articulațiile tibio-tarsiene.

³⁾ articulații mici sunt: metacarpofalangiene, interfalangiene proximale, metatarsofalangiene, interfalangiană a policelui, radiocubitocarpiene.

⁴⁾ se referă la orice combinație de articulații mari cu cel puțin o articulație mică, inclusiv articulații nespecificate anterior (de exemplu temporomandibular, acromioclavicular, sternoclavicular etc.).

⁵⁾ valori negative se referă la valori în unități internaționale mai mici sau egale cu valoarea superioară a normalului (VSN); titrul mic se referă la valori mai mari decât VSN dar mai mici sau egale cu de 3 ori VSN a laboratorului; titrul mare se referă la valori mai mari de 3 ori VSN. În cazurile în care testarea FR este disponibilă numai ca test calitativ (rezultat cu FR negativ sau pozitiv), un rezultat pozitiv va fi catalogat drept FR în titru mic.

⁶⁾ valorile normale sau crescute se determină conform standardelor laboratorului local.

⁷⁾ durata simptomelor se referă la auto-evaluarea pacientului asupra perioadei semnelor de sinovită (durere, tumefacție, sensibilitate) la articulațiile afectate clinic la momentul evaluării, indiferent de tratament.

Abrevieri: FR - factor reumatoid, CCP - cyclic citrullinated peptides, PR - poliartrită reumatoidă, PCR - proteina C reactivă, RCC - radiocubitocarpiene, VSH - viteza de sedimentare a hematizilor.

Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);
- activității joase a bolii (LDA), la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenționale sunt reprezentate de:

- metotrexat - conform EULAR reprezintă medicația remisivă sintetică convențională de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală: 20 mg/săptămână (în funcție de toleranță), de regulă oral. Pentru creșterea toleranței, asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanat sau intramuscular) a metotrexatului trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondansetron sau granisetron);
- leflunomid - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doza uzuală de 20 mg/zi;
- sulfasalazina - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice, doza de întreținere uzuală minim 2 g/zi, crescută la nevoie până la 3 g/zi (funcție de toleranță);
- hidroxiclorochina - utilizată de obicei în asociere cu alte remisive sintetice convenționale majore (de exemplu: metotrexat, leflunomid, sulfasalazină), din cauza eficacității relative mai mici; utilizarea sa, ca a doua opțiune de remisiv sintetic, în afara metotrexat, nu este considerată suficientă pentru indicația de terapie biologică și sintetică țintită (tsDMARDs); doza uzuală de 400 mg/zi;

- următoarele 2 preparate remisive sintetice convenționale au în prezent, conform EULAR, indicație foarte limitată în PR, rezervată doar formelor nonresponsive, care nu au răspuns la nicio altă terapie sintetică sau biologică sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice sau biologice, fiind utilizate doar în situații excepționale:
 - ciclosporina A, în doză uzuală de 3 - 5 mg/kgc/zi;
 - azatioprina, în doză uzuală de 100 mg/zi.

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere, iar asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat. Glucocorticoizii în doze mici ($\leq 7,5$ mg/zi) trebuie avuți în vedere ca parte a strategiei terapeutice inițiale (în asociere cu unul sau mai multe remisive sintetice convenționale), însă tratamentul trebuie redus și oprit cât mai rapid posibil.

Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament; se face prin calcularea unui indice cumulativ numit scorul activității bolii (DAS28). Indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile include:

- NAD: numărul articulațiilor dureroase;
- NAT: numărul articulațiilor tumefiate;
- VAS: scală analogă vizuală (mm) pentru evaluarea globală a activității bolii, de către pacient;
- VSH (la 1 h) sau proteina C reactivă cantitativ.

În evaluarea semnificației DAS28 se ține cont de următoarele definiții:

- $DAS28 \leq 2,6$ = remisiune;
- $DAS28 > 2,6$ și $\leq 3,2$ = activitate scăzută a bolii (LDA);
- $DAS28 > 3,2$ și $< 5,1$ = activitate moderată a bolii (MDA);
- $DAS28 \geq 5,1$ = activitate ridicată a bolii (HDA).

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns EULAR, utilizând DAS28 (Tabel 2):

Tabel 2. Criteriile EULAR de răspuns la tratament a PR folosind DAS28

| scăderea DAS28 | | | |
|---------------------------|-----------------|-----------------|--------------|
| nivel DAS atins | $> 1,2$ | $0,6 - 1,2$ | $< 0,6$ |
| $DAS28 < 3,2$ | răspuns bun | răspuns moderat | fără răspuns |
| $3,2 \leq DAS28 \leq 5,1$ | răspuns moderat | răspuns moderat | fără răspuns |
| $DAS28 > 5,1$ | răspuns moderat | fără răspuns | fără răspuns |

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând DAS28 ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziti fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie ajustată, ca preparate, doze ori scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca având lipsă de răspuns sau răspuns parțial la tratamentul remisiv sintetic convențional, situație în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs).

Pacienții cu poliartrită reumatoidă activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului remisiv sintetic convențional, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs).

În vederea inițierii unei terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- redoarea matinală (în minute);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- proteina C reactivă (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative), determinarea este obligatorie, chiar dacă nu este folosită la calculul DAS28.

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse în aplicația informatică numită Registrul Român de Boli Reumatische (RRBR).

Criterii de includere a pacienților cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu agenții biologici infliximabum (original și biosimilare), etanerceptum (original și biosimilare), adalimumabum (original și biosimilare), golimumabum, certolizumabum, rituximabum (original și biosimilare), tocilizumabum, abataceptum și cu remisive sintetice țintite (baricitinib, tofacitinib).

Pentru includerea unui pacient cu poliartrită reumatoidă în terapia biologică sau în terapia cu remisive sintetice țintite (tsDMARD) este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. Diagnostic cert de poliartrită reumatoidă conform criteriilor ACR/EULAR (2010);

2. a) Pacienți cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate ridicată a bolii (DAS > 5,1), în pofida tratamentului administrat;
2. b) Pacienți cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS28 > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil (conform criteriilor prezentate la pct. I). Pentru oricare categorie 2.a) și 2.b), pacienții trebuie să prezinte cel puțin:
 - 5 sau mai multe articulații cu sinovită activă (articulații dureroase și tumefiate);
 - și 2 din următoarele 3 criterii:
 - redoare matinală peste 60 de minute;
 - VSH > 28 mm la o oră (respectiv peste 50 mm/h pentru pct. 2b);
 - proteina C reactivă > de 3 ori (respectiv de 5 ori pentru pct. 2b) limita superioară a valorilor normale.

Indicele DAS28 se calculează conform practicii uzuale (automat în cazul utilizării aplicației on-line RRBR) în varianta cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS, VSH sau CRP). Medicul curant poate alege să calculeze DAS28 cu oricare dintre cei doi reactanți de fază acută, va ține însă cont că pentru toate evaluările ulterioare va trebui să utilizeze același parametru care a fost folosit la prima evaluare.

3. Cazuri de poliartrită reumatoidă care nu au răspuns la terapia remisivă sintetică convențională, corect administrată (atât ca doze, cât și ca durate a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice convenționale, cu durată de minimum 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate). Pentru categoria de pacienți cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil, este necesară utilizarea unei singure terapii remisive sintetice convenționale, cu durată de minimum 12 săptămâni, de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate).

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs).

Definirea unui caz ca având lipsă de răspuns sau răspuns parțial la terapia remisivă sintetică convențională se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată și tolerată din preparatul remisiv convențional respectiv. Pentru a fi relevante, evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși de regulă 4 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs)

1. Tuberculoza

Înaintea inițierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrită reumatoidă de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conducei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Înând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) sunt pentru virusul hepatic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) a poliartritei reumatoide poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an. Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocolele terapeutice din hepatitele cronice aprobată de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice în tratamentul cu agenții biologici și terapii sintetice țintite (tsDMARDs)

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluție terapeutică biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) oricare dintre următoarele (fără a se acorda preferință sau prioritate unei clase):

- inhibitori TNF (listați în ordine alfabetică: adalimumab original și biosimilare, certolizumab pegol, etanercept original sau biosimilare, golimumab, infliximab original sau biosimilare);
- abatacept;

- tocilizumab;
- în anumite circumstanțe (detaliile ulterior), rituximab (original și biosimilare);
- sau un preparat sintetic țintit (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib)

Tratamentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) inițiat este continuat atâtă vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face de regulă la fiecare 24 săptămâni de tratament.

De regulă, orice terapie biologică (inclusiv tocilizumab) și sintetică țintită (tsDMARDs) se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convențional (de regulă unul singur, cel mai frecvent utilizat fiind metotrexat, pentru care se recomandă o doză minimă de 10 mg/săptămână), care este menținut și după inițierea biologicului sau remisivului sintetic țintit (tsDMARDs). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convențional, se recomandă utilizarea preferențială de tocilizumab sau de sintetic țintit (tsDMARDs). De menționat că în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produselor aprobată, următoarele terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) pot fi utilizate în monoterapie, în situații speciale ce trebuie documentate: adalimumab original și biosimilare, certolizumab, etanercept original sau biosimilare, tsDMARDs (baricitinib, tofacitinib).

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici și de laborator:

- numărul de articulații durerioase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- scara analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- proteina C reactivă (cantitativ), a cărui determinare este obligatorie, chiar dacă nu este folosit la calculul DAS28;
- indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS și nivel VSH sau CRP).

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor posibile reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși de regulă 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei terapeutice "treat to target (T2T)" obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii sau cel puțin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 și respectiv 3,2). Până la atingerea țintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 față de evaluarea precedentă.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat. Schimbarea terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs): la pacienții având lipsă de răspuns sau răspuns moderat (vezi Tabel 2) la primul tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă documentată care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), putând alege, conform recomandărilor EULAR, între oricare dintre următoarele opțiuni (alegerea făcându-se în funcție de particularitățile cazului, de evoluția și de severitatea bolii):

- un alt inhibitor TNF α biosimilar sau original, pe care pacientul nu l-a mai încercat, cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect); conform recomandărilor EULAR este în mod explicit permisă utilizarea unui al doilea inhibitor de TNF α după eșecul primului; în cazul eșecului celui de-al doilea blocant TNF α din motive de eficacitate, se recomandă utilizarea unei terapii cu un alt mod de acțiune;
- abatacept;
- rituximab (original și biosimilar);
- tocilizumab;
- terapie sintetică țintită (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei. În cazul pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, exprimată într-o creștere a DAS28 mai mare de 1,2 între 2 evaluări succesive, cu condiția trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la LDA) sau de la LDA la MDA, se recomandă ajustarea schemei de tratament administrative (prin modificarea dozelor, frecvenței de administrare, preparatelor utilizate sau terapiilor asociate).

A. Clasa blocanților de TNF α : adalimumab (original și biosimilar), certolizumab, etanercept (original și biosimilar), golimumab, infliximab (original și biosimilar)

1. Adalimumab (original și biosimilar): se utilizează în doze de 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

2. Certolizumab: se utilizează în doze de 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obținut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă, se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

3. Etanercept (original și biosimilare): se utilizează în doze de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

4. Golimumab: se utilizează în doze de 50 mg o dată pe lună, injectabil subcutanat în aceeași dată a lunii. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg, se poate folosi doza de 100 mg injectabil subcutanat lunar în aceeași dată a lunii. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

5. Infliximab (original și biosimilare): se utilizează în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), în doze de 3 mg/kg, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional. În caz de răspuns insuficient se poate crește treptat doza de infliximab până la 7,5 mg/kg sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 6 săptămâni.

B. Clasa blocanților co-stimulării limfocitelor T - abatacept: se utilizează în doză de 125 mg săptămânal sub formă de injecție subcutanată, indiferent de greutatea corporală. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

C. Blocanți ai receptorului pentru IL-6 - tocilizumab: se administrează în perfuzie intravenoasă (timp de o oră), la interval de 4 săptămâni în doză de 8 mg/kg (fără a se depăși doza totală de 800 mg/PEV). Pentru situațiile de reacții adverse care nu impun intreruperea tratamentului, doza se scade la 4 mg/kg. Pentru administrarea dozei adecvate se vor folosi atât flacoanele concentrat

pentru soluție perfuzabilă de 200 sau 400 mg/flacon, cât și cele de 80 mg/flacon. În funcție de greutatea pacientului, reconstituirea dozei standard se realizează în felul următor:

- 50 kg - 1 flacon de 400 mg
- 51 - 61 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 80 mg
- 62 - 65 kg - 1 flacon de 200 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 66 - 70 kg - 1 flacon de 400 mg + 2 flacoane de 80 mg
- 71 - 75 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg
- 76 - 80 kg - 1 flacon de 400 mg + 3 flacoane de 80 mg
- 81 - 84 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 1 flacon de 80 mg
- 85 - 90 kg - 1 flacon de 400 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 91 - 94 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 2 flacoane de 80 mg
- 95 kg - 2 flacoane de 400 mg

Pentru formularea subcutanată a tocilizumabului, doza recomandată este de 162 mg (conținutul unei seringi pre-umplute) administrată subcutanat o dată pe săptămână. Pacienții care trec de la forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-și administreze subcutanat prima doză care înllocuiește următoarea doză programată a fi administrată intravenos, sub supravegherea medicului calificat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional. Tocilizumab poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la remisivele sintetice convenționale sau unde continuarea tratamentului cu acestea nu este adecvată.

D. Terapia cu anticorpi anti-CD20: rituximab (original și biosimilar)

Tratamentul cu rituximab (original și biosimilar) este de regulă o terapie biologică de linia a doua, fiind indicat în prezența cumulativă a două criterii:

- pacienți cu PR activă ($DAS28 > 3,2$) și
- având lipsă de răspuns sau răspuns moderat sau intoleranță la unul sau mai mulți agenți biologici (incluzând cel puțin un blocant de $TNF\alpha$), apreciat după criteriile de evaluare la tratament mai sus-descrise.

În situații particulare menționate mai jos, rituximab (original și biosimilar) poate fi folosit ca terapie biologică de linia I după eșecul terapiilor remisive sintetice convenționale (situație în care se aplică criteriile de activitate a bolii de la prima soluție terapeutică biologică):

- istoric de limfom;
- tuberculoză latentă, cu contraindicație specifică pentru chimioprofilaxie;
- antecedente recente de neoplazie;

- istoric de afecțiuni demielinizante.

Rituximab (original și biosimilar) se administrează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care rituximab (original și biosimilar) nu poate fi asociat cu metotrexat, medicul curant va indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic.

O serie de tratament cu rituximab (original și biosimilar) constă în două perfuzii intravenoase de 1000 mg fiecare, administrate la două săptămâni interval. Premedicația cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) și 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de rituximab original și biosimilar) este obligatorie.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab (original și biosimilar) se face la 24 de săptămâni de la seria precedentă de tratament cu rituximab (original și biosimilar). Astfel, la 24 de săptămâni de la primul ciclu de tratament dacă pacientul este considerat ca având răspuns EULAR bun, continuă tratamentul până atinge obiectivul terapeutic, respectiv obținerea remisiunii sau cel puțin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 și, respectiv, 3,2). Până la atingerea ţintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 față de evaluarea precedentă.

Repetarea tratamentului se va face după cel puțin 24 săptămâni de la ciclul de tratament precedent, doar la responderi, și numai la momentul în care sunt îndeplinite una din următoarele condiții de activitate a bolii:

- există o boală activă reziduală ($DAS 28 \geq 3,2$); sau
- se produce o reactivare a bolii cu creșterea $DAS 28$ cu $\geq 1,2$, cu condiția trecerii bolii la nivelul superior de activitate (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA).

E. Terapia cu remisive sintetice ţintite (tsDMARDs):

- baricitinib: doza recomandată este de 4 mg/zi per os. Doza de 2 mg/zi per os este adecvată pentru pacienții cu vârste de ≥ 75 ani și poate fi adecvată și pentru pacienții cu un istoric de infecții cronice sau recurente, la pacienții cu clearance al creatininei între 30 și 60 ml/min și la pacienții care se află în tratament cu inhibitori ai transportorilor organici anionici 3 (OAT3), cum ar fi probenecidul.
- tofacitinib: doza recomandată este de 5 mg de 2 ori pe zi oral. Doza de tofacitinib trebuie redusă la jumătate la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai citocromilor hepatici (ketoconazol, fluconazol). Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Pacienții trebuie monitorizați pe parcursul tratamentului pentru semne și simptome de embolism pulmonar.

Atitudinea la pacienții cu poliartrită reumatoidă aflați în remisiune persistentă

Ținta terapeutică finală este reprezentată de remisiunea bolii, pentru evaluarea posibilității de reducere treptată a terapiei administrate se utilizează o definiție a remisiunii stringente care a fost validată de ACR și EULAR, care poate fi aplicată în două variante:

A. Definiția bazată pe analiza booleană: în orice moment, pacientul trebuie să satisfacă toate condițiile de mai jos:

- numărul articulațiilor dureroase ≤ 1;
- numărul articulațiilor tumefiate ≤ 1;
- proteina C reactivă ≤ 1 mg/dl;
- aprecierea globală de către pacient ≤ 1 (pe o scală de la 0 la 10).

B. Definiția bazată pe indicele compozit: în orice moment, pacientul trebuie să aibă un scor al indicelui simplificat de activitate a bolii (SDAI) ≤ 3,3, definit conform formulei SDAI = NAD28 + NAT28 + evaluarea globală a pacientului pe o scală (0 - 10) + evaluarea globală a medicului pe o scală (0 - 10) + proteina C reactivă (mg/dL).

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile隐含的 ale tratamentului biologic și sintetic țintit (tsDMARDs), se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă, definită conform criteriilor ACR/EULAR 2011 (vezi mai sus), la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu pacientul, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs), în condițiile menținerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenționale asociate. Această reducere a expunerii la terapia biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) cu pacientul și semnarea unui consimțământ informat.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) se face după cum urmează:

- abatacept: 125 mg - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la două săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- adalimumab (original și biosimilar): 40 mg - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- certolizumab: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.
- etanercept (original și biosimilar): pentru doza de 50 mg/săpt. se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile pentru 6 luni, apoi 25 mg/săpt., cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- golimumab: 50 mg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- infliximab (original sau biosimilar): utilizat în doza care a indus remisiunea, se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic, cu grija de a nu depăși 16 săptămâni între administrări.
- rituximab (original și biosimilar): 1.000 mg x 2, readministrare doar în cazul reluării activității bolii (creșterea DAS28 cu peste 1.2, cu trecerea într-o categorie superioară de activitate a bolii (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA) sau existența unei boli cu activitate reziduală (DAS28 peste 3,2).
- tocilizumab: 8 mg/kg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la două luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- baricitinib: 4 mg/zi sau 2 mg/zi – la cei cu 4 mg/zi se reduce doza la 2 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- tofacitinib: 10 mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) sau contraindicații pentru acestea:

1. criterii valabile pentru toate medicamentele biologice și sintetice țintite (tsDMARDs):

1.1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;

1.2. tratamentul biologic și sintetic țintit (tsDMARDs) este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere și continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

1.3. antecedente de hipersensibilitate la abatacept, adalimumab (original și biosimilar), baricitinib, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), rituximab (original și biosimilar), tocilizumab, tofacitinib, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

1.4. sarcina/alăptarea: la pacienții de vîrstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;

1.5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

1.7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;

1.8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice și sintetice țintite (tsDMARDs), conform rezumatului caracteristicilor fiecărui produs;

1.9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

- 1.10. pierderea calității de asigurat;
- 1.11. în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia și oportunitatea continuării terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. criterii particulare:

- 2.1. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
- 2.2. pentru agenții anti-TNF α (cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului) și rituximab (original și biosimilar): pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
- 2.3. pentru agenții anti-TNF α (cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului): pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like;
- 2.4. pentru baricitinib: pacienți cu număr absolut de limfocite $< 0,5 \times 10^9$ celule/L, număr absolut de neutrofile $< 1 \times 10^9$ celule/L, valoare a hemoglobinei < 8 g/dL, pacienți cu clearance al creatininei < 30 ml/minut și pacienții cu insuficiență hepatică severă.
- 2.5. pentru tofacitinib: pacienți cu număr absolut de limfocite < 750 celule/mm 3 , număr absolut de neutrofile < 1000 celule/mm 3 , scăderea hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dL sau hemoglobină < 8 g/dL (confirmată prin testare repetată), insuficiență hepatică severă (clasa Child Pugh C).

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice. Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de PR, confirmat conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau nonarticulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, VAS, deficite funcționale)
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ),
- rezultatele screening-ului pentru TB (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;

- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante,
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/echografic), opțional, acolo unde este aplicabil;
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici sau sintetici țintiți (tsDMARDs) (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- nivelul indicilor compozitori: DAS28 și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/remisiune stringentă;
- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs).

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs). Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și risurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) recomandat.

Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consumămant informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consumămantul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consumămantului informat.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 19, cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENTI BIOLOGICI

Psoriazis vulgar - generalități

Psoriazisul vulgar este o afecțiune cutanată cronică, cu determinism genetic, a cărei frecvență în populația generală este de 0,91 - 8,5%.

Psoriazis vulgar - clasificare

Clasificarea severității psoriazisului vulgar are în vedere indicatori clinici: suprafața tegumentului afectat de psoriazis, regiunea topografică afectată și caracteristicile afectării cutanate sintetizate în scorul PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Pentru calculul suprafeței tegumentare afectate se consideră că suprafața unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafața sa corporală (S corp).

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic.

- PSO cu afectare ușoară: afectare sub 2% din S corp;
- PSO cu afectare medie: afectare 2 - 10% din S corp;
- PSO cu afectare severă: afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari, cuantificate prin scoruri de zona.

Psoriazis - cuantificare rezultate terapeutice obținute

Evaluarea psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI

| | cap | trunchi | m. superioare | m. inferioare |
|------------------|-------|---------|---------------|---------------|
| Eritem | | | | |
| Indurație | | | | |
| Descuamare | | | | |
| subtotal parțial | | | | |
| factorul A | | | | |
| factor corecție | 0,1 x | 0,3 x | 0,2 x | 0,4 x |
| Subtotal | | | | |
| PASI | | | | |

| leziuni | | fără marcate |
|---------|------------|--------------|
| E | eritem | 0 1 2 3 4 |
| I | indurație | 0 1 2 3 4 |
| D | descuamare | 0 1 2 3 4 |

factorul A corespunzător ariei afectate

- 1** pentru 10%
- 2** pentru 10 - 30%
- 3** pentru 30 - 50%
- 4** pentru 50 - 70%
- 5** pentru 70 - 90%
- 6** pentru 90 - 100%

Diagnosticul pacienților cu psoriazis vulgar

- diagnosticul pacientului suferind de psoriazis vulgar se realizează pe baza examenului clinic cu obiectivare prin scorul PASI , NAPSI, PSSI, ESIF etc.(alte scoruri pot fi colectate în scop de cercetare: BSA, PGA etc.);
- calitatea vieții pacientului suferind de psoriazis vulgar se evaluează pe baza scorului DLQI respectiv cDLQI;
- pentru diagnosticul de certitudine în cazurile selectablele tratamentului biologic este necesară confirmarea prin examen histopatologic;
- pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agentilor biologici sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde sever aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 2, Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, GGT, electrolitii (sodiu, potasiu), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA, radiografie pulmonară, AgHBs, Ac anti HVC. La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidență. În cazul afecțiunilor cronice care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică redată în prezentul protocol este obligatorie pentru toți pacienții cu psoriazis vulgar în tratament cu agent biologic. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

Tratamentul pacienților cu psoriazis

Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducând manifestările clinice până la pragul de torelabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecțiune cu evoluție cronică, odată declanșată afecțiunea, bolnavul se va confrunta cu ea toată viața. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor evolutive nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicația utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă și sigură în administrarea pe termen lung.

Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaționale (de exemplu terapia cu calcipotriol și betametazonă, acid salicilic și mometazonă, acid salicilic și betametazonă), iar continuarea terapiei în ambulator cu medicamente similare asigură succesul terapeutic (de exemplu terapia cu calcipotriol, mometazonă, metilprednisolon, fluticazonă, hidrocortizon butirat). Acest tip de tratament topic este disponibil asiguraților potrivit legislației în vigoare. Tratamentul topic al psoriazisului vulgar se adaptează regiunilor topografice afectate: pentru tegumentul cu păr (ex. scalp) se recomandă formele farmaceutice: gel (combinații calcipotriol și dermatocorticoid) sau loțiuni/soluții (calcipotriol, dermatocorticoizi).

Tratamentul psoriazisului vulgar cu raze ultraviolete este eficient. Accesul pacienților la o cură completă de PUVA - terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicației (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei inițiate

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu metotrexat sau cu ciclosporină sau cu retinoizi (acitretin) în funcție de particularitățile cazului. Pentru remisiunea leziunilor de psoriazis se pot efectua și tratamente combinate. Apremiplast (medicament încă nerambursat în România) poate fi utilizat în terapia sistemică a psoriazisului vulgar.

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenți biologici (atât molecule originale cât și biosimilarele acestora) induce remisiuni de lungă durată pacienților cu forme moderate sau severe de psoriazis.

Protocol terapeutic cu agenți biologici la pacienții suferinți de psoriazis vulgar (cronic) în plăci și placarde - populație țintă

Pacienți cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde forme severe.

Terapiile biologice disponibile în România

- **Adalimumab** - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Adulți

Adalimumab - original și biosimilar este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Doza de Adalimumab - original și biosimilar recomandată la adulți este de 80 mg administrată subcutanat ca doză inițială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza inițială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade. După 16 săptămâni, pacienții care nu au avut răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice pot beneficia de o creștere a frecvenței dozei la 40 mg săptămânal (**nota bene: pentru maxim 13 săptămâni, o singură dată**). Dacă se obține ținta terapeutică la doza cu o frecvență crescută, după cele maxim 13 săptămâni de administrare, doza se scade la 40 mg la două săptămâni (ritm de administrare uzual). Dacă nu se obține ținta terapeutică la doza cu frecvență crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.

În cazul pierderii eficacității terapeutice la doza uzuală de administrare (non responderi secundari), la pacienții care nu au beneficiat anterior de tratament cu frecvență crescută, se poate lua în calcul o singură dată aceeași atitudine terapeutică descrisă mai sus.

Copii și adolescenți

Adalimumab - original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vîrstă începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic și fototerapiei.

Doza de adalimumab - original și biosimilar recomandată este de 0,8 mg per kg greutate corporală (până la maxim 40 mg per doză) administrată prin injecție subcutanată săptămânal, pentru primele două doze și ulterior o dată la două săptămâni.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Volumul injecției este ales în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 1).

Tabelul 1: Doza de adalimumab - original și biosimilar în funcție de greutate pentru pacienții copii și adolescenți cu psoriazis vulgar

| Greutate pacient | Doza |
|-----------------------|--|
| 15 kg până la < 30 kg | Doza de inducție de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială |
| ≥ 30 kg | Doza de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială |

- **Certolizumab pegol** este un fragment Fab de anticorp monoclonal uamnizat,recombinat,impotriva factorului de necroza tumorala alfa,produs in E.coli,care a fost pegilat (atasat unei substante chimice numite polietilen glicol). Certolizumab pegol este indicat in tratamentul psoriazisului in placi moderat pana la sever la pacientii adulti care sunt eligibili pentru terapia biologica.

Tratamentul se initiaza cu o doza de incarcare de 400 mg (administrat subcutanat) in saptamanile 0,2 si 4, dupa care se continua terapia cu o doza de 200 mg la fiecare doua saptamani. Poate fi luata in considerare o doza de 400 mg la fiecare doua saptamani pentru pacientii care nu raspund corespunzator ,pentru un interval de **maxim 13 saptamani**. **Daca se obtine tinta terapeutica la doza crescuta dupa cele maxim 13 saptamani de administrare se revine la doza uzuala(de intretinere).** **Daca nu se obtine aceasta tinta terapeutica,se ia in considerare schimbarea agentului biologic.** Continuarea terapiei trebuie evaluata cu atentie la pacientii care nu prezinta semne ale beneficiului terapeutic in primele 16 saptamani de tratament. Unii pacienti cu raspuns slab initial pot inregistra ulterior imbunatatiri prin continuarea tratamentului dupa 16 saptamani.

- **Etanercept** - original și biosimilar - este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN.

Adulți

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiațiile ultraviolete A (PUVA).

Doza recomandată este de 25 mg etanercept administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu etanercept trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adevarat pentru unii pacienți adulți. Alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului. Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu etanercept, trebuie să fie respectate aceleși îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

Copii și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vîrste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente.

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se indică continuarea tratamentului cu etanercept - original și biosimilar, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

- **Infliximab** - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin produs în celulele hibride murine prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Infliximab - original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienți adulți care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicație sau nu tolerează alte terapii sistemice inclusiv pe cele cu ciclosporină, metotrexat sau psoralen ultraviolete A (PUVA).

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la interval de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie și apoi la fiecare 8 săptămâni.

Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab-original și biosimilar.

- **Ixekizumab** este un anticorp monoclonal recombinant umanizat produs în celulele OHC.

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămânilor 2, 4, 6, 8, 10 și 12, apoi doza de întreținere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

- **Secukinumab** este un anticorp monoclonal complet uman recombinant obținut în celule ovariene de hamster chinezesc. Secukinumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de secukinumab 300 mg prin injectare subcutanată în săptămânilor 0, 1, 2, 3, 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

- **Ustekinumab** - este un anticorp monoclonal IgG1κ uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 p40 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obținut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.

Adulti

Ustekinumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen și ultraviolete A).

Posologia recomandată pentru ustekinumab este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni.

La pacienții care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Pacienți cu greutate > 100 kg

Pentru pacienții cu greutatea > 100 kg doza inițială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la acești pacienți, o doză de 45 mg a fost eficace. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare.

Copii și adolescenti

Tratamentul pacienților copii și adolescenti cu vîrstă de 6 ani și peste, cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care nu obțin un control adecvat sau prezintă intoleranță la alte terapii sistémice sau fototerapie

Doza recomandată de ustekinumab se administrează în funcție de greutatea corporală. Ustekinumab trebuie administrat în Săptămânilile 0 și 4 și ulterior o dată la 12 săptămâni.

Doza de ustekinumab în funcție de greutate pentru pacienții copii și adolescenti:

| Greutatea corporală în momentul administrării dozei | Doza recomandată |
|---|------------------|
| < 60 kg | 0,75 mg/kg |
| ≥ 60 - ≤ 100 kg | 45 mg |
| > 100 kg | 90 mg |

Pentru a calcula volumul injecției (ml) la pacienții < 60 kg, utilizați formula următoare: greutatea corporală (kg) x 0,0083 (ml/kg). Volumul calculat trebuie rotunjit până la cea mai apropiată valoare de 0,01 ml și trebuie administrat folosind o seringă gradată de 1 ml. Este disponibil un flacon de 45 mg pentru pacienții copii și adolescenti care au nevoie de o doză inferioară celei de 45 mg.

- **Guselkumab** este un anticorp monoclonal uman complet de tip IGG1 care are ca tinta IL23 (interleukina23 p19) exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Guselkumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severă la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutică recomandată este de 100 mg administrată subcutanat în saptămânilile 0, 4, urmată de o doză de întreținere la fiecare 8 săptămâni. Se poate lua în considerare oprirea tratamentului pentru pacienții care nu au prezentat niciun răspuns după 16 săptămâni de tratament.

- **Risankizumab** este un anticorp monoclonal umanizat de tip IGG1, care are ca tinta IL23 (interleukina23 p19), produs în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Risankizumab este indicat în tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severă la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutică recomandată este de 150 mg administrată subcutanat în saptămânilile 0, 4 și apoi la intervale de 12 săptămâni.

Pentru pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 16 săptămâni trebuie luată în considerare oprirea tratamentului. La unii pacienți cu răspuns slab, răspunsul se poate îmbunătăți prin continuarea tratamentului pe o perioadă mai lungă de 16 săptămâni.

Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adulți (peste 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților adulți pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI \geq 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari - cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSI, PSSI, ESIF) de peste 6 luni Cand pacientul prezinta leziuni atat in zonele speciale cat si in alte zone ale corpului si se pot calcula ambele scoruri(de ex. PASI si PSSI) se ia in consideratie scorul cel mai sever

și

- DLQI \geq 10

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistémice după cum urmează îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

- a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistémice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățire a scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale (NAPSI, PSSI, ESIF) de la inițierea tratamentului **și**
- îmbunătățire a scorului DLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice și cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):

- metotrexat 15 mg - 30 mg/săptămână
- acitretin 25 - 50 mg zilnic
- ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
- fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 sedinte/săptamana)

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistémice

sau

- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistémice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

- are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetitive.

Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacientii copii (cu vârstă între 4 și 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților copii (4 - 18 ani) pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI $>$ 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari - cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSI, PSSI, ESIF) de peste 6 luni . Cand pacientul

rezinta leziuni atat in zonele speciale cat si in alte zone ale corpului si se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI si PSSI) se ia in consideratie scorul cel mai sever.

și

- pacientul are vîrstă între 4 - 18 ani

și

- scor cDLQI ≥ 10

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistémice după cum urmează (îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii):

- a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistémice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățire a scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale de la inițierea tratamentului **și** îmbunătățire a scorului cDLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice **și** cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):
 - metotrexat 0,2 - 0,7 mg/kg corp/săptămână
 - acitretin 0,5 - 1 /kg corp zilnic
 - ciclosporină 0,4 mg/kgc zilnic – conform RCP
 - fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA la pacient peste vîrsta de 12 ani

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistémice

sau

- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistémice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

- are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetitive.

Criterii de alegere a terapiei biologice

Alegerea agentului biologic se va face în funcție de caracteristicile clinice ale bolii, de vîrstă pacientului, de comorbiditățile pre-existentе, de experiența medicului curant și de facilitățile locale. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul original care nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect).

Consumămantul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre risurile și beneficiile terapiei biologice. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consumămant la inițierea terapiei biologice sau la

schimbarea unui biologic cu altul (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vîrstă între 4 - 17 ani, declarația de consumămant va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenti biologici

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute înainte de inițierea terapiei biologice.

Se vor exclude (contraindicații absolute):

1. pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepția acelor terapii pentru care aceasta contraindicatie nu se regaseste în rezumatul caracteristicilor produsului);
3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, guselkumab, risankizumab la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germenii vii; (exceptie pentru situații de urgență unde se solicită avizul explicit al medicului infectionist)
5. hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (exceptie: pentru pacienții aflați în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecționist/gastroenterolog);
6. orice contraindicații absolute recunoscute agentilor biologici.

Contraindicații relative:

1. PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt următe de terapie cu ciclosporina
2. infecție HIV sau SIDA
3. sarcina și alăptarea (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
4. readministrarea după un interval liber de peste 20 săptămâni în cazul infliximab necesită precauții conform rezumatului caracteristicilor produsului;
5. afecțiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
6. boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
7. se recomandă inițierea terapiei cu agenți biologici după consult de specialitate gastroenterologie și/sau de boli infecțioase la pacienții care asociază afecțiuni hepato-biliare (inclusiv infecție cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).
8. orice contraindicații relative recunoscute agentilor biologici.

EVALUAREA TRATAMENTULUI

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului. Sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor evenimente medicale care necesită intervenția medicului.

Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice.

Tinta terapeutică se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului PASI față de momentul inițial (inclusiv 50% din scorurile specifice pentru regiunile topografice speciale afectate - NAPSI, PSSI, ESIF). Cand pacientul prezinta leziuni atat in zonele speciale cat si in alte zone ale corpului si se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI si PSSI) se ia in consideratie scorul cel mai sever.
- și
- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI față de momentul inițial.

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice nu s-a obținut ținta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deși pacientul se încadra în ținta terapeutică - de ex. sarcina, intervenție chirurgicală etc), tratamentul poate fi reluat cu același medicament (cu excepția Infliximab, conform rezumatului caracteristicilor produsului), după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.

Dacă se întrerupe voluntar tratamentul biologic pentru o perioadă de minim 12 luni, este necesara reluarea terapiei convențională sistemică și doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definīției anterioare) sau care prezintă reacții adverse importante și este eligibil conform protocolului se poate initia o terapie biologică. Dacă întreruperea tratamentului biologic este de durată mai mică și pacientul este responder conform definīției de mai sus, se poate continua terapia biologică.

Calendarul evaluărilor:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice la 3 luni pentru toate preparatele biologice
3. prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice.
4. monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice (vezi 3.).

1. Evaluarea pre-tratament

Pacientul trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu agent biologic (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigații:

| | |
|---|---|
| Severitatea bolii | PASI (sau scoruri de zonă NAPSI, PSSI, ESIF) și DLQI |
| Stare generală (simptomatologie și examen clinic) | |
| Infecție TBC | <ul style="list-style-type: none"> - testul cutanat tuberculinic sau - IGRA |
| Teste serologice | <ul style="list-style-type: none"> - HLG, VSH - creatinina, uree, electrolitii (Na^+, K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT - hepatita B (AgHBs) - hepatita C (Ac anti HVC) |
| Urina | analiza urinii |
| Radiologie | Radiografie cardio-pulmonară |
| Alte date de laborator semnificative | - după caz |

2. Evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranța terapeutică și eficacitatea clinică la 3 luni de la inițierea terapiei cu agent biologic prin următoarele investigații:

| | |
|---|--|
| Severitatea bolii | PASI (sau scoruri de zonă) și DLQI |
| Stare generală (simptomatologie și examen clinic) | |
| Teste serologice | <ul style="list-style-type: none"> - HLG, VSH - creatinina, uree, electroliți (Na^+, K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT |
| Urina | analiza urinii |
| Alte date de laborator semnificative | - după caz |

3. Prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice

| | |
|--------------------------------------|--|
| Severitatea bolii | PASI (atingerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate(NAPSI,PSSI,ESIF) și DLQI (scăderea scorului cu 5 puncte) |
| Teste serologice | <ul style="list-style-type: none"> HLG, VSH creatinina, uree, electroliți (Na^+, K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT |
| Urina | Analiza urinii |
| Alte date de laborator semnificative | după caz |

4. Monitorizarea menținerii ţintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a ţintei terapeutice

| | | Monitorizare |
|---|--|--|
| Severitatea bolii | <ul style="list-style-type: none"> - PASI (menținerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate, față de valoarea inițială (NAPSI, PSSI, ESIF) - DLQI (menținerea reducerii scorului cu 5 puncte față de valoarea inițială). | la fiecare 6 luni |
| Stare generală (simptomatologie și examen clinic) | Manifestări clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții, boli cu demielinizare, insuficiență cardiacă, malignități etc. | la fiecare 6 luni |
| Infecție TBC | <ul style="list-style-type: none"> - testul cutanat tuberculinic sau - IGRA | Dupa primele 12 luni pentru pacienții care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanată sau IGRA. Incepând cu al doilea an și pentru acestia se solicită doar avizul medicului pneumolog |

| | | |
|--------------------------------------|---|--|
| | | Pentru ceilalți pacienți doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog Dacă se consideră necesar de către medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectuează din nou analizele (test cutanat sau IGRA). |
| Teste serologice | HLG, VSH creatinina, uree, electrolizi (Na^+ , K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT hepatita B (AgHBs) hepatita C (Ac anti HVC) | la fiecare 6 luni la fiecare 6 luni anual anual |
| Urina | analiza urinii | la fiecare 6 luni |
| Radiologie | radiografie cardio-pulmonară | anual |
| Alte date de laborator semnificative | după caz | după caz |

Recomandări privind evaluarea infecției TBC

Tuberculoza este o complicație potențial fatală a tratamentului cu agenți biologici. Riscul de a dezvolta tuberculoză trebuie evaluat obligatoriu la toți pacienții înainte de a se iniția tratamentul cu agenți biologici. Evaluarea va cuprinde: anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară postero-anterioară și un test imunodiagnostic: fie testul cutanat tuberculinic (TCT), fie IGRA (interferon-gamma release assay cum este de exemplu: Quantiferon TB GOLD). Orice suspiciune de tuberculoză activă (clinică sau radiologică), indiferent de localizare (i.e. pulmonară sau extrapulmonară: articulară, digestivă, ganglionară etc), trebuie să fie confirmată sau infirmată prin metode de diagnostic specifice de către medicul cu specialitatea respectivă în funcție de localizare.

Sunt considerați cu risc crescut de tuberculoză pacienții care prezintă cel puțin una din următoarele caracteristici:

- test imunodiagnostic pozitiv: $\text{TCT} \geq 5 \text{ mm}$ (diametru transversal al indurației) sau $\text{QFTG} \geq 0,35 \text{ UI/mL}$ (în condițiile unui test valid);
- leziuni pulmonare sechelare fibroase/calcare pe radiografia pulmonară cu un volum însumat estimat $\geq 1 \text{ cm}^3$, fără istoric de tratament de tuberculoză;
- contact recent cu un pacient cu tuberculoză pulmonară BAAR+.

Tratamentul cu agenți biologici se recomandă a fi inițiat după minim o lună de tratament al ITBL (infecția tuberculoasă latentă); în situații speciale (urgență) el poate fi început și mai devreme cu acordul medicului pneumolog. Întrucât această strategie preventivă nu elimină complet riscul de tuberculoză, se recomandă supravegherea atentă a pacienților sub tratament cu agenți biologici pe toată durata lui prin:

- monitorizarea clinică și educația pacientului pentru a raporta orice simptome nou apărute; în caz de suspiciune de tuberculoză indiferent de localizare, se va face rapid un demers diagnostic pentru confirmarea/infirmarea suspiciunii.
- repetarea testului imunodiagnostic (de preferință același cu cel inițial) după 12 luni în cazul în care primul test a fost negativ și pacientul nu a avut altă indicație de tratament al ITBL, apoi doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.

- Pacientul care a urmat un tratament complet și corect a unei ITBL după evaluarea inițială cu un test imunodiagnostic pozitiv, nu necesită repetarea testului imunodiagnostic încrucișat acesta poate rămâne pozitiv timp îndelungat în absența persistenței ITBL, doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.

Schimbarea agentului biologic

În cazul pacienților care nu ating sau nu mențin ținta terapeutică la tratamentul cu un agent biologic sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului agent biologic, medicul curant va recomanda schimbarea terapiei cu alt agent biologic original sau biosimilar pe care pacientul nu l-a utilizat anterior. Este permisă schimbarea agentului biologic cu un alt agent biologic (alt DCI) din aceeași clasă terapeutică doar o singură dată succesiv. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul său original care nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă. De asemenea, nu se va folosi agentul biologic original după biosimilarul său ce nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă.

În cazul schimbării agentului biologic, se recomandă respectarea prevederilor din rezumatul caracteristicilor fiecărui produs

PRESCRIPTORI: tratamentul se inițiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie și se continuă de către medicul din specialitatea dermatologie-venerologie sau medicul de familie pe baza scrisorii medicale.

Anexa Nr. 1

SCORUL DLQI pentru adulți și SCORUL CDLQI pentru copii

Scorul DLQI

Scorul DLQI - Dermatological Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru orice afecțiune cutanată.

Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

Scorul DLQI pentru adulți

Unitatea sanitată:

Data:

Nume pacient:

Diagnostic:

Semnatura pacient:

Nume și parafă medic:

Adresa:

Scor:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifăți câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit **senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ați fost de **jenat sau conștient** de boală datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei și a grădinii**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-ați îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activitățile sociale** sau cele **de relaxare**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicați un **sport**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?

Da/Nu Nerelevant

Dacă "**nu**" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/Puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți cu **partenerul sau oricare din prietenii aproiați** sau **rude**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăți sexuale**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecțiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

- 0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:

Data:

Scor:

Nume:

Vârstă:

Nume parinti:

Nume și parafa medic

Adresa:

Diagnostic:

Scopul acestui cuestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzația de **mâncărime, rană, durere sau ai simțit nevoie de a te scărpina?**
Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conștient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat pielea **relațiile cu prietenii?**
Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălțăminte diferită sau specială** din cauza pielii?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influențat pielea ta **ieșitul afară, jocurile sau activitățile preferate?**
Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **școală**? Dacă da: Cât de mult ți-a influențat pielea **lucrul la școală**?

Oprirea școlii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanță**? Dacă da: Cât de mult a influențat problema ta de piele **plăcerea vacanței?**

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alții din cauza pielii tale pentru că **ți-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ți-au pus întrebări sau te-au evitat?**

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat problema ta de piele **somnul?**

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului

2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului

6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului

11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului

21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Anexa Nr. 2

Fișă de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu psoriasis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic

DATE GENERALE

Pacient:

Nume

Prenume

Data nașterii (zi/lună/an): _ / _ / _ _ _

CNP: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Adresă corespondență/telefon:

Pacientul a semnat declarația de consumământ DA NU

Anexați un exemplar DA NU

Nume medic de familie + adresă corespondență:

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafă: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la fiecare rubrică, iar dacă răspunsul este DA, furnizați detalii).

| | DA/NU | Data diagnostic (lună/an) | Tratament actual |
|--|--------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| Infecții acute | | | |
| Infecții recidivante/persistente | | | |
| TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fitoziologice | | | |
| HTA | | | |
| Boala ischemică coronariană/IM | | | |
| ICC | | | |
| Tromboflebită profundă | | | |
| AVC | | | |
| Epilepsie | | | |
| Boli demielinizante | | | |
| Astm bronșic | | | |
| BPOC | | | |

| | | | |
|--|--|--|--|
| Ulcer gastro-duodenal | | | |
| Boli hepatice | | | |
| Boli renale | | | |
| Diabet zaharat - tratament cu: dietă <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/> | | | |
| Ulcere trofice | | | |
| Afecțiuni sanguine - descrieți | | | |
| Reacții (boli) alergice locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/> | | | |
| Reacții postperfuzionale | | | |
| Afecțiuni cutanate | | | |
| Neoplasme - descrieți localizarea | | | |
| Spitalizări | | | |
| Intervenții chirurgicale | | | |
| Alte boli semnificative | | | |

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de psoriazis: anul _____ luna ____

Data debutului: anul _____ luna ____

La inițierea tratamentului se va anexa și **bulletinul de analiză histopatologică**, în original sau copie, cu parafă și semnatura medicului anatomicopatolog și autentificată prin semnatură și parafă medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

| Medicament | Doză | Data începerii | Data opririi | Observații (motivul întreruperii, reacții adverse*), ineficiență etc.) |
|------------|------|----------------|--------------|---|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

*) termenul de "reacții adverse" se referă la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistémice standard, furnizați detalii privitor la altă terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

| Medicament | Doza actuală | Din data de: | Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU |
|------------|--------------|--------------|--|
| 1. | | | |
| 2. | | | |

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS:

| Medicament | Doză | Data începerii | Observații (motivul introducerii) |
|------------|------|----------------|-----------------------------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |

VI. EVALUARE CLINICĂ:

Data: _ _/_ _/_

Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

| | La inițierea terapiei | Precedent | Actual |
|--|-----------------------|-----------|--------|
| Scor PASI | | | |
| Scor DLQI (se vor anexa formularele semnate de pacient SI SEMNATE SI PARAFATE DE MEDICUL DERMATOLOG CURANT) | | | |
| Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)NAPSI | | | |
| PSSI | | | |
| ESIF | | | |

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

se vor anexa bulenele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile în original sau copie autentificată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

| Analiza | Data | Rezultat | Valori normale |
|----------------|------|----------|----------------|
| VSH (la o oră) | | | |
| Hemogramă: | | | |
| Hb | | | |
| Hematocrit | | | |
| Număr hematii | | | |

| | | | |
|---|--|--|--|
| Număr leucocite | | | |
| Număr neutrofile | | | |
| Număr bazofile | | | |
| Număr eozinofile | | | |
| Număr monocite | | | |
| Număr limfocite | | | |
| Număr trombocite | | | |
| Altele modificate | | | |
| Creatinină | | | |
| Uree | | | |
| TGO (ASAT) | | | |
| TGP (ALAT) | | | |
| GGT | | | |
| Sodiu | | | |
| Potasiu | | | |
| AgHBs | | | |
| Ac anti HVC | | | |
| Sumar de urină | | | |
| Radiografie pulmonară | | | |
| Testul cutanat tuberculinic sau IGRA | | | |
| Alte date de laborator semnificative | | | |

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:

INIȚIERE

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

| | interval | data administrației | doza | mod administrare |
|---|---|---------------------|------|------------------|
| 1 | Vizită inițială | 0 | | |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni | | | |

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI)

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

DOZĂ de continuare

Interval de administrare

Mod de administrare

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC

Agent biologic ineficient/care a produs o reacție adversă (denumire comercială) (DCI)

Agent biologic nou introdus (denumire comercială) (DCI)

| | | interval | data administrării | doza | mod administrare |
|---|---|----------|--------------------|------|------------------|
| 1 | Vizită inițială | 0 | | | |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni | | | | |

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....
.....

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....
.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Bună Necorespunzătoare

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....
.....

NOTĂ:

Fișa se completează cîte, la toate rubricile, alegînd varianta corespunzătoare și precizînd detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de Psoriazis. Este obligatorie introducerea in Registrul National de Psoriazis si a pacientilor care au terapie conventionala sistemica din momentul initierii acesteia sau din momentul prelucrarii pacientului de catre medicul dermatolog curant (cu mentionarea la rubrica de observatii din Registrul a documentelor justificative-nr. de inregistrare consultatie, reteta etc) pentru a avea dovada eligibilitatii acestuia.**

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare a atingerii țintei terapeutice, la sase luni de la inițierea terapiei biologice și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externe, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declarație de consumămant pacient adult

DECLARAȚIE DE CONSUMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata menționez că mi-a fost explicit pe înțelesul meu diagnosticul, planul de tratament și mi s-au comunicat informații cu privire la gravitatea bolilor, precum și posibilele reacții adverse sau implicații pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv într-o eventuala sarcina și **îmi asum și însușesc tratamentele propuse și voi respecta indicațiile date.**

Am luat la cunoștință că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidențialitatea deplină asupra datelor mele personale și medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătățirea îngrijirii mele medicale, cât și la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienților.

(pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei nu sunt însărcinată și nu alăptez și mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunț medicul curant dermatovenerolog.

Am înțeles informațiile prezentate și declar în deplină cunoștință de cauză că mi le însușesc în totalitate, aşa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr.

Pacient: (completați cu MAJUSCULE)

NUME

PRENUME

Medic: (completati cu majuscule)

NUME.....

PRENUME.....

Semnătura pacient:

Semnătura și parafa medic:

Data: _ _/_ _/_ _

Anexa Nr. 3

Fișă de evaluare și monitorizare a pacientului pediatric (4 - 18 ani) cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic

PACIENT

Nume

Data nașterii:

Prenume

CNP:

Adresa

Telefon

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafă: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii)

| | DA/NU | Data diagnostic (lună/an) | Tratament actual |
|---|--------------|----------------------------------|-------------------------|
| Infecții acute | | | |
| Infecții recidivante/persistente | | | |
| TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări ftiziologice | | | |
| HTA | | | |
| Boala ischemică coronariană/IM | | | |

| | | | |
|--|--|--|--|
| ICC | | | |
| Tromboflebită profundă | | | |
| AVC | | | |
| Epilepsie | | | |
| Boli demielinizante | | | |
| Astm bronșic | | | |
| BPOC | | | |
| Ulcer gastro-duodenal | | | |
| Boli hepatice | | | |
| Boli renale | | | |
| Diabet zaharat - tratament cu: | | | |
| dietă <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/> | | | |
| Ulcere trofice | | | |
| Afecțiuni sanguine - descrieți | | | |
| Reacții (boli) alergice | | | |
| locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/> | | | |
| Reacții postperfuzionale | | | |
| Afecțiuni cutanate | | | |
| Neoplasme - descrieți localizarea | | | |
| Spitalizări | | | |
| Intervenții chirurgicale | | | |
| Alte boli semnificative | | | |

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de psoriazis: anul ____ luna __

Data debutului: anul ____ luna __

La inițierea tratamentului se va anexa și **bulletinul de analiză histopatologică**, în original sau copie autentificată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

| Medicament | Doza | Data începerii | Data întreruperii | Observații (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiență sau a fost bine tolerat) |
|------------|------|----------------|-------------------|---|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la MTX, furnizați detalii privitor la altă terapie de fond actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE

| | Doza actuală | Din data de | Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză? DA/NU |
|----|--------------|-------------|---|
| 1. | | | |
| 2. | | | |

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS

| Medicament | Doza | Data începerii | Observații (motivul introducerii) |
|------------|------|----------------|-----------------------------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |

VI. EVALUARE CLINICĂ

Data: _ _ / _ _ / _ _ _ _

Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

| | La inițierea terapiei | Precedent | Actual |
|---|-----------------------|-----------|--------|
| Scor PASI | | | |
| Scor cDLQI (se vor anexa formularele semnate de părinți sau apărătorilor legali) | | | |
| Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU) | | | |
| NAPSI | | | |
| PSSI | | | |
| ESIF | | | |

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autentificată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

| Analiza | Data | Rezultat | Valori normale |
|----------------|------|----------|----------------|
| VSH (la o oră) | | | |
| Hemogramă: | | | |
| Hb | | | |
| Hematocrit | | | |
| Număr hematii | | | |

| | | | |
|---|--|--|--|
| Număr leucocite | | | |
| Număr neutrofile | | | |
| Număr bazofile | | | |
| Număr eozinofile | | | |
| Număr monocite | | | |
| Număr limfocite | | | |
| Număr trombocite | | | |
| Altele modificate | | | |
| Creatinină | | | |
| Uree | | | |
| TGO (ASAT) | | | |
| TGP (ALAT) | | | |
| GGT | | | |
| Sodiu | | | |
| Potasiu | | | |
| AgHBs | | | |
| Ac anti HVC | | | |
| Sumar de urină | | | |
| Radiografie pulmonară | | | |
| Testul cutanat tuberculinic sau IGRA | | | |
| Alte date de laborator semnificative | | | |

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:

INIȚIERE

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

| | | interval | data administrării | doza | mod administrare |
|---|---|----------|--------------------|------|------------------|
| 1 | Vizită inițială | 0 | | | |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni | | | | |

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI DE LA INITIERE SI APOI DIN 6 IN 6 LUNI)

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

DOZĂ de continuare

Interval de administrare

Mod de administrare

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC

Agent biologic ineficient/care a produs o reacție adversă (denumire comercială) (DCI)

Agent biologic nou introdus (denumire comercială) (DCI)

| | | interval | data administrării | doza | mod administrare |
|---|---|----------|--------------------|------|------------------|
| 1 | Vizită inițială | 0 | | | |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni | | | | |

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....
.....

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....
.....

X. Complianța la tratament:

Bună Necorespunzătoare

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....
.....

NOTĂ:

Fișa se completează cîteț, la toate rubricile, alegînd varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc în Registrul Național de psoriazis. Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, apoi la 6 luni de la inițiere și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externe, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declarație de consumțământ pentru pacientul pediatric

CONSUMȚĂMÂNT PACIENT

Copilul,

CNP copil:

Subsemnații,

CNP:

CNP:

(se completează CNP-urile părinților sau apărătorilor)

Domiciliați în str., nr., bl., sc., et., ap., sector, localitatea, județul, telefon, în calitate de reprezentant legal al copilului, diagnosticat cu sunt de acord să urmeze tratamentul cu

Am fost informați asupra importanței, efectelor și consecințelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum și a tuturor examenelor clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmeze instrucțiunile medicului curant, să răspundem la întrebări și să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

(pentru paciente) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei pacienta nu este însărcinată și nu alăptea și ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunțat medicul curant dermatovenerolog.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....
Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului
.....

Data

Semnătura părinților sau apărătorilor legali

.....

.....
Semnătura pacientului (copil peste vîrstă de 14 ani)
(facultativ)

.....

Semnătura și parafa medicului

DCI: PEMETREXEDUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 206, cod (L047C): DCI PEMETREXEDUM

A. MEZOTELIOM PLEURAL MALIGN

I. Definiția afecțiunii: Mezoteliom pleural malign

PEMETREXED în asociere cu săruri de platină (cisplatin/carboplatin) este indicat în tratamentul pacienților cu mezoteliom pleural malign nerezecabil, metastatic sau recidivat la care nu s-a administrat anterior chimioterapie.

II. Stadializarea afecțiunii: mezoteliom pleural malign nerezecabil, metastatic sau recidivat.

III. Criterii de includere:

- Mezoteliom pleural malign documentat citologic/histopatologic, nerezecabil, metastatic sau recidivat,
- fără chimioterapie anterioară administrată pentru această indicație, cu excepția pacienților pentru care diagnosticul de certitudine a fost obținut după inițierea unui alt regim de chimioterapie
- vârsta > 18 ani

IV. Tratament și mod de administrare

Schema terapeutică recomandată: pemetrexed (500 mg/mp, repetat la 21 de zile) asociat cu sare de platină (cisplatin/carboplatin), tratament de primă linie, care se va continua până la progresia bolii/pierderea beneficiului clinic, chiar și numai cu un singur medicament (pemetrexed), dacă se va instala toxicitate semnificativă la sărurile de platină (nefrotoxicitate, reacții alergice la administrare, etc) care va impune întreruperea sărurilor de platină.

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimentare cu vitamine (acid folic și, respectiv, vitamina B12). Pacienții trebuie să primească zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conțină acid folic (350 - 1000 micrograme). În cele șapte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puțin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei și timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Trebuie, de asemenea, să se administreze o doză intramusculară de vitamă B12 (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed și o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele doze de vitamă B12 se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed.

V. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Alăptarea trebuie întreruptă în cursul terapiei cu pemetrexed.
- Vaccinarea concomitantă cu vaccin împotriva febrei galbene.

VI. Monitorizarea tratamentului:

Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei se monitorizează: hemoleucogramă completă, teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice, care trebuie să fie cu valori adecvate administrării chimioterapiei. Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în cazul progresiei bolii/pierderii beneficiului clinic, se va întrerupe tratamentul.

VIII. Prescriptori: medici specialiști în Oncologie Medicală.

B. CANCER PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI

I. Definiția afecțiunii: Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici

- PEMETREXED în asociere cu săruri de platină este indicat ca tratament de primă linie al cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastatic având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.
- PEMETREXED este indicat ca monoterapie în tratamentul de linia a doua la pacienți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.
- PEMETREXED este indicat ca monoterapie în tratamentul de întreținere în cazul cancerului pulmonar local avansat sau metastatic, altul decât cel cu celule mici, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase la pacienți a căror boală nu a progresat imediat după chimioterapia pe bază de platină.

Notă: pacienții cu NSCLC și mutații activatoare ale EGFR, stadiul metastatic, local avansat sau recidivat, care au fost tratați anterior cu 1 sau 2 linii de terapie țintită molecular antiEGFR, sunt eligibili pentru a fi tratați cu regimul de chimioterapie pemetrexed + sare de platină.

II. Stadializarea afecțiunii: NSCLC avansat local, metastatic sau recidivat.

III. Criterii de includere:

- NSCLC documentat citologic/histopatologic ca fiind carcinom non-scuamos, cu una dintre următoarele indicații:
 - Linia 1 de tratament, la pacienții fără chimioterapie anterioară (pemetrexed în asociere cu săruri de platină)
 - Linia a 2-a de tratament (pemetrexed în monoterapie) la pacienții care au progresat după un alt regim de chimioterapie pe bază de săruri de platină.
 - Tratament de întreținere (pemetrexed în monoterapie) la pacienții cu răspuns favorabil la chimioterapia de inducție de linia 1 (pemetrexed în asociere cu săruri de platină)
- vârstă > 18 ani

IV. Tratament și mod de administrare

- a) tratament de primă linie: schema terapeutică recomandată este PEMETREXED (500 mg/mp, iv, ziua 1 la 21 de zile) + cisplatin/carboplatin.
- b) monoterapie: PEMETREXED (500 mg/mp, iv, ziua 1 la 21 de zile)

Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimentare cu vitamine (acid folic și, respectiv, vitamina B12). Pacienții trebuie să primească zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conțină acid folic (350 - 1000 micrograme). În cele șapte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puțin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei și timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Trebuie, de asemenea, să se administreze o doză intramusculară de vitamină B12 (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed și o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele doze de vitamină B12 se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed

V. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți.
- Alăptarea
- Vaccinarea concomitantă cu vaccin împotriva febrei galbene.

VI. Monitorizarea tratamentului:

Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei se monitorizează: hemoleucograma completă, teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcției renale și hepatice, care trebuie să fie cu valori adecvate administrării chimioterapiei.

Pentru orice tip de toxicitate hematologică sau nefematologică de grad 3 sau 4, după 2 scăderi succesive ale dozelor, se va întrerupe administrarea pemetrexed (după o evaluare a fiecărui caz în parte de către medicul curant)

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în cazul progresiei bolii/pierderii beneficiului clinic, se va întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori: medici specialiști în Oncologie Medicală.

DCI: TRIPTORELINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 207, cod (L047E): DCI TRIPTORELINUM

A. PUBERTATE PRECOCE

Pubertatea precoce se definește prin apariția semnelor de dezvoltare pubertară la o vârstă mai mică cu 2 DS decât vârsta medie de intrare în pubertate; semnele clinice sugestive pentru debutul pubertar sunt: stadiul B2 (Tanner) la fete, stadiul G2 (testiculi cu dimensiuni mai mari de 2,5 cm diametru longitudinal) la băieți și/sau apariția pilozității puboaxilare P2 la ambele sexe.

Deși la o privire superficială instalarea precoce a pubertății nu pare a avea impacte majore asupra stării de sănătate, instalarea precoce a pubertății se asociază cu o talie finală adultă mică, cu un impact psihologic negativ asupra fetișelor menstruate la vârste mici și, se pare, cu un risc mai mare de dezvoltare a neoplasmului mamar.

Pubertatea precoce se însوtește de o accelerare a vitezei de creștere (caracteristică pubertară), dar de înciderea prematură a cartilajelor de creștere, astfel încât talia adultă finală va fi mai mică decât talia țintă genetic. O serie de studii observaționale au descris o talie medie de 152 cm în cazul fetelor și de 156 cm în cazul băieților cu pubertate precoce, ceea ce corespunde unei diferențe de înălțime față de media populațională de 10 cm în cazul sexului feminin și de 20 cm în cazul sexului masculin (Bar și colab 1995, Kauli și colab., 1997).

Pubertatea precoce adevărată se definește ca fiind apariția semnelor de dezvoltare pubertară ca urmare a activării gonadostatului hipotalamic, cu creșterea eliberării pulsatile de GnRH ("gonadotropin releasing hormon") și consecutiv creșterea secreției de LH și FSH.

La sexul feminin cea mai frecventă este **pubertatea precoce adevărată idiopatică**, a cărei etiologie este necunoscută; în cazul băieților pubertatea precoce adevărată se datorează mai ales unor cauze tumorale hipotalamo-hipofizare.

Tratamentul de elecție al pubertății precoce adevărate este cu superagoniști de GnRH, care determină scăderea eliberării pulsatile hipofizare de LH și FSH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH.

Tratamentul se adresează îndeosebi pubertății precoce adevărate idiopatice, dar și pubertății precoce adevărate secundare pseudopubertății precoce din sindroamele adrenogenitale congenitale. De asemenei se adresează și pubertății precoce datorate hamartomului de tuber cinereum (anomalie congenitală SNC), precum și pubertăților precoce determinate de cauze organice cerebrale, numai dacă după rezolvarea etiologică procesul de maturizare precoce persistă.

Eficiența tratamentului asupra vitezei de creștere, a maturizării osoase (apreciate prin radiografia de carp mâna nondominantă) și asupra taliei finale este cu atât mai mare cu cât tratamentul este inițiat mai rapid.

I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelin

1. Categoriei de pacienți eligibili pentru tratamentul cu triptorelin

A. Pacientul prezintă diagnostic clinic și paraclinic de pubertate precoce adevărată idiopatică stabilit astfel:

a) Criterii clinice:

- vârsta mai mică de 8 ani la sexul feminin și 9 ani la sexul masculin;
- pubertatea precoce idiopatică centrală cu debut de graniță (vârsta 8 - 9 ani la sexul feminin și respectiv 9 - 10 ani la sexul masculin) beneficiază de tratament dacă au vârsta osoasă ≤ 12 ani și talia adultă predictată < 2 DS față de talia lor țintă genetic, cu avizul comisiei de experți;
- accelerarea vitezei de creștere (> 6 cm/an) remarcată de părinți sau de medicul pediatru ori medicul de familie;
- progresia rapidă (în mai puțin de 6 luni) de la un stadiu pubertar la altul;
- apariția semnelor clinice de debut pubertar: telarha la sexul feminin/creșterea dimensiunilor testiculilor (diametru longitudinal peste 2,5 cm sau volum testicular peste 3 - 4 ml)/adrenarha la ambele sexe;
- talie superioară vârstei cronologice.

b) Criterii paraclinice:

- vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an;
- test la superagonist de GnRH solubil (triptorelin solubil) sugestiv pentru un debut pubertar adevărat (LH la 4 ore de la administrare triptorelin solubil $100 \mu\text{g}/\text{m}^2\text{sc} \geq 5 \pm 0,5 \text{ mUI/ml}$, E2 la 24 ore de la administrarea triptorelin solubil $\geq 70 \pm 10 \text{ pg/ml}$)
- volum uterin apreciat prin ecografia utero-ovariană $\geq 1,8 \text{ ml}$ și/sau identificarea ecografică a endometrului diferențiat;
- aspect al ovarelor la ecografia utero-ovariană sugestiv pentru debutul pubertar (ovare simetrice, volum mediu ovarian $\geq 1,9 \text{ ml}$ și aspect multifolicular al ovarelor);
- dacă determinările serice hormonale bazale evidențiază **LH $\geq 1 \text{ mUI/ml}$ și/sau estradiol $\geq 30 \text{ pg/ml}^*$** nu se mai impune efectuarea testului la triptorelin solubil (*) o valoare a estradiolului $\geq 30 \text{ pg/ml}$ cu valori supraserate ale gonadotropilor sugerează pubertate precoce periferică care se va evalua suplimentar și care nu beneficiază per primam de terapie cu superagoniști de GnRH).

N.B. Dintre criteriile paraclinice cea mai mare pondere diagnostică o are profilul hormonal.

B. Sunt excluși de la tratamentul cu triptorelin pacienții care prezintă pubertate precoce adevărată de cauză tumorală, înainte de rezolvarea etiologică sau pacienții cu pseudopubertate precoce; fac excepție pacienții care dezvoltă pubertate precoce adevărată secundar activității gonadice independente, caz în care se va asocia terapia cu triptorelin la terapia specifică a pseudopubertății precoce adevărate. De asemenea se exclud pacienții a căror vârstă osoasă depășește 12,5 - 13 ani la momentul diagnosticării.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu triptorelin (evaluări nu mai vechi de 3 luni):

Caracteristici clinice de pubertate precoce, certificate de:

- a. vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an
- b. niveluri plasmatici crescute de LH, FSH, estradiol/testosteron plasmatic basal sau după stimulare cu Triptorelin solubil
- c. aspect ecografic pelvin sugestiv pentru debutul pubertar (sex feminin).

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu triptorelin:

- Biochimie generală: glicemie, transaminaze, uree, creatinină
- Dozări hormonale: explorarea funcției tiroidiene, suprarenale sau hipofizare atunci când contextul clinic o impune.
- Imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale.

II. Criterii de prioritizare pentru protocolul de tratament cu triptorelin la pacienții cu pubertate precoce adevărată

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de

A. Criterii clinice:

- vârstă - cu cât vârsta este mai mică și tratamentul este mai precoce, cu atât eficiența este mai mare, câștigul taliei finale fiind mai important;
- gradul de progresie a maturizării - se vor trata de elecție copiii care trec dintr-un stadiu pubertar în următorul în mai puțin de 3 luni;
- gradul dezvoltării pubertare Tanner;
- talia estimată - cu cât aceasta este mai redusă, indicația de tratament este mai puternică.

B. Criterii paraclinice:

- nivele de FSH, LH estradiol plasmatic/testosteron plasmatic **bazale** sugestive pentru debut pubertar sau răspuns amplu la teste de stimulare cu triptorelin solubil;
- diferențierea endometrului la ecografia utero-ovariană
- avans rapid al vîrstei osoase.

III. Schema terapeutică a pacientului cu pubertate precoce adevărată în tratament cu triptorelin

Terapia cu Triptorelin se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Protocolul terapeutic cu Triptorelin.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze apartinătorii asupra eficacității, a reacțiilor adverse și a vizitelor periodice pentru administrarea și monitorizarea tratamentului. Tratamentul se inițiază și se controlează doar în centrele specializate în tratarea și monitorizarea acestiei afecțiuni.

Preparatul se va administra intramuscular profund la intervale de 26 - 28 zile în dozele menționate în prospect (medicul evaluator va dispune manipularea dozelor nu doar în funcție de greutate, ci și de supresibilitatea axului gonadotrop-gonadal).

IV. Criteriile de evaluare a eficacității terapeutice urmărite în monitorizarea pacienților din protocolul terapeutic cu triptorelin

Evaluările și reevaluările pentru monitorizarea pacienților vor fi efectuate de un **medic în specialitatea endocrinologie dintr-o unitate sanitara cu paturi numit mai jos medic evaluator**.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

La interval de 6 luni

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie și semne clinice controlate: încetinirea vitezei de creștere, stagnarea sau chiar regresia semnelor pubertare
- Încetinirea procesului de maturizare osoasă
- LH și estradiol/testosteron plasmatic bazale în limite prepubertare
- Aspect involuat la ecografia utero-ovariană
- Îmbunătățirea prognosticului de creștere

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

- Simptomatologie și semne clinice controlate
- LH, FSH și estradiol/testosteron plasmatic bazale - valori prepubertare
- Aspect involuat la ecografia utero-ovariană
- Menținerea prognosticului de creștere nefavorabil

3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea frecvenței de administrare):

- Simptomatologie evolutivă
- Avansarea vârstei osoase
- Valori ale FSH, LH și estradiol/testosteron plasmatic în limite pubertare
- Prognostic de creștere nefavorabil

4. Procedura de monitorizare a terapiei:

- a. Inițierea terapiei cu triptorelin se va face pentru 6 luni de tratament.
- b. După 6 luni pacientul revine la evaluator pentru aprecierea eficacității și monitorizare și ciclul se repetă.
- c. Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelin sau lipsa de compliantă a pacientului la terapie/monitorizare va decide întreruperea terapiei. Decizia de întrerupere a terapiei va fi adusă și la cunoștința medicilor care au continuat prescrierea, după caz.

5. Evaluarea rezultatului terapeutic la 6 luni și decizia de a continua sau opri acest tratament se va face cu ajutorul parametrilor de evaluare obligatorii. Reavizarea terapiei pentru următoarele 6 luni se va face în condițiile criteriilor de eficacitate terapeutică A sau B.

V. Criteriile de excludere (întrerupere) a tratamentului cu triptorelin al pacienților cu pubertate precoce (este suficient un singur criteriu)

- Pacienți care nu intrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A sau B;
- Apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicărilor la tratamentul cu triptorelin documentate;
- Complianța scăzută la tratament și monitorizare;
- Atingerea unei vârste apropiate de vârsta medie la care se produce un debut pubertar normal.

N.B.: Întreruperea terapiei cu Triptorelin înainte de atingerea vârstei osoase de parametri pubertari (12 ani) atrage după sine evoluția rapidă spre sudarea cartilajelor de creștere cu pierderi semnificative ale taliei finale.

Prescriptori

Inițierea tratamentului se face de către medicii din specialitatea endocrinologie; continuarea terapiei se poate face și de către medicul de familie, în dozele și durata indicată de specialist în scrierea medicală și avizul casei de asigurări de sănătate.

B. ENDOMETRIOZA

Endometrioza se definește prin prezența unui țesut asemănător endometrului (mucoasei uterine) în afara localizării sale normale, cel mai adesea în trompele uterine, ovare sau la nivelul țesuturilor pelvine.

Endometrioza afectează cu precădere femeile cu vârste între 25 și 40 ani și reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale infertilității (30 - 40% dintre pacientele cu endometrioză sunt sterile).

Endometrioza poate fi clasificată în funcție de severitate, în mai multe stadii (conform American Fertility Society AFS):

- Stadiul I - Endometrioza minoră
- Stadiul II - Endometrioza ușoară
- Stadiul III - Endometrioza moderată
- Stadiul IV - Endometrioza severă

Tratamentul medical al endometriozei se poate realiza cu analogi agonisti de GnRH, de tipul triptorelinei, care determină stoparea eliberării pulsatile a FSH și LH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH și intrarea în repaus a țesutului endometriozic.

I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelină

Criterii clinice

În timpul menstruației:

- flux menstrual abundant (menoragie)
- menstruație care durează mai mult de 8 zile

- menstruație precoce (înainte de 11 ani)
- dismenoree (menstruație dureroasă) - durerea survine în general în a doua zi a menstruației, apoi se agravează în mod progresiv. Crampele menstruale pot începe înainte de menstruație, persistă mai multe zile și pot fi asociate cu dureri de spate sau cu dureri abdominale.

Alte simptome survin mai rar și apar de obicei **în preajma ovulației** (uneori fără nicio legătură cu ciclul menstrual):

- sânge rări în afara menstruației
- dureri declanșate de schimbare poziției
- dureri ale membrelor inferioare sau la nivelul vezicii
- dureri în timpul actului sexual (dispareunie)
- probleme urinare
- (uneori) sânge în urină sau scaun

Apariția durerilor, repetabilitatea și caracterul lor progresiv sunt indicii ce pot duce spre diagnosticul de endometrioză.

Criterii paraclinice

Laparoscopie cu puncție biopsie - prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic (protocol operator) și/sau histopatologic.

II. Schema de tratament cu triptorelină

Doza recomandată este de 3,75 mg triptorelin i.m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), numai după o atență pregătire a injecției, fără nici o pierdere de lichid (efectuat strict conform modului de administrare). Tratamentul trebuie să înceapă în primele 5 zile ale ciclului.

Durata tratamentului: aceasta depinde de gravitatea inițială a endometriozei și de evoluția sub tratament a manifestărilor sale clinice (funcționale și anatomiche). În mod normal, endometrioza ar trebui tratată timp de cel puțin 4 luni și cel mult 6 luni. Nu este indicat să se înceapă un al doilea tratament cu triptorelin sau cu alți analogi GNRH. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelină sau lipsă de compliantă a pacienților la terapie, va decide întreruperea terapiei.

Procedura de avizare a tratamentului endometriozei cu triptorelină

La inițierea terapiei cu triptorelină, avizul casei de asigurări de sănătate va fi dat pentru **3/6 luni** de tratament cu 3,75 mg triptorelină la fiecare 28 de zile.

Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelină sau lipsă de compliantă a pacienților la terapie, va transmite imediat Comisiei casei de asigurări de sănătate decizia de întrerupere a terapiei.

Prescriptori

Medici din specialitatea obstetrică ginecologie.

C. CANCER DE PROSTATĂ

Indicație: Cancer de prostată hormonodependent avansat local (echivalent stadiului T3 - T4) sau metastatic (echivalent stadiului M1).

I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelină:

1. Categorii de pacienți eligibili pentru tratament:
 - Pacientul prezintă diagnostic clinic și paraclinic de carcinom de prostată avansat local sau metastatic.
2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru includerea pacienților în tratament cu triptorelină:
 - buletin histopatologic
 - examene imagistice necesare pentru stadializarea bolii (CT sau ultrasonografie prostatică; scintigrafie sau CT osos)
 - PSA
 - Hemoleucogramă
 - Biochimie: ALAT, ASAT, fosfataza alcalină, uree, creatinină, glicemie.

II. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu triptorelină vor fi efectuate de un medic specialist oncologie medicală.

Perioadele de timp la care se face evaluarea: 1 an

Criterii de eficacitate terapeutică:

- ameliorarea simptomatologiei clinice;
- scăderea PSA-ului și Testosteronului la nivelul de castrare ($T < 5 \text{ ng/ml}$);
- examene imagistice de reevaluare;
- hemoleucogramă;
- Biochimie: TGO, TGP, ALP, uree, creatinina, glicemie.

III. Schema terapeutică a pacientului cu carcinom de prostată în tratamentul cu triptorelin

Terapia cu triptorelin se administrează pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în prezentul protocol.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personalul medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare.

Preparatul se va administra intramuscular (i.m.) profund.

Pot fi folosite 2 scheme terapeutice:

- 3,75 mg triptorelin i.m. care se repetă la fiecare 4 săptămâni (28 de zile).
- 11,25 mg triptorelin i.m. care se repetă la fiecare 3 luni (90 de zile).

IV. Criterii de excludere din tratamentul cu triptorelină

- Reacții adverse grave;
- Lipsa eficacității clinice și paraclinice.

V. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu se recomandă asocierea cu medicamente care cresc concentrația plasmatică a prolactinei, pentru că acestea reduc numărul de receptori GNRH din hipofiză.

VI. Reacții adverse în cancerul de prostată

La începutul tratamentului

Simptome urinare, dureri osoase de origine metastatică, senzație de slăbiciune sau parestezii la nivelul picioarelor ca urmare a compresiei medulare date de metastaze pot fi exacerbate când testosteronul plasmatic este crescut tranzitor la începutul tratamentului. Astfel de manifestări sunt de obicei tranzitorii, dispărând în 1 - 2 săptămâni

în timpul tratamentului

Cele mai frecvent raportate reacții adverse (înroșirea feței cu senzație de căldură, scăderea libidoului, impotență sexuală) sunt legate de scăderea concentrațiilor plasmatic de testosteron ca urmare a acțiunii farmacologice a substanței active și sunt similare cu cele observate la alți analogi de GNRH.

VII. Supradoxaj

Nu au fost raportate cazuri de supradoxaj la om. Datele din studiile la animale nu au demonstrat alte efecte decât cele asupra hormonilor sexuali și aparatului reproducător. În cazul supradoxajului este necesar tratament simptomatic.

VIII. Medici prescriptori: inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală sau oncologie-radioterapie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul din specialitatea oncologie/oncologie-radioterapie sau, pe baza scrisorii medicale, de către medicii de familie desemnați.

DCI: FLUDARABINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 208, cod (L048C): DCI FLUDARABINUM

I. Definiția afecțiunii

Leucemia limfatică cronică cu celule B este o boală primitivă a țesutului limfatic caracterizată prin proliferarea malignă și acumularea unei clone de limfocite mici, imunologic incompetente.

Prevalența bolii este de aproximativ 70.000 cu circa 10.000 noi cazuri pe an²). Până de curând rapoartele estimau la numai 10 - 15% procentul de pacienți afectați cu vârstă sub 50 de ani³) în timp ce ultimele statistici prezentate ESMO arată o creștere îngrijorătoare a raportului de pacienți tineri afectați, cu aproape o treime din pacienții cu LLC-B având vârstă de sub 55 ani¹).

II. Stadializarea afecțiunii

Supraviețuirea medie din momentul diagnosticului variază între 2 și > 10 ani în funcție de stadiul inițial al bolii. Sunt utilizate două sisteme de stadializare clinică, Binet și Rai (tabel 1):

Tabel 1. Stadializare și prognostic LLC

| | Frecvență (%) | Supraviețuire medie |
|---------------------|---------------|---------------------|
| Stadializare Binet: | | |

| | | |
|---|----|----------|
| A | 63 | >10 ani |
| B | 30 | 5 ani |
| C | 7 | 1,53 ani |

Stadializare Rai:

| | | | |
|-----|-------------|----|---------|
| 0 | Scăzut | 30 | >10 ani |
| I | Intermediar | 60 | 7 ani |
| II | | | |
| III | Înalt | 10 | 1,5 ani |
| IV | | | |

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Fludarabina este utilizată, în monoterapie sau asociere, pentru:

- tratamentul inițial al LLC sau
- la pacienții cu LLC care nu au răspuns sau care au progresat în timpul sau după tratamentul standard cu cel puțin un agent alkilant.
- tratamentul limfoamelor non-Hodgkin de grad inferior (Lg-NHL).
- tratamentul leucemiei acute mieloblastice, alături de G-CSF, Citarabine, Prednisolon, Idarubicin (protocol FLAG).

Tratamentul de primă linie:

- **LLC (Leucemia limfocitară cronică):**
 - În monoterapie sau combinații cu ciclofosfamida
 - Pentru obținerea unor rate de remisie înalte și de calitate superioară la combinația FC (Fludara + Ciclofosfamidă) se poate asocia un anticorp monoclonal (Alemtuzumab)

- La pacienții cu comorbidități care pot limita opțiunile terapeutice (particular, insuficiență renală) se poate administra Fludarabină în doză redusă
- **LNH-Ig (Limfoame non-Hodgkin indolente):**
 - În majoritatea cazurilor, terapie combinată: FC, FM, FCM
 - În combinații cu Rituximab (RFCM) la pacienții cu LNH-Ig stadiile III - IV, pentru obținerea remisiunii complete și a unei lungi perioade fără progresia bolii
- **LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)**

Tratamentul de a doua linie:

- **LLC:**
 - Se poate repeta tratamentul inițial la pacienții care au recăzut după > 12 luni de la terapia anterioară
 - La pacienții refractari sau care recad după terapii care conțin Fludarabină se recomandă combinații care conțin Fludarabină (FC, FCM) ± anticorpi monoclonali (FA)
- **LNH-Ig:**
 - La pacienții cu NHL-Ig care nu au răspuns, sau care au progresat în timpul sau după administrarea schemei terapeutice standard cu cel puțin un agent alkilant.
- **LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)**

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Conform rezumatului caracteristicilor produsului, doza recomandată este de:

- 25 mg/m^2 administrată iv, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.
- 40 mg/m^2 administrată oral, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.
- În condiții speciale (regimuri terapeutice combinate sau comorbidități severe), fludarabina poate fi utilizată în doză redusă.
- Pentru pacienții cu LLC de obicei cel mai bun răspuns terapeutic se obține, de regulă, după **6 cicluri** de tratament.
- Pentru pacienții cu LNH-Ig, fludarabina se administrează până la obținerea răspunsului terapeutic adecvat (remisiune completă sau parțială). După obținerea răspunsului terapeutic adecvat, trebuie luate în considerare încă două cicluri de tratament. În studiile clinice, majoritatea pacienților au primit 8 cicluri de tratament.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- Examen clinic (limfadenopatie, hepato-splenomegalie)

Evaluarea răspunsului include:

- Hemoleucograma
- Radiografie toracică și ecografie abdominală sau CT
- Biopsie medulară (numai la pacienții cu remisiune completă hematologică)¹⁾.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- **Reacții adverse:**
 - hipersensibilitate la fludarabină sau la oricare din excipienții produsului
- **Comorbidități**
 - la pacienți cu insuficiență renală cu un clearance al creatininei < 30 ml/min
 - anemie hemolitică decompensată
- **Non-responder**
 - Progresia bolii

VII. Reluare tratament (condiții)

- Monoterapie sau asociere la pacienții care au suferit recăderea bolii după tratamentul anterior cu excepția pacienților:
 - la care durata răspunsului după terapia cu fludarabină este mai mică de 6 luni
sau
 - la care terapia cu fludarabină reprezintă o contraindicație (se utilizează terapia pe bază de alemtuzumab).

VIII. PRESCRIPTORI

Inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați doar pentru formele cu administrare orală

DCI: INTERFERONUM ALFA 2A

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 215, cod (L050C): DCI INTERFERONUM ALFA 2A

1. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Leucemia cu celule păroase

I. CRITERII DE INCLUDERE

Leucemia cu celule păroase.

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Tratament inițial.
 - 3 milioane U.I. zilnic, administrate subcutanat, timp de 16 - 24 săptămâni.
 - În cazul apariției intoleranței, fie se reduce doza zilnică la 1,5 milioane U.I., fie se injectează 3 milioane U.I. de trei ori pe săptămână, fie se reduc atât doza cât și frecvența administrării. (1,5 milioane U.I. de 3 ori pe săptămână).
- Tratament de întreținere.
 - 3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână injectate subcutanat.
 - În caz de intoleranță, se va reduce doza la 1,5 milioane U.I. de trei ori pe săptămână.
- Durata tratamentului.
 - Tratamentul trebuie efectuat aproximativ șase luni, după care medicul va aprecia dacă pacientul a răspuns favorabil, deci se continuă tratamentul, sau dacă nu a răspuns la terapie, situație în care tratamentul se întrerupe.
 - Unii pacienți au fost tratați până la 20 de luni, fără întrerupere.
 - Durata optimă de tratament cu Interferon alfa 2a, în cazul leucemiei cu celule păroase, nu a fost încă determinată.

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- hipersensibilitate în antecedente la interferon alfa-2a recombinant sau la oricare dintre componentele preparatului;
- afectare severă cardiacă sau boli cardiace în antecedente; nu au fost observate efecte cardiotoxice directe, dar există probabilitatea ca anumite simptome acute, (de exemplu febră, frisoane), asociate în mod frecvent administrării de Interferon alfa 2a, să exacerbeze afecțiuni cardiace preexistente;
- disfuncție severă renală, hepatică sau a măduvei hematopoietice;
- epilepsie și/sau alte disfuncții ale sistemului nervos central;
- hepatită cronică decompensată sau ciroză hepatică severă;
- hepatită cronică care este sau a fost tratată recent cu agenți imunosupresori, cu excepția tratamentului de scurtă durată cu glucocorticoizi;
- leucemie mieloidă cronică la bolnavi, la care este planificat sau posibil în viitorul apropiat un transplant alogen de măduvă osoasă.

Reacții adverse:

- Majoritatea pacienților au prezentat simptome pseudo-gripale, ca astenie, febră, frisoane, scădere apetitului, dureri musculare, céfalee, artralgii și transpirație.
- Aceste efecte adverse acute pot fi de obicei reduse sau eliminate prin administrarea simultană de paracetamol și tind să se diminueze la continuarea terapiei sau la reducerea dozei. Uneori, continuarea tratamentului poate fi însorită de slăbiciune, stare de oboseală.
- Aproximativ două treimi din bolnavii cancerosi au acuzat anorexie, iar o jumătate, greață. Voma, tulburările de gust, senzația de uscăciune a gurii, scădere în greutate, diareea și durerile abdominale de intensitate mică sau moderată; mai rar au fost semnalate: constipație, flatulență; ocasional s-a produs pirozis, activarea ulcerului și hemoragii gastrointestinale minore.
- Amețeală, vertij, tulburări de vedere, scăderi ale funcției cerebrale, tulburări de memorie, depresie, somnolență, confuzie mentală, nervozitate și tulburări de somn.
- Alte complicații neobișnuite constau în: tendință la suicid, somnolență puternică, convulsiile, coma, accidente cerebrovasculare, impotență tranzitorie, retinopatia ischemică.

V. PRESCRIPTORI:

Medici Hematologi, Oncologi

2. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Leucemia mieloidă cronică

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:

Interferon alfa 2a este indicat în tratamentul leucemiei mieloide cronice cu cromozom Philadelphia prezent.

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc):

Leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocație bcrabl pozitiva.

III. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Schema de tratament.

- La pacienți cu vârsta de 18 ani sau mai mult, Interferon alfa 2a se injectează subcutanat 8 - 12 săptămâni, după următoarea schemă:
 - zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
 - zilele 4 - 6: 6 milioane U.I./zi
 - zilele 7 - 84: 9 milioane U.I./zi.

Durata tratamentului.

- Pacienții trebuie tratați cel puțin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei ce au răspuns la aceasta sau întreruperea ei în cazul pacienților ai căror parametri hematologici nu sau modificat.
- La pacienții cu răspuns favorabil, tratamentul trebuie continuat până la obținerea unei remisiuni hematologice complete, fără a depăși 18 luni.
- Toți pacienții cu răspuns hematologic complet trebuie tratați în continuare cu 9 milioane U.I./zi (optimal) sau 9 milioane U.I., de trei ori pe săptămână (minimal), pentru a face cât mai repede posibil remisiunea citogenetică.
- Durata optimă de tratament a leucemiei mieloide cronice cu Interferon alfa 2a nu a fost încă determinată, deși s-au constatat remisiuni citogenetice la doi ani după începerea tratamentului.

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- leucemie mieloidă cronică la bolnavi la care este planificat sau posibil în viitorul apropiat un transplant alogen de măduvă osoasă.

Reacții adverse:

- Întrerupere tratament în caz de:
 - afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid,
 - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, conștiție bronșică, anafilaxie).
- În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendință la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

Co-morbidități:

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. PRESCRIPTORI:

Medici Hematologi, Oncologi

3. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- **Limfom cutanat cu celule T**
- **Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului**

I. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc):

- a. Limfom cutanat cu celule T
- b. Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului (ATLL cronică/smoldering și ATLL acută)

II. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

a. Limfomul cutanat cu celule T

- Tratament inițial.
 - În cazul pacienților de 18 ani sau peste această vîrstă, doza trebuie crescută gradat, până la 18 milioane U.I. pe zi, pentru o durată totală de tratament de 12 săptămâni, conform schemei următoare:
 - zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
 - zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi
 - zilele 7 - 84: 18 milioane U.I./zi
- Tratament de întreținere.
 - Interferon alfa 2a se administrează de trei ori pe săptămână, în doza maximă tolerată de pacient, fără a depăși 18 milioane U.I.
 - Durata tratamentului.
 - Pacienții trebuie tratați cel puțin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei care au răspuns la aceasta, sau întreruperea ei la cei care ce nu au răspuns.

- Durata minimă a terapiei, în cazul pacienților cu răspuns favorabil este de 12 luni (pentru a mări şansele obținerii unui rezultat optim prelungit).
- Unii pacienți au fost tratați timp de 40 de luni fără întrerupere,
- Nu a fost încă determinată exact durata tratamentului cu Interferon alfa 2a în cazul limfomului cutanat cu celule T.

b. Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului (ATLL cronică/smoldering și ATLL acută):

- Tratament de inducție:
 - Interferon alfa 9 MU s.c./zi + zidovudine 1 gram p.o./zi - pentru cel puțin 2 luni
- Tratament de menținere:
 - Interferon alfa 4,5 MU s.c./zi + zidovudine 600 mg p.o. /zi - pentru cel puțin 1 an.

III. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

Reacții adverse:

- Întrerupere tratament în caz de:
 - afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid,
 - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constrictie bronșică, anafilaxie).
- În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendință la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

Co-morbidități:

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. PRESCRIPTORI:

Medici Hematologi, Oncologi

4. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Limfom non-Hodgkinian folicular

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:

Limfomul non-Hodgkin folicular în stadiu avansat.

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc):

Limfomul non-Hodgkin folicular.

III. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- Interferon alfa 2a se administrează concomitent cu tratamentul convențional (de exemplu asociația ciclofosfamidă, prednison, vincristină și doxorubicină), în funcție de schema chimioterapeutică, câte 6 milioane U.I./mp injectate subcutanat din ziua 22 până în ziua 26 a fiecărui ciclu de 28 de zile.

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

Reacții adverse:

- Întrerupere tratament în caz de:
 - afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideea suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid,

- reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, conștiție bronșică, anafilaxie).
- În cazul existenței de disfuncții renale, hepatic sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului,
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

Co-morbidități:

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. PRESCRIPTORI:

Medici Hematologi, Oncologi

5. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia (policitemia vera (PV), trombocitemia esențială (ET) și mielofibroza primară (PMF)

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:

- Diagnosticul se stabilește conform criteriilor OMS
- Stabilirea categoriei de risc conform sistemelor de scor prognostic internaționale

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc):

- Policitemia vera - high risk (vârstă > 60 ani și/sau istoric de tromboza): tratament de linia 1 și linia a-2 a- Trombocitemia esențială - high risk (vârstă > 60 ani și/sau istoric de tromboza): tratament de linia 1 și linia a-2 a
- Mielofibroza primară - (IPSS-Internățional Prognostic Scoring System) - în cazuri selecționate (în special în stadiul hiperproliferativ).
- Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia, simptomatice, ce necesită tratament, în sarcină.
- Intoleranță/rezistență la hidroxiuree sau alte droguri
- Pacienți tineri ce necesită tratament cu hidroxiuree pe timp îndelungat

III. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- PV: se începe cu 3 MU de 1 - 2X/săptămână cu posibilitatea creșterii lente până la maximum 3 MU/zi
- ET: se începe cu 3 MU de 1 - 2X/săptămână cu posibilitatea creșterii lente până la maximum 3 MU/zi
- PMF: 0,5 - 1,5 MU X3/săptămâna cu posibilitatea creșterii la 15 MUX3/săptămână

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate):

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

Reacții adverse:

- Întrerupere tratament în caz de:
 - afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid,
 - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, conștricție bronșică, anafilaxie).
- În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendință la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului,
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

Co-morbidity:

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. PRESCRIPTORI: Medici Hematologi, Oncologi

6. STADIALIZAREA AFECȚIUNII Carcinom renal avansat

I. Definiția afecțiunii

Carcinom renal avansat

Tratamentul cu interferon A în asociere cu vinblastina induce o rată a răspunsului de aproximativ 17 - 26% determinând o întârziere a progresiei bolii și o prelungire a supraviețuirii la acești pacienți.

II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc)

Carcinom renal avansat

III. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Schema recomandată de creștere gradată a dozei este:

- zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
- zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi
- zilele 7 - 9: 18 milioane U.I./zi
- zilele 10 - 84: 36 milioane U.I./zi. (dacă toleranța este bună)

Pacienții care obțin un răspuns complet pot întrerupe tratamentul după trei luni de la stabilizarea remisiunii.

IV. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Interferon alfa 2A-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. Criterii de excludere din tratament:

Reacții adverse

- Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideea suicidă severă și persistentă, tentativă de suicid, reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, conștricție bronșică, anafilaxie).
- În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2A-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
- atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scădere numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A.

Co-morbidițăți

- o atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scădere numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Interferon alfa 2A-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.
- Non-responder NA
- Non-compliant NA

Reluare tratament (condiții) - NAVI.

VI. Prescriptori

Medici specialiști oncologie medicală

7. STADIALIZAREA AFECȚIUNII Melanom malign rezecat chirurgical

I. Definiția afecțiunii

Melanom malign rezecat chirurgical

Tratamentul adjuvant cu doze scăzute de Interferon alfa 2A, după rezecția chirurgicală a melanomului malign prelungeste perioada de remisie a bolii fără metastaze.

II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc)

Melanom malign rezecat chirurgical

III. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Interferon A se administrează subcutanat în doza de 3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână, timp de 18 luni, începând la cel mult 6 săptămâni după intervenția chirurgicală. În cazul în care apare intoleranță la tratament doza trebuie scăzută la 1,5 milioane U.I. administrată de trei ori pe săptămână.

IV. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scădere numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a

trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Interferon alfa 2A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. Criterii de excludere din tratament:

Reacții adverse

- Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, idează suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid, reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, conștiție bronșică, anafilaxie).
- În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendință la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
- atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A.

Co-morbidity

- o atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Interferon alfa 2A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.
- Non-responder NA
- Non-compliant NA

Reluare tratament (condiții) -NA

VI. Prescriptori

Medici specialiști oncologie medicală.

8. Definiția afecțiunii

Sarcom Kaposi asociat cu SIDA

I. Stadializarea afecțiunii

Interferon A este indicat pentru tratamentul pacienților cu sarcom Kaposi asociat cu SIDA, cu $CD4 > 250/\text{mm}^3$.

II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc.)

Sarcom Kaposi asociat cu SIDA

III. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Tratament inițial. La pacienți de 18 ani sau mai mult, Interferonum alfa 2a se administrează subcutanat, în doză crescută gradat până la cel puțin 18 milioane U.I. zilnic sau, dacă este posibil, 36 milioane U.I. zilnic, timp de 10 - 12 săptămâni, conform schemei următoare:

- zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
- zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi
- zilele 7 - 9: 18 milioane U.I./zi și, dacă este tolerată, trebuie crescută la:
- zilele 10 - 84: 36 milioane U.I./zi.

Tratament de întreținere. Interferonum alfa 2a se injectează subcutanat, de trei ori pe săptămână, în doza maximă de întreținere tolerată de pacient, fără a se depăși 36 milioane U.I. Pacienții cu sarcom Kaposi și SIDA tratați cu 3 milioane U.I. Interferonum alfa 2a zilnic au răspuns mai slab decât cei tratați cu dozele recomandate.

Durata tratamentului. Pentru evaluarea răspunsului la tratament trebuie urmărită evoluția leziunilor. Tratamentul trebuie efectuat minimum 10 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea la cei cu răspuns favorabil, sau întreruperea la cei care nu au răspuns la tratament. Răspunsul favorabil se evidențiază obișnuit după aproximativ 3 luni de tratament. Unii pacienți au fost tratați timp de 20 de luni fără întrerupere. La cei cu răspuns favorabil la tratament, trebuie continuată administrarea cel puțin până când tumoră nu mai poate fi decelabilă.

Durata optimă de tratament cu Interferonum alfa 2a a sarcomului Kaposi asociat SIDA nu a fost încă determinată.

IV. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Un bun control al infecției virale (încărcătura virală HIV scăzută, CD4 crescut) poate avea ca rezultat evoluția cât mai lentă a sarcomului Kaposi.

V. Criterii de excludere din tratament:

Reacții adverse

- Simptome pseudo-gripale, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralgii și transpirație. Scăderea numărului de celule albe.

Co-morbidități

- Pacienții co-infectați, cu ciroză avansată, cărora li se administrează HAART (terapie antiretrovirală înaltă), pot prezenta risc crescut de decompensare hepatică și deces. Pacienții cu istoric de insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii în antecedente sau prezente cu Interferonum alfa 2a, necesită o monitorizare atentă. Se recomandă ca pacienților care prezintă tulburări cardiaice preexistente să li se efectueze electrocardiograme înaintea și în cursul tratamentului. Aritmiile cardiace (în special supraventriculare) răspund de obicei la terapia convențională, dar pot necesita întreruperea tratamentului cu Interferonum alfa 2a.
- Non-responder NA
- Non-compliant NA

VI. Reluare tratament (condiții) - NA

VII. Prescriptori

Medici din specialitatea hematologie, oncologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 20, cod (LB01B): HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB

1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENTI NAIVI

1.1. Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
 - ALT peste valoarea normală
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări
 - Indiferent de prezența sau absența AgHBe
 - IgG antiHVD negativ;
 - ADN - VHB $>/= 2000$ UI/ml
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest, Fibroscan sau PBH, tuturor pacienților cu ALT normal și viremie VHB > 2000 ui/ml, la inițierea medicației antivirale. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). În cazul în care se utilizează Fibroscan este necesară o valoare de cel puțin 7 KPa.
- Evaluarea histologică, virusologică și biochimică nu va avea o vechime mai mare de 6 luni.

1.2. Opțiuni terapeutice la pacientul naiv

- Entecavir

- Doza recomandată: 0,5 mg/zi
- Durata terapiei: - până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

Situării în care este indicat Entecavir față de Tenofovir disoproxil fumarat:

- vârsta peste 60 ani
- boala osoasă (situări clinice care necesită administrarea de corticosteroizi cronic, osteoporoză)
- boli renale (rata filtrării glomerulare $< 60 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$, albuminurie $> 30 \text{ mg}/24 \text{ h}$, fosfat seric $< 2.5 \text{ mg/dl}$, hemodializă)

Observații

La pacientul cu insuficiență renală doza de entecavir trebuie adaptată în funcție de clearance-ul creatininei (tabel 1)

- **Tenofovir**
- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

Observații

În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârstă peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul creatininei.

Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul creatininei (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

- **Adefovir:** nu se folosește ca opțiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistență și reacțiile adverse frecvente.

- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității
- **Lamivudina:** nu se folosește ca opțiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistență. Doar în situații speciale: reacții adverse, intoleranță sau contraindicații de administrare Entecavir sau Tenofovir.
- Doza recomandată: 100 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

Tabel 1 - Adaptarea dozelor de analogi nucleozidici/nucleotidici (ANN) în funcție de clearance-ul la creatinină

| Clearence-ul creatininei (ml/min) | Entecavir*) | | Adefovir | Tenofovir |
|---|---------------------------------|--|-------------------------------|---------------------|
| | Pacienți naivi la ANN | Pacienți cu rezistență la lamivudină sau ciroză decompensată | | |
| > 50 | 0,5 mg/zi | 1 mg/zi | 10 mg/zi | 245 mg/zi |
| 30 - 49 | 0,25 mg/zi sau 0,5 mg la 48 h | 0,5 mg/zi sau 1 mg la 48 h | 10 mg la 48 h | 245 mg la 48 h |
| 10 - 29 | 0,15 mg/zi sau 0,5 mg la 72 h | 0,3 mg/zi sau 1 mg la 72 h | 10 mg la 72 h | 245 mg la 72 - 96 h |
| < 10 | 0,05 mg/zi sau 0,5 mg la 7 zile | 0,1 mg/zi sau 1 mg la 7 zile | Nu se recomandă | Nu se recomandă |
| pacienți hemodializați**) sau dializă peritoneală | 0,05 mg/zi sau 0,5 mg la 7 zile | 0,1 mg/zi sau 1 mg la 7 zile | 10 mg la 7 zile, după dializă | 245 mg la 7 zile |

*) la doză < 0,5 mg de entecavir se recomandă soluție orală. Dacă soluția orală nu este disponibilă se vor administra

comprimate cu spațierea dozelor

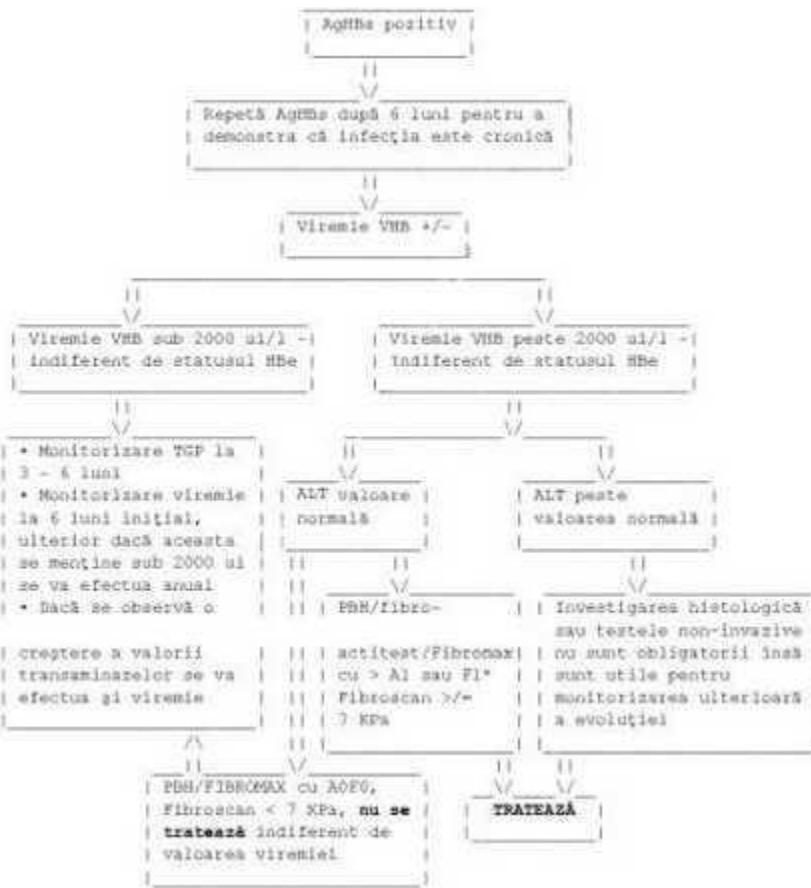
**) în zilele cu hemodializă entecavirul se va administra după ședința de hemodializă

- **Interferon pegylat α-2a^{*2)}**
 - Doza recomandată: 180 mcg/săpt
 - Durata terapiei: 48 de săptămâni
-

^{*2)} - ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

1.3. Decizia terapeutică inițială - algoritm (fig. 1)

Fig. 1 - Algoritm de tratament în hepatita cronică VHB - decizia terapeutică inițială



1.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir, tenofovir sau lamivudină

În tabelul 2 sunt prezentate tipurile de răspuns la tratamentul cu analogeni nucleozidici/nucleotidici

Tabel 2 - Tipuri de răspuns în timpul terapiei cu analogi nucleozidici/nucleotidici

| Tip de răspuns | Definiție |
|---------------------|---|
| Lipsa de răspuns | Lipsa scăderii viremiei cu cel puțin 1 log ₁₀ după 12 spt de terapie Lipsa scăderii viremiei cu cel puțin 2 log ₁₀ după 24 spt de terapie |
| Răspuns virusologic | Viremie nedetectabilă după 48 spt de terapie |
| Răspuns parțial | Scăderea cu mai mult de 2 log a viremiei VHB fără obținerea nedetectabilității la 24 de săptămâni de terapie - pentru pacienții care primesc antiviralele cu bariera genetică joasă (Lamivudina, Adefovir) și care au viremie detectabilă la 48 spt se impune schimbarea terapiei antivirale - rezistență la lamivudină - ideal a se administra tenofovir. - pentru pacienții care primesc antivirale cu barieră genetică înaltă (Tenofovir, Entecavir) și care au viremie detectabilă la 48 de spt însă dinamica viremiilor arată o scădere evidentă a valorilor acestora, se poate continua schema terapeutică. Se consideră că o viremie de sub 1000 ui/ml este o viremie acceptabilă pentru continuarea terapiei. Dacă după 6 luni se constată că viremia are tendință la creștere, este necesară înlocuirea schemei antivirale. Va fi considerată eșec terapeutic doar situația în care viremia înregistrează o valoare sub 1000 ui/ml însă a scăzut cu mai puțin de 2 log ₁₀ față de valoarea anterioară terapiei. - rezistență la entecavir - switch la tenofovir - rezistență la tenofovir - deși nu a fost semnalată până în prezent, se recomandă fie switch la |

| | |
|-----------------------------|---|
| | entecavir, fie adăugare entecavir |
| Breakthrough virusologic | creșterea cu mai mult de 1 log10 a viremiei HBV față de nadir |

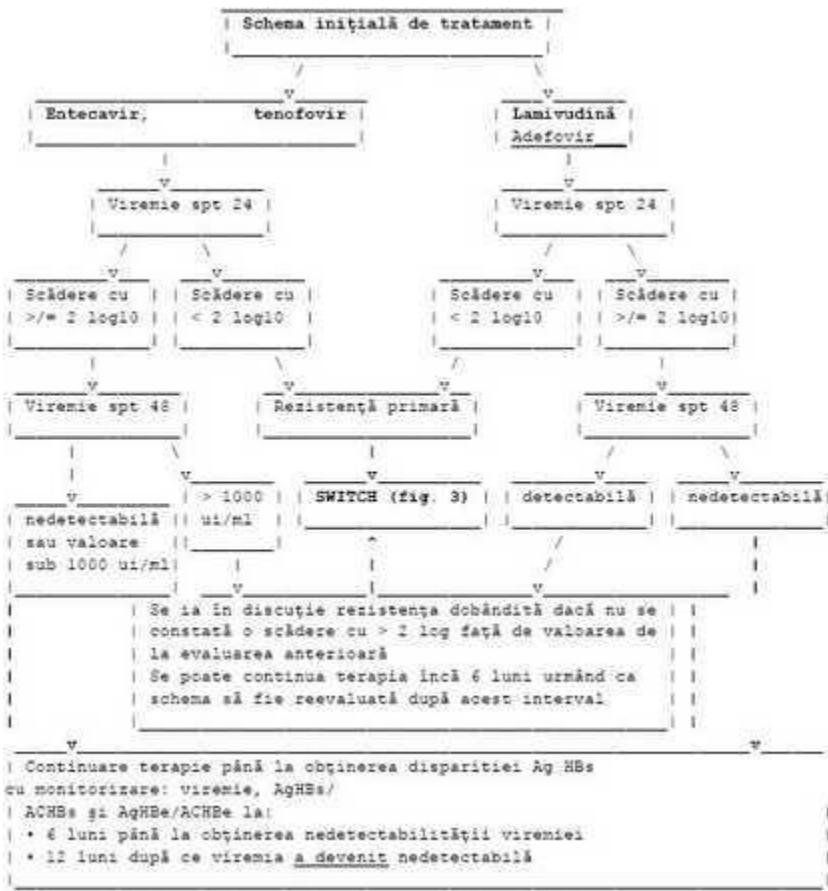
- Evaluarea răspunsului inițial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:
 - ALT
 - ADN-VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de 2 log10, se consideră rezistență primară și se oprește tratamentul.
- Evaluarea ulterioară a pacienților se va face din punct de vedere virusologic astfel:
 - La 6 luni interval până la obținerea unei viremii nedetectabile
 - Anual pentru pacienții care au ajuns la viremie nedetectabilă

Această evaluare va cuprinde:

 - ALT;
 - AgHBs/AcHBs; AgHBe/AcHBe în cazul pacienților cu AgHBe pozitiv.
 - ADN-VHB.
 - În funcție de răspunsul biochimic și virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la dispariția Ag HBs
 - Se poate opri tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici la pacienții cu hepatita cronică B AgHBe pozitivă dacă se obține ADN-VHB nedetectabil și seroconversie în sistemul HBe, după 6 - 12 luni de terapie antivirală de consolidare. La latitudinea medicului curant, la această categorie de pacienți se poate continua tratamentul până la dispariția AgHBs.
 - Se poate lua în considerare oprirea tratamentului cu analogi nucleosidici/nucleotidici numai la pacienții non-cirotici la care s-au realizat cel puțin 3 ani de supresie virală susținută și numai dacă acești pacienți pot fi monitorizați foarte atent după oprirea tratamentului antiviral
 - Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei la o valoare mai mare de 1000 ui/ml sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic.
 - Rezistență și lipsă de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice.
 - Dispariția AgHBs va impune întreruperea tratamentului antiviral după șase luni de tratament de consolidare, indiferent de aparția sau nu a Ac anti HBs.

Monitorizarea terapiei antivirale cu analogi nucleozidici/nucleotidici - algoritm terapeutic (fig. 2)

Figura 2 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici



În cazul semnalării rezistenței la un analog nucleozidic/nucleotidic, schema terapeutică va fi modificată conform algoritmului de mai jos (fig. 3).

Figura 3 - Modificarea schemei terapeutice în cazul rezistenței la analogii nucleozidici/nucleotidici

| ATITUDINE ÎN CAZUL REZISTENȚEI LA ANALOGI NUCLEOZI (TI) DE CI | | | |
|---|--------------------------------------|---------------------|---|
| Eșec la lamivudină | Eșec la adefovir | Eșec la entecavir | Eșec la tenofovir |
| switch la tenofovir | înlocuire cu tenofovir sau entecavir | switch la tenofovir | Lamivudine-naiv Switch la Entecavir Rezistența la Lamivudina Se adaugă Entecavir |
| | | | |

1.5. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a

În tabelul 3 sunt prezentate tipurile de răspuns în timpul terapiei cu interferon

Tabel 3 - Tipuri de răspuns la tratamentul cu interferon

| Tip de răspuns | Definiție |
|------------------|--|
| Lipsa de răspuns | • la pacienții cu hepatită cronică VHB Ag HBe pozitiv Ag HBs cantitativ > 20000 UI/ml la 24 săpt. de tratament |

| | |
|----------------------------|---|
| Răspuns virusologic | <ul style="list-style-type: none"> scăderea viremiei cu cel puțin 2 log10 față de valoarea inițială după 24 spt de tratament viremie HBV sub 2000 ui/ml la 48 de săptămâni de terapie |
| Răspuns serologic | <ul style="list-style-type: none"> seroconversie în sistem HBe pentru pacienții HBe pozitivi seroconversie HBs pentru pacienții HBe negativi |

- Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a: (fig. 4)**
 - pentru pacienții cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și Ac HBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 săpt. post-terapie
 - verificarea viremiei la 24 săpt., la 48 săpt și la 24 săpt. după terminarea terapiei
 - inițierea unei noi scheme terapeutice după tratamentul cu interferon/analogi se va face la mai mult de 24 spt de la terminarea terapiei cu îndeplinirea criteriilor de inițiere (reevaluare histologică, virusologică și biochimică la momentul solicitării noii scheme terapeutice)
- Evaluare în timpul terapiei:**
 - Urmărire lunată hemoleucograma completă și ALT, TSH la 3 luni
- Evaluare după terminarea terapiei antivirale:**
 - se va face la 6 luni și la 12 luni de la sfârșitul tratamentului cu Peginterferon: AST, ALT, Ag HBs, Ac anti HBs, Ag HBe, Ac anti- HBe, viremie VHB, precum și evaluarea activității necroinflamatorii și fibrozei hepatici prin Fibromax/Fibroscan/biopsie hepatică. Se va institui tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici dacă sunt întrunite criteriile de inițiere a tratamentului antiviral.

2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENTI PRETRATATI

Categorii de pacienți pretratați:

I. Pacienți pretratați cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

- Identice cu pacienții naivi

a. Terapie cu lamivudină oprită cu mai mult de 6 luni anterior (fără a putea demonstra rezistență la lamivudină)

Opțiuni terapeutice

- **Entecavir**
 - Doza recomandată: 1 mg/zi*)
 - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.
 - Se adaptează doza la clearance-ul la creatinină (vezi tabel 1)

*) În cazul pacienților cu eșec la lamivudină, rata de răspuns virusologic (viremie < 300 copii/ml) la doar 30 - 40% dintre subiecți, AASLD, EASL, APOL recomandă tenofovir. Se poate utiliza entecavir 1 mg doar la pacienții care au fost pretrăti cu lamivudină (și la care lamivudina a fost oprită de peste 6 luni) fără a putea demonstra rezistență la aceasta.

sau

- **Tenofovir**
 - Doza recomandată: 245 mg/zi
 - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.
 - În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de

tratament, și, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovир nu a fost studiat la pacienți cu vârstă peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinină.

Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovир vor fi ajustate la clearance-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovир. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovир.

*3) Nu este influențat de un eventual eșec anterior la lamivudină

sau

- **Interferon pegylat α-2a*4)**
 - Doza recomandată: 180 mcg/săpt
 - Durata terapiei: 48 de săptămâni
-

*4) - ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

b. Pacienți cu lipsă de răspuns sau eșec terapeutic în timpul terapiei cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

Pacienții la care se semnalează eșec în timpul terapiei cu lamivudină, fiind evidentă instalarea rezistenței, se vor trata cu:

Opțiuni terapeutice

- **Tenofovir**
 - Doza recomandată: 245 mg/zi
 - Durata terapiei: până la disparația Ag HBs sau până la pierderea eficacității.
 - În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârstă peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinină.

Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

sau

- **Interferon pegylat α-2a*4)**
 - Doza recomandată: 180 mcg/săpt
 - Durata terapiei: 48 de săptămâni

*4) - ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

Evaluarea sub tratament se va face ca și în cazul pacienților naivi.

II. Pacienți pretratați cu alți analogi nucleozidici/nucleotidici

Decizia terapeutică va fi similară cu cea de la pacientul naiv (vezi fig. 3).

Evaluarea sub tratament se va face ca și în cazul pacienților naivi.

III. Pacienți cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon pegylat alfa 2a

Criterii de includere în tratament:

- Se evaluatează și se tratează cu analogi nucleozidici/nucleotidici ca și pacienții naivi.

3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament

- viremie detectabilă, indiferent de valoare
- IgG anti-VHD negativ;
- ciroză demonstrată histologic (PBH, Fibromax sau Fibroscan)

Opțiuni terapeutice

- **Entecavir**
 - Doza recomandată - 0,5 mg/zi
 - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.
sau
- **Tenofovir**
 - Doza recomandată: 245 mg/zi
 - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

- **Adefovir:** nu se folosește ca opțiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistență.
 - Doza recomandată: 10 mg/zi
 - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.
- **Lamivudina:** nu se folosește ca opțiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistență.
 - Doza recomandată: 100 mg/zi
 - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, tenofovir, adefovir sau lamivudină

- Se vor verifica ALT și viremia VHB după 6 luni. Viremia va fi ulterior verificată la interval de 6 luni până când va deveni nedetectabilă. După ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/AC HBs.
- Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creșterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB
- Criteriile de stop tratament sau de înlocuire a acestuia sunt aceleași ca și în cazul pacientului cu hepatită cronică.

4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament:

- ADN-VHB pozitiv indiferent de valoare
- IgG anti-VHD negativ
- Ciroză clasa Child Pugh B sau C

Opțiuni terapeutice

- **Entecavir**
 - Doza recomandată - 1 mg/zi
 - Durata terapiei: - indefinit.

sau

- **Tenofovir**
 - Doza recomandată: 245 mg/zi
 - Durata terapiei: - indefinit.

Pacienții vor fi monitorizați atent pentru a depista la timp apariția unor reacții adverse rare, dar redutabile: acidoză lactică și disfuncția renală.

Evaluarea răspunsului la tratament:

- Se vor verifica ALT și viremia VHB după 6 luni. Viremia va fi ulterior verificată la interval de 6 luni până când va deveni nedetectabilă. După ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/Ac HBs.
- Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creșterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB

5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECȚIE VHB + VHC

- În cazul în care VHC nu se replică, terapia infecției VHB se poate face atât cu interferon pegylat cât și cu analogi nucleotidici/nucleozidici ca și în cazul pacientului naiv. În cazul cirozei hepatice decompensate în care interferonul pegylat este contraindicat se pot utiliza analogi nucleozidici/nucleotidici
- Pacienții care prezintă coinfecție VHC (cu RNA-VHC replicativ) și VHB și care îndeplinesc criteriile standard pentru tratamentul VHB trebuie să primească atât tratament cu antivirale directe, cât și tratament cu analogi nucleozidici/nucleotidici, în aceleași condiții ca în cazul monoinfecției VHB
- Pacienții care prezintă coinfecție VHC (cu RNA-VHC replicativ) și VHB și care nu îndeplinesc criteriile standard pentru tratamentul VHB vor primi tratament cu analogi nucleotidici/zidici (ANN) în timpul tratamentului cu antivirale directe și încă 12 săptămâni post-tratament (pe durata tratamentului pentru Hepatita C și încă 12 săptămâni), având în vedere riscul activării infecției virale B.
- Pacienții cu Ag HBs negativ și anti HBc pozitivi ce urmează tratament cu antivirale directe pentru VHC trebuie monitorizați și testați pentru reactivarea VHB în caz de creștere a transaminazelor.

6. COINFECTIE VHB-HIV

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecția cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART
- tratarea hepatitei B la cointectatul HIV HBV care nu primește HAART va trebui să evite utilizarea lamivudinei, entecavirului și tenofovirului, pentru a nu determina mutații de rezistență ale HIV.

6.1. Tratament doar pentru VHB - fără criterii de inițiere a terapiei HAART

- nu se folosesc antivirale active și pe HIV (lamivudină, tenofovir, entecavir) dacă între timp pacientul nu primise deja una din aceste terapii pentru infecția cu HIV

Opțiuni terapeutice

- **Interferon pegylat α-2a**
 - Doza recomandată: 180 µg/săptămână,
 - Durata terapiei: 12 luni
- sau
- **Adefovir**
 - Doza recomandată: 10 mg/zi
 - Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criterii de inițiere a terapiei antivirale față de VHB

Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV

6.3. Tratament combinat HIV-VHB

Criterii de includere în tratament:

- ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) și HIV;
- tratament ARV ce include tenofovir + lamivudină;
- de evitat monoterapia cu lamivudină pentru evitarea dezvoltării rezistenței HIV.

Pacienții cu VHB rezistent la lamivudină dar cu HIV cu sensibilitate păstrată la Lamivudină și creșterea ADN-VHB > 1 log₁₀ copii/ml față de nadir;

- se menține lamivudina și se adaugă tenofovirul la schema ARV;
- pot fi alese entecavirul sau adefovirul.

6.4. Pacienții cu ciroză VHB și HIV - naivi

- evitarea decompensării bolii hepatici prin sindromul de reconstrucție imună;
- tratament cu tenofovir + lamivudină și completarea schemei ARV - tip HAART.

7. COINFECTIE VHB + VHD

7.1. Pacient naiv

Se pot descrie trei situații distincte în coinfecția VHB + VHD: (fig. 5)

- a. Infecție VHB + VHD cu viremie VHB detectabilă și viremie VHD nedetectabilă
- b. Infecție VHB + VHD cu viremie VHB nedetectabilă și viremie VHD detectabilă
- c. Infecție VHB + VHD în care atât viremia VHB cât și viremia VHD sunt detectabile

Infecție VHB + VHD + boala decompensată: PEG-IFN nu se administrează la acești pacienți; trebuie evaluați pentru transplantul hepatic.

Analogii nucleozidici/nucleotidici ar trebui luați în considerare pentru tratament în cazul bolii decompensate dacă HBV DNA este detectabil.

7.1.a. Terapie în situația în care viremia VHB > 2000 ui/ml și viremia VHD nedetectabilă

Pacienții co-infectați B+D cu viremie VHD nedetectabilă pot fi tratați ca și pacienții monoinfectați VHB naivi. Se recomandă monitorizarea viremiei VHD anual pentru evidențierea unei eventuale reactivări a infecției VHD.

7.1.b. Terapie în situația în care viremia VHB este detectabilă sau nedetectabilă și viremia VHD detectabilă indiferent de valoare.

Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
 - ALT mai mare decât valoarea maximă normală
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv;
 - AgHBe pozitiv/negativ;
 - IgG anti-HVD pozitiv;
 - ADN - VHB pozitiv sau negativ;
 - ARN - VHD pozitiv.
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților cu ALT normal, viremie VHB și viremie VHD detectabilă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7 KPa.
- vârstă
 - peste 18 ani cu evaluarea pacientului din punct de vedere al posibilelor comorbidități care pot contraindica terapia cu interferon. În cazul unor astfel de comorbidități va fi necesar avizul unui specialist ce îngrijește boala asociată infecție B+D. Pacientul în vîrstă de peste 70 de ani poate primi terapie antivirală doar dacă are aviz cardiologic, neurologic, pneumologic și psihiatric că poate urma terapie antivirală.

Opțiuni terapeutice

- **Interferon pegylat alfa-2a:**
 - Doza recomandată: 180 mcg/săptămână
 - Durata terapiei: 48 - 72 - 96 săptămâni

sau

- **Interferon pegylat alfa-2b**
 - Doza recomandată: 1,5 mcg/kgc/săptămână
 - Durata terapiei: 48 - 72 - 96 săptămâni

Se monitorizează lunar hemograma, sau chiar săptămânal dacă se constată citopenii severe.

Monitorizarea virusologică: - peg interferonul alfa poate fi continuat până la săptămâna 48, indiferent de patternul de răspuns virusologic, dacă este bine tolerat, pentru că pot apărea răspunsuri virusologice tardive la pacienții non-responderi primari.

Pentru pacientul la care se constată evoluție virusologică favorabilă (scăderea viremiei D la 24 și 48 săptămâni de tratament) se poate continua terapia până la 96 spt.

7.2. Pacient anterior tratat cu interferon standard sau interferon pegylat

La pacientul care a primit anterior tratament antiviral și la care se constată reapariția viremiei VHD se poate relua terapia antivirală ca și în cazul pacientului naiv. Schema terapeutică va fi aleasă în funcție de nivelul de replicare al VHB și VHD (ca și la pacientul naiv).

7.3. Pacientul cu ciroză hepatică decompensată cu viremie detectabilă B

Se poate lua în considerare tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici la această categorie de pacienți. Se inițiază tratamentul cu Entecavir 1 mg pe zi sau Tenofovir 245 mg pe zi dacă se constată non-răspuns virusologic. Durata tratamentului: indefinit.

8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT:

- Tuturor pacienților ce vor urma terapie imunosupresoare sau chimioterapie trebuie să li se efectueze screeningul VHB înaintea administrării tratamentului (Ag HBs, anti HBs, anti HBc).

- Pacienții AgHBs pozitivi candidați pt chimio/imunoterapie (pacienți cu boală oncologică sub chimioterapie, terapie biologică pentru boli inflamatorii intestinale sau pentru alte boli autoimune, pacienți cu hemopatii maligne care necesită chimioterapie, pacienți cu transplant de organ ce necesită terapie imunosupresoare, alte boli care necesită terapie imunosupresoare etc.) trebuie să primească terapie profilactică cu analogi nucleotidici/nucleozidici indiferent de nivelul ADN VHB în timpul terapiei și 6 luni după oprirea medicației imunosupresoare;
- Toți pacienții AgHBs negativ cu IgG anti HBc pozitivi și AC anti HBs negativi vor primi profilaxie a reactivării infecției VHB cu analogi nucleotidici/nucleozidici în cazul în care primesc concomitent terapie imunosupresoare. Terapia cu analogi va fi continuată 6 luni după oprirea medicației imunosupresoare; monitorizarea trebuie continuată cel puțin 12 luni după întreruperea tratamentului cu ANN
- Toți pacienții AgHBs negativi, IgG anti HBc pozitivi și care au AC antiHBs la titru protector care primesc terapie imunosupresoare vor fi atent monitorizați - AC anti HBs la 3 luni interval. În cazul în care se constată scăderea importantă a titrului de anticorpi anti HBs (în jurul valorii de 10 ui/ml), se va iniția o schemă terapeutică conținând analogi nucleozidici/nucleotidici pentru profilaxia reactivării VHB.

Opțiuni terapeutice

- **Entecavir:**
 - Doza recomandată - 0,5 mg/zi

La pacienții cu transplant hepatic tratați cu ciclosporină sau tacrolimus, funcția renală trebuie evaluată cu atenție înainte de sau în timpul terapiei cu entecavir (tabel 1)

- **Tenofovir***
 - Doza recomandată: 245 mg/zi
 - Doza adaptată la clearance-ul la creatinină (tabel 1)

9. HEPATITĂ CRONICĂ VHB - PACIENT PEDIATRIC

9.1. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI NAIVI

9.1.1. Criterii de includere în tratament:

- Vârsta mai mare de 3 ani
- Copii cu greutate $\geq 32,6$ kg pentru terapia cu Entecavir
- Adolescenti cu vârsta între 12 și < 18 ani cu greutate ≥ 35 kg pentru terapia cu Tenofovir
- biochimic:
 - ALT $\geq 2 \times N$
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări
 - Indiferent de prezența sau absența AgHBe
 - IgG antiHVD negativ;
 - ADN-VHB ≥ 2000 UI/ml
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților la inițierea medicației antivirale. Indiferent de gradul de fibroză sau gradul de necroinflamație, pacienții cu hepatită cronică VHB și viremie > 2000 ui/ml, sunt eligibili pentru medicația antivirală. Nu se acceptă Fibroscan având în vedere faptul că nu poate evalua activitatea necroinflamatorie.
- Pentru inițierea terapiei cu Entecavir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe pozitiv și minim 12 luni la cei cu copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe negativ
- Pentru inițierea terapiei cu Tenofovir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB, indiferent de statusul AgHbe.

9.1.2. Schema de tratament la pacientul naiv

- **Interferon standard α-2b**
 - Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/ m^2 /administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
 - Durata terapiei: 48 de săptămâni

*) Preparatele de tip Peg Interferon alfa 2b, Peg Interferon alfa 2a, Interferon alfa 2a, Lamivudina, Entecavir soluție, Adefovir nu au aprobat la pacientul cu vîrstă sub 18 ani.

- **Tenofovir**

Adolescenți cu vîrstă cuprinsă între 12 și < 18 ani, și greutate >/= 35 kg

- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: nu se cunoaște durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

- **Entecavir**

Copii și adolescenți cu greutate de cel puțin 32,6 Kg

- Doza recomandată este de 1 cp de 0,5 mg/zi.
- Durata terapiei: nu se cunoaște durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

Observații:

- Nu a fost studiat profilul farmacocinetic la copiii și adolescenții cu insuficiență renală și hepatică
- Deși Entecavirul poate fi administrat de la vîrstă de 2 ani, deoarece soluția nu a fost înregistrată în România și firma producătoare nu recomandă divizarea tabletelor se impune ca restricție de administrare greutatea minimă de 32,6 kg

9.1.3. Decizia terapeutică inițială - se va ține cont de același algoritm ca și în cazul pacientului adult (fig. 1)

9.1.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon - este identică cu cea prezentată în cazul adultului (tabel 3)

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon:

- pentru pacienții cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și ACHBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 spt post-terapie

- verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt și la 24 spt după terminarea terapiei
- pentru pacienții cu viremie < 2000 ui la 6 luni după încheierea terapiei cu interferon se va efectua o evaluare a activității necroinflamatorii prin Fibro-actitest sau Fibromax.
- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin 2 log₁₀, sau la end of treatment viremia este > 2000 ui/ml atunci se recomandă întreruperea terapiei.
- Dacă viremia HBV se menține sub 2000 ui/ml și se constată reducerea activității necroinflamatorii față de momentul inițial, nu se va utiliza o nouă schemă terapeutică iar pacientul va fi monitorizat anual.
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare și se constată menținerea necroinflamației la valori similare sau mai mari, pacientul va întrerupe terapia

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Entecavir și Tenofovir:

- pentru pacienții cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și ACHBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 spt post-terapie
- verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt și la fiecare 24 spt până la obținerea seroconversiei și a negativării viremiei, apoi încă 2 determinări la interval de 24 săptămâni fiecare
- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin 2 log₁₀, se recomandă întreruperea terapiei, considerându-se rezistență primară
- Dacă viremia HBV se menține la săptămâna 48 peste 1000 ui/ml se ia în discuție rezistența secundară și se poate continua terapia 6 luni cu reevaluare
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare se continuă terapia până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie, cu monitorizare: viremie, AgHBs/ACHBs și AgHBe/ACHBe la 6 luni până la obținerea nedetectabilității viremiei și 12 luni după ce viremia devine nedetectabilă.

9.1.5. Monitorizarea terapiei antivirale - algoritm terapeutic (fig. 6, fig. 7)

Figura 6 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatită cronică VHB în cazul schemelor terapeutice conținând interferon

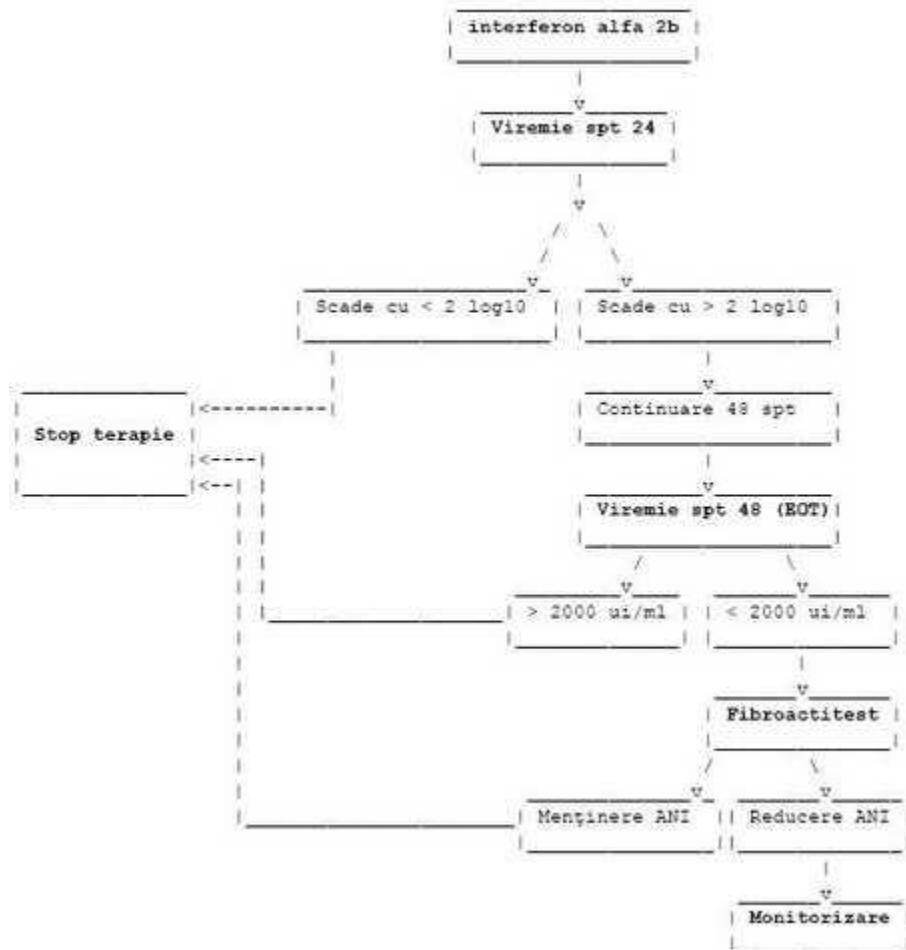
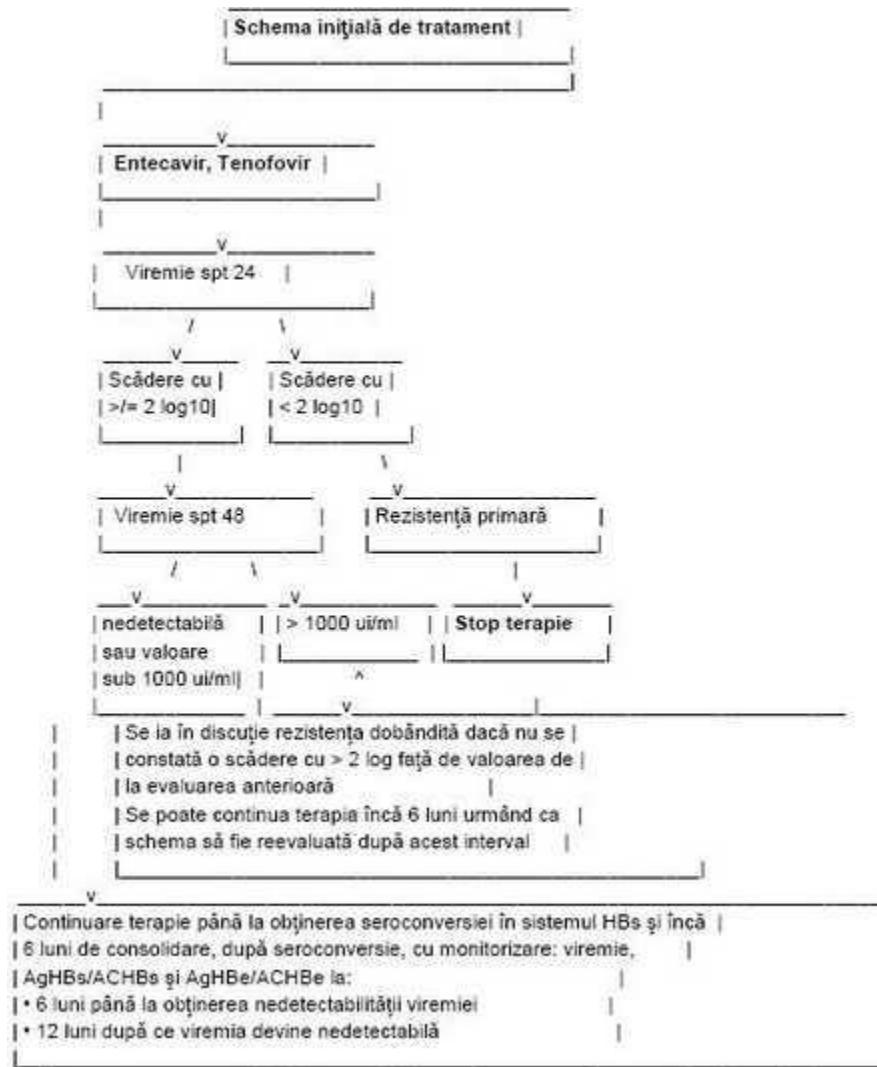


Figura 7 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici



În afara monitorizării terapiei antivirale, este necesar să se efectueze screeningul pentru carcinom hepatocelular (ecografie abdominală și dozare alfa-fetoproteina) la fiecare 6 luni

9.2 HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI PRETRATAȚI

Pacienți cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon

În acest moment pacienții care îndeplinesc criteriile de includere pot primi terapie cu Entecavir sau Tenofovir conform schemei terapeutice și de monitorizare identică cu cea a pacienților naivi

9.3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienți

9.4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienți

9.5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECȚIE VHB + VHC

- se tratează virusul replicativ;
- la replicarea Virusului VHB se va introduce schema terapeutică cu Interferon alfa 2b conform schemei și monitorizării pacienților naivi cu hepatită cronică VHB
- la replicarea virusului VHC sau ambele virusuri active se va introduce schema de terapie și monitorizare pentru pacienții naivi cu hepatită cronică VHC

9.6. COINFECȚIE VHB-HIV - fără criterii de inițiere a terapiei ARV

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecția cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART

9.6.1. Tratament doar pentru VHB

Schema de tratament

- **Interferon standard α-2b**
- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m²/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

9.6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criterii de inițiere a terapiei antivirale față de VHB

Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV

9.6.3. Tratament combinat HIV-VHB

Criterii de includere în tratament:

- ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) și HIV;

9.6.4. Pacienții cu ciroză VHB și HIV - naivi

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienți

9.7. COINFECȚIE VHB + VHD

Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
 - ALT $>/= 2 \times N.$
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv;
 - AgHBe pozitiv/negativ;
 - IgG anti-HVD pozitiv;
 - ADN - VHB pozitiv sau negativ;
 - ARN - VHD pozitiv.
- vârstă - peste 3 ani
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților cu TGP normal, viremie VHB $> 2000 \text{ ui/ml}$ și/sau viremie VHD pozitivă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație de terapie antivirală la viremie $> 2000 \text{ ui/ml}$). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7 KPa.

Schema de tratament

- **Interferon standard α -2b**

- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/ m^2 /administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

Se monitorizează biochimic la fiecare 3 luni

9.8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT

Imunosupresie (tratament chimioterapeutic și/sau imunosupresor)

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienți

10. Pacienți cu ciroză hepatică VHB/VHB+VHD decompensată aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic

- Terapia antivirală se indică indiferent de nivelul viremiei VHB, cu scopul de a obține negativarea ADN VHB și de a preveni reinfecția grefei.
- Tratamentul antiviral standard indicat este:
- Entecavir 1 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi, timp indefinit, până la transplantul hepatic.
- Dozele analogilor nucleoz(t)idici necesită a fi modificate în caz de afectare renală.
- Parametrii clinici și de laborator necesită a fi monitorizați strict (lunar) la pacienții cu scor MELD > 20, reevaluarea ADN VHB la 3 luni

10.1. Prevenția reinfecției VHB post-transplant hepatic

Posttransplant, prevenția reinfecției se realizează de asemenea cu analogi nucleoz(t)idici potenți, cu rate reduse de rezistență, pe toată perioada vieții post-transplant, în asociere cu Ig anti VHB (HBIG).

Tratamentul indicat:

- Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină), indefinit post-transplant.
- Funcția renală necesită a fi strict monitorizată post-transplant în contextul asocierii cu inhibitorii de calcineurină.
- Nu este necesară evaluarea stadiului fibrozei/inflamației hepatice.
- De asemenea, în cazul pacienților tratați cu Lamivudină pre-transplant, se va administra entecavir sau tenofovir post-transplant hepatic.
- În cazul reinfecției VHB post-transplant (pozitivarea Ag HBs după o prealabilă negativare post-transplant hepatic) se va administra entecavir sau tenofovir indiferent de nivelul viremiei VHB, indefinit.
- În cazul în care pacientul primește o grefă Ag HBs pozitiv, se va administra de asemenea post-transplant entecavir sau tenofovir indefinit, indiferent de nivelul viremiei VHB.
- În cazul în care pacientul primește o grefă de la donor cu Ac anti HBC pozitivi, Ag HBs negativ, se va administra lamivudina dacă primitorul este Ac antiHBC negativ/Ac antiHBs pozitiv sau Ac antiHBC negativ/Ac anti HBs negativ.

10.2. Pacienți Ag HBs pozitivi cu transplant de alte organe solide (rinichi/inimă/pancreas)

10.2.1. Primitoare Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv, donator Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv

- Tratament pre-transplant - în funcție de viremie/clinică
- Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină).

10.2.2. Primitoare Ag HBs negativ/Ac antiHBc pozitiv/ADN VHB negativ, donor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv

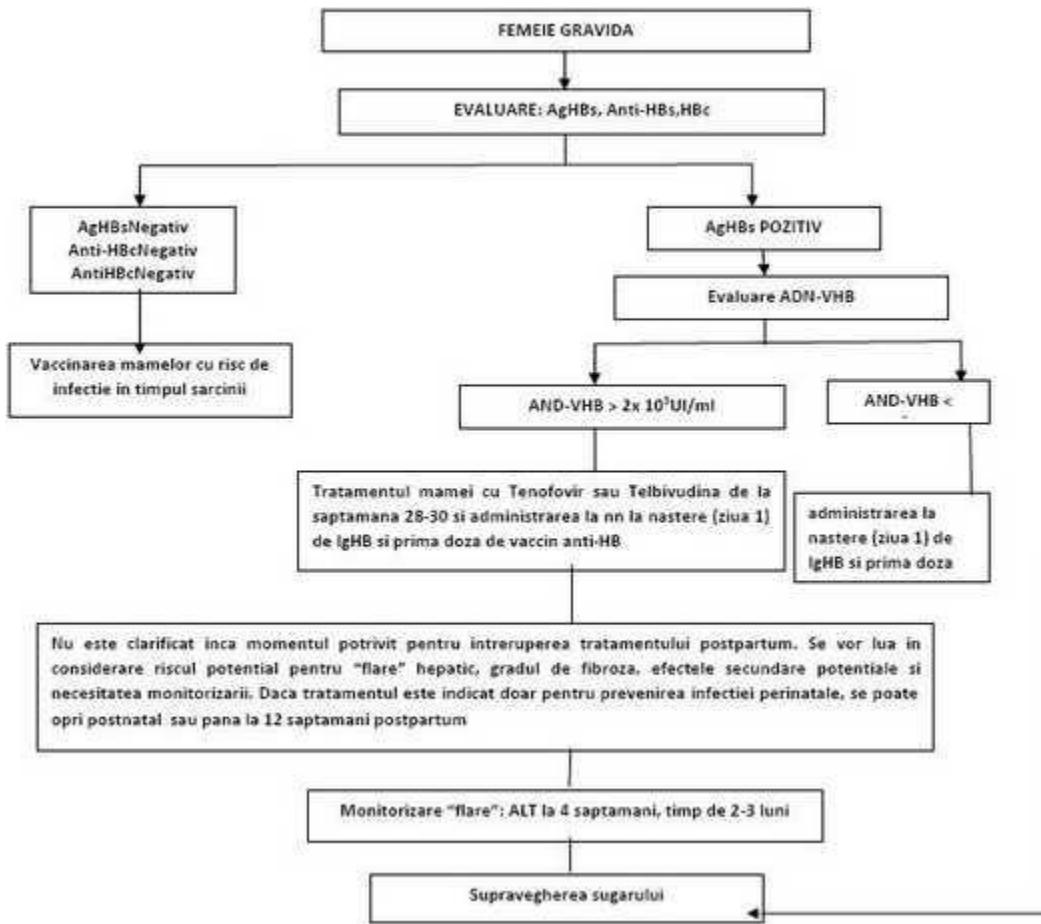
- Tratament pre-transplant - nu este necesar.
- Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi.

11. Tratamentul Hepatitei B la gravide

- Toate femeile gravide trebuie testate pentru AgHBs în primul trimestru de sarcină;
- Femeile care nu sunt imunizate HBV și au factori de risc pentru această infecție trebuie să fie vaccinate;
- Femeile AgHBs - negative ce continuă să fie expuse la factori de risc în cursul sarcinii și cele fără testare AgHBs inițială, trebuie testate pentru AgHBs la momentul internării pentru a naște;
- Se recomandă screeningul și vaccinarea membrilor familiei;
- Pacientele infectate cu virusul hepatitei B trebuie informate asupra dificultăților tratamentului în timpul gravidității, teratogenității unora dintre medicamente (2,3 - 3,4%), posibilității transmiterii infecției la făt dar și asupra beneficiilor;
- Tratamentul cu pegIFN este contraindicat la femeia gravidă.
- Medicamentele acceptate pentru tratamentul infecției la femeia gravidă sunt telbivudina și tenofovirul. Este preferat tenofovirul datorită profilului de siguranță în sarcină și barierelor genetice înalte.
- La femeile la vîrstă fertilă infectate cu virus B dar fără fibroză și cu valori normale sau ușor crescute ale ALAT și care doresc să devină gravide, este preferabil ca tratamentul să se facă după naștere (dacă sunt îndeplinite criteriile de tratament al infecției cronice VHB).
- La cele cu fibroză semnificativă sau avansată (Ciroză)/cu valori oscilante (flares) sau persistent crescute ale ALAT și care doresc copil se poate face în prealabil tratament cu pegIFN, dar pe durata tratamentului este necesară contraceptia.
- La femeile sub tratament antiviral care rămân gravide în mod neașteptat, tratamentul trebuie reconsiderat.
 - Dacă sunt sub tratament cu pegIFN acesta va fi oprit și tratamentul va fi continuat (mai ales dacă au fibroză semnificativă sau severă) cu tenofovir.
 - Dacă sunt sub tratament cu adefovir sau entecavir tratamentul va fi schimbat cu tenofovir.
 - Profilaxia transmiterii infecției la făt:
 - Imunizarea pasivă și activă a nou-născutului la naștere: imunoglobulină HB și respectiv vaccinare

- Dacă mama este AgHBs pozitivă și cu viremie înaltă (HBV DNA > 200,000 IU/mL) și/sau Ag HBs > 4 log 10 UI/ml în săptămâna S24 - 28 se administrează un antiviral (tenofovir) în ultimul trimestru de sarcină plus imunizarea activă și pasivă a nou-născutului la naștere.
 - Medicația antivirală administrată în scop de prevenire a transmiterii perinatale poate fi întreruptă: imediat dacă mama dorește să alăpteze sau până la 3 luni după naștere.
- Dacă terapia începută anterior este întreruptă în cursul sarcinii sau precoce după naștere se recomandă monitorizarea strictă a valorilor TGP.
 - Toți copiii născuți din mame AgHBs pozitive necesită imunoprofilaxie: imunoglobuline HBV și vaccinare HBV (în primele 12 ore, la 1 - 2 luni și la 6 luni după naștere)
 - Copiii născuți din mame AgHBs - pozitive vor fi testați pentru AgHBs și Ac anti-HBs la vîrstă de 9 - 15 luni.

ALGORITM DE MANAGEMENT A INFECȚIEI CU VHB LA GRAVIDE



12. Medici prescriptori

Inițierea terapiei poate fi făcută doar de medicii din specialitatea gastroenterologie, boli infecțioase, nefrologie (doar pentru pacienții cu afectare renală consecutivă infecției cu virusuri hepatitice), gastroenterologie pediatrică și pediatrie cu supraspecializare/competență/atestat în gastroenterologie pediatrică.

În cazul tratamentului cu interferon, prescripția va fi efectuată doar de către medicul care a inițiat terapia antivirală.

În cazul tratamentului cu analogi nucleotidici/nucleozidici în baza scrisorii medicale emisă de medicul de specialitate, medicul de familie poate continua prescrierea, în dozele și pe durata prevăzută în scrisoarea medicală. Medicul are obligativitatea monitorizării terapiei conform recomandărilor din protocol.

DCI: COMBINATIE NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 216, cod (M01AE52): DCI COMBINATII NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM

I. Indicații:

Combinația naproxen + esomeprazol este indicată la adulții în tratamentul simptomatic al pacienților cu artroză/osteoartrită, poliartrită reumatoidă și spondilită anchilozantă cu risc de apariție a ulcerului gastric și/sau duodenal ca urmare a administrării medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene, în prezența a cel puțin unui factor de risc gastro-intestinal.

II. Criterii de includere:

Factorii de risc pentru complicațiile gastro-intestinale induse de antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) sunt:

- antecedente de ulcer gastro-duodenal;
- vârstă > 65 ani;
- doza crescută de AINS;
- asocierea acidului acetilsalicilic (inclusiv în doză mică), a glucocorticoizilor sau a anticoagulantelor orale;
- infecția cu Helicobacter Pylori.

III. Criterii de excludere

- Combinația naproxen + esomeprazol nu este adecvat pentru tratamentul durerii acute (de exemplu durere dentară, atac de gută).
- hipersensibilitate la substanțele active (naproxen, esomeprazol) sau la oricare dintre excipienți sau la benzimidazol
- antecedente de astm bronșic, urticarie sau reacții alergice induse de administrarea acidului acetilsalicilic sau a altor AINS
- gravide aflate în trimestrul al III-lea de sarcină
- insuficiență hepatică severă (de exemplu Child-Pugh C)
- insuficiență renală severă (clearance creatinine < 30 ml/min)
- ulcer peptic activ
- hemoragii digestive, hemoragii cerebro-vasculare sau alte tulburări de coagulare
- tratamentul concomitant cu atazanavir și nelfinavir

IV. Tratament

1 comprimat (500 mg/20 mg) administrat per os de 2 ori pe zi.

V. Monitorizare

Pacienții trebuie strict monitorizați în scopul evaluării răspunsului terapeutic și a eventualelor efecte adverse care pot apărea în cursul tratamentului.

VI. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitățile reumatologie, medicină internă, reabilitare medicală, ortopedie, geriatrie/gerontologie, medicina familiei.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 21, cod (M003M): OSTEOPOROZA - ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINATII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)

Osteoporoza este o afecțiune endocrină scheletică, sistemică, silențioasă și endemică având următoarele caracteristici:

- masa osoasă deficitară;
- deteriorarea microarhitecturii țesutului osos;
- creșterea gradului de fragilitate, elemente ce induc degradarea calității osoase și crește riscul de fractură.

Incidența este de 2 - 4 ori mai mare la femei decât la bărbați, estimându-se că una din două femei care vor atinge vîrstă de 50 de ani va suferi o fractură osteoporotică pe perioada de viață rămasă. În ultimii ani s-a realizat că osteoporoza la bărbați nu este atât de rară precum se credea. Astfel, o treime din fracturile de șold apar la bărbați, iar la vîrstă de 60 de ani riscul de fracturi la bărbați se apropie de cel al femeilor. Datorită impactului medical și socio-economic al osteoporozei, această boală reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, care se va agrava în viitor, ca urmare a creșterii rapide a populației vîrstnice, făcând din tratamentul preventiv și curativ o preocupare majoră.

Importanța clinică a osteoporozei este dată de apariția fracturilor de antebraț, de corp vertebral și de șold. Cea mai gravă este fractura de șold, ca urmare a morbidității sale crescute, a mortalității care i se asociază și a costului ridicat al serviciilor de sănătate. Fracturile vertebrelor, antebrațului și ale părții superioare a humerusului stau de asemenea la baza unei morbidități considerabile și, fiind întâlnite mai des decât fracturile de șold, au consecințe dificile și de durată asupra calității vieții. Celelalte fracturi sunt la fel de frecvente în cazul osteoporozei, dar sunt mai puțin importante.

Prin urmare, obiectivul real al tratamentului osteoporozei constă în creșterea calității osului pentru a reduce incidența fracturilor osteoporotice, ameliorând calitatea vieții și reducând costurile (directe și indirekte) necesare îngrijirii fracturilor osteoporotice (în special a celor de șold). Diagnosticul bolii se bazează pe aprecierea cantitativă a densității minerale osoase (DMO), determinant major al rezistenței osoase, dar semnificația clinică este dată de apariția fracturilor.

Criteriile OMS pentru osteoporoză prin determinarea DMO prin absorbiometrie duală cu raze X (DEXA):

- osteoporoză: scor T sub - 2,5 DS
- osteoporoză severă: scor T sub - 2,5 DS plus cel puțin o fractură osteoporotică de fragilitate.

Evaluarea trebuie făcută la următoarele categorii de pacienți:

- toate femeile peste 65 de ani;
- persoane cu fracturi de fragilitate în antecedente;
- femei în peri- și postmenopauză care acumulează factori de risc pentru apariția fracturilor;
- pacienți cu boli care induc osteoporoză secundară.

Managementul osteoporozei include:

- măsuri generale privind mobilitatea și căderile;
- nutriție adecvată, cu aport corect proteic; suplimentare cu calciu și vitamina D;
- tratament farmacologic.

Mai multe clase terapeutice fac parte din arsenalul farmacologic: SERM (raloxifen), bifosfonații (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat), ranelatul de stronțiu, agenți derivați din parathormon (teriparatide, PTH 1-84), calcitonina, tibolonul.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROGRAMUL "TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU OSTEOPOROZĂ"

1. Categorii de pacienți eligibili:

- pacienți diagnosticați cu osteoporoză: scor T sub - 2,5 DS astfel:

CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROGRAM

| Medicament | DEXA Scor T sub | Fracturi de fragilitate* |
|--------------------------|---|--------------------------|
| Acidum Alendronicum | - 2,7 DS | |
| Alendronat + vitamina D3 | - 2,7 DS | |
| Acidum Zolendronicum | - 2,7 DS | |
| Acidum Risedronicum | - 2,7 DS | |
| Raloxifen | - 2,5 DS | |
| Alfacalcidol | - 2,5 DS | |
| Calcitriol | - 2,5 DS | |
| Estradiol | Histerectomie totală | |
| Estradiol + Dienogest | Insuficiență ovariană precoce + 3 - 5 ani postmenopauză | |
| Tibolon | - 2,5 DS | |

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului antiosteoporotic:

- examinare clinică completă;
- evaluarea factorilor de risc;
- determinarea DMO prin DEXA;

- hemoleucograma completă;
- analize biochimice - calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină;
- markerii biochimici ai turnoverului osos.

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu agenți terapeutici antiosteoporotici dacă se suspectează o cauză secundară de osteoporoză prin determinarea în funcție de caz:

- TSH, fT4;
- Parathormon seric;
- 25 (OH) vitamina D serică;
- cortizol liber urinar sau teste adiționale statice și dinamice pentru diagnosticul hipercorticismului;
- LH, FSH, prolactina, estradiol la femeie, testosteron la bărbat;
- alte teste pentru cauze secundare de osteoporoză.

II. Criterii de prioritizare pentru programul "TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU OSTEOPOROZĂ"

- pacientele care prezintă fracturi de fragilitate sau cumul de factori de risc.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ANTIOSTEOPOROTICI

Mai multe clase terapeutice fac parte din arsenalul farmacologic: SERM (raloxifen), bifosfonații (alendronat, risedronat, zoledronat), tibolonul. Schema de administrare este specifică fiecărui produs în parte conform recomandărilor medicale.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU AGENȚI ANTIOSTEOPOROTICI:

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu agenți terapeutici antiosteoporotici vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog.

Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

- evaluare DEXA anuală;
- markeri de turnover osos la 6 luni;
- analize biochimice - calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină.

Diagnosticul și urmărirea evoluției pacienților cu osteoporoză se face numai prin tomodensitometrie osoasă (echodensitometria osoasă nu constituie un argument de introducere în program, fiind doar o investigație de screening cu rezultate relative).

Aparatele DEXA necesită a fi calibrate periodic și folosite doar de cei care au certificate de competență și aviz de CNCAM. De asemenea, sunt cazuri în care un diagnostic corect necesită completarea investigațiilor prin determinarea markerilor osoși: 25-OH vitamina D, osteocalcina, fosfataza alcalină, beta-crosslaps etc.

Diagnosticul și eficiența terapiei se controlează prin DXA făcută anual.

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ANTIOSTEOPOROTICI:

1. Pacienți cu contraindicații la tratamentul cu agenți terapeutici antiosteoporotici - vezi protocolul terapeutic pentru fiecare clasă de medicamente.
2. apariția reacțiilor adverse la tratament - vezi protocolul terapeutic pentru fiecare clasă de medicamente.
3. complianța scăzută la tratament și monitorizare.
4. durata terapiei peste 3 - 5 ani pentru bifosfonați.

În condițiile unei eficacități terapeutice minimale (scor T staționar) sau ineficiență terapeutică (scor T mai mic comparativ cu cel inițial) se va schimba produsul, condiție valabilă pentru oricare din preparatele medicamentoase antiosteoporotice.

DCI DENOSUMAB (PROLIA)

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 217, cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB (PROLIA)

I. Indicații:

Tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză cu risc crescut de fracturi după tratamentul inițiat cu bifosfonați sau care au intoleranță sau contraindicație la bifosfonați.

II. Criterii de includere

A. Pacienți (femei în postmenopauză) cu osteoporoză care au primit terapie antiresorbțivă minim 3 ani și care îndeplinesc unul dintre cele 2 criterii de mai jos:

- au avut fractură de fragilitate definită ca fractură spontană sau la traumatisme minime apărută în perioada de adult, după 50 ani.
- au scor $T \leq -2,5$ DS și asociază alți 3 factori de risc din tabelul de mai jos*

B. Pacienți (femei în postmenopauză) cu osteoporoză la care tratamentul cu bisfosfonați este contraindicat, sau există intoleranță la tratamentul cu bisfosfonați;

C. Pacienți (femei în postmenopauză) cu osteoporoză în condițiile lipsei de răspuns la tratamentul cu bisfosfonați. Lipsa de răspuns este definită ca minim 12 luni de tratament cu bifosfonați și unul dintre cele 2 criterii de mai jos:

- a. apariția unei fracturi de fragilitate în perioada tratamentului, după minim 12 luni de la inițierea acestuia
- b. pierdere de densitate minerală osoasă (DMO) măsurată prin DXA (dual x-ray absorptiometry=absorbtometrie duală cu raze X), $\geq 5\%$ la nivelul coloanei lombare sau capului femural, sau 4% la nivelul șoldului total, repetată la ≥ 1 an

| * Factorii de risc inclusi în calcularea FRAX (WHO) | Caracteristici |
|---|---|
| Varsta | > 65 ani la femei |
| Menopauza precoce | Ultima menstruație înainte de 40 de ani |
| IMC (indice de masă corporală) | $< 19 \text{ Kg/m}^2$ |
| Tratament cu glucocorticoizi | Terapia anterioară (minim 3 luni) sau actuală cu corticosteroizi sistemici $\geq 7,5$ |

| | |
|--------------------------------------|--|
| | mg / zi prednison sau echivalent |
| Istoric familial de fractură de șold | Fractura de șold la unul dintre părinți |
| Fumatul activ | Pacient fumator în prezent |
| Artrita reumatoidă | Diagnostic confirmat |
| Osteoporoza secundară | Pacientul prezintă o afecțiune asociată cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneza imperfecta, hipertiroidism vechi, nefroza, hipogonadism, malnutriție cronică, malabsorbție, boala hepatică cronică, tratamentul cu inhibitori de aromatază |

D. Pacienți (femei în postmenopauză) aflați deja în tratament cu denosumab și care respectă indicația compensată. Pauza de tratament (drug holiday) nu se recomandă.

III. Inițierea tratamentului (documente/investigații):

- a. Dacă este cazul, DXA șold și/sau DXA coloană. În condițiile imposibilității măsurării DMO la nivelul coloanei lombare și șoldului, se va efectua DXA antebraț (33% radius)
- b. Imagistica – pentru documentarea diagnosticului de fractură, una din următoarele: radiografie simplă, RMN, CT sau documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;
- c. Tratament anterior pentru osteoporoză;
- d. Calcemie, fosfatemie, creatinină/clearance creatinină, 25 OH vitamina D, alte investigații necesare pentru screening-ul cauzelor secundare de osteoporoză conform recomandării medicului curant

IV. Doze și mod de administrare

Doza recomandată de Prolia este de 60 mg administrată sub forma unei singure injecții subcutanate, o dată la 6 luni la nivelul coapselor sau abdomenului sau a brațului.

Pacienții trebuie să primească suplimente adecvate de calciu (1000-1200 mg/zi) și vitamina D (800 – 1000 UI/zi) în cazul suficienței de vitamina D și al unei funcții renale normale. Se va corecta deficitul de vitamina D dacă există, și se administreză metaboliți activi ai vitaminei D la cei cu funcție renală afectată, la indicația medicului curant.

V. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

(lista excipienți: Acid acetic glacial; Hidroxid de sodiu; Sorbitol (E420); Polisorbat 20; Apă pentru preparate injectabile).

VI. Alte precauții și recomandări

- a. Este important să se identifice pacienții cu risc pentru hipocalcemie. Hipocalcemia trebuie corectată printr-un aport corespunzător de calciu și vitamină D înainte de începerea tratamentului. Se recomandă monitorizarea clinică a concentrației de calciu înainte de fiecare doză, și la pacienții cu predispoziție la hipocalcemie (în mod special la cei cu insuficiență renală severă), în decurs de două săptămâni după doza inițială.
Dacă un pacient prezintă simptome suspecte de hipocalcemie în timpul tratamentului, trebuie măsurată calcemia.
- b. Pauza de tratament (Drug holiday) nu este recomandată, deoarece markerii biochimici ai turnoverului osos revin la nivelul inițial al tratamentului cu denosumab în 18-24 luni, iar riscul de fracturi noi vertebrale va crește.
- c. Întreruperea tratamentului cu denosumab, în cazul unor reacții adverse sau ameliorări semnificative a riscului de fractură se va face la recomandarea medicului specialist, cu recomandarea continuării tratamentului minim 1 an cu bifosfonat cu remanență osoasă mare, pentru a evita creșterea riscului de fracturi la întreruperea tratamentului cu denosumab.

VII. Monitorizare

- a. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament): evaluare DXA la 2 ani sau la recomandarea medicului curant;
- b. Analize biochimice: calcemie, fosfatemie, creatinină/clearance creatinină, la 6 luni.

VIII. Medicii prescriptori

Inițierea și continuarea se face de către medici cu specialitatea endocrinologie, reumatologie.

DCI BUROSUMABUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 218, cod (M05BX05): DCI BUROSUMABUM

INTRODUCERE

Rahitismul este o afecțiune specifică perioadei de creștere, fiind caracterizat prin afectarea mineralizării la nivelul cartilajului de creștere, ceea ce conduce la deformări osoase, scăderea rezistenței osului, statură mică. Diagnosticul se pune clinic și radiologic, pe baza modificărilor specifice.

Rahitismele hipofosfatemice sunt forme etiologice rare și în această categorie intră **rahitismele dobândite** prin pierderile urinare de fosfor din cadrul tubulopatiilor complexe (ex. Sindromul Fanconi), precum și **formele genetice** de rahitism hipofosfatic (RHF), dintre care cea mai frecventă este prin mutația genei PHEX, situată pe cromozomul X (RHF X-linkat).

RHF X-linkat se caracterizează prin creșterea nivelelor de FGF-23 (factorul 23 de creștere a fibroblaștilor sintetizat la nivelul osteoblastelor și osteocitelor) datorită scăderii inactivării sale, ceea ce conduce la creșterea eliminărilor urinare de fosfor (hiperfosfaturie), hipofosfemie, scăderea hidroxilării în poziția 1 α a 25 OH vitaminei D (cu scăderea absorbției fosforului seric și accentuarea consecutivă a hipofosfemiei), hiperparatiroidism secundar.

Terapia convențională a RHF presupune utilizarea analogilor activi (1 α hidroxilați sau 1,25 dihidroxilați) ai vitaminei D administrați în 1 - 2 prize zilnice, respectiv administrarea sărurilor de fosfor în 3 - 6 prize zilnice; formele severe de rahitism, necontrolate terapeutic, necesită corecții chirurgicale ale deformărilor membrelor inferioare prin tehnici de osteotomie sau prin ghidarea creșterii prin hemiepifiziodeză.

Burosumabul este un anticorp monoclonal (IgG1) uman recombinant, care se leagă de FGF23 și inhibă activitatea acestuia. Prin inhibarea FGF23, burosumabul crește reabsorbția tubulară renală a fosfatului și crește concentrația serică de 1,25-(OH)₂ vitamina D.

Indicație terapie

Tratamentul hipofosfemiei X-linkate (HXL), cu evidențe radiografice de boală osoasă, la copii cu vârstă de minim 1 an și la adolescenți al căror schelet este încă în creștere.

SCOPUL TRATAMENTULUI CU BUROSUMAB LA COPII

Scopul tratamentului este de a îmbunătăți creșterea, de a preveni diormitățile scheletale și de a reduce durerea, de a îmbunătăți mineralizarea dinților și de a scădea complicațiile asociate bolii (deformările și durerile articulare, abcesele dentare, tulburările de auz).

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU BUROSUMAB

Următoarele criterii de includere trebuie îndeplinite concomitant

1. Copiii cu vârsta de minim 1 an și adolescenți al căror schelet este încă în creștere (definită ca viteza de creștere de minim 2 cm/an și/sau vârsta osoasă de maxim 14 ani la sexul feminin și respectiv 16 ani la sexul masculin), **care îndeplinește criteriile clinice, biologice și radiologice de răhitism hipofosfatemic**, definite conform anexelor 1 - 3

2. Istoricul familial de RHF X-linkat și/sau confirmare genetică (identificarea mutațiilor genei PHEX).

Dacă analiza moleculară nu este disponibilă, în judecata indicației terapeutice trebuie luate în considerare următoarele aserțiuni:

- valoare crescută a FGF23 este sugestivă pentru diagnostic în condițiile în care sunt excluse alte cauze **dobândite** de hipofosfatemie (necesită evaluarea prezenței în urină a glucozei, aminoacizilor, acidului uric, proteinuriei cu masă moleculară mică);
- transmiterea tată-fiu, hipercalciuria sau debutul simptomatologiei după vârsta de doi ani sugerează forma autozomal dominantă de răhitism hipofosfatemic sau osteomalacie induată tumoral;
- coexistența osteosclerozei severe, a craniosinostozei, a metacarpinelor mâini scurte și late, a calcificărilor arteriale, a calcificărilor ligamentului longitudinal posterior (spinal) sau a pseudoxantoma elasticum sugerează forma autozomal recessivă de răhitism hipofosfatemic;
- coexistența petelor cafe au lait sau istoricul sindromic sugestiv pună diagnosticul de răhitism hipofosfatemic din sdr. Mc Cune Albright sau neurofibromatoză și nu se încadrează în indicațiile.

3. Răspunsul nesatisfăcător la terapia convențională (analogi activi de vitamina D și suplimentare cu săruri de fosfor), definit ca (alternativ sau concomitant):

- a) Viteză de creștere staturală sub -2 DS/an pentru vârstă și sex sau viteză de creștere sub 4 cm/an la copiii cu vârste între 4 - 8 ani după un an de terapie convențională menținerea unei viteze de creștere similară cu cea pretratament după un an de terapie convențională
și/sau
- b) Persistența modificărilor radiologice de răhitism - definită ca persistența unui RSS de minim 2 după un an de terapie convențională (anexa 3)
și/sau

- c) Necesitatea corecției chirurgicale a deformărilor membrelor inferioare după consultarea cu medicul chirurg ortoped pediatru cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea și terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare și/sau răhitismului hipofosfatemic și/sau
- d) Hiperparatiroidismul secundar persistent concomitent cu valori persistent crescute ale fosfatazei alcaline (la minim două evaluări biologice succesive la interval de 6 luni)

Sau

3') Intoleranța/reactiile adverse ale terapiei convenționale:

- Simptomatologie digestivă (dureri abdominale, greață, vărsături) și/sau
- Apariția nefrocalcinozei

Sau

3") Lipsa de aderență la terapia convențională în condițiile asigurării unei monitorizări adecvate

Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu burosumab (* evaluări nu mai vechi de 1 săptămână, ** evaluări nu mai vechi de 3 luni)

- a) ****criterii antropometrice (greutate, înălțime, talie șezândă sau raport vertex-pube/pube-sol, perimetru craniian, formă particulară a capului) + semne clinice de răhitism (genu varum/genu valgum etc.) + măsurarea distanței intercondilare în genu varum, respectiv intermaleolare în genu valgum (ref biblio) + evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială)**
 - standardele antropometrice recomandate pentru înălțime sunt curbele sintetice pentru România (Pascanu I și colab)
- b) **** radiografie pumn comparativ și radiografie membre inferioare (ortoleg: bazin, femur, genunchi, gambă, gleznă) - pe baza cărora se va calcula scorul de severitate a răhitismului (RSS), conform anexei 3**
- c) ***calcemie, albuminemie, fosfatemie, fosfatază alcalină (investigații efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru inițierea terapiei cu burosumab)**
- d) ***calciurie, fosfaturie, creatinină în urina pe 24 ore la copii mai mari de 3 ani, respectiv calciu, fosfor, creatinină în spotul de urină la copii sub 3 ani**
- e) **dozare PTH, 25 OH vitamina D, 1,25 (OH)₂ vitamina D în cazuri selecționate**
- f) **dozare FGF23 - în cazuri selecționate - vezi criterii de includere punctul 2 sau testarea mutației PHEX în mod specific pentru cazurile de pacienți de novo fără istoric familial de HXL,**

SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU BUROSUMAB (INIȚIERE ȘI MONITORIZARE)

Considerații generale

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic endocrinolog sau pediatru cu experiență în tratamentul pacienților cu boli osoase metabolice dintr-o clinică universitară (București, Iași, Tg. Mureș, Cluj, Timișoara, Oradea) numit **evaluator**.

Administrarea pe cale orală a fosfatului și analogilor de vitamina D trebuie încetată cu 1 săptămână înainte de inițierea tratamentului. La momentul inițierii, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie să fie sub intervalul valorilor de referință pentru vârstă respectivă.

Doze

Doza inițială recomandată este de 0,8 mg/kg de greutate corporală, administrată la interval de două săptămâni. Dozele trebuie rotunjite la cel mai apropiat multiplu de 10 mg. Doza maximă este de 90 mg.

Ajustarea dozelor de terapie se va face astfel:

După inițierea tratamentului cu burosumab și la fiecare modificare a dozei se va doza fosfatemia serică la 4 săptămâni de la administrarea dozei. În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar se încadrează în intervalul valorilor de referință*) pentru vârstă respectivă, trebuie menținută aceeași doză.

*) Pentru prevenirea mineralizărilor ectopice se va menține fosfatemia la limita inferioară a normalului.

În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar este sub intervalul valorilor de referință pentru vârstă respectivă, doza poate fi crescută treptat, cu cel mult 0,4 mg/kg, la 4 săptămâni, până la o doză maximă de 2,0 mg/kg (doză maximă de 90 mg).

În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar este peste intervalul valorilor de referință pentru vârstă respectivă, următoarea doză nu trebuie administrată, iar concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie reevaluată în decurs de 4 săptămâni.

Pacientul trebuie să aibă o valoare a concentrației serice a fosfatului în condiții de repaus alimentar sub intervalul valorilor de referință pentru vârstă respectivă pentru a reîncepe administrarea burosumabului, la aproximativ jumătate din doza anterioară (rotunjire la cel mai apropiat multiplu de 10 mg).

Doza de burosumab nu trebuie ajustată cu o frecvență mai mare decât la interval de 4 săptămâni.

PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ȘI OBLIGATORIE PENTRU MONITORIZAREA TRATAMENTULUI CU BUROSUMAB

Clinic

- Aceeași parametri cu cei de la inițiere - la interval de 6 luni

Paraclinic și explorări complementare

| | 3 luni | 6 luni | Anual |
|--|---|---------------------------|--|
| Fosfatemia | la 14 zile după inițiere și la fiecare modificare a dozei; la 4 săptămâni în lunile 2 - 3 de tratament; la interval de 3 luni după atingerea unor doze constante de burosumab (doze nemonificate timp de 3 luni succesive) | | |
| Calcemie | + | | |
| Calciurie, fosfaturie, creatinină urinară, pe baza cărora se va calcula RFG, respectiv raport calciu/creatinină în spotul de urină | + | | |
| Fosfatază alcalină | + | | |
| PTH | + | | |
| 1,25 (OH) ₂ D | | + | |
| 25OHD | | | + |
| Radiografie pumn comparativ și radiografie membre inferioare (ortoleg sau radiografie genunchi) | | | + sau la nevoie (dureri articulare, recomandare ortoped) |
| Ecografie renală | | în primul an de tratament | după primul an de terapie |
| Consult stomatologic | | + | |
| Consult ortopedic | | | + sau la nevoie (dureri articulare/accentuarea deformărilor la evaluări clinice periodice) |

- Ecografie cardiacă dacă valorile TA sunt > percentila 95 pentru vîrstă, talie, sex
- Examen FO și RMN cerebral - în caz de formă anormală a extremității céfalice (craniosinostoză), céfalee persistentă/alte semne de HTIC, scăderea performanțelor școlare
- Examen ORL și audiogramă la nevoie

CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU BUROSUMAB

1. Evaluarea și reevaluarea pacienților se face de către un medic **endocrinolog sau pediatru cu experiență în tratamentul pacienților cu boli osoase metabolice** dintr-o clinică universitară (București, Iași, Tg. Mureș, Cluj, Timișoara, Oradea) numit evaluator. Acesta va colabora la nevoie în decizia terapeutică (inițiere și monitorizare) cu un medic ortoped pediatru de asemenea cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea și terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare și/sau răhitismului hipofosfatemic.

2. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:

În cursul primului an de terapie

- Îmbunătățirea vitezei de creștere staturală (cu minim 2 cm/an)
- Normalizare valori fosfor
- Normalizare valori fosfatază alcalină
- Îmbunătățire scor radiologic răhitism la 40/64 săptămâni

3. Situații de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creșterii:

- Vârsta osoasă 14 ani la fete și 15,5 ani la băieți sau
- Viteza de creștere sub 2 cm pe an sau
- Refuzul părintilor, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani sau
- Complianță inadecvată sau
- Apariția de reacții adverse grave sau contraindicații ale tratamentului - pe parcursul terapiei

Prescriptori:

După atingerea dozei eficiente (minim 3 luni de la inițierea terapiei) pe baza scrisorii medicale din centrele mai sus menționate, medici endocrinologi sau pediatri cu atestat de endocrinopediatrie din teritoriu pot continua prescripția. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la valorile fosfatemiei (consult cu medicul evaluator), vor monitoriza corectitudinea administrării și a complianței între evaluări.

Anexa 1

CRITERII CLINICE DE DIAGNOSTIC RHF

Semne clinice de răhitism afectând îndeosebi membrele inferioare (deformare în var/valg), mai ales când au apărut în pofida terapiei profilactice cu vitamina D și calciu.

Statură mică

Mers cu baza de susținere largă

Abcesele dentare recurente, mai ales cele apărute în perioada micii copilării

Anexa 2

CRITERII BIOLOGICE DE RHF

Calcemie normală/low normal

Hipofosfatemie

Rată de reabsorbție tubulară a fosfatului sub 90%*)

Valori crescute ale fosfatazei alcaline

Valori normale/ușor crescute ale PTH

Valori normale ale 25 (OH) vitaminei D

Valori la limita inferioară/reduse ale 1,25 (OH)₂ vitamina D

*) Se vor exclude cazurile dobândite de fosfaturie prin evaluarea prezenței în urină a glucozei, aminoacizilor, acidului uric, proteinuriei cu masă moleculară mică

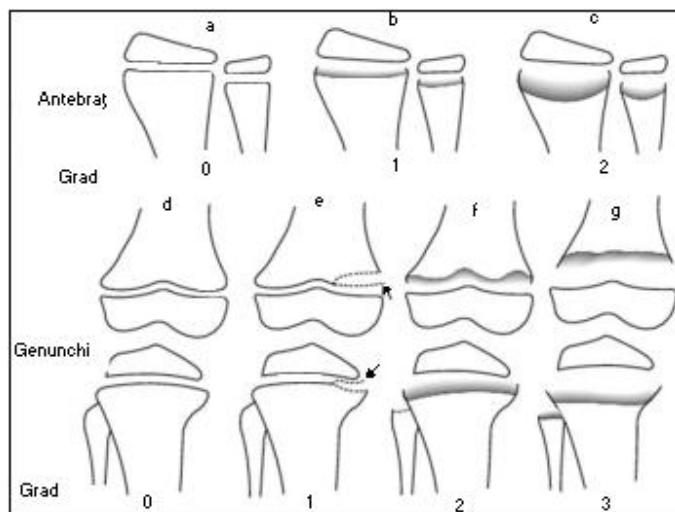
Rata de reabsorbție a fosfatului = $1 - (\text{Ur Ph} \times \text{PiCr}) / (\text{UrCr} \times \text{PiPh}) \times 100$

Anexa 3

CRITERII RADIOLOGICE DE RAHITISM - scor Thacher (RSS) - apreciază severitatea răhitismului la nivelul articulației pumnului și a genunchiului (total maxim posibil - 10, maxim pumn = 4, maxim genunchi = 6).

| Definiție grad răhitism radius și ulnă | |
|--|---|
| 0 | Platou de creștere normal, fără semne de răhitism |
| 0,5 | Hiperlucență marginii metafizei, fără neregularități sau deformări |
| 1 | Platou de creștere lățit, margine metafizară neregulată, dar fără deformare concavă |
| 1,5 | Concavitate metafizară parțială sau neregularități parțiale ale marginilor metafizare |
| 2 | Deformarea concavă a metafizei, cu margini neregulate |
| Se însumează punctaj ulnă și punctaj radius (total maxim = 4 puncte) | |
| Definiție grad răhitism femur și tibia | |
| 0 | Platou de creștere normal, fără semne de răhitism |
| 1 | Hiperlucență parțială, marginea netă a metafizei vizibilă |

| | |
|---|---|
| 2 | Hiperlucentă parțială, dispariția marginii nete a metafizei |
| 3 | Hipertransparență completă, epifizele apar larg depărtate de metafiza distală |
| Scorul se multiplică cu 0,5 dacă este afectat doar un condil sau mai puțin de $\frac{1}{2}$ din suprafața platoului | |
| Scor genunchi = grad femur X factor de multiplicare + grad tibie X factor de multiplicare (total maxim = 10 puncte) | |



"

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 219, cod (M09AX03): DCI ATALUREN

I. INDICAȚII TERAPEUTICE

Ataluren este indicat în tratamentul pacienților ambulatorii cu vârstă de 2 ani și peste (≥ 2 ani) cu Distrofie musculară Duchenne (DMD) determinată de o mutație de tip nonsens la nivelul genei distrofinei. Tratamentul cu Ataluren se va adăuga tratamentului preexistent, inclusiv tratamentul cu corticosteroizi, terapia fizică.

Pacienți cu DMD, fără mutație nonsens, NU trebuie să primească ataluren.

Pacienților, părinților sau tutorilor legali (în funcție de vârstă pacientului) trebuie să li se prezinte criteriile de includere și excludere din tratamentul cu Ataluren, înainte de începerea tratamentului

II. CRITERII DE INCLUDERE*)

- VÂRSTA: pacienți cu vârstă ≥ 2 ani;
- DIAGNOSTIC: distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD) (Prezența unei mutații nonsens în gena distrofinei trebuie determinată prin testare genetică);
- ETAPA EVOLUTIVĂ: pacientul trebuie să aibă capacitate de deplasare păstrată (merge 10 pași fără sprijin);
- CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT: tratamentul va fi început numai după ce pacienții /părinții sau tutorii au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere și oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate, înainte de începerea tratamentului.

*) Pentru includerea în programul de tratament, medicul Neurolog Pediatru sau Neurolog (pentru pacienții peste 18 ani) va întocmi un dosar care va fi evaluat în unul dintre Centrele de expertiză (enumerate mai jos).

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- VÂRSTA: sub 2 ani;
- GREUTATEA: sub 12 kg;
- DIAGNOSTIC: pacienți cu distrofie musculară Duchenne care nu prezintă o mutație nonsens (aceștia nu trebuie să primească ataluren);
- Pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- ETAPA EVOLUTIVĂ: pacienți cu distrofie musculară Duchenne care și-au pierdut capacitatea de deplasare (nu merg 10 pași fără sprijin);
- CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT: refuzul semnării de către pacienți/părinți, tutori a consimțământului informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere și oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate, înainte de începerea tratamentului.

IV. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

- Pacient necompliant la evaluările periodice (mai puțin de 2 prezentări în Centrele de Expertiză în 14 luni);

- Capacitate vitală forțată <30% sau un scor de 6 pe scara de evaluare a membrelor superioare Brooke. Urmărirea pacienților se va face în continuare conform standardelor europene de îngrijire. Pacienții trebuie să vină în continuare la cel puțin 2 vizite de monitorizare în Centrele de Expertiză în 14 luni;
- Renunțare a pacientului;
- Întrerupere din cauza reacțiilor adverse.

Utilizarea concomitentă a aminoglicozidelor administrate intravenos este contraindicată. Dacă este necesar tratamentul intravenos cu aminoglicoizide, trebuie întrerupt tratamentul cu ataluren. Tratamentul se poate relua la 2 zile după administrarea aminoglicozidelor.

V. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Ataluren trebuie administrat pe cale orală în 3 doze, în fiecare zi.

Prima doză trebuie luată dimineața, a doua la prânz și a treia seara. Intervalele recomandate dintre doze sunt de 6 ore între doza de dimineață și cea de prânz, de 6 ore între doza de prânz și cea de seară și de 12 ore între doza de seară și prima doză din ziua următoare.

Pacienții pediatrici cu greutatea corporală ≥ 12 kg sunt tratați conform recomandărilor de administrare a dozelor aferente intervalului de greutate corporală.

Doza recomandată este de 10 mg/kg greutate corporală dimineața, de 10 mg/kg greutate corporală la prânz și de 20 mg/kg greutate corporală seara (pentru obținerea unei **doze totale zilnice de 40 mg/kg greutate corporală**).

Ataluren este disponibil sub formă de plicuri a către 125 mg, 250 mg sau 1 000 mg.

În tabelul de mai jos sunt informațiile privind concentrația (concentrațiile) de substanță din plic care trebuie utilizată (utilizate) pentru obținerea dozei recomandate în raport cu intervalul de greutate corporală.

| Interval de greutate corporală (kg) | Număr de plicuri | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|---|
| | Dimineață | | | Prânz | | | Seară | | | |
| | Plicuri de 125 mg | Plicuri de 250 mg | Plicuri de 1000 mg | Plicuri de 125 mg | Plicuri de 250 mg | Plicuri de 1000 mg | Plicuri de 125 mg | Plicuri de 250 mg | Plicuri de 1000 mg | |
| 12 | 14 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 15 | 16 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 17 | 20 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 21 | 23 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 24 | 26 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 27 | 31 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| 32 | 35 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| 36 | 39 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| 40 | 44 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 3 | 0 |
| 45 | 46 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 3 | 0 |
| 47 | 55 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 56 | 62 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 63 | 69 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 70 | 78 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| 79 | 86 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 1 |
| 87 | 93 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 1 |
| 94 | 105 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| 106 | 111 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 112 | 118 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 119 | 125 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 2 |

Mod de administrare:

Ataluren trebuie administrat pe cale orală după amestecarea medicamentului, pentru a se obține o suspensie, într-un lichid sau în alimente semi-solide. Plicurile trebuie deschise numai în momentul pregătirii dozei. Întregul conținut din fiecare plic trebuie amestecat cu cel puțin 30 ml

de lichid (apă, lapte, suc de fructe) sau cu 3 linguri de aliment semi-solid (iaurt sau sos de mere). Doza pregătită trebuie omogenizată bine înainte de administrare. Cantitatea de lichid sau de aliment semi-solid poate fi crescută după preferința pacientului. Pacienții trebuie să ia doza în întregime.

VI. MONITORIZAREA PACIENTILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU ATALUREN

La includerea în Programul de tratament cu ataluren se documentează următoarele:

- Rezultatul analizei genetice care confirmă mutația nonsens la nivelul genei distrofinei;
- Creatinina serică, uree serică și monitorizarea cistatinei C;
- Colesterolul total, LDL, HDL și trigliceridele;
- Evaluare clinică conform Fișei de evaluare clinică inițială (anexa 1).

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu ataluren:

- Luna a 3-a și a 9-a ale fiecărui an de la inițierea tratamentului - de către medicul curant/medicul din ambulatoriu de specialitate;
- Luna a 6-a și a 12-a ale fiecărui an de la inițierea tratamentului - într-unul din Centrele de Expertiză de Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie.

Evaluarea în cadrul monitorizării va cuprinde:

- Evaluare clinică conform fișei clinice de monitorizare (Fișă de evaluare clinică follow-up) (anexa 2) la fiecare 3 luni, conform standardului de îngrijire;
- la interval de 6 luni:
 - creatinina serică, uree serică și monitorizarea cistatinei C;
 - tensiunea arterială sistolică și distolică în stare de repaus la bolnavii cu nmDMD care primesc ataluren concomitent cu corticosteroizi;
 - Spirometrie (după vârstă de 6 ani în funcție de intelect și cooperare): cu determinarea capacitații vitale forțate (FVC)
- la interval de 12 luni: colesterolul total, LDL; HDL; trigliceride.

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea neurologie pediatrică și neurologie, cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic al distrofiei musculare Duchenne la copii și adulți.

1. Dosarul pacientului este realizat de fiecare medic prescriptor în parte. Acesta se trimit împreună cu pacientul în Centrele de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie cu experiență în domeniul bolilor neuro-musculare, **pentru confirmarea diagnosticului de certitudine. Se completează fișa clinică inițială (anexa 1).**
2. Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face de către medicii din Centrele de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie cu experiență în domeniul bolilor neuro-musculare, după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și după confirmarea diagnosticului. Se menționează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni, cu reevaluare în vederea continuării).
3. Eliberarea medicamentului se face în regim de circuit deschis, pe bază de prescripție medicală electronică eliberată LUNAR de către medicii Neurologi Pediatri sau Neurologi (pentru pacienții cu vârstă mai mare de 18 ani).
4. O dată la 6 luni se face evaluarea în centrul de expertiză, conform cu standardele europene de îngrijire ("standard of care"); medicul curant/din ambulatoriu de specialitate va trimite o copie a evaluării din luna a 3-a, respectiv a 9-a; Centrul de

Expertiză transmite medicului curant/din ambulatoriu de specialitate recomandarea de continuare a tratamentului pentru 6 luni sau recomandarea de întrerupere a tratamentului.

MENTIUNE - medicul curant/din ambulatoriu de specialitate, neurolog pediatru/neurolog va monitoriza pacientul și va păstra legătura cu familia; dacă apare un eveniment (de exemplu pierderea ambulației timp de 0 - 6 luni sau un eveniment advers major sau o reacție alergică la medicație - a se vedea criteriile de excludere sau de oprire a medicației - va semnala acest lucru Centrului de Expertiză și va trimite pacientul pentru oprirea tratamentului. În caz de deces al pacientului - va anunța imediat Centrul de Expertiză.

Centre de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie

- Spitalul Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr. Al. Obregia" București - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică;
- Spitalul Clinic de Copii "Dr. V. Gomoiu" București - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică;
- Spitalul Universitar de Urgență București - Clinica Neurologie (pentru pacienții ajunși la vârstă adultă).

Dosarul de inițiere a tratamentului va conține următoarele documente:

- datele de identificare (copii după certificat de naștere, carte de identitate);
- referat de justificare, parafat și semnat de medicul specialist/primar neurolog pediatru/neurolog. Referatele de justificare vor fi înregistrate la Casa de Asigurări de Sănătate, astfel încât toți bolnavii să fie luați în evidență la nivelul CJAS;
- Formularul de verificare a criteriilor de tratament cu Ataluren;
- Consimțământul informat al părintelui (tutorelui legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vîrstă peste 18 ani) (Anexa 4 a prezentului protocol);
- bilet de externare dintr-un Centru de Expertiză de Neurologie Pediatrică/Neurologie, care să ateste diagnosticul de Distrofie musculară Duchenne cu mutație nonsens;
- buletin de testare genetică care să ateste diagnosticul de distrofie musculară Duchenne cu mutație genetică nonsens, semnat și parafat de un medic specialist/primar genetician;
- evaluarea capacitatei de deplasare a pacientului (conform fișei de evaluare inițială din Programul Național DMD - anexa 1 a prezentului protocol);
- greutatea pacientului;
- colesterolul total, LDL, HDL, trigliceride;
- creatinina serică, uree serică și cistatina C;
- tensiunea arterială sistolică și diastolică în stare de repaus la bolnavii care primesc corticosteroizi.

Anexa Nr. 1

Centrul de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie

Fișă clinică de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu Ataluren a pacientului cu Distrofie musculară progresivă tip Duchenne/Becker

| | |
|--|---|
| Nume | |
| Prenume | |
| Data nașterii (ZZ/LL/AAAA) | |
| Data evaluării (ZZ/LL/AAAA) | |
| Diagnostic | <input type="checkbox"/> Distrofie musculară Duchenne (DMD) <input type="checkbox"/> Distrofie musculară Becker (DMB) <input type="checkbox"/> Distrofie musculară formă intermediară (DMI) <input type="checkbox"/> Necunoscut/altele (detaliere)*) |
| Adresa | |
| Telefon, e-mail | |
| Nume, prenume mama | |
| Nume, prenume tata | |
| Frați (nume, prenume, vârstă) | |
| Surori (nume, prenume, vârstă) | |
| Arbore genealogic | |
| Antecedente heredocolaterale de boala musculară | <input type="checkbox"/> Pozitive (detaliere) <input type="checkbox"/> Negative |
| Antecedente personale fiziologice | |
| DPM (mers independent, dezvoltare cognitivă, limbaj, comportament) | <input type="checkbox"/> Mers independent achiziționat la vîrstă de (luni): |
| | <input type="checkbox"/> Dezvoltare cognitivă în prezent: <input type="checkbox"/> N; <input type="checkbox"/> Anormală |
| | <input type="checkbox"/> Limbaj receptiv în prezent: <input type="checkbox"/> N; <input type="checkbox"/> Anormal |
| | <input type="checkbox"/> Limbaj expresiv în prezent: <input type="checkbox"/> N; <input type="checkbox"/> Anormal |
| | <input type="checkbox"/> Comportament în prezent: <input type="checkbox"/> N; <input type="checkbox"/> Anormal |
| Vârstă la diagnostic | |
| Instituția unde a fost diagnosticat | |

*) copil cu hipercreatinkinazemie, confirmat genetic cu mutație nonsens, vârstă mică, incert din punct de vedere al evoluției clinice în acest moment

ISTORIC ȘI INFORMAȚII CLINICE NECESARE

- motivul prezentării la medic:
- elementele de debut pot fi:

| Caracteristici clinice | DA | NU |
|---------------------------|----|----|
| Deficit muscular | | |
| Hipertrofie musculară | | |
| Mers pe vârfuri | | |
| Mialgii/crampe | | |
| Mioglobinurie | | |
| Disfuncții cognitive | | |
| Întârziere în DPM | | |
| CK crescute, asimptomatic | | |

| | | |
|--------------------------|--|--|
| Complicații la anestezie | | |
| Diagnostic prenatal | | |

- status-ul tratamentului cortizonic:

- da, primește tratament în prezent (detaliere la sfârșitul documentului)
- nu în prezent, dar a primit tratament cortizonic în trecut
- niciodată
- necunoscut

- afectare cardiacă

- da, fără alte detalii (de la vîrstă de)
- aritmie sau blocuri de conducere (de la vîrstă de)
- cardiomiopatie (de la vîrstă de)
- nu
- necunoscut

- ventilație non-invazivă

- da, tot timpul
- da, parte din timp
- nu

- ventilație invazivă

- da, tot timpul
- da, parte din timp
- nu

- primește medicație cardiacă

- da (detaliere la sfârșitul documentului)
- nu
- necunoscut

- chirurgia scoliozei

- da (la vîrstă de)
- nu
- necunoscut

- alte probleme medicale (fracturi, diabet, cataractă, și.a.m.d.)

- da (detaliere)
- nu
- necunoscut

- funcția motorie cea mai bună în prezent

- poate merge independent în prezent
- nu poate merge fără suport/ajutor

- folosește fotoliu rulant în prezent

- nu
- o parte din timp (de la vîrstă de)
- tot timpul (de la vîrstă de)

- este inclus în prezent într-un studiu clinic

- da, în prezent (numele medicamentului)
- nu, dar a fost inclus și a primit tratament în trecut (numele medicamentului)
- niciodată
- necunoscut

DATE CLINICE ȘI EXAMEN CLINIC GENERAL

| Caracteristici clinice | Valoare |
|------------------------|---------|
| Greutate (kg) | |
| Înălțime (cm) | |
| Perimetru cranian (cm) | |

| | |
|--|--|
| TA sistolică și diastolică în stare de repaus pentru pacienții care primesc corticoterapie | |
|--|--|

I. EVALUARE FUNCȚIONALĂ

| Umeri și membre superioare (Scala Brooke) | DA | NU |
|---|----|----|
| 1. Plecând de la postura de ortostatism cu brațele pe lângă corp, pacientul poate face abducția brațelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului | | |
| 2. poate ridica brațele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind mușchii accesori | | |
| 3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml (folosind ambele mâini dacă este necesar) | | |
| 4. poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml | | |
| 5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le poate folosi pentru a ține un stilou sau pentru a-l ridica de pe masă | | |
| 6. Nu poate duce mâinile la gură și nici nu le poate folosi în scopuri funcționale | | |
| Solduri și membre inferioare (Scala Vignos) | DA | NU |
| 1. Merge și urcă scările fără ajutor | | |
| 2. Merge și urcă scările cu ajutorul brațelor | | |
| 3. Merge și urcă scările încet cu ajutorul brațelor Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde | | |
| 4. Merge fără ajutor și se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările | | |
| 5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun și nu poate urca scările | | |
| 6. Merge doar cu ajutor | | |
| 7. Este imobilizat în scaunul cu rotile | | |
| 8. Este imobilizat la pat | | |

II. EVALUARE FUNCȚIONALĂ

| Manevră (unitate de măsură) | Rezultat |
|---|----------|
| Se ridică din decubit dorsal la vertical (secunde) | |
| Aleargă 10 metri (secunde) | |
| Urcă 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu) (secunde) | |
| Testul de mers timp de 6 minute (metri) | |
| Scala de evaluare a funcției motorii North Star Ambulatory Assessment**) (scor.... /....) (Anexa 3) | |
| Scala pentru Performanța Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL ***) (Anexa 3) | |

**) această scală va fi adaptată în funcție de vîrstă pacientului

***) se va efectua numai la pacienții nonambulatori

EXAMEN PSIHOLOGIC

| | |
|--|--|
| QI***) (copii > 5 ani), QD (2 - 4 ani) (scor) | |
| Tulburare globală a dezvoltării (2 - 4 ani), dizabilitate intelectuală (> 5 ani) (DA/NU) | |
| Tulburări de vorbire (DA/NU) | |
| Tulburare de învățare | |
| Tulburări de comportament (DA/NU) | |
| Tulburare din spectrul autist (DA/NU) | |
| Tulburare depresivă (DA/NU) | |

***) se va menționa tipul testului efectuat;

TULBURĂRI DE SOMN: DA/NU (detaliere dacă răspunsul este DA)

ANALIZE UZUALE

| Analiza | Valoare | Analiza | Valoare |
|-------------------|---------|------------------|---------|
| CK | | Cistatina C | |
| GOT | | Colesterol total | |
| GPT | | LDL colesterol | |
| Uree serică | | HDL colesterol | |
| Creatinină serică | | Trigliceride | |

TESTE GENETICE

- ca prim test diagnostic: DA; NU
- ca al doilea test diagnostic: DA; NU
- ce metodă s-a folosit:
- rezultatul analizei genetice care confirmă mutația nonsens la nivelul genei distrofinei:

BIOPSIE MUSCULARĂ

- ca prim test diagnostic (înaintea testării genetice): DA; NU
- ca al doilea test diagnostic (după testarea genetică): DA; NU
- mușchiul unde s-a efectuat (deltoid, biceps, cvadriceps, gastrocnemian, alt mușchi)
- data biopsiei/vârstă la care s-a efectuat
- nu s-a efectuat

REZULTAT BIOPSIE MUSCULARĂ (dacă s-a efectuat)

- imunohistochimie
- testare prin metoda Imunnoblot (western blot)
- cantitate de distrofină: normală/scăzută/nu s-a efectuat
- dacă avem un raport în % pentru cantitatea de distrofină:
- utrofina: prezentă/absentă/modificată cantitativ

EVALUARE CARDIACĂ

- EKG:
 - normal
 - anormal (detaliere):.....
 - Data efectuării:
- ecografie cardiacă:
 - normală
 - anormală
 - fracția de ejecție a VS (valoare):
 - Data efectuării:

EVALUARE FUNCȚIONALĂ RESPIRATORIE

- Spirometrie (după vârstă de 6 ani în funcție de intelect și cooperare):
 - capacitate vitală
 - volum expirator forțat:%
 - Data efectuării:

EVALUARE RUDE

- FRATE/FRAȚI (dacă este cazul):
 - Clinică
 - CK

Genetică

- **SORĂ/SURORI (dacă este cazul)**

Clinică
 CK
 Genetică

- **MAMA**

Clinică
 CK
 Genetică

TRATAMENT CORTICOTERAPIC

- Tip corticoterapie, doza, de când primește tratament:
- Reacții adverse:

ALTE TRATAMENTE

- Medicamente, inclusiv suplimente (vitamina D3, calciu), doze, de când primește tratament:
-

A fost completat consumămantul de la părinți și/sau pacient de a înregistra datele în Registrul Național:

DA NU

A fost completat consumămantul de la părinți și/sau pacient pentru acord privind administrarea de Ataluren:

DA NU

SE RECOMANDĂ:

ATALUREN - doza:

Medic centru de expertiză:

Semnătură, parafă:

Data completării Fișei de inițiere:

Anexa Nr. 2

Centrul de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie

.....
Departamentul/Secția/Ambulatoriu de Neurologie Pediatrică/Neurologie

Fișă clinică de monitorizare a pacientului cu Distrofie musculară progresivă tip Duchenne/Becker în tratament cu Ataluren

Tip evaluare

Medic curant [] 3 luni, [] 9 luni; anul tratamentului cu Ataluren (1, 2)

Centrul de expertiză [] 6 luni [] 12 luni; anul tratamentului cu Ataluren (1, 2 ...) ...

| | |
|---------------|--|
| Nume | |
| Prenume | |
| Data nașterii | |

| | |
|--|--|
| (ZZ/LL/AAAA) | |
| Data evaluării (ZZ/LL/AAAA) | |
| Diagnostic clinic | <input type="checkbox"/> Distrofie musculară Duchenne (DMD) <input type="checkbox"/> Distrofie musculară Becker (DMB) <input type="checkbox"/> Distrofie musculară formă intermediară (DMI) <input type="checkbox"/> Necunoscut/altele (detaliere)* |
| Adresa | |
| Telefon, email | |
| Nume, prenume mama | |
| Nume, prenume tata | |
| Vârstă la diagnostic | |
| Data inițierii tratamentului cu Ataluren | |

*) copil cu hipercreatinkinazemie, confirmat genetic cu mutație nonsens, vârstă mică, incert din punct de vedere al evoluției clinice în acest moment

EXAMEN CLINIC GENERAL (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

| Caracteristici clinice | Valoare |
|--|---------|
| Greutate (kg) | |
| Înălțime (cm) | |
| Perimetru cranian (cm) | |
| TA sistolică și diastolică în stare de repaus pentru pacienții care primesc ataluren concomitent cu corticoterapie | |

INFORMAȚII CLINICE NECESARE (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

- status-ul tratamentului cortizonic:

- da, primește tratament în prezent (detaliere la sfârșitul documentului)
- nu în prezent, dar a primit tratament cortizonic în trecut
- niciodată
- necunoscut

- afectare cardiacă

- da, fără alte detalii (de la vîrstă de)
- aritmie sau blocuri de conducere (de la vîrstă de)
- cardiomiopatie (de la vîrstă de)
- nu
- necunoscut

- ventilație non-invazivă

- da, tot timpul
- da, parte din timp
- nu

- ventilație invazivă

- da, tot timpul
- da, parte din timp
- nu

- primește medicație cardiacă

- da (detaliere la sfârșitul documentului)
- nu
- necunoscut

- chirurgia scoliozei

- da (la vîrstă de)
- nu
- necunoscut

- alte probleme medicale (fracturi, diabet, cataractă, §.a.m.d.)
 - da (detaliere)
 - nu
 - necunoscut
- funcția motorie cea mai bună în prezent
 - poate merge independent în prezent
 - nu poate merge fără suport/ajutor
- folosește fotoliu rulant în prezent
 - nu
 - o parte din timp (de la vârstă de
 - tot timpul (de la vârstă de
- este inclus în prezent într-un studiu clinic
 - da, în prezent (numele medicamentului
 - nu, dar a fost inclus și a primit tratament în trecut (numele medicamentului
 - niciodată
 - necunoscut

EVALUARE FUNCTIONALĂ (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

| Umeri și membre superioare | DA | NU |
|---|----|----|
| 1. Plecând de la postura de ortostatism cu brațele pe lângă corp, pacientul poate face abducția brațelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului | | |
| 2. Poate ridica brațele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind mușchii accesori | | |
| 3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml (folosind ambele mâini dacă este necesar) | | |
| 4. Poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml | | |
| 5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le poate folosi pentru a ține un stîlou sau pentru a-l ridica de pe masă | | |
| 6. Nu poate duce mâinile la gură și nici nu le poate folosi în scopuri funcționale | | |
| Solduri și membre inferioare | DA | NU |
| 1. Merge și urcă scările fără ajutor | | |
| 2. Merge și urcă scările cu ajutorul brațelor | | |
| 3. Merge și urcă scările încet cu ajutorul brațelor Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde | | |
| 4. Merge fără ajutor și se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările | | |
| 5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun și nu poate urca scările | | |
| 6. Merge doar cu ajutor | | |
| 7. Este imobilizat în scaunul cu rotile | | |
| 8. Este imobilizat la pat | | |

EVALUARE FUNCTIONALĂ (Se completează la evaluările de la 6 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

| Manevră (unitate de măsură) | Rezultat |
|--|----------|
| Se ridică din decubit dorsal la vertical (secunde) | |
| Aleargă 10 metri (secunde) | |
| Urcă 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu) (secunde) | |
| Testul de mers timp de 6 minute (metri) | |
| Scala de evaluare a funcției motorii North Star Ambulatory Assessment** (scor ... /....) | |

**) această scală va fi adaptată în funcție de vârstă pacientului

EXAMEN PSIHOLOGIC

| | |
|--|--|
| QI***) (copii > 5 ani), QD (2 - 4 ani) (scor) | |
| Tulburare globală a dezvoltării (2 - 4 ani), dizabilitate intelectuală (> 5 ani) (DA/NU) | |
| Tulburări de vorbire (DA/NU) | |
| Tulburare de învățare | |

| | |
|---------------------------------------|--|
| Tulburări de comportament (DA/NU) | |
| Tulburare din spectrul autist (DA/NU) | |
| Tulburare depresivă (DA/NU) | |

****) se va menționa tipul testului efectuat; nu este necesară repetarea acestuia mai frecvent de o dată la 2 ani

TULBURĂRI DE SOMN: DA/NU (detaliere dacă este necesar) (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

ANALIZE UZUALE (Se completează la evaluările de la 6 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

| Analiza | Valoare | Analiza | Valoare |
|-------------------|---------|-----------------------|---------|
| CK | | Cistatina C | |
| GOT | | Colesterol total****) | |
| GPT | | LDL cholesterol****) | |
| Uree serică | | HDL cholesterol****) | |
| Creatinină serică | | Trigliceride****) | |

****) se verifică doar la evaluarea de la fiecare 12 luni de la inițierea tratamentului cu ataluren

EVALUARE CARDIACĂ (Se completează la evaluarea de la fiecare 12 luni de la inițierea tratamentului cu Ataluren)

- EKG:

- normal
- anormal (detaliere):
- Data efectuării:

- ecografie cardiacă:

- normală
- anormală
- fracția de ejection a VS (valoare):
- Data efectuării:

Notă:

- evaluarea cardiacă se va face la fiecare 2 ani înainte de vârsta de 10 ani
- după vârsta de 10 ani: evaluarea cardiacă o dată pe an
- evaluare cardiacă la apariția semnelor cardiace (acestea pot fi discrete și nespecifice: scădere în greutate, tuse, vărsături, ortopnee), de către un specialist cardiolog, pentru tratament de specialitate
- pacienții care au tratament cortizonic necesită o supraveghere mai atentă cardiacă, datorită creșterii în greutate și al riscului de HTA
- evaluarea cardiacă este obligatorie înainte de orice intervenție chirurgicală majoră și intraoperator (EKG)

EVALUARE FUNCȚIONALĂ RESPIRATORIE (Se completează la evaluarea de la fiecare 12 luni de la inițierea tratamentului cu Ataluren)

- Spirometrie (după vârsta de 6 ani, în funcție de intelect și cooperare):

- capacitate vitală
- volum expirator forțat:%

Data efectuării:

Evaluarea Ambulatorie North Star

TRATAMENT CORTICOTERAPIC

- Tip corticoterapie, doza, de când primește tratament:
- Reacții adverse:

ALTE TRATAMENTE

- medicamente, inclusiv suplimente (vitamina D3, suplimente de calciu), doze, de când primește tratament:

.....

SE RECOMANDĂ:

Continuarea tratamentului cu ATALUREN - doza:

Întreruperea tratamentului cu ATALUREN

Medic centru de expertiză/secție/ambulatoriu de specialitate:

Semnatură, parafă:

Data completării Fișei de monitorizare:

Anexa 3

| | |
|----------------|-------------|
| Nume: | Data: |
| Data nasterii: | Examinator: |

| Activitate | 2 | 1 | 0 | Scor |
|---|---|---|--|------|
| 1. Sta | Sta vertical, linistit si simetric, fara compensare (cu calcaiele plate si picioarele in pozitie neutra) pentru minim 3 secunde | Stand linistit, dar cu un anumit grad de compensare (...pe varfuri sau cu picioarele abduse sau cu fundul blocat in afara/soldul flectat, etc) pentru minim 3 secunde | Nu poate sta linistit sau independent, are nevoie de support (chiar minim) | |
| 2. Merge | Merge cu rulaj plantar sau cu picior plat | Mers persistent sau obisnuit pe varfuri, incapabil sa ruleze consistent | Pierderea mersului independent – poate folosi orteze de genunchi-glezna-picior sau merge pe distante scurte cu asistenta | |
| 3. Se ridica de pe scaun | Capabil sa se ridice in picioare, pastrand bratele pliate. Pozitia de plecare este cu soldul si genunchii la 90°, picioarele pe podea/ sprijinite pe o cutie step | Cu ajutor din partea coapselor/ impins in scaun/ intoarcere pe burta sau pozitii de start modificate prin largirea bazei | Incapabil | |
| 4. Sta pe un picior - drept | Capabil sa stea vertical in mod relaxat (nu fixat) pentru 3 secunde | Sta dar fie pentru o clipa sau cu trunchiul flectat lateral sau are nevoie de fixare de exp. prin adductia coapselor sau alt truc | Incapabil | |
| 5. Sta pe un picior - stang | Capabil sa stea vertical in mod relaxat (nu fixat) pentru 3 secunde | Sta dar fie pentru o clipa sau cu trunchiul flectat lateral sau are nevoie de fixare de exp. prin adductia coapselor sau alt truc | Incapabil | |
| 6. Urca pe cutia step – cu dreptul | Pas in fata – nu are nevoie de suport | Urca lateral/ roteste trunchiul/ circumduce soldul sau are nevoie de sustinere | Incapabil | |
| 7. Coboara de pe cutia step – cu dreptul | Cu fata inainte, coboara controland piciorul de sprijin. Nu are nevoie de sustinere | Prin lateral, evita coborarea sau are nevoie de sustinere | Incapabil | |
| 8. Urca pe cutia step – cu stangul | Pas in fata – nu are nevoie de suport | Urca lateral/ roteste trunchiul/ circumduce soldul sau are nevoie de sustinere | Incapabil | |
| 9. Coboara de pe cutia step – cu stangul | Cu fata inainte, coboara controland piciorul de sprijin. Nu are nevoie de sustinere | Prin lateral, evita coborarea sau are nevoie de sustinere | Incapabil | |
| 10. Ridica capul | In decubit dorsal, capul trebuie sa fie ridicat pe linie mediana. Barbia se misca catre piept | Capul este ridicat, dar prin flexie laterala sau fara flexia gatului (protractie) | Incapabil | |
| 11. Se ridica in sezand | Incepe in decubit dorsal – poate folosi o mana/ brat pentru a se impinge | Foloseste doua brate/ se trage de picioare sau se intoarce catre podea | Incapabil | |
| 12. Se ridica de pe podea | Nu se evidențiază manevra Gower | Manifestă cel puțin una din componente ale manevrei Gower descrise – în special se întoarce către podea și/sau folosește mâna (mainile) pe picioare | a) ARE NEVOIE de ajutorul extern al obiectelot, de exp. scaun, perete SAU b) Incapabil | |

| Activitate | 2 | 1 | 0 | Scor |
|---------------------------|--|--|-----------|------|
| 13. Sta pe calcaie | Sta clar doar pe calcaie cu ambele picioare in acelasi timp (se accepta) | Flecteaza soldul si ridica doar antepiciorul | Incapabil | |

| | | | | |
|-----------------------------------|---|--|-----------|--|
| | sa se miste cativa pasi pentru pastrarea echilibrului) | | | |
| 14. Sare | Cu ambele picioare in acelasi timp, paraseste solul simultan | Picioarele unul dupa altul (evita) sau nu realizeaza complet desprinderea cu ambele picioare in acelesi timp | Incapabil | |
| 15. Sare pe piciorul derpt | Desprinde antepiciorul si calcaiul de pe sol | Capabil sa indoai genunchiul si sa ridice calcaiul, fara desprindere de la podea | Incapabil | |
| 16. Sare pe piciorul stang | Desprinde antepiciorul si calcaiul de pe sol | Capabil sa indoai genunchiul si sa ridice calcaiul, fara desprindere de la podea | Incapabil | |
| 17. Alerga (10 m) | Ambele picioare parasesc solul (fara faza se dublu sprijin in timpul alergarii) | „Alergare Duchenne” / mers rapid | Merge | |
| TOTAL = | / 34 | | | |

Timpul RFF (de ridicare de la podea): ___, ___

Timpul de alergare/ mers pe 10m: ___, ___

Note:

Scala pentru Performanța Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL)

| | |
|---|--------------------------------|
| Nume: | Data testarii: ___ / ___ / ___ |
| Performanta Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL pt DMD) – Fisa de lucru | |

Bratul preferat (folosit la toate testarile): Drept Stang

Extensia cotului ROM: Drept: Stang: exp.: complet = 0°
contractura 10° = -10°

Supinatie ROM: Drept: Complet 3/4 1/2 1/4 Stang: Complet 3/4 1/2
 1/4

Itemul de intrare A – incepeti cu A pentru identificarea punctului de pornire pentru testele ulterioare.

Incercuri scorul pentru fiecare item.

NU INCLUDETI IN SCORUL TOTAL

| Item | Descriere | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|------|------------------------|------------------------------|---|---|---|---|--|---|
| A | Item de intrare | Nicio functie utila a mainii | Poate folosi mana pentru a tine pixul sau pentru a ridica o moneda sau pentru a conduce un scaun rulant electric. | Poate ridica 1 sau 2 maini la gura dar nu poate ridica un pahar ce contine o greutate de 200g la gura folosind 1 sau 2 maini. | Poate ridica paharul de plastic ce contine o greutate de 200g la gura folosind 1 sau 2 maini. | Poate ridica simultan ambele brate (la inaltimea umarului cu sau fara compensare) adica cotul indoit sau in extensie. | Poate ridica simultan ambele brate deasupra capului doar prin indoirea coatelor (scurtand circumferinta miscarii/ folosind muschii accesori) | Poate abduce simultan ambele brate, intr-un cerc complet, cu coatele extinse, pana se ating deasupra capului. |

Pentru itemul A: Un scor de 3, 4, 5, 6 la itemul A, incepeti cu itemul 1- pe aceasta pagina

Un scor de 1, 2, incepeti cu itemul 7 de pe pagina 2

Nivel inalt: regiunea umarului

| Item | Descriere | 0 | 1 | 2 | Scor |
|--|---|-----------|--|---|------|
| 1 Scorul de la Itemul de intrare de mai sus | Abductia umerilor, ambele brate deasupra capului „Ridica-ti bratele prin lateral deasupra capului – incearca sa mentii coatele intinse” | Incapabil | Poate ridica simultan ambele brate deasupra capului doar prin flexia coatelor (cu compensare) | Poate abduce simultan ambele brate, intr-un cerc complet, cu coatele extinse, pana se ating deasupra capului. | |
| 2 | Ridica ambele brate la inaltimea umarului (coatele la inaltimea umarului) „Ridica-ti bratele la nivelul umerilor” | Incapabil | Poate ridica ambele brate la inaltimea umarului, fie una cate una, fie cu coatele indoite (cu compensare) | Poate ridica ambele coate la inaltimea umarului fara compensare | |
| 3 | Flexia umarului la inaltimea umarului (fara greutati) „Intinde mana si atinge mana mea” | Incapabil | Capabil, cu compensare | Capabil, fara compensare | |
| 4 | Flexia umarului la inaltimea umarului cu o greutate de 500g „Intinde-ti mana si atinge mana mea” | Incapabil | Capabil sa ridice greutatea de 500g cu compensare | Capabil sa ridice greutatea de 500g fara compensare | |

Anexa 4

**FORMULAR PENTRU CONSUMÂNTUL PACIENTULUI CU DISTROFIE
MUSCULARĂ DUCHENNE, CAUZATĂ DE O MUTAȚIE NONSENS LA NIVELUL
GENEI DISTROFINEI (nmDMD)
privind tratamentul cu Ataluren (TRANSLARNA)**

Subsemnatul(a) , cu CI/BI pacient /părinte/tutore legal al copilului cu CNP diagnosticat cu **distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD)** am fost informat de către privind tratamentul medical al distrofiei musculare Duchenne cu ataluren (TRANSLARNA).

Translarna este un medicament care conține substanță activă ataluren. Translarna este disponibil în 3 concentrații, fiecare conținând 125 mg, 250 mg și 1000 mg de substanță activă, denumită ataluren. Celealte componente sunt: polidextroză (E1200), macrogol, poloxamer, manitol (E421), crospovidonă, hidroxietil celuloză, aromă artificială de vanilie (maltodextrină, arome artificiale și propilen glicol), dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), stearat de magneziu.

Translarna se utilizează în tratamentul distrofiei musculare Duchenne care este determinată de un defect genetic specific care afectează funcția musculară normală.

Translarna se utilizează pentru tratarea pacienților cu vîrste de 2 ani și peste, care au capacitatea de a se deplasa.

Distrofia musculară Duchenne este cauzată de modificări genetice, care conduc la apariția unei anomalii a unei proteine din mușchi, denumită distrofină, care este necesară pentru funcționarea adecvată a mușchilor. Translarna activează producerea distrofinei funcționale și ajută la funcționarea corespunzătoare a mușchilor. Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării Translarna de către Agenția Europeană a Medicamentului pentru distrofia musculară Duchenne cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Copilul este posibil să manifeste una sau mai multe dintre următoarele reacții adverse după ce ia Translarna:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10): céfalee, greață, vârsături. Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): apetit alimentar scăzut, pierdere în greutate, amețeli, tensiune arterială crescută, tuse, sângerări nazale, constipație, diaree, flatulență, regurgitație, disconfort stomacal, dureri stomachale, erupții cutanate, dureri de brațe sau picioare, chist renal, urinare cu frecvență anormală, urinare involuntară, culoare anormală a urinei, febră, oboseală.

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvență nu poate fi estimată din datele disponibile): creșteri ale concentrațiilor de lipide din sânge, creșteri ale rezultatelor testelor funcției renale.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu este indicat la copii cu vîrstă sub 2 ani, deoarece nu a fost testat la acest grup de pacienți.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu trebuie luat dacă pacientul este alergic la ataluren sau la oricare dintre celealte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primește

tratament cu anumite antibiotice, cum ar fi gentamicină, tobramicină sau streptomycină prin injecție intravenoasă.

Ataluren (Translarna) poate afecta modul de acțiune al altor medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (cu nmDMD) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente. În special, nu se administrează Translarna cu antibioticele gentamicină, tobramicină sau streptomycină administrate prin injecție. Acestea pot afecta funcția renală a copilului.

Spuneți medicului dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (cu nmDMD) sunteți în tratament cu oricare dintre următoarele medicamente:

- aciclovir prescris pentru tratamentul vărsatului de vânt [varicelă],
- adefovir prescris pentru tratamentul hepatitei B cronice și/sau al infecției cu HIV,
- atorvastatină prescris pentru scăderea lipidelor,
- benzilpenicilină prescris pentru infecții severe,
- bumetanidă prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive,
- captopril prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive,
- ciclosporină prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului de organ,
- famotidină prescris pentru tratamentul ulcerului duodenal activ, tratamentul bolii de reflux gastroesofagian
- furosemid prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive
- metotrexat prescris pentru poliartrită reumatoidă, psoriazis
- micofenolat mofetil prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului
- olmesartan prescris pentru hipertensiune arterială esențială la adulți
- oseltamivir prescris pentru prevenirea gripei
- fenobarbital prescris pentru inducerea somnului, prevenirea convulsiilor
- pitavastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- pravastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- rifampicină prescris pentru tratamentul tuberculozei
- rosuvastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- sitagliptină prescris pentru diabet zaharat de tip 2
- telmisartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive
- valsartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive

Aceste medicamente nu au fost testate în asociere cu Translarna și medicul poate decide să monitorizeze îndeaproape pacientul.

Se recomandă a se efectua analize ale sângeului înainte de tratamentul cu Translarna și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale. Medicul va analiza concentrațiile lipidelor din sânge (grăsimi, precum colesterolul și trigliceridele) și funcția renală o dată la 6 până la 12 luni. Medicul va monitoriza tensiunea arterială o dată la 3 până la 6 luni, în cazul în care copilul ia un medicament corticosteroid.

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Translarna, am obligația de a mă prezenta lunar la medicul curant în primele 6 luni și apoi pentru o vizită de control într-un Centru de expertiză

Duchenne, și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și explicitat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant sau a medicului coordonator din Centrul de Expertiză.

În situația în care în mod nejustificat nu voi respecta obligațiile asumate, inclusiv de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru distrofia musculară Duchenne determinată de o mutație non-sens la nivelul genei distrofinei, care mi-au fost comunicate de către medicul curant sau medicul coordonator din Centrul de expertiză, aceștia au dreptul de a exclude copilul meu din acest program de tratament - așa cum este stipulat în PROTOCOLUL TERAPEUTIC AL BOLNAVILOR CU DISTROFIE MUSCULARĂ DUCHENNE aprobat prin ordin comun al ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate și în REGULAMENTUL de organizare și funcționare a Comisiei de Experți a Casei Naționale de Asigurări de Sănătate pentru implementarea Subprogramului de tratament al bolnavilor cu distrofie musculară Duchenne din cadrul Programului național de boli rare.

În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă (pierderea totală a capacitatei de deplasare - menținută mai mult de 6 luni) medicul curant, împreună cu medicul coordonator pot opta pentru întreruperea tratamentului cu ataluren.

Sunt de acord să respect condițiile de includere în Sub-Programul Național de Tratament al Distrofiei Musculare Duchenne în vederea inițierii tratamentului cu: ATALUREN (TRANSLARNA).

Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de medic și asistenta medicală privind modul de administrare.

Data:

Pacient

Semnătura:

Părinte/Tutore legal:

Semnătura:

Medic curant:

Medic coordonator Centru de Expertiză:

Semnătura:

Semnătura

DCI NUSINERSENUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 220, cod (M09AX07): DCI NUSINERSENUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Atrofia musculară spinală (AMS) este o boală neuromusculară progresivă care rezultă din mutații la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q. O a doua genă, SMN2, situată în apropierea SMN1, este responsabilă pentru o mică parte din producția de proteină SMN. AMS prezintă un spectru de manifestări clinice ale bolii, severitatea afecțiunii fiind corelată cu numărul mai mic de copii ale genei SMN2 și cu vârsta mai mică în momentul debutului simptomelor.

II. INDICAȚII TERAPEUTICE

Nusinersen este indicat pentru tratamentul atrofiei musculare spinale 5q.

III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

Decizia de tratament trebuie să se bazeze pe o evaluare individualizată, realizată de un specialist cu experiență în tratarea pacienților cu AMS, cu privire la beneficiile tratamentului pentru pacienți, în raport cu riscurile potențiale al tratamentului cu nusinersen. Evaluarea clinică inițială se va realiza în condiții de stare stabilă a pacientului, fără afecțiuni intercurente, pentru a reflecta corect situația funcției motorii și respiratorii

A. Pacienți cu AMS Tip I

a. Obiectivele tratamentului

Îmbunătățirea funcției motorii și/sau menținerea funcției motorii precum și ameliorarea funcției respiratorii care implică o îmbunătățire funcțională relevantă (evitarea necesității ventilăției asistate permanente sau prelungirea timpului până la apariția necesității unei ventilății asistate permanente) și creșterea duratei de supraviețuire și calității vieții copilului.

b. Criterii de inițiere a tratamentului

Se consideră eligibili pentru inițierea tratamentului cu nusinersen pacienții care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o mutație (deleție) homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1;
- existența a cel puțin 2 copii ale genei SMN2;
- pacienți cu AMS tip Ib sau Ic.

SAU:

- în situația în care pacientul a avut tratament cu nusinersen și acesta a fost întrerupt iar, după 8 luni de la întrerupere, se constată o **înrăutățire semnificativă a funcției motorii asociată** acestei întreruperi obiectivată pe scala HINE2 (pierderea câte unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din scala HINE - secțiunea 2 - controlul capului, răsucire, sedere, mers târât, susținere în picioare,

mers, cu excepția categoriei mișcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte) dar pacientul a ramas eligibil (nu are criterii de excludere și nu are criteriile de intrerupere 2,3,4) tratamentul poate fi reintrodus.

B. Pacienți cu AMS Tip II și Tip III

a. Obiectivele tratamentului

Ameliorarea relevantă a funcției motorii și respiratorii care implică îmbunătățirea calității vieții pacienților.

b. Criterii de inițiere a tratamentului

Se consideră eligibili pentru inițierea tratamentului cu nusinersen pacienții care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o deleție homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1
- existența a cel puțin 2 copii a genei SMN2;
- pacienți simptomatici cu diagnostic de atrofie musculară spinală tip II sau III;
- Scor ≤ 54 puncte la măsurarea funcției motorii cu ajutorul Scalei Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSE)

SAU:

- la pacienți care au primit tratament cu nusinersen, însă s-a decis întreruperea acestuia, iar la 8 luni de la oprirea tratamentului se constată o pierdere de > 3 puncte pe scara HFMSE, dar pacientul a ramas eligibil (nu are criterii de excludere și nu are criteriile de intrerupere 2,3,4) acesta poate fi reintrodus.

Notă: Se consideră că pacienții cu un scor HFMSE al funcției motorii peste 54 puncte nu necesită tratament și vor beneficia de monitorizare clinică adecvată, considerându-se eligibili pentru tratament în situația în care se constată o scădere > 3 puncte la evaluarea cu ajutorul scalei HFMSE.

C. Pacienți cu AMS presimptomatici:

a. Obiectivele tratamentului

Realizarea achizițiilor motorii (susținerea capului, achiziția poziției sezânde fără sprijin și a mersului independent), evitarea necesității suportului respirator permanent sau prelungirea timpului până la apariția necesității unei ventilații asistate permanente și creșterea duratei de supraviețuire și a calității vieții copilului.

b. Criterii de inițiere a tratamentului

Se consideră eligibili pentru inițierea tratamentului cu nusinersen pacienții care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o mutație (deleție) homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1,
- fără simptome clinice,
- existența a 2 copii sau 3 copii ale genei SMN2,

Notă: pacienții cu 4 copii SMN2 vor fi evaluați la fiecare 3-6 luni și tratați la apariția primei semne clinice

V. CRITERII DE EXCLUDERE

A. Pacienți cu AMS Tip I

Nu se recomandă inițierea tratamentului cu nusinersen în oricare din următoarele situații:

- pacienți fără confirmare genetică a bolii AMS,
- pacienți cu mai puțin de 2 copii SMN2,
- pacienți cu AMS tip 0,
- pacienți care necesită ventilație asistată invazivă permanentă (>16 h/zi de ventilație continuă în ultimele >21 zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil),
- situații clinice care pot împiedica puncția lombară (spre exemplu, pacienți la care fuziunea vertebrală împiedică accesul în spațiile intervertebrale) sau la care pot apărea complicații importante,
- istoric de afecțiuni cerebrale sau medulare care ar putea interfera cu procedura puncției lombare sau cu circulația lichidului cefalo-rahidian. Existența unui sunt ventriculo-peritoneal sau ventriculo-cardiac nu va fi considerată criteriu de excludere.

B. Pacienți cu AMS Tip II sau Tip III

Nu se recomandă inițierea tratamentului cu nusinersen în următoarele situații:

- pacienți care necesită ventilație asistată invazivă permanentă (>16 h/zi de ventilație continuă în ultimele >21 zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil),
- situații clinice care pot împiedica puncția lombară (spre exemplu, pacienți la care fuziunea vertebrală împiedică accesul în spațiile intervertebrale) sau la care pot apărea complicații importante,
- istoric de afecțiuni cerebrale sau medulare care ar putea interfera cu procedura puncției lombare sau cu circulația lichidului cefalo-rahidian. Existența unui sunt ventriculo-peritoneal sau ventriculo-cardiac nu va fi considerată criteriu de excludere.
- boala în stadii foarte avansate cu scor ≥ 47 pe scara funcțională Egen care nu au beneficiu clinic și nu ar putea fi stabilizați cu ajutorul tratamentului (pacienți cu activitate funcțională minimă care necesită asistență pentru toate activitățile vietii cotidiene, cu traheostomie, etc.), cu afectare clinică ireversibilă, la care nu există posibilitatea obținerii unui beneficiu clinic relevant și nu se consideră că ar putea fi stabilizați cu ajutorul tratamentului.

VI. TRATAMENT

a. Doze și algoritm de administrare

Tratamentul cu nusinersen trebuie inițiat cât mai curând posibil după diagnostic, cu 4 doze de încărcare - câte o doză (1 flacon 5 ml soluție injectabilă nusinersen) în zilele 0, 14, 28 și 63. Ulterior trebuie să se administreze o doză de întreținere la fiecare 120 de zile.

În situațiile de forță majoră (catastrofe naturale, război, epidemii, etc) sau alte situații exceptionale, ținând cont de bunele practici medicale și siguranța pacientului administrarea tratamentului:

- se poate face cu o întârziere de cel mult 7 zile pentru primele patru administrări și 14 zile (până la maxim 30 de zile) după a 4-a administrare (date care se regăsesc în

FORMULARUL PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI NUSINERSENUM),

- administrările se pot face mai devreme cu maximum 4 zile (perioadă între administrări minim 10 zile) pentru perioada de inițiere (între dozele 1-3), maximum 7 zile (între dozele 3 și 4) și maximum 30 de zile (perioadă între adminstrări minimă 3 luni) pentru perioada de continuare,
- în situațiile de mai sus la următoarea administrare pacientul reia calendarul lui prestabilit de injectare, astfel dacă a venit cu 30 de zile înainte de 4 luni injectarea următoare se va face la 4 luni +30 zile, dacă a venit cu o întârziere de 30 zile următoarea injectare se va face după 3 luni.

b. Mod de administrare

Nusinersen este destinat administrării intratecale, prin punctie lombară. Tratamentul trebuie administrat de către profesioniști în domeniul sănătății cu experiență în efectuarea punclilor lombare.

Nusinersen se administrează, conform RCP, sub formă de injecție intratecală în bolus, pe parcursul a 1 până la 3 minute, folosind un ac de anestezie spinală. Injecția nu trebuie administrată în zonele în care pielea prezintă semne de infecție sau inflamație. Se recomandă ca volumul de lichid cefalorahidian (LCR) echivalent cu volumul de nusinersen soluție injectabilă care urmează a fi injectat să fie eliminat înainte de administrare.

Măsuri speciale:

- poate fi necesară sedarea, în funcție de starea clinică a pacientului;
- ecografia sau altă tehnică imagistică pot fi luate în considerare pentru a ghida administrarea intratecală de nusinersen, în special la pacienții cu vîrstă mai mică și la pacienții cu scolioză;
- analiza LCR la orice administrare: analiza biochimică, celule +/- culturi.
- trebuie utilizată tehnică aseptică la pregătirea și administrarea nusinersen conform instrucțiunilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului,

Notă: Pacienții tratați cu nusinersen vor primi concomitent îngrijirile standard conform Declarației de Consens pentru îngrijirile standard acordate pacienților cu Atrofie Musculară Spinală (vaccinuri, profilaxia infecțiilor cu virus sincițial respirator, aport nutrițional adecvat, suport respirator la nevoie).

VII. CRITERII DE EVALUARE ȘI MONITORIZARE

A. Pacienți cu AMS Tip I

Se recomandă evaluarea la inițierea tratamentului și la fiecare 4 luni, cu prilejul vizitei pentru administrarea tratamentului cu nusinersen. Pacientul va fi monitorizat pe Fișa Inițială și Fișa de follow-up (Anexa 1).

1. Date generale:

- data apariției simptomelor,
- data diagnosticului,

- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății
- date antropometrice (greutate, înălțime, IMC), curbele de creștere (WHO),
- respirație paradoxală DA/NU,
- scolioză: DA/NU,
- retracții musculare: DA (și localizare) /NU

2. Date despre îngrijirile de suport:

- modul de alimentație: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- kinetoterapie: DA/NU
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- utilizare cough-assist: DA/NU
- ventilație asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă / nocturnă

3. Teste de laborator:

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului, la 6 luni și la fiecare prezentare pentru continuarea tratamentului:

- hemoleucogramă complete,
- teste de coagulare: INR, TTPa,
- teste ale funcției hepatică: ALT, AST, bilirubina,
- teste ale funcției renale: creatinina, uree, proteinuria,
- ASTRUP, VSH, proteina C reactivă.

4. Criterii de evaluare a eficacității a tratamentului

a. Evaluarea funcției musculare:

- criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizației Mondiale a Sănătății (susține capul da/nu, stă așezat da/nu; se deplasează da/nu) (Anexa 2)
- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secțiunea 2 (Anexa 2)
- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) (Anexa 2)

b. Evaluarea funcției respiratorii

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator

c. Alte criterii:

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare față de vizita precedentă,
- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - Nu/Da (de câte ori),
- necesitatea internărilor pentru alte motive - Nu/Da (de câte ori).

B. Pacienți cu AMS tip II sau III

Se recomandă evaluarea la inițierea tratamentului și la fiecare 4 luni, la momentul vizitelor pentru administrarea tratamentului. Pacienții vor fi monitorizați pe Fișa Inițială și Fișa de follow-up (Anexa 1).

1. Date generale:

- data apariției simptomelor,

- data diagnosticului,
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății
- date antropometrice (greutate, înălțime, IMC), curbele de creștere (WHO),
- scolioză: DA/NU,
- retracții musculare: DA (și localizare) /NU

2. Date despre îngrijirile de suport:

- modul de alimentație: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- kinetoterapie: DA/NU
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- utilizare cough-assist: DA/NU
- ventilație asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă / nocturnă

3. Teste de laborator:

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului, la 6 luni și la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului:

- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcției hepatică: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcției renale: creatinina, uree, proteinurie
- ASTRUP, proteina C reactivă

4. Criterii de evaluare a eficacității a tratamentului

a. Evaluarea funcției musculare:

- mers DA/NU, independent/dispozitive mecanice
- numărul de ore petrecute în scaunul rulant
- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Secțiunea 2 (Anexa 2)
- numărul de puncte aferente scalei Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) (Anexa 2)
- distanța exprimată în metri obținuta la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT) (Anexa 2)
- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior - Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită (Anexa 2)
- numărul de puncte aferente Scalei Funcționale Motorii Hammersmith Extinse (HFMSE) (Anexa 2)

b. Evaluarea funcției respiratorii

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator;
- spirometria (> 4 ani): FVC și FEV1

c. Alte criterii:

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare față de vizita precedentă;
- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - NU/DA (de câte ori)
- necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori)

C. Pacienți cu AMS presimptomatice

Se recomandă evaluarea la inițierea tratamentului și la fiecare 4 luni, cu prilejul vizitei pentru administrarea tratamentului cu nusinersen. Pacientul va fi monitorizat pe Fișa Inițială și Fișa de follow-up (Anexa 1)

1. Date generale:

- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății,
- date antropometrice (greutate, înălțime, IMC), curbele de creștere (WHO),
- examen clinic general și neurologic

2. Date despre îngrijirile de suport:

- modul de alimentație: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- fizioterapie respiratorie: da/nu
- ventilație asistată: Da/Nu, cu caracter invaziv/non-invaziv
- ventilație mecanică: Da/Nu

Notă: date importante de menționat în evoluția pacientului, în cazul în care acesta devine simptomatic.

3. Teste de laborator:

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului, la 6 luni și la fiecare prezentare pentru continuarea tratamentului:

- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcției hepatici: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcției renale: creatinina, uree, proteinurie.
- ASTRUP, VSH, proteina C reactivă

4. Criterii de evaluare a eficacității tratamentului

a. Evaluarea funcției musculare:

- criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizației Mondiale a Sănătății (susține capul da/nu, stă așezat da/nu; se deplasează da/nu) (Anexa 2);
- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secțiunea 2 (Anexa 2)
- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) (Anexa 2)

b. Evaluarea funcției respiratorii

- suport ventilator: da/nu
- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator;

c. Alte criterii:

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare față de vizita precedentă;
- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - Nu/Da (de câte ori)
- necesitatea internărilor pentru alte motive - Nu/Da (de câte ori)

VIII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI.

A. Pacienți cu AMS Tip I

Se va lua în considerare îintreruperea tratamentului dacă:

- 1) Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;
- 2) Datorită stării clinice, riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viața pacientului;
- 3) Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calității vieții pacientului.
- 4) Lipsa complianței la tratament prin neprezentarea la administrarea tratamentului în zilele programate, cu o întârziere de mai mult de 7 zile pentru primele trei administrări și mai mult de 30 de zile începând cu a 4-a administrare (pentru situațiile de forță majoră)
- 5) Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai dorește administrarea tratamentului și își retrage consimțământul
- 6) Înainte de administrarea celei de a VI-a doze (doza de la 10 luni de la inițierea tratamentului) sau ulterior, la evaluarea clinică, se constată una dintre situațiile următoare:

a. apare o scădere a funcției motorii (măsurată cu Scala HINE secțiunea 2) sau respiratorie (măsurată prin schimbări în suportul ventilator).

- Se consideră semnificativă o scădere a funcției motorii sau pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secțiunea 2 (controlul capului, răsucire, sedere, mers târât, susținere în picioare, mers), cu excepția categoriei mișcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte.
- Se consideră semnificativă o scădere a funcției respiratorii dacă este necesară instituirea ventilației asistate permanente (> 16 h/zi ventilație continuă sau traheostomie, în absența unui episod acut reversibil).

Notă: Evaluarea pe baza scalelor menționate se va face de către profesioniști în sănătate cu experiență în utilizarea lor (medici, kinetoterapeuți).

b. nu s-a înregistrat nici o modificare a funcției motorii (nici scădere nici ameliorare, conform criteriilor de răspuns prin aplicarea Scalei HINE - Secțiunea 2). La aceștia se vor administra încă 2 doze de nusinersen (încă 8 luni de tratament). Dacă nici după aceste două administrări nu se remarcă nicio îmbunătățire a scorului pe Scala HINE secțiunea 2 (pacient este stabil comparativ cu administrarea celei de a VI-a doze) se va decide oprirea tratamentului.

Notă: Din acest moment, pacientul va continua monitorizarea clinică. Dacă se produce o înrăutățire a stării clinice care poate fi corelată cu îintreruperea tratamentului (la 8 luni de la oprirea tratamentului se produce pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secțiunea 2 - controlul capului, răsucire, sedere, mers târât, susținere în picioare, mers, cu excepția categoriei mișcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte) se va evalua oportunitatea reintroducerii tratamentului.

În cazul ameliorării, se continuă tratamentul și se va realiza evaluarea premergătoare administrării nusinersen la fiecare 4 luni. Se va avea în vedere discontinuarea tratamentului în cazul în care se înregistrează două scăderi consecutive ale funcției motorii față de evaluarea anterioară.

B. Pacienți cu AMS Tip II sau Tip III

Se va lua în considerare îintreruperea tratamentului dacă:

- 1) Nu se produce o îmbunătățire de cel puțin ≥ 3 puncte pe scala HFMSE la doi ani de la instituirea tratamentului. La pacienții care au capacitatea de a merge se va lua în

considerare suplimentar dacă nu apare o creștere a distanței parcuse la testul mersului în 6 minute (6 MWT) de > 30 metri. La pacienții care nu au capacitatea de a merge, se va lua în considerare suplimentar, dacă nu apare o creștere cu > 2 puncte pe scara adresată membrelor superioare (RULM). Testările cu cele două scale adiționale se vor face concomitent cu HFMSE.

- 2) După 8 luni de tratament (2 administrări) de la progresul funcțional obținut la 2 ani se constată o deteriorare până la nivelul bazal anterior ameliorării, se are în vedere discontinuarea tratamentului în funcție de rezultatele obținute după încă o nouă administrare și o nouă evaluare la 4 luni.
- 3) După 8 luni de tratament (2 administrări) de la progresul funcțional obținut la 2 ani se constată o deteriorare parțială față de nivelul bazal anterior ameliorării, se are în vedere discontinuarea tratamentului după alte două administrări.
- 4) După 2 ani de la inițierea tratamentului nu se obține niciun progres funcțional. În cazul în care apare o înrăutățire semnificativă a situației motorii care se poate atribui discontinuării tratamentului (la 8 luni de la oprire se constată o pierdere de > 3 puncte pe scara HFMSE), se va evalua oportunitatea reintroducerii tratamentului;
- 5) În cazul deteriorării importante a funcției respiratorii, dacă este necesară instituirea ventilației asistate permanente (> 16 h/zi ventilație continuă în absența unui episod acut reversibil sau traheostomia), fără existența unei cauze acute.
- 6) Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;
- 7) Datorită stării clinice, riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viața pacientului;
- 8) Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calității vieții pacientului.
- 9) Lipsa compliantei la tratament prin neprezentarea la administrarea tratamentului în zilele programate, cu o întârziere de mai mult de 7 zile pentru primele trei administrări și mai mult de 30 de zile începând cu a 4-a administrare (pentru situațiile de forță majoră)
- 10) Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai dorește administrarea tratamentului și își retrage consimțământul.

C. Pacienții cu AMS presimptomatici

- 1) Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;
- 2) Riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viața pacientului;
- 3) Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calității vieții pacientului;
- 4) Lipsa compliantei la tratament prin neprezentarea la administrarea tratamentului în zilele programate, cu o întârziere de mai mult de 7 zile pentru primele trei administrări și mai mult de 30 de zile începând cu a 4-a administrare (pentru situațiile de forță majoră);
- 5) Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai dorește administrarea tratamentului și își retrage consimțământul.

IX. PRESCRIPTORI

Tratamentul trebuie inițiat numai de către un medic cu experiență în gestionarea atrofiei musculare spinale (AMS), din specialitățile neurologie pediatrică sau neurologie.

Administrarea tratamentului se va realiza în unități sanitare nominalizate pentru derularea programului, în care pot fi asigurate condițiile de asepsie/antisepsie și unde există echipele multidisciplinare necesare și specializate în îngrijirea pacienților cu AMS.

Injectarea intratecală se va face de către profesioniști în domeniul sănătății cu experiență în efectuarea punctiilor lombare.

ANEXA 1

FISA EVALUARE INITIALA AMIOTROFIE SPINALA

Data:

Nume:

Prenume:

CNP:

Tip AMS:

1. Date generale:

Data apariției simptomelor:

Data diagnosticului:

Diagnostic genetic:

- deletie homozigota /mutatie heterozigota compusa gena SMNI
- numar copii SMN2

Status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății:

Date antropometrice: G=

L=

IMC=

Temperatura:

FR:

AV: TA:

Curbele de creștere (WHO)

- ascendentă/staționară/descendentă

Respirație paradoxală:

- DA/NU

Scolioză

- DA/UN
- unghi Cobb:

Intervenție chirurgicală pentru scolioza:

- DA/NU
- DATA
- INSTITUTIA

Retractii musculare:

- DA/NU
- Localizare

2. Date despre îngrijirile de suport:

Modul de alimentație:

- oral
- sondă nasogastrică
- gastrostomă

Fizioterapie respiratorie:

- DA / NU

Kinetoterapie

- DA/NU
- Nr zile/sapătamana

Dispozitive ortotice

- Da/nu
- Descriere

Utilizare cough-assist:

- DA/NU

Ventilație asistată:

- DA/NU
- cu caracter non-invaziv/invaziv
- diurnă / nocturnă

3. Teste de laborator :

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului, la 6 luni și la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului

- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcției renale: creatinina, uree, proteinurie
- ASTRUP
- proteina C reactiva

4. Criterii de evaluare a eficacității a tratamentului

a. Evaluarea funcției musculare:

- Criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizației Mondiale a Sănătății (susține capul da/nu, stă așezat da/nu; se deplasează da/nu) (WHO)
- mers
 - DA/NU
 - independent/dispozitive mecanice (ortotice)
- numărul de ore petrecute în scaunul rulant
- numarul de puncte aferente Scalei *Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Secțiunea 2*
- numarul de puncte aferente scalei *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND)*
- numarul de puncte aferente Scalei *Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSE)*
- numarul de puncte aferente scalei Clasificarii Egen Versiuea a 2-a (EK 2)
- distanța obținuta in metri la testul de mers - *6 Minutes Walking Test (6MWT)*
- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior - *Upper Limb Module (RULM)*, versiunea revizuită.

b. Evaluarea funcției respiratorii

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator:
- spirometria (> 4 ani):
 - FVC:
 - FEV1:

c. Alte criterii:

- numărul episoadeelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare in ultimele 3 luni:

- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - in ultimele 3 luni : NU/DA (de câte ori)
- necesitatea internărilor pentru alte motive in ultimele 3 luni: NU/DA (de câte ori)

**FISA EVALUARE FOLLOW-UP
AMIOTROFIE SPINALA**

Data:

Nume

Prenume

CNP:

Tip AMS:

Numar injectare:

Reactii adverse :

- DA/NU
- Descriere

1. Date generale:**Data apariției simptomelor:****Data diagnosticului:****Status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății:****Date antropometrice:** G= L= IMC=

Temperatura:

FR:

AV: TA:

Curbele de creștere (WHO)

- ascendentă/staționară/descendentă

Respirație paradoxală:

- DA/NU

Scolioză

- DA/UN
- unghi Cobb:

Interventie chirurgicală pentru scolioza:

- DA/NU
- DATA
- INSTITUTIA

Retractii musculare:

- DA/NU
- Localizare

2. Date despre îngrijirile de suport:**Modul de alimentație:**

- oral
- sondă nasogastrică
- gastrostomă

Fizioterapie respiratorie:

- DA / NU

Kinetoterapie

- DA/NU
- Nr zile/sapathamana

Dispozitive ortotice

- Da/nu
- Descriere

Utilizare cough-assist:

- DA/NU

Ventilație asistată:

- DA/NU
- cu caracter non-invaziv/invaziv
- diurnă / nocturnă

3. Teste de laborator :

- Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului, la 6 luni și la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului
- hemoleucogramă complete
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcției renale: creatinina, uree, proteinuria
- ASTRUP
- proteina C reactivă

4. Criterii de evaluare a eficacității a tratamentului**a. Evaluarea funcției musculare:**

- Criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizației Mondiale a Sănătății (susține capul da/nu, stă așezat da/nu; se deplasează da/nu) (WHO)
- mers
 - DA/NU
 - independent/dispozitive mecanice (ortotice)
- numărul de ore petrecute în scaunul rulant
- numarul de puncte aferente Scalei *Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Secțiunea 2*
- numarul de puncte aferente scalei *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND)*
- numarul de puncte aferente Scalei *Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSE)*

- numarul de puncte aferente scalei Clasificarii Egen Versiuea a 2-a (EK 2)
- distanta obtinuta in metri la testul de mers - *6 Minutes Walking Test* (6MWT)
- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior - *Upper Limb Module (RULM)*, versiunea revizuită.

b. Evaluarea funcției respiratorii

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator:
- spirometria (> 4 ani):
 - FVC:
 - FEV1

c. Alte criterii:

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare in ultimele 3 luni:
- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - in ultimele 3 luni : NU/DA (de câte ori)
- necesitatea internărilor pentru alte motive in ultimele 3 luni: NU/DA (de câte ori)

ANEXA 2

Scala dezvoltare motorie pe etape (WHO)

| Descriere | Da pana in prezent (varsta- an, luna) | Niciodata | Da, dar a pierdut-o (varsta- an, luna) |
|-----------------------------------|--|-----------|--|
| Sustine capul | | | |
| Se rostogoleste | | | |
| Sta in sezut independent | | | |
| Se taraste | | | |
| Mentine ortostatismul cu ajutor | | | |
| Mentine ortostatismul independent | | | |
| Merge cu ajutor | | | |
| Merge independent | | | |

SCALA CHOP INTEND

Nume: _____ Diagnostic: _____
 RM: _____ Varsta gestationala: _____
 Data examinarii: _____ Ora examinarii: _____
 masa: _____ Timpul de la ultima
 Data nasterii: _____ Starea de sanatate actuala: IACRS Sonda nazogastrica
 BIPAP SHR/zi _____ SHR fara BIPAP la testare _____

| Punct | Pozitie | Procedura de testare | Raspuns evaluat | | Scor | |
|--|--|--|---|---|----------------------------|------------------------------------|
| 1 Miscarea spontana (extremitatea superioara) | Decubit dorsal | Observat pe parcursul testului Poate elibera membrul sau poate stimula copilul pentru a obtine raspunsul | Miscarea antigravitaionala a umarului (coatele desprinse de suprafata de contact) | 4 | Stg. Dr. | Partea cea mai buna: Stare: |
| | | | Miscare antigravitaionala active (mana si antebratul desprinse de suprafata de contact) | 3 | | |
| | | | Miscarea articulatiei pumnului | 2 | | |
| | | | Miscarea degetelor | 1 | | |
| | | | Nici o miscare a membrelor | 0 | | |
| 2 Miscarea spontana (extremitatea inferioara) | Decubit dorsal | Observat pe parcursul testului Poate elibera membrul sau poate stimula copilul pentru a obtine raspunsul | Miscarea antigravitaionala a soldului (picioarele si genunchii desprinsi de suprafata de contact) | 4 | Stg. Dr. | Partea cea mai buna: Stare: |
| | | | Misarea antigravitaionala de adductie a soldului/ rotatie interna (genunchii desprinsi de suprafata de contact) | 3 | | |
| | | | Misare activa a genunchilor cu eliminarea gravitatiei | 2 | | |
| | | | Miscarea gleznelor | 1 | | |
| | | | Nici o miscare a membrelor | 0 | | |
| 3 Strangerea cu mana | Decubit dorsal | Forta de strangere: puneti degetul in palma si ridicati pana cand umarul se desprinde de pe suprafata; observati cand copilul slabeste strangerea. Puteti folosi jucarii cu diametru asemenea unui asemenator pentru copiii mai mari. | Mentine strangerea cu mana, cu umarul desprins de pat | 4 | Stg. Dr. | Partea cea mai buna: Stare: |
| | | | Mentine strangerea, cu cotul desprins de pat (umerii pe suprafata) | 3 | | |
| | | | Mentine strangerea, cu antebratul desprins de pe suprafata (cotul sustinut pe suprafata) | 2 | | |
| | | | Mentine strangerea doar fara traciune | 1 | | |
| | | | Nu poate mentine strangerea | 0 | | |
| 4 Capul in pozitie mediana cu stimulare vizuala * | Decubit dorsal, capul pe linie mediana | Stimularea vizuala este oferita cu ajutorul unei jucarii. Daca capul este mentinut pe linie mediana timp de 5 secunde: Positionati capul in rotatie maxima si aplicati stimulul visual pentru a incuraja intoarcerea | Revine de la rotatia maxima pe linie mediana. | 4 | Stg > Dr. Dr > Stg. | Partea cea mai buna: Stare: |
| | | | Intoarce capul parcial pana la linia mediana | 3 | | |
| | | | Mentine pozitia mediana pentru 5 sec. sau mai mult | 2 | | |
| | | | Mentine pozitia mediana mai putin de 5 secunde | 1 | | |
| | | | Capul cade in lateral, nu incerca sa revina pe median. | 0 | | |

| | | capului pe median. | | | |
|--|--|--|--|----------|-----------------------|
| 5 Adductorii soldului | Decubit dorsal, fara scutec | Coapsele flectate si adduse. Picioarele departate la nivelul soldurilor, coapsele paralele, genunchii usor departati. | Mentine genunchii desprinsi de pe suprafata patului > 5 sec sau ridica picioarele de pe suprafata. | 4 | Stg. Dr. |
| | | | Mentine genunchii desprinsi de pe suprafata patului intre 1-5 sec. | 2 | |
| | | | Nicio incercare de a mentine genunchii desprinsi de pe suprafata | 0 | |
| 6 Rotirea: provocata de la picioare * | Decubit dorsal (bratele laterale), mentineti partea testata deasupra, rotiti dinspre partea testata. | <p>1. Apucati partea inferioara a coapsei copilului, flectati soldul si genunchiul si adduceti peste linia mediana, aducand pelvisul vertical, mentineti traciunea si opriti-vla in aceasta pozitie.</p> <p>2. Daca copilul se rostogoleste, aplicati traciune pe diagonalala la 45° si opriti-vla pentru a permite copilului sa incerce sa deroteze corpul.</p> | Cand este aplicata traciunea la sfarsitul manevrei, se roteste pe burta cu redresarea laterală a capului. | 4 | La Stg. La Dr. |
| | | | Se roteste lateral pana pe burta fara redresarea laterală a capului, eliberand bratul incarcat de greutate pentru a finaliza rostogolirea. | 3 | |
| | | | Pelvisul, trunchiul si bratul se ridica de pe suprafata, capul se roteste spre lateral, bratul vine in fata corpulu | 2 | |
| | | | Pelvisul, trunchiul si bratul se ridica de pe suprafata, capul se intoarce lateral. Bratul ramane in spatele trunchiului | 1 | |
| | | | Pelvisul este ridicat pasiv de pe suprafata de sprijin | 0 | |
| 7 Rotirea: provocata de la brate * | Decubit dorsal (bratele laterale), mentineti partea testata deasupra, rotiti dinspre partea testata. | <p>1. Tineti copilul de cot, miscati-l spre umarul opus, mentineti traciunea asupra membrului si opriti-vla cu umerii vertical, permiteti copilului sa deroteze.</p> <p>2. Daca pelvisul ajunge la vertical, continuati sa aplicati traciune.</p> | Se roteste pe burta cu redresarea laterală a capului. | 4 | La Stg. La Dr. |
| | | | Se roteste lateral pana pe burta fara redresarea laterală a capului; trebuie sa eliberez complet bratul incarcat de greutate pentru a finaliza rostogolirea. | 3 | |
| | | | Se roteste spre lateral, piciorul vine in adductie, aducand pelvisul vertical. | 2 | |
| | | | Capul se intoarce spre lateral, umarul si trunchiul se ridica de pe suprafata de sprijin. | 1 | |
| | | | Capul se intoarce spre lateral; corpul ramane moale sau umarul se ridica pasiv. | 0 | |
| Punct | Pozitie | Procedura de testare | Raspuns evaluat | Scor | |
| 8 Flexia umarului si a cotului si abductia orizontala. | Decubit lateral, bratul de sus sprijinit pe corp, extensie umar si flexie cot de 30° (fixati bratul de jos daca e necesar) | Prezentati rapid o jucarie la lungimea bratului in dreptul umarului (se aplica stimularea si se observa miscarea spontana) | Ridica mana de pe suprafata cu miscarea antigravitationala a bratului | 4 | Stg. Dr. |
| | | | Capabil sa flecteze umarul la 45°, fara miscare antigravitationala a bratului. | 3 | |
| | | | Flexeaza cotul dupa ce bratul cade de pe corp. | 2 | |
| | | | Capabil sa ridice bratul de pe corp. | 1 | |
| | | | Nicio incercare | 0 | |
| | | | Abduce sau flexeaza umarul la 60° | 4 | Partea |

| | | | | | | |
|--|---|---|---|----------|-------------------------------|-----------------------------|
| 9 Flexia umarului si a cotului | Sezand in poala sau pe o suprafata, cu sprijin la cap si trunchi (20° reclinatie) | Oferiti stimulul pe linie mediana si la nivelul umarului, la lungimea bratului (se aplica stimularea si se observa miscarea spontana) | Abduce sau flexeaza umarul la 30° | 3 | Stg. Dr. | cea mai buna: Stare: |
| | | | Orice flexie sau abductie a umarului | 2 | | |
| | | | Flexeaza doar cotul | 1 | | |
| | | | Nici o incercare de a ridica bratul | 0 | | |
| 10 Extensia genunchiului | Sezand in poala sau la marginea suprafetei, cu sprijin la cap si trunchi (20° reclinatie), coapsele paralele cu solul | Gadilati suprafata plantara a piciorului sau ciupiti usor degetul mare | Extinde genunchiul > 45° | 4 | Stg. Dr | |
| | | | Extinde genunchiul intre 15°- 45° | 2 | | |
| | | | Orice extensie vizibila a genunchiului | 1 | | |
| | | | Nici o extensie vizibila a genunchiului | 0 | | |
| 11 Flexia soldului si dorsiflexia piciorului | Tineti copilul sprij de corpul dvs cu picioarele libere, cu fata spre exterior. Sustineti copilul la nivelul abdomen, cu capul asezat intre bratul dvs si torace | Strangeti piciorul sau ciupiti usor degetul mare | Flexia soldului sau genunchiului > 30° | 4 | Stg. Dr | |
| | | | Orice flexie de sold sau genunchi | 3 | | |
| | | | Doar dorsiflexia gleznei | 2 | | |
| | | | Nicio miscare active a soldului, genunchiului sau gleznei | 0 | | |
| 12 Controlul capului * | Sezand cu sprijin la umeri si trunchiul drept | Puneti copilul in sezand rotund cu capul drept si support dat la nivelul umerilor (in fata si in spate) (puteti amana scorul 1 si 4 pana la finalul testului) | Ridica capul vertical din flexie si il intoarce stg-dr | 4 | | |
| | | | Mentine capul drept >15 sec (oscilatii cap=scor 2) | 3 | | |
| | | | Mentine capul pe median >5 sec cu capul inclinat pana la 30° in flexie sau extensie | 2 | | |
| | | | Ridica sau roteste capul activ, din flexie, de 2 ori in 15 sec (nu luati in considerare daca miscarea se face o data cu respiratia) | 1 | | |
| | | | Niciun raspuns, capul atarna. | 0 | | |
| 13 Flexia cotului. Eval cu item 14 | Decubit dorsal | Raspunsul la tracciune: trageti copilul in sezand cu extensia bratelor la un unghi de 45°, pana in punctul in care capul aproape se ridica de pe suprafata | Flexeaza cotul | 4 | Stg. Dr | |
| | | | Contractie vizibila a bicepsului, fara flexia cotului | 2 | | |
| | | | Nici o contractie vizibila | 0 | | |
| 14 Flexia gatului. Evaluati cu item 13 | Decubit dorsal | Raspunsul la tracciune: tineti in pozitie mediana articulatia pumnului, la nivel proximal, umarul la 45°, pana | Ridica capul de pe pat | 4 | | |
| | | | Contractie vizibila a muschiului SCM | 2 | | |
| | | | Nicio contractie musculara | 0 | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|----------|--------------------|--|
| | | in punctul in care capul aproape se ridica de pe suprafata | | | | |
| 15 Extensia capului/ gatului (Landau) | Suspensie ventrala: cu fata in jos, tinut cu o mana la nivelul abdomenului superior | Stimulati de-a lungul coloanei vertebrale, de la gat pana la sacru. Cand axul coronal al capului e paralel cu suprafata patului = 0° (orizontal) | Extinde capul in plan orizontal sau deasupra | 4 | Stg. Dr | |
| | | | Extinde capul parcial, dar nu in plan orizontal | 2 | | |
| | | | Nu face extensia capului | 0 | | |
| 16 Incurbarea spinal (Galant) | Suspensie ventrala: cu fata in jos, tinut cu o mana la nivelul abdomenului superior | Stimulati paravertebralii toracolombari pe dreapta si apoi pe stanga sau gadilati abdomenul sau piciorul sau inclinati copilul cu includerea reflexului Galant. Pentru copii de peste 10 kg genunchii si capul pot fi atinse. | Misca pelvisul catre partea stimulata | 4 | Stg. Dr | |
| | | | Contractii musculare paravertebrale vizibile | 2 | | |
| | | | Nici un raspuns | 0 | | |

Scor total, cel mai bun scor inregistrat pe fiecare parte pentru fiecare item (maxim 64 de puncte):

*Adaptat dupa *Test of Infant Motor Performance*, Campbell, SK; et al. 2001.

Contracturi

Stg. Dr Flexia genunchiului

Stg. Dr. Flexia plantara a gleznei (Genunchiul se extinde <20 de grade)

Stg. Dr. Miscarea de adductie a soldului Stg. Dr. Contractura BIT

(Notati daca piciorul nu se poate roti si aduce pentru a atinge suprafata in pozitie de decubit dorsal)

Stg. Dr. Elongarea umarului

Stg. Dr. Flexia cotului

Stg. Dr. Rotatia gatului

Stg. Dr. Flexia lateralala a gatului

Plagiocefalie Curbatura fixa a coloanei vertebrale

Evaluarea starii comportamentale (*Brazelton, TB. Neonatal Behavioral Assessment Scale, 2nd ed., 1984*):

Starea 1 Somn profund

Starea 2 Somn usor

Starea 3 Somnoros sau semi-adormit

Starea 4 Alert, cu privirea vie

Starea 5 Ochii deschisi, activ

Starea 6 Plans

HAMMERSMITH INFANT NEUROLOGICAL EXAMINATION

(HINE) – SECTIUNEA 2 – ETAPELE MOTORII

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | SCOR |
|---|--|---|--|---|---|------|
| Controlul capului | Incabil sa mentina capul in pozitie verticala (normal<3luni) | Balanseaza (normal la 4 luni) | Tot timpul mentinut in pozitie vertical (normal la 5 luni) | | | |
| Sezand | Nu poate sta in sezand | Sta cu sprijin la sold  (normal la 4 luni) | Se sprijina  (normal la 6 luni) | Sta stabil  (normal la 7-8 luni) | Pivoteaza (se roteste)  (normal la 9 luni) | |
| Prinderea voluntara | Nu prinde | Foloseste toata mana | Index si police, dar cu prindere imatura | Prinderea pensa | | |
| Abilitatea de a lovi cu picioarele (in decubit dorsal) | Nu loveste cu picioarele | Loveste orizontal, fara a ridica picioarele | Loveste in sus (vertical)  (normal la 3 luni) | Atinge piciorul  (normal la 4-5 lu) | Atinge degetele de la picioare  (normal la 5-6 lu) | |
| Rostogolire | Nu se rostogoleste | Se rostogoleste pe o parte (normal la 4 luni) | De pe burta pe spate  (normal la 6 luni) | De pe spate pe burta  (normal la 6 luni) | | |
| Tarare | Nu ridica capul | Pe coate  (normal la 3 luni) | Pe mana intinsa  (normal la 4 luni) | Tarare plata pe abdomen  (normal la 8 luni) | Tarare pe maini si genunchi  (normal la 10 lu) | |
| Ortostatism | Nu isi sustine greutatea | Sustine greutatea (normal la 4 luni) | Sta cu sprijin (normal la 7 luni) | Sta fara ajutor (normal la 12 lu) | | |
| Mers | | Topaie/sare (normal la 6 luni) | Merge lateral (merge tinandu-se) (normal la 12 luni) | Merge independent (normal la 15 lu) | | |

Scor total: / 26

SCALA HAMMERSMITH EXTINSA (HFMSE)

Nume:

Data nasterii:

Data evaluarii:

Timpul pt completarea testului:

Data chirurgiei spinale:

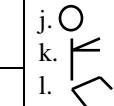
Evaluator:

Incercuiti cel mai mare nivel de mobilitate independenta

LDC = limitat de contracture

Nici unul - Se roteste - Se taraste pe fese - Se taraste/Merge in patru labe - Merge cu carje/cadru/ cadru cu roti - Merge cu OGGP/OGP - Merge independent

Comentariu:.....

| Test | Instructiuni | 2 | 1 | 0 | L D C | S = | Comentarii S= scor |
|---|---|---|---|--|--|--------|--|
| 1. Pozitia sezanda pe suport/ scaun. Poate fi la marginea suportului sau pe suport/podea. a. Notati cel mai bun rezultat | a. <i>Poți sta în șezut pe masa de tratament/scaun, fără să te sprijini pe mâini, până număr la 3? (Fără sprijin la spate/labele picioarelor +/- sprijin)</i> | Poate sta în șezut fără a se sprijini pe mâini 3 secunde sau peste | Poate sta în șezut fără a se sprijini pe mâini 3 secunde sau peste | Are nevoie să se sprijine pe o mână pentru a-și menține echilibrul timp de 3 secunde | Are nevoie să se sprijine pe ambele mâini pentru a-și menține echilibrul | | b. Elementul 1 Postura predominantă a coloanei vertebrale c. d.  e. f.  g. h. i. Postura predominantă a picioarelor j.  k.  l.  m. n. |
| 2. Poziție șezândă cu picioarele întinse Picioarele întinse = genunchii pot fi flexați, rotulele îndreptate în sus, gleznele departate la | <i>Poți sta în șezut pe podea/masa de tratament, fără să te sprijini pe mâini, cu picioarele drepte, până număr la 3?</i> | Poate să șadă pe podea/masa de tratament cu picioarele drepte fără a se sprijini pe mâini timp de 3 secunde | Poate să șadă pe podea/masa de tratament cu picioarele drepte fără a se sprijini pe mâini timp de 3 secunde | Poate să șadă pe podea/masa de tratament cu picioarele drepte sprijinindu-se pe ambele mâini timp de 3 secunde | Poate să șadă cu picioarele întinse sprijinindu-se pe ambele mâini timp de 3 secunde | | <i>Încercuiți postura predominantă a coloanei vertebrale și cea a picioarelor</i> |

| | | | | | | | |
|--|--|--|---|---|----------------------|------------|---|
| < 10 cm între ele | | | | | | | |
| 3. O mâna pe cap în poziție sezândă Mâinile trebuie să atingă capul deasupra nivelului urechilor | <i>Poți duce o mâna pe cap fără să îți îndoi gâtul ?</i> | Poate să ducă o mâna pe cap. Capul și trunchiul rămân stabile | Poate duce mâna pe cap doar dacă își flexează capul | Nu-și poate duce mâna la cap nici dacă folosește mișcări ale capul și trunchiului | | | Dr / Stg |
| 4. Două mâini pe cap în poziție sezândă Mâinile trebuie să atingă capul deasupra nivelului urechilor | <i>Poți duce ambele mâini pe cap în același timp fără să-ți îndoi gâtul ?</i> | Poate pune ambele mâini pe cap, brațele nu ating părțile laterale. Capul și trunchiul rămân stabile | Poate pune mâinile pe cap, dar numai prin flexie a capului sau prin inclinare laterală sau prin mișcarea de catarare a mâinilor în sus sau prin punerea lor pe rând | Nu poate pune ambele mâini pe cap | | | |
| 5. Rotire din decubit dorsal în decubit lateral | <i>Te poți roti pe o parte în ambele direcții? Încearcă să nu-ți folosești mâinile</i> | Poate să facă o jumătate de rotire doar în partea dreaptă sau în cea stângă | Poate să facă o jumătate de rotire doar în partea dreaptă sau în nicio parte | Nu poate să facă o jumătate de rotire în nicio parte | | | Umerii perpendiculari pe podea. Trunchiul și șoldurile aliniate la corp |
| Test | Instructiuni | 2 | 1 | 0 | L D C | S = | Comentarii S= scor |
| 6. Rotire din decubit ventral în decubit dorsal spre dreapta | <i>Te poți roti de pe burică pe spate în ambele direcții?</i> | Se întoarce în poziție de decubit dorsal cu brațele libere spre dreapta | Se întoarce în poziție de decubit dorsal folosindu-și brațele pentru a se împinge/trage | Nu se poate întoarce în decubit dorsal | | | |
| 7. Rotire din decubit ventral în decubit dorsal spre stânga | | Se întoarce în poziție de decubit dorsal cu brațele libere spre stânga | Se întoarce în decubit dorsal folosindu-și brațele pentru a se împinge/trage | Nu se poate întoarce în decubit dorsal | | | |
| 8. Rotire din decubit | <i>Te poți roti de</i> | Se întoarce în poziție de | Se întoarce în poziție de | Nu se poate întoarce în | | | |

| | | | | | | | |
|--|---|--|---|---|--|--|--|
| dorsal în decubit ventral spre dreapta | <i>pe spate pe față în ambele direcții?</i> | decubit ventral cu brațele libere spre dreapta | decubit ventral impingand/tragandu-se în brațe | decubit ventral | | | |
| 9. Rotire din decubit dorsal în decubit ventral spre stânga | | Se intoarce în poziție de decubit ventral cu brațele libere spre stânga | Se intoarce în poziție de decubit ventral impingand/tragandu-se în brațe | Nu se poate intoarce în decubit ventral | | | |
| 10. Din poziție șezândă în poziție întinsă | <i>Te poți întinde în mod controlat din poziție șezândă?</i> | Se poate întinde în culcat în mod controlat, prin lateral sau folosindu-se de haine | Se poate întinde prin cădere în față și rotire către lateral | Nu poate sau cade | | | |
| 11. Sprijinire pe antebrațe | <i>Te poți sprijini pe antebrațe și să rămâi aşa până număr la 3?</i> | Poate să se sprijine pe coate, cu capul ridicat, timp de 3 secunde | Menține poziția când este aşezat, timp de 3 secunde | Nu poate | | | |
| 12. Ridicarea capului din decubit ventral | <i>Îți poți ridica capul, ținând brațele în lateral, până număr la 3?</i> | Poate să-și ridice capul în decubit ventral, cu brațele jos pe langa corp, timp de 3 secunde | Își ridică capul cu brațele poziționate înainte, timp de 3 secunde | Nu poate | | | |
| 13. Sprijinire pe brațele întinse | <i>Te poți sprijini cu brațele întinse până număr la 3?</i> | Poate să sprijine pe brațele întinse, cu capul ridicat, timp de 3 secunde | Poate să sprijine pe brațele întinse, dacă este poziționat, timp de 3 secunde | Nu poate | | | |
| 14. De la poziția întinsă în poziția șezândă | <i>Poți trece din poziția întinsă în poziția șezândă fără să te răsuzești pe burtă?</i> | Poate, cu redresare prin lateral | Se intoarce în decubit ventral sau către podea | Nu poate | | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|----------------------|------------|-------------------------------|
| | | | | | | | |
| 15. Statul în patru labe | <i>Te poți aşeza pe mâini și genunchi cu capul sus și să stai aşa până număr la 3?</i> | Poate sta în patru labe - capul sus timp de 3 secunde | Menține poziția când este aşezat, timp de 3 secunde | Nu poate | | | |
| 16. Deplasare în patru labe | <i>Te poți deplasa în față în patru labe?</i> | Poate să se deplaseze în patru labe în față - mișcă toate cele patru membre de două sau mai multe ori | Mișcă toate cele patru membre o singură dată | Nu poate | | | |
| Test | Instructiuni | 2 | 1 | 0 | L D C | S = | Comentarii S= scor |
| 17. Ridicarea capului din decubit dorsal | <i>Îți poți ridica capul și să te uiți la degetele de la picioare cu brațele încrucișate până număr la 3?</i> | În decubit dorsal, capul trebuie să se ridică pe linia mediană. Bărbia se deplasează către piept. Menține poziția timp de 3 secunde | Capul este ridicat, dar prin flexie laterală sau fără flexia gâtului. Menține poziția timp de 3 secunde | Nu poate | | | |
| 18. Poziția în picioare cu sprijin | <i>Poți sta în picioare sprijinindu-te cu o mână până număr la 3?</i> | Poate sta în picioare sprijinindu-se cu o mână timp de 3 secunde | Poate sta în picioare cu sprijin minim la nivelul trunchiului (nu al șoldului) timp de 3 secunde | Poate sta sprijinindu-se pe mâna, având nevoie și de sprijin suplimentar la nivel genunchiului/ șoldului, timp de 3 secunde Sau nu poate | | | |
| 19. Poziția în picioare fără sprijin | <i>Poți sta în picioare fără a te sprijini de nimic până număr la 3?</i> | Poate sta în picioare în mod independent peste 3 secunde | Stă în picioare în mod independent timp de 3 secunde | Stă în picioare doar scurt timp (mai puțin de 3 secunde) | | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|--------------|----------------------|----------------|-------------------------------|
| | | | | | | | |
| 20. Pășire | <i>Poți merge fără niciun ajutor sau aparat de susținere? Arată-mi!</i> | Poate face peste 4 pași fără ajutor | Poate face 2-4 pași fără ajutor | Sau nu poate | | | |
| 21. Flexia șoldului drept în decubit dorsal | <i>Îți poți aduce genunchiul drept la piept?</i> | Se obține flexia completă a șoldului | Inițiază flexia șoldului drept și a genunchiului (peste 10% din rangul de mișcare disponibil) | Nu poate | | | |
| 22. Flexia șoldului stâng în decubit dorsal | <i>Îți poți aduce genunchiul stâng la piept?</i> | Se obține flexia completă a șoldului | Inițiază flexia șoldului stâng și a genunchiului (peste 10% din rangul de mișcare disponibil) | Nu poate | | | |
| 23. Din poziție înalță pe genunchi, în poziția de stat pe genunchiul drept | <i>Îți poți ridica genunchiul stâng astfel încât laba piciorului să stea lipită de sol, fără a-ți folosi brațele, și să rămâi așa până număr la 10?</i> | Utilizează brațele pentru tranziție, brațele sunt libere cât stă într-un singur genunchi timp de 10 secunde | Mentine standul pe un genunchi, sprijinindu-se pe un braț timp de 10 secunde | Nu poate | | | |
| 24. Din poziție înalță pe genunchi, în poziția de stat pe genunchiul stâng | <i>Îți poți ridica genunchiul drept astfel încât laba piciorului să stea lipită de sol, fără a-ți folosi brațele, și să rămâi așa până număr la 10?</i> | Utilizează brațele pentru tranziție, brațele sunt libere cât stă într-un singur genunchi timp de 10 secunde | Mentine standul pe un genunchi sprijinindu-se pe un braț timp de 10 secunde | Nu poate | | | |
| Test | Instructiuni | 2 | 1 | 0 | L D C | S = | Comentarii S= scor |
| 25. Din poziție înalță pe | <i>Te poți ridica în picioare din această poziție,</i> | Poate, fără ajutorul brațelor | Poate transfera greutatea de | Nu poate | | | |

| | | | | | | |
|---|--|--|---|--|--|--|
| genunchi, în poziția în picioare, pornind cu piciorul stâng | <i>pornind cu piciorul stâng, fără a te folosi de mâini? Poate necesita demonstrație</i> | | la nivelul ambilor genunchi (cu sau fără sprijin în brațe) | | | |
| 26. Din poziție inalta pe genunchi în poziția în picioare, pornind cu piciorul drept | <i>Te poți ridica în picioare din această poziție, pornind cu piciorul drept, fără a te folosi de mâini? Poate necesita demonstrație</i> | Poate, fără ajutorul brațelor | Poate îndepărta greutatea de la nivelul ambilor genunchi (cu sau fără sprijin în brațe) | Nu poate | | |
| 27. Din poziția în picioare în poziția șezândă | <i>Te poți așeza pe podea, în mod controlat? Încearcă să nu- ți folosești brațele!</i> | Poate să se așeze fără a folosi brațele și fără a se prăbuși | Se așază pe podea dar își folosește brațele sau se prăbușește | Nu poate | | |
| 28. Ghemuire | <i>Te poti ghemui? Imaginează-ți că te asezi pe un scaun foarte jos</i> | Efectuează ghemuirea fără ajutorul bratelor (flexează șoldurile și genunchii la cel puțin 90°) | Inițiază ghemuirea (peste 10%), folosește sprijinul pe brațe | Nu poate iniția | | |
| 29. Salt în față 30 cm | <i>Poți sări cât mai mult, cu ambele picioare, de la această linie până la cealaltă?</i> | Sare cel puțin 30 cm, cu ambele picioare simultan | Sare între 5 și 27,5 cm, cu ambele picioare simultan | Nu poate sări cu ambele picioare simultan. | | |
| 30. Urcarea treptelor folosind balustrada | <i>Poți urca pe trepte? Te poți folosi de o balustradă</i> | Urcă 4 trepte folosind balustrada și pășind alternativ | Urcă 2-4 trepte, folosind o balustradă, în orice mod de a păsi | Nu poate urca 2 trepte folosind o balustradă | | |
| 31. Coborârea treptelor folosind balustrada | <i>Poți cobori pe trepte? Te poți folosi de o balustradă</i> | Coboară 4 trepte folosind balustrada și pășind alternativ | Coboară 2-4 trepte, folosind o balustradă, în orice mod de a păsi | Nu poate cobori 2 trepte folosind o balustradă | | |
| 32. Urcarea treptelor fără a | <i>Poți urca pe trepte? Încearcă să nu te folosești de balustrada</i> | Urcă 4 trepte cu brațele libere și | Urcă 2-4 trepte, cu brațele libere, în orice mod | Nu poate urca 2 trepte cu brațele libere | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|--|--------------------|--|
| folosi balustrada | | pășind alternativ | de a păși | | | |
| 33. Coborârea treptelor fără a folosi balustrada | <i>Poți coborî pe trepte? Încearcă să nu te folosești de balustrada</i> | Coboară 4 trepte cu brațele libere și pășind alternativ | Coboară 2-4 trepte, cu brațele libere, în orice mod de a păși | Nu poate coborî 2 trepte cu brațele libere | | |
| SCOR | | Rezultate de 2 = | Rezultate de 1 = | Rezultate de 0 = | TOTAL = /66 | |

TESTUL DE MERS 6 MINUTE (6MWT)

| | |
|------------|--|
| Subiect: | Data testului (zz/l/l/aa): _ _ / _ _ / _ _ |
| Evaluator: | |

| Lista de verificare pre-test: | Da | Nu | Nu se aplica |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------|
| 1. Pacientul poarta incaltaminte adecvata? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| 2. Pacientul nu poarta nicio orteza deasupra gleznei? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| 3. Subiectul s-a odihnit timp de 10 minute ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| 4. KT a demonstrat mersul? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| 5. Asistentul „urmaritor” este considerat competent de catre KT? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| 6. A fost oferita oportunitatea de a merge la baie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Raspunsurile 1- 6 trebuie sa fie da pentru a continua cu 6MWT | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Care este locatia testului? | | | |

| | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Locatie = | | | |
| Este aceeasi locatie ca la testele anterioare? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Care este suprafata podelei? | | | |
| Suprafata podelei = | | | |
| Pacientul poarta talonete adaugate in pantofi? Descrieti | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Tipul insertiei = | | | |
| Aceasta este o repetare a testului pentru ca primul test a fost nevalid? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |

| Nr | Distanta (M) | Timpul (m:ss) | | Nr | Distanta (M) | Timpul (m:ss) | DETALII DESPRE CADERE | | |
|----|-----------------|------------------|--|----|-----------------|------------------|--|-----------------------------|-------------------------------|
| | | | | | | | | Timpul caderii (m:ss) | Timpul revenirii (m:ss) |
| 0 | 0 | 0:00 | | 20 | 500 | _ : __ | Caderea A | _ : __ | _ : __ |
| 1 | 25 | _ : __ | | 21 | 525 | _ : __ | Caderea B | _ : __ | _ : __ |
| 2 | 50 | _ : __ | | 22 | 550 | _ : __ | Caderea C | _ : __ | _ : __ |
| 3 | 75 | _ : __ | | 23 | 575 | _ : __ | Caderea D | _ : __ | _ : __ |
| 4 | 100 | _ : __ | | 24 | 600 | _ : __ | Pacientul a cazut in timpul testului? Daca da, va rog sa furnizati detalii in | <input type="checkbox"/> Da | <input type="checkbox"/> Nu |
| 5 | 125 | _ : __ | | 25 | 625 | _ : __ | | | |
| 6 | 150 | _ : __ | | 26 | 650 | _ : __ | | | |
| 7 | 175 | _ : __ | | 27 | 675 | _ : __ | | | |

| | | | | | | tabelul de mai sus. | |
|-----------|-----|--------|--|------------|-----|--------------------------------|--|
| 8 | 200 | _ : __ | | 28 | 700 | _ : __ | |
| 9 | 225 | _ : __ | | 29 | 725 | _ : __ | |
| 10 | 250 | _ : __ | | 30 | 750 | _ : __ | |
| 11 | 275 | _ : __ | | 31 | 775 | _ : __ | |
| 12 | 300 | _ : __ | | 32 | 800 | _ : __ | |
| 13 | 325 | _ : __ | | 33 | 825 | _ : __ | |
| 14 | 350 | _ : __ | | 34 | 850 | _ : __ | |
| 15 | 375 | _ : __ | | 35 | 875 | _ : __ | |
| 16 | 400 | _ : __ | | 36 | 900 | _ : __ | |
| 17 | 425 | _ : __ | | FIN | --- | _ : __ | |
| 18 | 450 | _ : __ | | | | | |
| 19 | 475 | _ : __ | | | | | |

NOTITE:

**MODELUL REVIZUIT DE EVALUARE A MEMBRELOR SUPERIOARE PENTRU
AMS
(RULM)**

| | |
|---|---|
| Data evaluarii: ☐☐/☐☐/☐☐☐☐ Z Z L L A A A A Bratul preferat: <input type="checkbox"/> Drept <input type="checkbox"/> Stang <input type="checkbox"/> Ambidextru <hr/> Contractura cot drept: <input type="checkbox"/> Da <input type="checkbox"/> Nu Contractura cot stang: <input type="checkbox"/> Da <input type="checkbox"/> Nu Salbutamol: <input type="checkbox"/> Da <input type="checkbox"/> Nu Chirurgie spinala: <input type="checkbox"/> Da <input type="checkbox"/> Nu Partea testata: <input type="checkbox"/> Dreapta <input type="checkbox"/> Stanga | Ora inceperii (HH:MM): ____ : ____ format 24 ore Numele pacientului: ____ Numele evaluatorului: ____ Semnatura evaluatorului: ____ |
| Comentarii: _____ _____ | |

**Scala Clasificării Egen Versiunea a 2-a
Steffensen 2008**

Nume:

Data evaluării:

Evaluator:

NOTA: *Notați cele mai bune rezultate pe care le-ați avut în ultimele 2 săptămâni, mai ales dacă există variații între "zilele bune" și "zilele rele".

(vă rog să încercuți)

| | | |
|-----------|---|------------|
| 1 | Abilitatea de a utiliza scaunul cu rotile. Cum vă deplasati în interior și în exterior? | N/A |
| | Capabil de a utiliza scaunul manual cu rotile pe teren plan, 10 m < minut | 0 |
| | Capabil de a utiliza scaunul manual cu rotile pe teren plan, 10 m > minut | 1 |
| | Incapabil de a utiliza un scaun manual cu rotile, necesită scaun cu rotile electric | 2 |
| | Utilizează scaun cu rotile electric, dar ocazional are dificultăți în menținerea direcției | 3 |
| 2 | Abilitatea de a se transfera din scaunul cu rotile. Cum vă transferați din scaunul dvs. cu rotile în pat? | N/A |
| | Capabil să se transfere din scaunul cu rotile fără ajutor | 0 |
| | Capabil să se transfere independent din scaunul cu rotile, necesitând ustensile ajutătoare (hoist, easy glide) | 1 |
| | Necesită asistență pentru transfer cu sau fără ustensile ajutătoare (hoist, easy glide) | 2 |
| | Necesită suportul capului atunci când este ridicat și transferat din scaunul cu rotile | 3 |
| 3 | Abilitatea de a sta în picioare. Stai uneori în picioare? Cum faceti asta? | N/A |
| | Capabil să stea în picioare cu suport al genunchilor, ca atunci când utilizează bretele | 0 |
| | Capabil să stea în picioare cu suport al genunchilor și coapselor, ca atunci când utilizează ustensile ajutătoare | 1 |
| | Capabil să stea în picioare cu suport al întregului corp | 2 |
| | Incapabil de a sta în picioare | 3 |
| 4 | Abilitatea de a-și menține echilibrul în scaunul cu rotile. Vă puteți apela în față și în lateral și să reveniți în poziție verticală? | N/A |
| | Capabil să se împingă în poziție verticală din flexie anteroară completă prin împingerea în sus cu mânile | 0 |
| | Capabil să miște partea superioară a corpului $\geq 30^\circ$ în toate direcțiile din poziția verticală, dar nu se poate împinge vertical, ca în deschiderea de mai sus | 1 |
| | Capabil să miște partea superioară a corpului $\leq 30^\circ$ dintr-o parte în cealaltă | 2 |
| | Incapabil de a schimba poziția părții superioare a corpului, nu poate sta fără suport total al trunchiului și capului | 3 |
| 5 | Abilitatea de a mișca brațele. Puteti mișca degetele, mâinile și brațele împotriva gravitației? | N/A |
| | Capabil să ridice brațele deasupra capului cu sau fără mișcări compensatorii | 0 |
| | Incapabil să ridice brațele deasupra capului, dar capabil să ridice antebrațele împotriva gravitației, de ex. mâinile la gură cu/fără suport al coatelor | 1 |
| | Incapabil să ridice antebrațele împotriva gravitației, dar capabil să își folosească mâinile împotriva gravitației atunci când antebrațele sunt sustinute | 2 |
| | Incapabil să utilizeze mâinile împotriva gravitației dar capabil să își utilizeze degetele | 3 |
| 6 | Abilitatea de a-si utiliza mâinile și brațele pentru a mâncă. Puteti descrie cum mâncati? | N/A |
| | Capabil să bea și să mânânce fără suport al coatelor | 0 |
| | Mânâncă și bea cu suport al coatelor | 1 |
| | Mânâncă și bea cu suport al coatelor; cu ajutorul suplimentar al mâinii opuse și/sau al ustensilelor ajutătoare | 2 |
| | Trebue hrăniti | 3 |
| 7 | Abilitatea de a se întoarce în pat. Cum vă întoarceti în pat pe parcursul noptii? | N/A |
| | Capabil să se întoarcă în pat cu asternuturi | 0 |
| | Are nevoie de ajutor să se întoarcă în pat sau se poate întoarce în anumite direcții | 1 |
| | Incapabil să se întoarcă în pat. Trebuie întors de 0 – 3 ori pe parcursul noptii | 2 |
| | Incapabil să se întoarcă în pat. Trebuie întors de ≥ 4 ori pe parcursul noptii | 3 |
| 8 | Abilitatea de a tusi. Cum tusesti atunci când trebuie să o faceti? | N/A |
| | Poate tusi eficient | 0 |
| | Are dificultăți în a tusi și uneori necesită ajutor suplimentar manual. Capabil să își curete gâtul | 1 |
| | Necesită mereu ajutor când trebuie să tușească. Este posibil să tușească în anumite pozitii și cu ajutor suplimentar manual, ustensile ajutătoare (air-stacking) etc | 2 |
| | Incapabil să tușească. Necesită aspirație și/sau tehnici de hiperventilație sau respirație intermitentă cu presiune pozitivă (IPPB) pentru a putea menține căile aeriene libere | 3 |
| 9 | Abilitatea de a vorbi. Puteti vorbi în asa fel încât ceea ce spuneți să fie înțelese dacă stai în punctul cel mai îndepărtat al unei camere mari? | N/A |
| | Discurs puternic. Capabil să cânte sau să vorbească tare | 0 |
| | Vorbeste normal, dar nu poate ridica tonul | 1 |
| | Vorbeste cu ton scăzut și necesită o respirație după 3 – 5 cuvinte | 2 |
| | Vorbirea este greu de înțeles de către cei care nu fac parte dintre rudele apropiate | 3 |
| 10 | Stare de bine fizică. Aceasta se referă doar la insuficiența respiratorie (vezi manualul). Utilizează categoriile ca întrebări. | N/A |

| | | |
|----|---|------------|
| | Nu se plâng, se simte bine | 0 |
| | Obosete usor. Are dificultati in a se odihni intr-un scaun sau in pat | 1 |
| | A pierdut in greutate, si-a pierdut pofta de mancare, ii este frică sa adoarmă noaptea, doarme prost | 2 |
| | La cele de la scorul 2 se adaugă simptome adiționale: schimbări în starea de spirit, dureri abdominale, palpitări, transpirații | 3 |
| 11 | Fatigabilitate pe parcursul zilei. Trebuie să vă organizați ziua sau să vă odihniți pentru a evita să deveniți prea obosiți? | N/A |
| | Nu devine obosit pe parcursul zilei. | 0 |
| | Necesită limitarea activității pentru a evita să devină prea obosit | 1 |
| | Necesită limitarea activității și o perioadă de pauză pentru a evita să devină prea obosit | 2 |
| | Devine obosit pe parcursul zilei chiar dacă se odihnește și își limitează activitatea | 3 |
| 12 | Controlul capului. De cât suport al capului aveți nevoie în scaunul dvs. cu rotile? | N/A |
| | Nu necesită suport al capului | 0 |
| | Necesită suport al capului atunci când urcă sau coboară o pantă (o rampă standard de 15 °) | 1 |
| | Necesită suport al capului atunci când conduce scaunul cu rotile | 2 |
| | Atunci când stă nemîșcat într-un scaun cu rotile necesită suport al capului | 3 |
| 13 | Abilitatea de a controla o manetă (joystick). Ce tip de manetă folosiți pentru a controla scaunul? | N/A |
| | Folosește o manetă clasică, fără adaptări speciale | 0 |
| | Folosește o manetă adaptată sau are scaunul modificat ca să poată folosi maneta | 1 |
| | Folosește alte metode pentru direcționarea scaunului decât maneta, cum ar fi sisteme de suflat/aspirat sau conducerea prin scanare | 2 |
| | Nu poate folosi scaunul cu rotile; are nevoie de altă persoană pentru manevrarea lui | 3 |
| 14 | Consistența mâncării. Este nevoie de modificarea mâncării în orice fel pentru a o putea consuma? | N/A |
| | Poate consuma mâncăruri cu orice consistență | 0 |
| | Mâncă feliat sau bucătele mici de mâncare sau evită mâncarea tare sau gumoasă | 1 |
| | Mâncă doar mâncarea făcută piure sau tocată | 2 |
| | Principala metodă de hrănire este cu ajutorul unui pai | 3 |
| 15 | Mâncatul (cu sau fără asistentă). Cât durează să mânânce o masă întreagă? | N/A |
| | Poate mâncă o masă întreagă simultan cu ceilalți participanți la masă | 0 |
| | Poate mâncă o masă întreagă simultan cu ceilalți doar dacă este încurajat sau are nevoie de timp aditional (aproximativ 10 min) | 1 |
| | Poate mâncă o masă întreagă dar necesită substantial mai mult timp față de ceilalți care consumă aceeași masă (15 min sau mai mult) | 2 |
| | Nu poate mâncă o masă întreagă nici dacă i se oferă timp aditional sau asistentă | 3 |
| 16 | Înghitire. Aventi vreodata probleme la înghitit? | N/A |
| | Nu are niciodată probleme când înghitie și nu se îneacă niciodată cu mâncare sau cu apă | 0 |
| | Poate avea ocazional (mai rar de o dată pe lună) probleme la înghitirea anumitor alimente sau se îneacă ocazional | 1 |
| | Are regulat probleme la consumul mâncării sau al băuturii sau se îneacă cu mâncare sau băutură (mai frecvent decât o dată pe lună) | 2 |
| | Are probleme la înghitirea salivei sau a secrețiilor | 3 |
| 17 | Folosirea mâinii. Pe care dintre aceste activități le puteti face? | N/A |
| | Poate desface capacul unei sticle de apă sau a unui suc, desfăcând sigiliul | 0 |
| | Poate scrie două rânduri sau să folosească tastatura calculatorului | 1 |
| | Se poate semna sau poate trimite un mesaj text sau poate folosi telecomanda | 2 |
| | Nu poate folosi mâinile | 3 |

SCOR TOTAL / 51

Comentarii. Motive pentru care întrebările de mai sus nu s-au putut aplica. (N/A)

Intervenție chirurgicală (rugăți menținerea datei și tipului operației)

Data începerii folosirii ventilării asistate și tipul.

Înălțime.

Greutate.

FVC (capacitatea vitală forțată)

FVC%

scorul Brooke

DCI: MEMANTINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 221, cod (N001F): DCI MEMANTINUM

I. Stadializarea afecțiunii

- a) Există trei stadii ale demenței din boala Alzheimer (sindromul demențial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică și clinică) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):
 - forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26;
 - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19;
 - forme severe - scor la MMSE </= 10.
- b) În cazul demențelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru demența din boala Alzheimer.
- c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenței de intensitate moderată sau severă din boala Parkinson și boala difuză cu corpi Lewy, memantina este indicată ca terapie de linia a 2-a doar dacă tratamentul de linia 1 nu are eficacitate optimă/nu poate fi tolerat/sau există un alt argument medical justificat. Memantinum se poate utiliza singură sau în asociere cu un inhibitor de colinesterază, ca și în cazul bolii Alzheimer

II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

- pacienți cu diagnostic de boală Alzheimer în stadiul de demență, demență vasculară, demență mixtă, demență din boala difuză cu corpi Lewy, demență asociată bolii Parkinson
- pacienți cu cel puțin una dintre următoarele modificări:
 - scor </= 26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental)
 - scor </= 5 la Testul Desenării Ceasului pe scara de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg

III. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Medicație specifică substratului lezional

Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală.

Doza - forme farmaceutice cu administrare orală în doze de 10 - 20 mg/zi cu titrare lentă 5 mg pe săptămână până la doza terapeutică

Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică

IV. Monitorizarea tratamentului

Starea clinică-MMSE

Evaluarea stării somatice

Criterii de excludere

- lipsa efectului terapeutic la preparat
- intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)
- noncomplianță terapeutică
- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum.

Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acesteia individualizând tratamentul.

NOTĂ:

Fiind un preparat cu un mod diferit de acțiune, Memantinum se poate prescrie și în asociere cu preparatele enumerate mai sus: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum.

V. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VI. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durată recomandată în scrisoarea medicală.

DCI: MILNACIPRANUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 225, cod (N002F): DCI MILNACIPRANUM

Forme farmaceutice cu administrare orală

I. TULBURAREA DEPRESIVĂ RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensități despărțite de intervale libere, cu evoluție cronică pe toată durata vieții.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicid sau cu stupor și intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menține simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate ușoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte și comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecțiunii și evoluția acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul episodului depresiv durează cel puțin 6 luni și se individualizează în funcție de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv ușor/mediu se tratează cu Milnacipramum doze: 50 - 100 mg/zi în monoterapie sau în asociație cu anxiolitice și corectori ai somnului, asigurându-se și o stabilizare afectivă cu lamotrigină sau acidul valproic + săruri.
- Episodul depresiv sever implică risc suicid, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinație: un antipsihotic atipic cu indicație în tratamentul depresiei și Milnacipramum, putând fi asociat și un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă (lamotrigină sau acidul valproic + săruri).
- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Milnacipramum în monoterapie, fie combinație timostabilizator și Milnacipramum, fie timostabilizator și Milnacipramum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcție de necesități și monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situațiile de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcție de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepresivului cu: Citalopramum, Duloxetinum, Escitalopramum, Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse și de complianță terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatru alege schimbarea tratamentului în funcție de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAȚII TERAPEUTICE: Episodul depresiv (F.32), Depresia din tulburarea afectivă bipolară, Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice, Depresia organică, Depresia din alcoolism.

VIII. Prescriptori: medicii psihiatri.

DCI: OLANZAPINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 226, cod (N003F): DCI OLANZAPINUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generația a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Forme orale, formă parenterală cu eliberare imediată, formă parenterală cu eliberare prelungită

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

Forma orală

a. Principale

- Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal și episodul mixt (**319, 320**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

- **314** - Tulburări delirante persistente
- **315** - Tulburări psihotice acute și tranzitorii
- **317** - Tulburare schizo-afectivă
- **320** - Tulburare afectivă bipolară: episod depresiv (adjuvant)
- **321** - Tulburare depresivă majoră cu elemente psihotice (adjuvant)
- **325** - Tulburări fobic-anxioase (augmentare)
- **326** - Tulburare obsesiv-compulsivă (augmentare)
- **338** - Tulburare de personalitate borderline (pe termen scurt și după excluderea altor opțiuni terapeutice)
- **307, 309** - Tulburări mentale și de comportament datorate consumului de substanțe (opiacee, derivate de cannabis, halucinogene, cocaină, alte substanțe)

Formă parenterală cu eliberare imediată

- Stările de agitație psihomotorie din schizofrenie (**312**), tulburări psihotice acute și tranzitorii (**315**), tulburare schizo-afectivă (**317**), episod maniacal din tulburarea bipolară (**319, 320**)

Formă parenterală cu eliberare prelungită

- Tratamentul de întreținere din schizofrenie (312) după stabilizare cu olanzapină administrată oral.

IV. Tratament:

Dozare:

- Doza recomandată 10 - 20 mg/zi, maxim 20 mg/zi (forma orală), 300 - 600 mg/lună (forma injectabilă cu eliberare prelungită), conform schemelor de echivalentă recomandate.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

La inițiere: examen clinic complet, greutate, BMI, circumferință abdominală, tensiune arterială, istoric personal sau familial de diabet, obezitate, dislipidemie sau boala cardio-vasculară.

La fiecare consultație: toleranță, eficacitate, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: inițial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: inițial, la 3 luni și apoi anual; Profil lipidic: inițiere, la 3 luni și apoi anual.

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică

Continuare:

- Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.
- Pentru formele parenterale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică. Forma cu eliberare prelungită se administrează doar într-o unitate sanitară de specialitate, cu monitorizarea pacientului timp de 3 ore post-injecție.

DCI STIRIPENTOLUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 250, cod (N03AX17): DCI STIRIPENTOLUM

INDICAȚII: Stiripentol este indicat pentru utilizare concomitentă cu clobazam sau valproat, ca terapie de adăugare la pacienții cu sindrom Dravet ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam sau valproat.

1. Metodologia de includere în tratament cu Stiripentol:

- Pacienții cu epilepsie mioclonică infantilă severă (EMIS, sindromul Dravet) ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam sau valproat.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Stiripentol:

- Hipersensibilitate cunoscută la Stiripentol sau la oricare dintre excipienți.
- Istoric de psihoză, sub formă de episoade delirante
- Insuficiență hepatică și/sau renală

3. Doze și mod de administrare:

- Doza zilnică se poate administra divizată în 2 sau 3 prize.
- Inițierea tratamentului adjuvant cu stiripentol se va efectua pe o perioadă de cel puțin **3 săptămâni**, utilizând doze crescătoare până la atingerea dozei recomandate de 50 mg/kg/zi, administrată în asociere cu clobazam sau valproat. Inițierea se va face în spital, cel puțin atunci când se decide inițierea la vîrstă sub 3 ani. Se începe cu 20 mg/kg/zi pentru 1 săptămână, apoi 30 mg/kg/zi pentru 1 săptămână.

Următoarele creșteri de doză sunt dependente de vîrstă:

- copiii mai mici de 6 ani vor primi încă 20 mg/kg/zi în a treia săptămână, ajungând la doza recomandată de 50 mg/kg/zi în 3 săptămâni;
- copiii cu vîrstă 6 - 12 ani trebuie să primească un plus de 10 mg/kg/zi fiecare săptămână, ajungând la doza recomandată de 50 mg/kg/zi în 4 săptămâni;
- copiii și adolescentii > 12 ani trebuie să primească un plus de 5 mg/kg/zi în fiecare săptămână, iar doza optimă se atinge pe baza judecății clinice a medicului prescriptor.

- Studiile clinice nu furnizează date care să susțină administrarea stiripentolului ca monoterapie în sindromul Dravet.
- Vârste de administrare: la copiii în vîrstă de 3 ani și peste, diagnosticați cu EMIS (Sindrom Dravet).
- Decizia clinică de administrare a stiripentol la copiii cu EMIS sub vîrstă de 3 ani trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale. La această grupă de pacienți cu vîrstă mai mică, tratamentul adjuvant cu stiripentol trebuie inițiat numai dacă diagnosticul de EMIS a fost confirmat clinic.
- Nu există suficiente date de eficacitate și siguranță privind utilizarea stiripentol sub vîrstă de 12 luni. La acești copii, administrarea de stiripentol se va face sub atenta supraveghere a medicului prescriptor.
- Pacienți cu vîrstă \geq 18 ani: Nu au fost strânse date pe termen lung de la un număr suficient de adulți pentru a confirma menținerea efectului la această populație. Tratamentul trebuie continuat la adulți pe durata în care se observă eficacitatea acestuia.
- Capsula trebuie înghițită întreagă, cu un pahar cu apă, în timpul mesei.
- Stiripentolul trebuie luat întotdeauna împreună cu alimentele, deoarece se degradează rapid în mediu acid (de exemplu expunerea la aciditatea gastrică pe nemâncate).
- Stiripentolul nu trebuie să fie luat cu lapte sau produse lactate (iaurt, cremă de brânză etc.), băuturi carbogazoase, suc de fructe sau alimente și băuturi care conțin cafeină sau teofilină.

4. Efectuarea investigațiilor la pacienții care primesc stiripentol

- **La inițiere** se evaluează hemograma, funcția hepatică și renală (transaminaze, uree, creatinină). Dacă acestea sunt în limite normale se inițiază tratamentul cu Stiripentol. Până la atingerea dozei de întreținere, aceste investigații se efectuează **săptămânal**. Ajustarea dozelor altor medicamente se poate face în funcție de reacția clinică sau de nivelurile sanguine ale acestor medicamente.
- **Evaluări în dinamică** - la fiecare 6 luni se efectuează: Hemogramă și testarea funcției hepatice.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea se va face în prima lună - săptămânal, apoi la 3 luni, apoi odată la 3 - 6 luni de către medicul curant al pacientului.
- Ajustarea dozelor altor antiepileptice utilizate în asociere cu stiripentol

Cu toate că nu există date farmacologice ample despre potențialele interacțiuni medicamentoase, următoarele recomandări referitoare la modificarea dozelor și schemelor de tratament pentru alte medicamente anti-epileptice administrate în asociere cu stiripentol sunt furnizate pe baza experienței clinice.

- **Clobazam.** În studiile pivot, când s-a inițiat administrarea de stiripentol, doza zilnică de clobazam a fost de 0,5 mg/kg pe zi administrat de obicei în doze divizate, de două ori pe zi. La copiii cu sindrom Dravet s-au raportat creșteri ale valorilor concentrațiilor plasmatiche de aproximativ două până la trei ori pentru clobazam și, respectiv, de cinci ori pentru norclobazam asociate cu administrarea concomitentă de stiripentol. În eventualitatea apariției semnelor clinice de reacții

adverse sau supradozaj la clobazam (de exemplu, somnolență, hipotonie și iritabilitate la copii mici), această doză zilnică a fost redusă cu 25% săptămânal.

- **Valproat.** Posibilitatea interacțiunii metabolice dintre stiripentol și valproat este considerată redusă, astfel încât nu este necesară modificarea dozei de valproat când se adaugă stiripentol, exceptând rațiunile de siguranță clinică. În studiile pivot, în cazul apariției de reacții adverse gastro-intestinale precum scăderea apetitului alimentar, scădere ponderală, doza zilnică de valproat a fost redusă cu aproximativ 30% săptămânal.
- Se recomandă precauție când se combină stiripentolul cu alte substanțe care au un caracter inhibitor sau care induc una sau mai multe dintre enzimele: CYP1A2, CYP2C19 și CYP3A4.
- La concentrații terapeutice, stiripentol inhibă semnificativ câteva izoenzime CYP450 (de exemplu, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4): se pot anticipa interacțiuni farmacocinetice de origine metabolică cu alte medicamente, care pot duce la intensificarea efectelor farmacologice și la amplificarea reacțiilor adverse.
- Se va acționa cu precauție atunci când circumstanțele clinice impun asocierea cu substanțe metabolizate de CYP2C19 sau CYP3A4 datorită riscului crescut de apariție al reacțiilor adverse. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatici sau a reacțiilor adverse. Poate fi necesară ajustarea dozei.
- Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A4 care au un indice terapeutic îngust trebuie evitată, datorită riscului semnificativ crescut de apariție a reacțiilor adverse severe.
- Datele despre potențialul inhibitor asupra CYP1A2: nu este recomandată (avertisment și pentru alimente și produse nutritive cu conținut semnificativ de cafeină și teofillină).
- Deoarece stiripentol inhibă CYP2D6 in vitro, la concentrațiile plasmatici care se obțin clinic, în cazul substanțelor metabolizate de CYP2D6 poate fi necesară ajustarea dozelor care se va realiza individual.
- Asocieri nerecomandate (de evitat, dacă nu sunt strict necesare):
 - Alcaloizi din secără cornută (ergotamină, dihidroergotamină): Ergotism cu posibilitate de necroză a extremităților (inhibiția eliminării hepatice a alcaloizilor din secără cornută).
 - Cisaprid, halofantrin, pimozid, chinidină, bepridil: Risc crescut de aritmii cardiace în special torsada vârfurilor/pusee subite de aritmie.
 - Imunosupresive (tacrolim, ciclosporină, sirolim): Concentrații sanguine crescute ale imunosupresivelor (prin diminuarea metabolizării hepatice).
 - Statine (atorvastatin, simvastatin etc.): Risc crescut de reacții adverse dependente de doză, ca rabdomioliza (metabolizare hepatică diminuată a agentului de scădere a colesterolului).
- Asocieri care impun prudentă:
 - Midazolam, triazolam, alprazolam: concentrații plasmatici crescute ale benzodiazepinelor pot apărea prin diminuarea metabolizării hepatice, conducând la sedare excesivă.
 - Clorpromazină: Stiripentol intensifică efectul depresor central al clorpromazinei.
 - Efecte asupra altor MAE: se recomandă monitorizarea clinică a concentrațiilor plasmatici ale altor anticonvulsivante, atunci când sunt asociate cu stiripentol, cu posibilitatea de ajustare a dozelor.
 - Topiramat: necesitatea modificării dozei de topiramat și a schemei de tratament, dacă acesta este administrat concomitent cu stiripentol.
 - Levetiracetam: nu se anticipatează interacțiuni farmacocinetice metabolice medicamentoase între stiripentol și levetiracetam.
- forma pulbere pentru suspensie orală are o concentrație Cmax ușor mai mare decât cea pentru capsule, motiv pentru care formulele nu sunt bioechivalente. Se recomandă ca, dacă este necesară schimbarea formulelor, aceasta să se facă sub supraveghere clinică, în caz de probleme legate de tolerabilitate.

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

- Răspunsul la tratament a fost definit ca o reducere a frecvenței convulsiilor clonice (sau tonico-clonice), comparativ cu perioada de referință.
- Se recomandă monitorizarea atentă a copiilor cu vârstă cuprinsă între 6 luni și 3 ani, aflați în tratament cu stiripentol

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Lipsa eficacității clinice
- Reacții adverse severe sau contraindicații
- Lipsa de compliantă a pacientului la terapie/monitorizare
- În eventualitatea unor rezultate anormale ale hemogramei sau ale probelor funcționale hepatice, decizia clinică de a se continua administrarea sau de a se ajusta doza de stiripentol, concomitent cu ajustarea dozelor de clobazam și valproat, trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale.

8. Reluare tratament (condiții): Urmând criteriile prezentului protocol

9. Prescriptori:

STIRIPENTOL poate fi inițiat numai de medici din specialitatea neurologie pediatrică cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic al epilepsiei la sugari și copii, respectiv de către medicii din specialitatea neurologie cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic al epilepsiei la adulți. Prescrierea poate fi continuată și de medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală valabilă emisă de medicul care a inițiat tratamentul.

DCI BRIVARACETAMUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 251, cod (N03AX23): DCI BRIVARACETAMUM

I. Indicație: terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienții epileptici, adulți și copii, începând cu vârsta de 4 ani

II. Criterii de includere în tratament

1. Terapie de asociere în tratamentul epilepsiei focale cu sau fără generalizare secundară la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 4 ani
2. Se va lua în considerare la pacienții care au încercat anterior două medicamente antiepileptice care nu au controlat crizele sau au indus reacții adverse

III. Tratament

1. **Condiționare:** comprimate filmate 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg
2. Doza terapeutică

Adulți Doza recomandată pentru începerea tratamentului este fie de 50 mg/zi, fie de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea medicului privind necesitatea reducerii convulsiei comparativ cu reacțiile adverse potențiale. Doza trebuie administrată sub forma a două prize egale, una dimineață și una seara. În funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuală a pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de doze de 50 mg/zi până la 200 mg/zi.

Copii (cu vârsta de 4 ani și peste) și adolescenti cu greutatea corporală de 50 kg sau peste Doza de inițiere recomandată este de 50 mg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la o doză de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza trebuie administrată în două doze împărțite în mod egal, o dată dimineață și o dată seara. Doza de întreținere recomandată este de 100 mg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 50 mg/zi și 200 mg/zi.

Copii (cu vârsta de 4 ani și peste) și adolescenti cu greutatea corporală sub 50 kg Doza de inițiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la o doză de 2 mg/kg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza trebuie administrată în două doze împărțite în mod egal, o dată dimineață și o dată seara. Doza de întreținere recomandată

este de 2 mg/kg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 1 mg/kg/zi și 4 mg/kg/zi.

Următorul tabel sintetizează dozele recomandate la copiii cu vârstă de 4 ani și peste și adolescenți.

| | Copii (≥ 4 ani și adolescenți ≥ 50 kg Administrat în două doze împărțite în mod egal) | Copii (≥ 4 ani și adolescenți < 50 kg Administrat în două doze împărțite în mod egal) |
|---------------------------------|--|--|
| Interval de dozaj terapeutic | 50-200mg/zi | 1-4 mg/kg/zi |
| Doza initială recomandată | 50 mg/zi (sau 100 mg/zi)* | 1 mg/kg/zi (sau 2 mg/kg/zi)* |
| Doza de întreținere recomandată | 100 mg/zi | 2 mg/kg/zi |

*În funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic

Medicația poate fi instituită în doze terapeutice de la inițiere luând în considerare tolerabilitatea și vor fi ajustate conform cu particularitățile individuale privind necesitatea de a reduce crizele versus efectele adverse potențiale.

În cazul **omiterii uneia sau mai multor doze**, se recomandă pacienților să ia o doză imediat ce își aduc aminte și să ia doza următoare la ora obișnuită dimineața sau seara. Se poate evita astfel scăderea concentrației plasmatici de brivaracetam sub nivelul de eficacitate și se poate preveni apariția crizelor favorizate de întreruperea temporară.

IV. Atentionari și precauții special pentru utilizare

Evenimentele adverse identificate în studiile clinice, în funcție de frecvența acestora, au fost următoarele:

- foarte frecvente ($\geq 10\%$): amețeală, somnolență,
- frecvente ($\geq 1\%, < 10\%$): fatigabilitate, depresie, anxietate, insomnie, iritabilitate, convulsi, vertj, scăderea apetitului alimentar, greață, vărsături, constipație, infecții respiratorii superioare, tuse, gripă;
- mai puțin frecvente ($\geq 1/1000, < 1\%$): neutropenie, ideeație suicidară, tulburare psihotică, agresivitate, agitație.

Populații speciale:

- Vârstnici (> 65 ani): nu sunt necesare ajustări de doze
- Insuficiența renală: nu sunt necesare ajustări de doză
- Insuficiență hepatică: Pentru toate stadiile de insuficiență hepatică se recomandă o doză zilnică maximă de 150 mg administrată în 2 doze divizate
- Sarcina, alăptarea: nu sunt date suficiente care să documenteze efectele Brivaracetam la făt sau privind evoluția sarcinii deci se va evita administrarea acestui medicament pe durata sarcinii și a alăptării.
- Nu sunt date care să susțină un efect asupra fertilității.

Precauții speciale:

Pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideeație suicidară și comportament suicid și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideeație suicidară și comportament suicid.

Comprimatele filmate de brivaracetam conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Comprimatele filmate de brivaracetam conțin o cantitate neglijabilă de sodiu.

Capacitatea de a conduce autovehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată la pacienții care dezvoltă somnolență, tulburări de coordonare sau alte efecte legate de acțiunea asupra SNC. Aceștia sunt sfătuiri să evite aceste activități până la compensarea acestor efecte.

Interacțiuni farmacodinamice:

Nu au existat beneficii observate pentru brivaracetam față de placebo la pacienții tratați concomitent cu levetiracetam. Nu s-au constatat probleme suplimentare de siguranță sau tolerabilitate.

Brivaracetam are un efect de a accentua efectul alcoolului etilic asupra funcției psihomotorii, atenției și memoriei. Nu se recomandă asocierea de brivaracetam cu alcool etilic.

Interacțiuni farmacocinetice:

Concentrațiile plasmatiche de brivaracetam pot crește la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C19 (de ex. fluconazol, fluvoxamină), însă riscul unei interacțiuni mediate de CYP2C19 cu relevanță clinică este considerat scăzut.

Prescriitorii trebuie să ia în considerare ajustarea dozei de brivaracetam la pacienții care încep sau încheie tratamentul cu rifampicină.

Interacțiuni cu alte medicamente antiepileptice (MAE)

1. Efectele altor medicamente asupra brivaracetam

Concentrațiile plasmatiche de brivaracetam se reduc la administrarea concomitentă cu MAE puternic inductoare enzimatiche (carbamazepină, tenobarbital, fenitoină), însă nu este necesară ajustarea dozei.

Alți inductori enzimatici puternici (precum sunătoarea - Hypericum perforatum) pot reduce, de asemenea, expunerea sistemică a brivaracetamului. Prin urmare, tratamentul cu sunătoare trebuie inițiat și încheiat cu precauție.

2. Efectele brivaracetam asupra altor medicamente

Riscul de interacțiuni cu CYP3A4 relevante clinic este considerat scăzut. Brivaracetam poate crește concentrațiile plasmatiche ale medicamentelor metabolizate de CYP2C19 (de exemplu lanzaoprazole, omeprazol, diazepam).

V. Monitorizarea tratamentului /criterii de evaluare a eficacitatii terapeutice

1. Nu există indicație pentru monitorizarea parametrilor biologici prin analize de laborator
2. La momentul actual nu există indicație pentru monitorizarea nivelului plasmatic

VI. Criterii pentru intreruperea tratamentului

Întreruperea definitivă a tratamentului va fi efectuată progresiv fiind recomandată o rată de reducere cu 50 mg/zi săptămânal, în ultima săptămână de tratament se recomandă o doză reziduală de 20 mg/zi

VII. Prescriptori

Tratamentul va fi instituit de medicii neurologi de adulți sau neuropediatri și poate fi continuat de medicii de familie în baza scrisorii medicale. Pacienții vor reveni pentru evaluare la medici neurologi de adulți sau neuropediatri la fiecare 6 luni.

DCI: RISPERIDONUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 227, cod (N004F): DCI RISPERIDONUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generația a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Forme orale, formă parenterală cu eliberare prelungită

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

Forme orale

a. Principale

- Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal și mixt (**319, 320**), tratamentul de scurtă durată (maxim 6 săptămâni) al agresiunii persistente cu risc de vătămare în demență moderată până la severă (**368, 299**), tulburări de conduită (**351**), tulburări ale ticurilor și alte tulburări de comportament și emoționale apărând, de obicei, în perioada copilăriei și adolescenței (**354**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

- **314** - Tulburări delirante persistente
- **315** - Tulburări psihotice acute și tranzitorii
- **317** - Tulburare schizo-afectivă
- **318** - Alte tulburări psihotice neorganice
- **321** - Tulburare depresivă majoră (adjuvant)
- **325** - Tulburări fobic-anxioase (augmentare)
- **326** - Tulburare obsesiv-compulsivă (augmentare)
- **338** - Tulburare de personalitate borderline (pe termen scurt)
- **302** - Delirium (adjuvant, pe termen scurt)
- **307, 309** - Tulburări mentale și de comportament datorate consumului de substanțe (opiacee, derivate de cannabis, halucinogene, cocaină, alte substanțe)
- **343, 344, 345, 346** - Tulburări în dezvoltarea mintală (în cazul agresivității persistente la copii peste 5 ani și adolescenți - maxim 6 săptămâni)
- **349** - Tulburări de spectru autist (în cazul iritabilității asociate TSA - hetero- și autoagresivitate, crize de opozиie, schimbări rapide de dispoziție - la copii peste 5 ani și adolescenți)

Forma parenterală cu eliberare prelungită

a. Principale

- Tratamentul de întreținere din schizofrenie (**312**)

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

- Tratamentul de întreținere din tulburarea afectivă bipolară (**319, 320**)

IV. Tratament:

Dozare:

- Adulți. Doza recomandată 4 - 8 mg/zi, maxim 16 mg/zi (forma orală); 25 - 37,5 mg/2 săptămâni, maxim 50 mg/2 săptămâni (forma parenterală cu eliberare prelungită).
- Copii și adolescenți cu greutatea < 50 kg. Doza inițială recomandată este de 0,25 mg/zi (forma orală) care poate fi crescută cu 0,25 mg/zi, la interval de 2 zile.
- Copii și adolescenți cu greutatea ≥ 50 kg. Doza inițială recomandată este de 0,5 mg/zi (forma orală) care poate fi crescută cu 0,5 mg/zi, la interval de 2 zile.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: inițial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: inițial, la 3 luni și apoi anual, ECG: la 6 luni.

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică

Continuare:

- Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.
- Pentru formele parenterale - medic din specialitatea psihiatrie.

„DCI: QUETIAPINUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generația a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Forme orale cu eliberare imediată și prelungită

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

Forma cu eliberare imediată

a. Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară

- episodul maniacal și depresiv (**319, 320**)

Forma cu eliberare prelungită

a. Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară

- episodul maniacal și depresiv (**319, 320**), tulburare depresivă majoră – adjuvant (**321**)

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

315 – Tulburări psihotice acute și tranzitorii

317 – Tulburare schizo-afectivă

303 – Tulburări psihotice din boala Parkinson (dacă alte opțiuni terapeutice au eşuat)

325 – Tulburări fobic-anxioase (adjuvant)

338 – Tulburări de personalitate (adjuvant)

IV. Tratament:

Dozare:

Doza recomandată 150-300 mg/zi, maxim 800mg/zi.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: inițial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: inițial, la 3 luni și apoi anual, ECG: la 6 luni.

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson).

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică, neurologie (pentru indicația din boala Parkinson) sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.”

DCI:AMISULPRIDUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 229, cod (N006F): DCI AMISULPRIDUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generația a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

- Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (**312**) și depresia cu simptome psihotice (**321**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

- **314** - Tulburări delirante persistente
- **315** - Tulburări psihotice acute și tranzitorii
- **317** - Tulburări schizo-affective

IV. Tratament:

Dozare:

- Simptome pozitive: doza zilnică recomandată 400 - 800 mg/zi, maxim 1200 mg/zi.
- Simptome negative: doza zilnică recomandată 50 - 300 mg/zi, maxim 300 mg/zi.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, prolactinemie, efecte extrapiramidale, greutate, tensiune arterială, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

1 - 3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

DCI IDEBENONUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 252, cod (N06BX13): DCI IDEBENONUM

I. INDICATII

Neuropatia Optica Ereditara Leber – pentru pacientii cu testul genetic confirmat pozitiv care prezinta semne si simptome de boala Leber.

II. CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENT

Idebenonum este indicat atunci cand pacientul, la testarea genetica, prezinta o mutatie punctuala la nivelul ADN-ului mitocondrial. In 90% din cazuri sunt incriminate cel putin una dintre cele trei mutatii majore (11778G>A, 3460G>A, 14484T>C) care pot determina aparitia semnelor clinice de boala, iar in 10% din cazuri pot aparea alte mutatii minore, deasemeni la nivelul ADN-ului mitocondrial. Pe langa faptul ca testul genetic trebuie sa fie pozitiv, pacientul trebuie sa prezinte minim unul din semnele sau simptomele caracteristice maladiei Leber (cu conditia ca debutul simptomatologiei sa fie sub 60 luni la momentul initierii terapiei):

- a. Aparitia nedureroasa, in general subacuta/acuta a scaderii acuitatii vizuale la nivel central/centrocaecal;
- b. Prezenta unui scotom central/centrocaecal, fie unilateral (25% dintre pacienti), fie bilateral, afectarea celuilalt ochi instalandu-se, in general, intr-un interval de 8-12 saptamani de la afectarea primului ochi;
- c. Scaderea acuitatii vizuale sub logMAR 1.0 (ETDRS), in primele 12 luni de la debutul clinic (la 90% dintre pacienti);
- d. Alterarea percepției culorilor (discromatopsie), in special pe axa rosu-verde;
- e. Lipsa de răspuns la tratamentul cu glucocorticoizi după 15-30 zile de tratament;
- f. Aparitia unui pseudoedem la nivelul discului optic si fragilizarea celulelor ganglionare retiniene (RCG) si axonilor lor.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- a. Pacientii la care debutul simptomatologiei a avut loc in urma cu mai mult de 60 luni.
- b. Pacientii care sufera de alte neuropatii sau afectiuni oculare degenerative care determina scaderea severa a acuitatii vizuale: nevrita optica, atrofia optica dominanta, neuropatie toxica sau nutritionala, glaucom.

IV. METODE DE DIAGNOSTIC

- a. Anamneza amanuntita (mutatiile LHON sunt transmise exclusiv pe linie materna, fara contributie paterna; femeile au o sansa semnificativ mai mica de a dezvolta forma clinica a bolii Leber, respectiv de 10% dintre portatoarele uneia dintre mutatiile genetice antementionate, in timp ce barbatii au o posibilitate de 5 ori mai mare de a dezvolta o forma clinica a bolii, in special in intervalul de varsta 15-35 ani; manifestarile clinice ale bolii Leber pot fi declansate de triggeri precum fumatul, expunerea la fum casnic sau industrial, avitaminoza B, tuberculostatice, stress fizic si emotional)

- b. Testarea acuitatii vizuale - scaderea acuitatii vizuale sub logMAR 1.0 (ETDRS), in primele 12 luni de la debutul clinic (la 90% dintre pacienti).
- c. Campul vizual – scotom central sau centrocecal;
- d. Examenul fundului de ochi - in faza acuta pot aparea tortuozitati vasculare si inflamatia (fara extravazare) fibrelor nervoase retiniene; hiperemia discului optic; telangiectazii peripapilar; inflamatia, urmata de atrofia fibrelor nervoase retiniene, cu evolutie caracteristica inferior-temporală spre inferior-nazala;
- e. **Testul genetic (standardul de aur in diagnosticul maladiei Leber)** - testarea genetica pozitiva prin aparitia unei mutatii punctuale la nivelul ADN-ului mitocondrial (in 90% din cazuri sunt prezente mutatiile majore, 11778G>A, 3460G>A, 14484T>C, iar in 10% din cazuri alte mutatii minore).

V. TRATAMENT

- a. Doze: Idebenona se administreaza oral, doza zilnica recomandata fiind de 900 mg idebenonum pe zi – 300mgX3/zi.
- b. Monitorizarea tratamentului: se face la 3 luni in primele 6 luni de tratament, Monitorizarea consta in examinarea acuitatii vizuale, a campului vizual si a perceptiei culorilor. Monitorizarea tratamentului este necesara pentru:
 - determinarea raspunsului la tratament prin monitorizarea debutului ameliorarii acuitatii vizuale;
 - evaluarea continuarii ameliorarii acuitatii vizuale (cresterea numarului de randuri pe care pacientul e capabil sa le citeasca intre doua evaluari succesive),
 - confirmarea stabilizarii bolii prin obtinerea acelorasi rezultate intre doua evaluari succesive.

In situatia in care, dupa primele sase luni de tratament, se confirma raspunsul terapeutic, monitorizarea se continua o data la 6 luni.

- c. Contraindicatii: hipersensibilitate la substanța activa sau la oricare dintre excipientii sai.
- d. Reactii adverse: Idebenona are o buna tolerabilitate, majoritatea efectelor secundare (tuse, nasofaringite, dureri de spate) fiind usoare sau moderate ca intensitate (care nu necesita, in general, intreruperea tratamentului). De asemenea, nu s-au semnalat cazuri de supradoza.

VI. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITATII TERAPEUTICE.

In vederea evaluarii raspunsului la tratament se utilizeaza urmatoarele criterii:

- **recuperarea clinica relevanta (RCR)** care presupune imbunatatirea acuitatii vizuale cu cel putin 10 litere (2 randuri pe chart-ul de tip ETDRS) la pacientii care au AV logMAR 1.0 sau sub, dar inca pot distinge ultimul rand de caractere, sau 5 litere (primul rand pe chart-ul de tip ETDRS) la pacientii care se aflau in imposibilitatea de a distinge cel mai mare rand de caractere;
- **stabilizare clinica relevanta (SCR)** este un parametru important mai ales pentru cei care au fost diagnosticati precoce si care au inca o vedere reziduala buna (in momentul initierii tratamentulu) si consta in mentinerea vederii la acest nivel (acuitate vizuala sub logMAR 1.0).

VII. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI.

Se administreaza Idebenona in doza zilnica de 900 mg/zi pana cand se observa un raspuns terapeutic, pentru o perioada de maxim 24 de luni. Se fac evaluari la fiecare 6 luni pentru a stabili momentul aparitiei raspunsului CRR (recuperare clinica relevanta).

- a. Daca raspunsul nu apare la primele evaluari, se poate continua tratamentul pana la maxim 24 luni cand medicul de specialitate oftalmolog va face o noua evaluare clinica. Daca la evaluarea de 24 luni de tratament nu se observa nici un raspuns (in termeni de recuperare acuitate vizuala), terapia se opreste, pentru ca este foarte putin probabil ca pacientul sa mai raspunda.
- b. Daca pacientul raspunde (apare raspuns favorabil in termeni de recuperare acuitate vizuala) mai devreme (la 6, 12 sau 18 luni) se continua tratamentul pana la faza de platou (aceleasi valori intre doua evaluari succesive). Pacientul trebuie sa continue tratamentul inca 1an dupa faza de platou, pentru stabilizare, fara a depasi insa perioada totala de tratament de 36 de luni.

VIII. CRITERII DE INTRERUPERE A TRATAMENTULUI.

- a. Absenta raspunsului clinic - daca nu exista nici un raspuns in termeni de recuperare a acuitatii vizuale la primele evaluari sau pana la maxim 24 luni de la initierea terapiei, pacientul poate fi declarat nonrespondent, iar tratamentul trebuie intrerupt.
- b. Daca intre doua evaluari succesive nu se mai observa nici un beneficiu in termeni de recuperare a acuitatii vizuale (pacientul intra intr-o faza de platou a recuperarii acuitatii vizuale), tratamentul trebuie continuat inca 1 an si apoi oprit, dar fara a depasi insa perioada totala de tratament de 36 de luni.
- c. Manifestarea unei hipersensibilitati la idebenona sau la oricare dintre excipiente.

IX. PRESCRIPTORI.

Medici din specialitatea de oftalmologie.

DCI: ARIPIPRAZOLUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 230, cod (N007F): DCI ARIPIPRAZOLUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generația a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Forme orale, formă parenterală cu eliberare imediată, formă parenterală cu eliberare prelungită

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

Forma orală

a. Principale

- Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară (**320**) - episodul maniacal și episodul mixt.

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

- **314** - Tulburări delirante persistente
- **315** - Tulburări psihotice acute și tranzitorii
- **317** - Tulburarea schizo-afectivă
- **321** - Tulburarea depresivă majoră cu elemente psihotice (adjuvant)
- **326** - Tulburarea obsesiv-compulsivă (augmentare)
- **338** - Tulburarea de personalitate borderline (pe termen scurt și după excluderea altor opțiuni terapeutice)
- **349** - Tulburări de spectru autist (în cazul iritabilității asociate TSA - hetero- și autoagresivitate, crize de opozиie, schimbări rapide de dispoziție - la copii peste 6 ani și adolescenți)
- **354** - Tulburări ale ticurilor (pe termen scurt)

Forma parenterală cu eliberare imediată

- Stările de agitație psihomotorie din schizofrenie (**312**), tulburări psihotice acute și tranzitorii (**315**), tulburare schizo-afectivă (**317**), episod maniacal din tulburarea bipolară (**319, 320**).

Forma parenterală cu eliberare prelungită

- Tratamentul de întreținere din schizofrenie (312), tulburare schizo-afectivă (317) și tulburare afectivă bipolară (320).

IV. Tratament:

Dozare:

- Adulți. Doza recomandată 10 - 20 mg/zi, maxim 30 mg/zi (forma orală), 300 - 400 mg/lună (forma parenterală cu eliberare prelungită).
- Copii și adolescenti. Doza recomandată este de 10 mg/zi, cu titrare progresivă (forma orală).

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

1 - 3 luni (forma orală), 3 - 6 luni (suspensia injectabilă cu eliberare prelungită)

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică

Continuare:

- Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.
- Pentru formele parenterale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică.

DCI PATISIRANUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 253, cod (N07XX12): DCI PATISIRANUM

BOALA: Amiloidoza mediată de transtiretină (amiloidoza hATTR)

- Aceasta este o boală multisistemică rară care apare la adulți, din cauze ereditare, autosomal dominant, progresivă, care pune viața în pericol, cauzată de mutații ale codificării genei transtiretina.
- Patogeneza amilidozei mediată de transtiretină constă în mutații autosomal dominante în gena care codifică transtiretina (TTR), o proteină formată din 127 aminoacizi, produsă preponderent de hepatocite, cu o fracție minimă produsă de plexul coroid și retina. Transtiretina este o proteină plasmatică tetramerică, transportoare pentru tiroxină și vitamina A.
- Amiloidoza hATTR este o boală progresivă și cu evoluție fatală, cu o multitudine de simptome, care se poate manifesta prin neuropatie periferică (senzorială și motorie), neuropatie autonomă și / sau cardiomiopatie. Polineuropatia datorată amilidozei TTR este o neuropatie degenerativă, axonală, progresivă. Vârsta de debut a simptomatologiei variază între a doua și a noua decadă a vieții.
- Speranța de viață este de obicei între 3 și 15 ani de la debutul simptomelor, în funcție de mutația TTR și tabloul clinic. Pacienții cu afectare cardiacă au, de obicei, o speranță de viață mai scurtă, în timp ce prognosticul este variabil în cazul pacienților cu polineuropatie.

I. Indicația:

- PATISIRANUM este indicat pentru **tratamentul amilidozei ereditare mediată de transtiretină (amiloidoză hATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie de stadiu 1 sau stadiu 2**.
- PATISIRANUM este un **acid ribonucleic interferent mic cu catenă dublă (siRNA)**, care țineste în mod specific o secvență conservată genetic din regiunea 3' fără translații a tuturor ARNm ai TTR cu mutații și de tip sălbatic.
- PATISIRANUM este furnizat sub formă de **nanoparticule lipidice**, pentru a furniza siRNA în hepatocite, sursa primară a proteinei TTR din circulație.
- Printr-un proces natural, numit **interferență ARN (ARNi)**, PATISIRANUM provoacă **degradarea catalitică a ARNm al TTR la nivelul ficatului, ducând la o scădere a valorilor serice ale proteinei TTR**.

II. Criterii de includere pentru indicație

- Initierea tratamentului cu PATISIRANUM se va face după stabilirea cu certitudine a diagnosticului în centre cu expertiza în managementul amilidozei hATTR (neurologie sau/si hematologie), prin examen clinic și de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de

(atre un medic neurolog care are competența oficială în acest domeniu de explorari, este obligatoriu)

- Reducând concentrațiile serice de proteină TTR, tratamentul cu PATISIRANUM determină o scădere a valorilor serice de vitamina A (retinol). Valorile serice de vitamina A sub limita inferioară a normalului trebuie corectate și orice semne sau simptome oculare datorate deficienței de vitamina A trebuie evaluate înainte de inițierea tratamentului cu PATISIRANUM.
- În timpul primelor 60 de zile de sarcină, atât valorile prea mari sau prea mici de vitamina A pot fi asociate cu un risc crescut de malformații fetale. Prin urmare, trebuie exclusă sarcina înainte de a iniția PATISIRANUM, iar femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode contraceptive eficace.

III. Tratament - Doze, condițiile de scădere a dozelor:

Doza recomandată de PATISIRANUM este de **300 micrograme per kg greutate corporală, administrată sub formă unei perfuzii intravenoase (i.v.) o dată la 3 săptămâni**.

Doza se calculează în funcție de greutatea corporală efectivă. Pentru pacienții cu greutatea ≥ 100 kg, doza maximă recomandată este de 30 mg.

Se recomandă suplimentarea vitaminei A cu aproximativ 2500 UI vitamina A pe zi la pacienții tratați cu PATISIRANUM.

Premedicație necesară:

Tuturor pacienților trebuie să li se administreze premedicație înainte de administrarea PATISIRANUM pentru a se reduce riscul de reacții asociate perfuziei (RAP). Trebuie administrat fiecare dintre următoarele medicamente în ziua de administrare a perfuziei cu PATISIRANUM, cu cel puțin 60 minute înainte de inițierea perfuziei:

- Corticosteroid intravenos (dexametazonă 10 mg sau echivalent)
- Paracetamol oral (500 mg)
- Blocant intravenos al H1 (difenhidramină 50 mg sau echivalent)
- Blocant intravenos al H2 (ranitidină 50 mg sau echivalent)

Pentru premedicațiile care nu sunt disponibile sau nu sunt tolerate pe cale intravenoasă, pot fi administrate pe cale orală medicamente echivalente.

Dacă este indicat din punct de vedere clinic, doza de corticosteroid poate fi redusă în trepte de cel mult 2,5 mg, până la o doză minimă de 5 mg de dexametazonă (i.v.) sau echivalent. Înainte de fiecare reducere a dozei de premedicație cu corticosteroid, pacientului trebuie să i se administreze cel puțin 3 perfuzii i.v. consecutive cu PATISIRANUM și să nu fie prezente RAP.

Dacă este necesar, pot fi administrate doze suplimentare sau mai crescute dintr-una sau mai multe premedicații pentru a reduce riscul de RAP.

Doză omisă

În cazul în care se omite o doză, PATISIRANUM trebuie administrat imediat ce este posibil. Dacă PATISIRANUM este administrat în interval de 3 zile de la doza omisă, administrarea dozelor trebuie

continuată conform schemei inițiale de tratament a pacientului. Dacă PATISIRANUM este administrat după mai mult de 3 zile de la doza omisă, administrarea dozelor trebuie continuată o dată la 3 săptămâni ulterior

Mod de administrare

PATISIRANUM este destinat administrării intravenoase. PATISIRANUM trebuie diluat înainte de administrarea perfuziei intravenoase

Trebuie utilizată o linie dedicată, cu un **set de perfuzie care include un filtru de perfuzie încorporat din polietersulfonă (PES) de 1,2 microni.**

Seturile și liniile de perfuzie trebuie să nu conțină di(2-ethylhexil)ftalat (DEHP).

Soluția diluată de **PATISIRANUM trebuie perfuzată intravenos în decurs de aproximativ 80 minute, la o viteză inițială a perfuziei de aproximativ 1 ml/minut în primele 15 minute, urmată de o creștere la aproximativ 3 ml/min pentru partea rămasă din perfuzie.** Durata perfuziei poate fi prelungită în cazul unei RAP.

PATISIRANUM trebuie administrat numai printr-o linie venoasă de acces cu debit neobstrucționat. Trebuie monitorizat locul perfuziei din punct de vedere al apariției posibile a infilației în timpul administrării. Extravazarea suspectată trebuie abordată conform practicii standard pentru substanțe nevezicante.

Pacientul trebuie ținut sub observație în timpul perfuziei și, dacă este indicat din punct de vedere clinic, trebuie ținut sub observație și ulterior administrării perfuziei.

După încheierea perfuziei, în setul de administrare intravenoasă trebuie introdusă soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a se asigura faptul că s-a administrat întreaga cantitate de medicament.

Poate fi luată în considerare administrarea la domiciliu a perfuziei de PATISIRANUM pentru pacienții care au tolerat bine cel puțin 3 perfuzii la clinică. Decizia ca pacientului să i se administreze perfuzii la domiciliu trebuie luată în urma evaluării și recomandării de către medicul curant. Perfuziile la domiciliu trebuie efectuate de un profesionist din domeniul sănătății.

Durata tratamentului:

- Tratamentul continuă la pacientii cu indicatia terapeutică până la toxicitate semnificativă sau retragerea consumămantului. In studiile clinice care au dus la înregistrarea produsului s-a observat după 9 luni de tratament cu PATISIRANUM oprirea sau inversarea progresiei bolii , semnificative statistic. Aceste rezultate au fost confirmate și după 18 luni de tratament.
- Concentrația serică media a TTR a fost redusă cu aproximativ 80% în interval de 10 până la 14 zile după administrarea unei doze unice de PATISIRANUM 300 micrograme/kg.; după doze repetitive administrate o dată la 3 săptămâni, reducerile medii ale concentrațiilor serice de TTR după 9 și 18 luni de tratament au fost de 83% și respectiv 84%.
- Reducerea concentrațiilor serice de TTR s-a menținut în cazul administrării continue.

IV. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanța activă sau la oricare dintre excipientii
- Siguranța și eficacitatea PATISIRANUM la copii și adolescenți cu vârstă < 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

V. Criterii de întrerupere a tratamentului (temporar/definitiv la latitudinea medicului curant):

- Dacă o femeie are intenția de a rămâne gravidă, administrarea PATISIRANUM și suplimentarea vitaminei A trebuie întrerupte, iar valorile serice de vitamina A trebuie monitorizate și să fi revenit la normal înainte să se încearcă concepția.
- În eventualitatea unei sarcini neplanificate, PATISIRANUM trebuie întrerupt. Suplimentarea vitaminei A trebuie întreruptă în primul trimestru, cu excepția situației în care femeia gravidă prezintă semne de deficiență de vitamina A. Dacă sunt prezente astfel de semne, suplimentarea vitaminei A nu trebuie să depășească 2500 UI pe zi. Ulterior, suplimentarea vitaminei A de 2500 UI pe zi trebuie să fie reluată în al doilea și al treilea trimestru dacă valorile serice ale vitaminei A nu au revenit la normal, din cauza riscului crescut de deficiență de vitamina A în trimestrul al treilea.
- La pacienții tratați cu PATISIRANUM s-au observat RAP. La pacienții care au manifestat RAP, prima RAP a apărut la majoritatea la primele 2 perfuzii. În cadrul studiilor clinice, simptomele cele mai frecvente (raportate la $\geq 2\%$ dintre pacienți) ale RAP au fost înroșirea tegumentelor, dorsalgia, greața, durerea abdominală, dispnea și cefaleea. Pentru a se reduce riscul de RAP, pacienților trebuie să li se administreze premedicația în ziua de administrare a perfuziei de PATISIRANUM, cu cel puțin 60 minute înainte de inițierea perfuziei.
- **În cazul apariției unei RAP, trebuie luată în considerare încetinirea sau întreruperea perfuziei și instituirea tratamentului medical** (de exemplu, tratament cu corticosteroizi sau alt tratament simptomatic), după cum este indicat din punct de vedere clinic. În cazul întreruperii perfuziei, poate fi luată în considerare reluarea acesteia cu o viteză mai redusă a perfuziei după remiterea simptomelor.
- Administrarea perfuziei de PATISIRANUM trebuie opriță **în cazul unei RAP grave sau cu risc letal**.
- **Unii pacienți care manifestă RAP pot avea beneficii în urma unei viteze mai scăzute a perfuziei sau a unor doze suplimentare sau mai crescute dintr-una sau mai multe premedicații, la perfuziile ulterioare, pentru a reduce riscul de RAP.**
- Reacțiile adverse care au apărut cel mai frecvent la pacienții tratați cu PATISIRANUM au fost edemul periferic (29,7%) și reacțiile asociate perfuziei (18,9%). Singura reacție adversă care a dus la întreruperea administrării de PATISIRANUM a fost o reacție asociată perfuziei (0,7%).

| Aparate, sisteme și organe | Reacție adversă | Frecvență |
|-----------------------------------|----------------------------|------------------|
| Infecții și infestări | Bronșită | Frecvențe |
| | Sinuzită | Frecvențe |
| | Rinită | Frecvențe |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Reacție asociată perfuziei | Foarte frecvențe |
| Tulburări acustice și vestibulare | Vertij | Frecvențe |

| | | |
|-----------------------------------|--------------------------------|------------------|
| Infecții și infestări | Bronșită Sinuzită Rinită | Frecvențe |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Reacție asociată perfuziei | Foarte frecvențe |
| Tulburări acustice și vestibulare | Vertij | Frecvențe |

| | | |
|--|------------------|--------------------|
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | Dispnee | Frecvențe |
| Tulburări gastro-intestinale | Dispepsie | Frecvențe |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Eritem | Frecvențe |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Artralgie | Frecvențe |
| | Spasme musculare | Frecvențe |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Edem periferic | Foarte frecvențe |
| | Extravazare | Mai puțin frecvent |

VI. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- Cel puțin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (și, după caz și de laborator), în clinica universitară unde s-a inițiat acest tip de tratament.
- În funcție de rezultatele la controlul periodic, după cel puțin 6 luni de tratament, în cazul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină la pacienții adulți cu polineuropatie de stadiu 1, un pacient poate trece de la tafamidis la patisiranum și viceversa de la patisiranum la tafamidis, numai pentru stadiul 1 de polineuropatie; tafamidis nu este indicat în cazul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină la pacienții adulți cu polineuropatie de stadiu 2.

VII Prescriptori

- Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a amiloidozei, într-o clinică universitară de Neurologie și/sau Hematologie, de către un medic neurolog sau hematolog.
- Tratamentul poate fi continuat și de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog dintr-o unitate sanitată prin care se derulează programul, din zona teritorială în care locuiește bolnavul.

DCI: CITALOPRAMUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 231, cod (N008F): DCI CITALOPRAMUM

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive SSRI

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

– Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (321) și tulburarea de panică (325).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

- 320 - Episodul depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauție)
- 322 - Tulburarea depresivă persistentă
- 325 - Tulburarea de anxietate socială
- 325 - Tulburarea de anxietate generalizată
- 326 - Tulburarea obsesiv-compulsivă

IV. Tratament:

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 20 - 40 mg/zi, maxim 60 mg/zi.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

1 - 3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medcale eliberate de medicul psihiatru.

DCI: ESCITALOPRAMUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 232, cod (N009F): DCI ESCITALOPRAMUM

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive SSRI

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

- Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (321), tulburări de panică (325), tulburarea de anxietate socială (325), tulburarea de anxietate generalizată (325), tulburarea obsesiv-compulsivă (326).

- b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)**
 - 320 - Episodul depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauție)
 - 322 - Tulburarea depresivă persistentă asociată unor comorbidități somatice
 - 327 - Tulburarea post-traumatică de stres

IV. Tratament:

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 10 mg/zi, maxim 20 mg/zi.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

1 - 3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

DCI: TRAZODONUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 233, cod (N010F): DCI TRAZODONUM

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive

II. Forme farmaceutice:

Administrare orală cu eliberare prelungită

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

- Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (**321**), controlul agitației la vârstnici cu demență (**368, 299**) și insomnia asociată tulburărilor psihiatric majore.

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

- **325 - Tulburări fobic-anxioase**

IV. Tratament:

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 50 - 150 mg/zi, maxim 450 mg/zi.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, tensiune arterială, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

1 - 3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Medicul de familie poate iniția tratamentul în cazul episodului depresiv ușor, tulburărilor de anxietate ușoare sau insomniilor non-organice, cu evaluarea raportului risc-beneficiu. După prima lună de tratament, dacă starea pacientului nu s-a ameliorat, medicul de familie are obligația de a solicita consult de specialitate pentru reevaluare clinică și terapeutică. Dacă starea pacientului s-a ameliorat, medicul de familie poate continua prescrierea pentru maxim 2 luni (în total 3 luni).

DCI: TIANEPTINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 234, cod (N011F): DCI TIANEPTINUM

I. Clasa de medicamente:

Alte antidepresive

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

- Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (321).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

- 322 - Tulburare depresivă persistentă
- 327 - Tulburare post-traumatică de stres (linia a treia)

IV. Tratament:

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 12,5 - 37,5 mg/zi, maxim 50 mg/zi.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, tensiune arterială, ECG, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

1 - 3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

DCI: LAMOTRIGINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 235, cod (N012F): DCI LAMOTRIGINUM

I. Clasa de medicamente:

Antiepileptice/Timostabilizatoare

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicații

Neurologice

a. Principale

- Epilepsia copilului, adultului
- Pacienți peste 18 ani
- Tratament în monoterapie, monoterapie de înlocuire sau tratament de asociere în crizele cu debut focal cu/fără evoluție bilateral tonico-clonică, în crizele generalizate de la debut, inclusiv crizele tonico-clonice. Poate fi recomandat atât în epilepsia nou diagnosticată, cât și în epilepsia rezistentă la medicație în combinații terapeutice. De asemenea, poate fi indicat în sindromul Lennox Gastaut în combinații terapeutice.

b. Secundare

- Poate fi indicat în monoterapie în crizele generalizate non-motorii (absențe), unde este a treia alegere după etosuximid și valproat.
- Se recomandă prudență în crizele mioclonice care pot fi agravate.

Psihiatrice (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

- Tratamentul de prevenire a episoadelor depresive din tulburarea afectivă bipolară (**320**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

- **312** - Schizofrenie (adjuvant, la anumite grupe de pacienți)
- **320** - Tratamentul episodului depresiv din tulburarea afectivă bipolară (monoterapie și adjuvant)

IV. Tratament:

Dozare:

Pentru indicațiile neurologice:

- Doza zilnică recomandată 200 - 400 mg/zi, în două administrări sau în administrare unică pe zi (în monoterapie); Doza maximă în monoterapie poate fi crescută până la niveluri de 600 mg/zi în cazuri selecționate, bazat pe dozarea nivelului plasmatic de medicație. 100 mg/zi, maxim 200 mg/zi (în asociere cu valproat); 300 - 500 mg/zi (în asociere cu antiepileptice inductoare enzimatic). Inițierea începe cu doze de 25 mg/zi, cu titrare lentă până la doza eficace.

Pentru indicațiile psihiatrice:

- Doza zilnică recomandată 100 - 200 mg/zi, maxim 400 mg/zi (în monoterapie); 100 mg/zi, maxim 200 mg/zi (în asociere cu valproat); 400 mg/zi (în asociere cu antiepileptice inductoare enzimatic). Inițierea începe cu doze de 25 mg/zi, cu titrare lentă până la doza eficace.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

1 - 3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea neurologie, neurologie pediatrică, psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea neurologie, neurologie pediatrică, psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.

DCI: VENLAFAXINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 236, cod (N013F): DCI VENLAFAXINUM

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive SNRI

II. Forme farmaceutice:

Orale cu eliberare imediată și prelungită

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

- Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (321), tulburarea de anxietate generalizată (325), tulburarea de anxietate socială (325) și tulburarea de panică (325).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

- 322 - Tulburare depresivă persistentă
- 326 - Tulburare obsesiv-compulsivă
- 327 - Tulburare post-traumatică de stres

IV. Tratament:

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 75 - 225 mg/zi, maxim 375 mg/zi (pentru tulburări depresive), respectiv 225 mg/zi (pentru tulburări de anxietate).

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, tensiune arterială, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

1 - 3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

DCI:DULOXETINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 237, cod (N014F): DCI DULOXETINUM

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive SNRI

II. Forme farmaceutice:

Orale

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

- Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (321), tulburarea de anxietate generalizată (325), tratamentul durerii din neuropatia diabetică.

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

- 322 - Tulburarea depresivă persistentă asociată unor comorbidități somatice
- 325 - Tulburarea de anxietate socială, tulburarea de panică (linia a treia)
- 326 - Tulburarea obsesiv-compulsivă (linia a treia)
- 327 - Tulburarea post-traumatică de stres
- 329 - Tulburarea de somatizare

IV. Tratament:

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 30 - 60 mg/zi, maxim 120 mg/zi.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

1 - 3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie, respectiv neurologie și/sau diabet zaharat, nutriție și boli metabolice și/sau cu competență/atestat în diabet (pentru durerea din neuropatia diabetică).

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, respectiv neurologie și/sau diabet zaharat, nutriție și boli metabolice și/sau cu competență/atestat în diabet sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.

DCI: FLUPENTIXOLUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 238, cod (N015F): DCI FLUPENTIXOLUM

Forme farmaceutice: parenterale

I. Indicații:

Schizofrenie la pacienții cu vârstă peste 18 ani

II. Doze:

20 mg la 10 - 14 zile

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

V. Evaluare:

1 - 2 luni

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

DCI:CLOZAPINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 239, cod (N016F): DCI CLOZAPINUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generația a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

- **312** - Schizofrenie (rezistentă la tratament, cu risc suicidat major sau cu agresivitate evidentă)
- **303** - Tulburări psihotice din boala Parkinson (dacă alte opțiuni terapeutice au eșuat)

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

- **320** - Tulburare afectivă bipolară refractară (adjuvant sau de a treia intenție)

IV. Tratament:

Dozare:

- Doza recomandată 200 - 450 mg/zi, maxim 900 mg/zi. Titrare treptată de la 12,5 - 25 mg/zi. Creșterea și scăderea dozelor se fac întotdeauna treptat și cu prudență.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

- La inițiere: examen clinic complet, greutate, BMI, circumferință abdominală, tensiune arterială, istoric personal sau familial de diabet, obezitate, dislipidemie sau boala cardio-vasculară. Se inițiază de preferință în spital.
- La fiecare consultație: toleranță, eficacitate, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

- Greutate, BMI, tensiune arterială: la 3 luni în primul an, apoi anual
- Hemogramă completă: săptămânal până la 18 săptămâni, apoi bilunar până la 1 an, ulterior lunar; la o lună după întrerupere; dacă se începe augmentarea cu alt antipsihotic
- Uree, electroliți, transaminaze: inițial și anual.
- Glicemie: inițial, la 3 luni în primul an, apoi la 6 luni
- Profil lipidic: inițial, la 3 luni în primul an, apoi anual
- ECG: inițial, anual sau oricând în cazul unor simptome specifice (dispnee, dureri în piept, palpații) sau dacă se încep alte medicamente care prelungesc intervalul QT.

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson)

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson).

DCI: SERTINDOL

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 240, cod (N017F): DCI SERTINDOLUM

Forme farmaceutice: orale

I. Indicații:

Schizofrenie la pacienții cu vârstă peste 18 ani

II. Doze:

4 - 20 mg/zi

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, EKG, electrolizi, teste coagulare

V. Evaluare:

1 - 2 luni

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

DCI: ZIPRASIDONUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 241, cod (N018F): DCI ZIPRASIDONUM

Forme farmaceutice: orale și parenterale

I. Indicații:

Schizofrenie, alte psihoteze, episod maniacal, la pacienții cu vârstă peste 18 ani

II. Doze:

40 - 160 mg/zi

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, EKG

V. Evaluare:

1 - 2 luni

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

DCI: ZUCLOPENTHIXOLUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 242, cod (N019F): DCI ZUCLOPENTHIXOLUM

A. Forme farmaceutice: orale și parenterale cu eliberare imediată

I. Indicații:

Schizofrenie, alte psihoză la pacienții cu vârstă peste 18 ani

II. Doze:

- **Forme orale:** 20 - 75 mg/zi (maximum 40 mg pentru o administrare)
- **Forme parenterale:** maximum 400 mg doză cumulată pe o lună de tratament inițial al psihozelor acute.

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

V. Evaluare:

Lunar

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

B. Forme farmaceutice parenterale cu eliberare prelungită

I. Indicații:

Tratament de întreținere la pacienți adulți cu schizofrenie și alte psihoză

II. Doze:

200 - 400 mg la 2 - 4 săptămâni cu menținerea formei cu administrare orală în prima săptămână după prima injectare.

III. Criterii de includere:

Diagnostic ICD 10

IV. Monitorizare:

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

V. Evaluare:

Lunar

VI. Prescriptori:

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

DCI: ATOMOXETINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 222, cod (N0020F): DCI ATOMOXETINUM

I. Indicație și definiția afecțiunii

Atomoxetina este indicată în tratamentul tulburării cu deficit de atenție/hiperactivitate (ADHD) la copiii cu vârstă peste 6 ani, adolescenți și adulți, ca parte a unui tratament complex.

Tulburările cu deficit de atenție și/sau hiperactivitate sunt un grup distinct de tulburări psihice cu debutul cel mai frecvent în primii 5 ani de viață, frecvență mai mare la sexul masculin și evoluție îndelungată pe tot parcursul perioadei școlare, uneori până la vîrstă adultă. Se caracterizează, în principal, prin persistența unui comportament hiperactiv, impulsiv și slab modulat, asociat cu deficit de captare și menținere a atenției în legătură cu activitățile obișnuite, simptome ce determină afectarea semnificativă a funcționării globale.

II. Stadializarea afecțiunii

Debut înainte de vîrstă de 5 ani.

Evoluție stabilă pe parcursul copilăriei și adolescenței.

Prezență la vîrstă adultă la 15 - 20% din pacienții diagnosticați în copilărie cu această afecțiune.

III. Criterii de includere

1. Copii peste 6 ani și adolescenți: istoric, evaluare clinică și întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție. Standardul de evaluare este prezența constantă a activității excesive în raport cu un context dat și comparativ cu alți copii de vîrstă și dezvoltare cognitivă similară. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preșcolari impune precauție în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienți.

2. Adulți până la 65 ani: istoric confirmat din copilărie și adolescență (documente medicale, scale de evaluare sau rapoarte familiale) și întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție. Standardul de evaluare este prezența simptomelor specifice până la vîrstă adultă și afectarea semnificativă a funcționării globale în cel puțin două sfere ale vieții. În absența sau insuficiența informațiilor anamnestice, diagnosticul de ADHD și inițierea tratamentului nu se pot baza doar pe existența unuia sau mai multor simptome specifice. În această situație, precum și în cazul reapariției simptomelor specifice după un timp de absență, se impune atenție deosebită la diagnosticul diferențial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare (tulburări de comportament și emoționale cu debut frecvent în copilărie și adolescență, tulburări ale dezvoltării psihologice, tulburări de personalitate, tulburări anxioase și afective, tulburări organice, abuz de substanțe).

IV. Tratament

1. Dozare

- a. La copii și adolescenți cu greutate mai mică de 70 kg:
 - Doză de inițiere: 0,5 mg/kgc/zi timp de 7 zile
 - Doză de întreținere recomandată: 1 mg/kgc/zi
 - Doză maximă: 1,2 mg/kg/zi
- b. La adolescenți cu greutate mai mare de 70 kg și adulți:
 - Doză de inițiere: 40 mg/zi timp de 7 zile
 - Doză de întreținere recomandată: 80 mg/zi
 - Doză maximă: 100 mg/zi

2. Durată

- a. La copii și adolescenți: 3 - 24 luni
- b. La adulți: 6 - 12 luni

În unele situații, durata tratamentului poate crește în funcție de persistența simptomatologiei și gradul de afectare a funcționării globale, pe baza evaluării raportului risc-beneficiu.

V. Evaluare inițială

Examen cardiologic (antecedente personale și familiale, tensiune arterială, puls, ECG).

VI. Monitorizare

a. La copii și adolescenți:

Evaluare la fiecare 3 luni pe baza examenului psihiatric, a scalelor de evaluare, după caz, și a informațiilor primite de la părinți și supraveghetori, în cadrul unui program comprehensiv de stabilizare comportamentală individualizat pe caz.

Se vor evalua riscul suicidăr, dezvoltarea somatică și psihică, statusul cardiac și neurologic, greutatea și eventualele interacțiuni medicamentoase.

b. La adulți:

Evaluare la fiecare 6 luni, pe baza examenului psihiatric și a scalelor de evaluare, după caz.

Se vor evalua statusul cardiac, greutatea și eventualele interacțiuni medicamentoase.

VII. Criterii de excludere

- Intoleranță (hipersensibilitate, reacții adverse)
- Absență sau insuficiență răspunsului terapeutic
- Lipsa compliantei terapeutice

VIII. Prescriptori

Medici din specialitățile psihiatrie/neuropsichiatrie pediatrică și psihiatrie adulți.

Medici de familie pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist.

DCI: DONEPEZILUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 243, cod (N020G): DCI DONEPEZILUM

I. Stadializarea afecțiunii

- a) Există trei stadii ale demenței din boala Alzheimer (sindromul demențial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică și clinică) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):
 - forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE </= 10.
- b) În cazul demențelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru demența din boala Alzheimer.
- c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenței de intensitate ușoară până la moderată sau severă din boala Parkinson și boala difuză cu corpi Lewy, donepezilum este indicat ca terapie de linia 1 (dovezi de tip IA).

II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

- pacienți cu diagnostic de boală Alzheimer în stadiul de demență, demență vasculară, demență mixtă, demență din boala difuză cu corpi Lewy, demență asociată bolii Parkinson
- pacienți cu cel puțin una dintre următoarele modificări: - scor </= 26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental) - scor </= 5 la Testul Desenării Ceasului pe scală de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg

III. Tratament: Medicație specifică substratului lezional

Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală. Doza se individualizează în funcție de respondență terapeutică, Donepezilum - forme farmaceutice cu administrare orală în doze de 2,5 - 10 mg/zi

| DCI | Doza inițială | Doza țintă |
|-------------|---------------|------------------------------|
| Donepezilum | 2,5 - 5 mg/zi | 10 mg o dată/zi (doză unică) |

Creșterea dozelor se face la fiecare 4 - 6 săptămâni.

IV. Monitorizarea tratamentului - Parametrii care se evaluează

- Toleranța
- MMSE
- Simptomatologie noncognitivă
- Evaluarea stării somatice

V. Criterii de excludere

- lipsa răspunsului terapeutic la preparat
- intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)
- noncomplianță terapeutică
- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Galantaminum, Memantine, Rivastigmin. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acesteia individualizând tratamentul.

VI. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la decizarea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VII. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI METHYLFENIDATUM

Protocol terapeutic corespunzător pozitiei nr. 223, cod (N0021F): DCI METHYLFENIDATUM

I. Definiția afecțiunii

Tulburările hiperkinetice și de deficit de atenție sunt un grup distinct de tulburări psihice cu debutul cel mai frecvent în primii 5 ani de viață, frecvență mai mare la sexul masculin și evoluție îndelungată pe tot parcursul perioadei școlare, uneori până la vârstă adultă. Se caracterizează, în principal, prin persistența unui comportament hiperactiv, impulsiv și slab modulat, asociat cu deficit de captare și menținere a atenției în legătură cu activitățile obișnuite, simptome ce determină afectarea semnificativă a funcționării globale.

II. Stadializarea afecțiunii

Debut înainte de vârstă de 5 ani.

Evoluție stabilă pe parcursul copilăriei și adolescenței.

Prezență la vârstă adultă la 15 - 20% din pacienții diagnosticați în copilărie cu această afecțiune.

III. Criterii de includere

1. Copii peste 6 ani și adolescenți: istoric, evaluare clinică și întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție. Standardul de evaluare este prezența constantă a activității excesive în raport cu un context dat și comparativ cu alți copii de vîrstă și dezvoltare cognitivă similară. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preșcolari impune precauție în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienți.

2. Adulți: persistența simptomatologiei din copilărie și existența beneficiului terapeutic clar în antecedente. Nu se recomandă inițierea tratamentului cu methylfenidatum la adulți sau vârstnici. Reapariția simptomelor specifice după un timp de absență impune atenție la diagnosticul diferențial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare.

IV. Tratament

1. Dozare

a. Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare prelungită. Inițierea se face cu doza minimă de 18 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creșterea dozei se face cu 18 mg. Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică.

b. Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare modificată. Inițierea se face cu doza minimă de 10 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creșterea dozei se face cu 10 mg. Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică.

2. Durată

Perioada de tratament este stabilită de medicul curant în funcție de evoluția simptomatologiei. De obicei este de 12 luni, după care se încearcă intreruperea tratamentului sau administrarea discontinuă, în funcție de evoluția clinică.

V. Evaluare inițială

Examen cardiologic (antecedente personale și familiale, tensiune arterială, puls, ECG).

VI. Monitorizare

Evaluare la fiecare 3 luni pe baza examenului psihiatric, a scalelor de evaluare, după caz, și a informațiilor primite de la părinți și supraveghetori, în cadrul unui program comprehensiv de

stabilizare comportamentală individualizat pe caz. Se vor evalua riscul suicidă, dezvoltarea somatică și psihică, statusul cardiac și neurologic, greutatea și eventualele interacțiuni medicamentoase.

VII. Criterii de excludere

- Intoleranță (hipersensibilitate, reacții adverse)
 - Absență sau insuficiență răspunsului terapeutic
 - Lipsa compliantei terapeutice
- Înlocuirea preparatului se poate face cu atomoxetinum

VIII. Prescriptori

Medici din specialitățile psihiatrie/neuropsichiatrie pediatrică și psihiatrie adulți.

Medici de familie pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist.

DCI: RIVASTIGMINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 244, cod (N021G): DCI RIVASTIGMINUM

I. Stadializarea afecțiunii Alzheimer:

- a) Există trei stadii ale demenței din boala Alzheimer (sindromul demențial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică și clinică) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):
 - forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE </= 10.
- b) În cazul demențelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru demența din boala Alzheimer.
- c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenței de intensitate ușoară până la moderată sau severă din boala Parkinson și boala difuză cu corpi Lewy, rivastigminum este indicat ca terapie de linia 1 (dovezi de tip IA).

II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- Pacienți adulți și vîrstnici cu diagnostic de boala Alzheimer în stadiul de demență forma ușoară până la moderat severă, demență mixtă (boala Alzheimer, forma ușoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boala difuză cu corpi Lewy).
- pacienți adulți și vîrstnici cu boala Parkinson asociată cu forme ușoare până la moderat/severe de demență. (terapie de linia 1, dovezi de tip IA)

III. Tratament (perioada de tratament, doze, condiții de scădere a dozelor)

a) forme farmaceutice cu administrare orală

- Doza inițială: 1,5 mg de 2 ori/zi, timp de 2 săptămâni. Dacă este bine tolerată se poate crește la 3 mg de 2 ori pe zi. De asemenea, creșteri ulterioare ale dozei la 4,5 mg și apoi la 6 mg de 2 ori pe zi trebuie să se bazeze pe o toleranță bună a dozei curente și pot fi luate în considerare după minim 2 săptămâni de tratament cu doza respectivă. Dacă apar reacții adverse, acestea pot fi rezolvate prin neadmnistrarea uneia sau mai multor doze. Dacă reacțiiile adverse persistă, doza zilnică trebuie redusă temporar la nivelul dozei anterioare bine tolerate sau tratamentul poate fi întrerupt.
- Doza de întreținere eficace este 6 - 12 mg în 2 prize/zi.

b) forme farmaceutice cu administrare percutană - plasturi transdermici

- Prima dată trebuie aplicat plăsturile care eliberează 4,6 mg în 24 de ore, iar dacă această doză mai mică este bine tolerată, după cel puțin patru săptămâni se mărește doza la 9,5 mg/24 de ore. Doza de 9,5 mg/24 de ore trebuie utilizată atât timp cât pacientul prezintă beneficii terapeutice. După șase luni de tratament cu doza de 9,5 mg/24 de ore, medicul poate mări doza la 13,3 mg/24 de ore dacă starea de sănătate a pacientului se înrăutățește. Se poate trece și de la administrarea capsulelor la aplicarea plăsturilor.

- Terapia se continuă atât timp cât există evidențele unui beneficiu terapeutic pentru pacient. Dacă după 3 luni de tratament cu doza de întreținere nu apar atenuări ale simptomelor de demență, tratamentul se va întrerupe.
- Pentru forma ușoară/moderată de boală, inhibitorii de colinesterază reprezintă medicația de primă alegere.
- Pentru forma moderat severă de demență în boala Alzheimer, inhibitorii de colinesterază reprezintă a două linie terapeutică în caz de intoleranță sau lipsă de răspuns la memantina.
- Pentru formele moderat severe de demență, terapia combinată cu memantina și inhibitori de colinesterază beneficiază de un grad de recomandare de nivel A.
- Inhibitorii de colinesteraze se utilizează ca terapie pe termen lung.
- În caz de apariție a efectelor adverse sau de lipsă de răspuns la terapie se poate opta pentru înlocuirea preparatului cu altul din aceeași clasă.

IV. Monitorizarea tratamentului

În general pacientul va fi reexaminat periodic în acord cu decizia medicului curant, cu posibilitatea de a reveni la evaluare în cazul inițierii de noi terapii sau dacă apar modificări ale stării clinice.

V. Criterii de excludere

- nonresponcență la preparat
- intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)
- noncomplianță terapeutică
- comorbiditatea somatică.

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum sau Memantinum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acesteia, individualizând tratamentul.

VI. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VII. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI: GALANTAMINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 245, cod (N022G): DCI GALANTAMINUM

I. Stadializarea afecțiunii

- a) Există trei stadii ale demenței din boala Alzheimer (sindromul demențial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică și clinică) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):
 - forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE </= 10.
- b) În cazul demențelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru demența din boala Alzheimer.
- c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenței de intensitate ușoară până la moderată sau severă din boala Parkinson și boala difuză cu corpi Lewy, galantaminum este indicat ca terapie de linia 1, dar cu dovezi de tip IC față de rivastigmin și donepezil (dovezi de tip IA) care sunt de preferat pentru terapia de primă intenție.

II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- pacienți adulți și vîrstnici cu diagnostic de boala Alzheimer în stadiul de demență forma ușoară până la moderat severă, demență mixtă (boala Alzheimer, forma ușoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boala difuză cu corpi Lewy).
- pacienți adulți și vîrstnici cu boala Parkinson asociată cu forme ușoare până la moderat/severe de demență. (terapie de linia 1, dovezi de tip IA)

III. Tratament: Medicație specifică substratului lezional (v. mai sus).

- Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală
- Dozele indicate sunt de 8 - 24 mg/zi, doza medie fiind de 16 mg/zi
- Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică

IV. Monitorizarea tratamentului - Parametrii care se evaluatează

- Starea clinică MMSE
- Evaluarea stării somatiche

V. Criterii de excludere

- lipsa efectului terapeutic la preparat
- intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)
- noncomplianță terapeutică
- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Memantinum, Rivastigminum.

Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acesteia individualizând tratamentul.

VI. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la decizarea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VII. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 246, cod (N024G): DCI RILUZOLUM

În prezent singurul medicament înregistrat și aprobat în tratamentul pacienților cu scleroza laterală amiotrofica (SLA) este RILUZOLUM, efectele fiind acelele de încetinire a evoluției afecțiunii.

I. Indicații ale tratamentului:

- toți pacienții cu SLA (conform criteriilor EL ESCORIAL) trebuie să primească tratament cu Riluzolum (dovezi de clasa I A)
- excluderea altor afecțiuni de tip SLA-like

II. Criteriile de diagnostic El Escorial sunt următoarele:

1. Forma clinică definită de SLA:

- Semne de neuron motor central și neuron motor periferic în cel puțin 3 regiuni diferite
- Forma clinică definită de SLA-explorări de laborator ce susțin diagnosticul
- Semne de neuron motor central și periferic într-o regiune cu pacient purtător de mutație genetică patogenică
- Semne de neuron motor și neuron motor periferic în două regiuni cu unele semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic

2. Forma clinică probabilă de SLA:

- Semne de neuron motor central în una sau mai multe regiuni și semne de neuron motor periferic definite prin examenul EMG în cel puțin 2 regiuni

3. Forma clinică posibilă de SLA:

- Semne de neuron motor central și periferic într-o regiune sau
- Semne de neuron motor central în cel puțin 2 regiuni sau
- Semne de neuron motor central și periferic în 2 regiuni dar semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic

III. Doza de administrare este de 50 mg de 2 ori pe zi

Totii pacienții sub tratament trebuie monitorizați periodic astfel:

- La debutul bolii trebuie monitorizate funcția hepatică, hemoleucograma și evoluția clinică a pacienților cu SLA
- Ulterior supravegherea clinică și testele biologice (hepatice și hematologice) trebuie repetațe trimestrial

IV. Prescriere:

1. Diagnosticul pozitiv de SLA și inițierea tratamentului cu Riluzolum (D.C.I.) - utilizat cu denumirea comercială de RILUTEK - trebuie realizate doar de către medicii neurologi specialiști/primari din clinicele universitare atestate oficial, care vor elibera o scrisoare medicală către medicul specialist/primar din teritoriu aflat în relație contractuală cu casa de asigurări de sănătate în a cărui evidență se află pacientul
2. În baza acestei scrisori medicale, medicul neurolog specialist/primar din teritoriu va face prescripția medicală lunară pentru pacientul respectiv și va supraveghea evoluția clinică a bolnavului, atât în ceea ce privește evoluția bolii de bază cât și eventuala apariție a unor reacții secundare la tratament, situație în care va lua măsurile medicale care se impun.
3. Evidența pacienților inclusi în acest program (date de identificare, CNP, domiciliu, data confirmării diagnosticului) va fi făcută atât de către clinicele universitare unde s-a făcut inițierea tratamentului (care vor desemna un medic responsabil pentru evidența acestor bolnavi) cât și de către medicul neurolog specialist/primar din teritoriu care prescrie și supraveghează medical permanent pacienții respectivi.

PROTOCOL DE TRATAMENT ÎN DURAREA NEUROPATĂ

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 22, cod (N025G): DURAREA NEUROPATĂ

Tratamentul durerii neuropate este unul complex care asociază atât tratament medicamentos cât și non-medicamentos.

În funcție de etiologia durerii neuropate, se pot utiliza mai multe clase de medicamente după cum urmează:

1. Polineuropatia dureroasă (cea ai frecvent cauză fiind polineuropatia diabetică):

- a. Medicamentele cu dovezi de eficacitate sunt reprezentate de antidepresivele triciclice, duloxetinum, venlafaxinum, gabapentinum, pregabalinum, derivați opioizi puternici și tramadolu (clasa I, nivel A de evidențe)
- b. Medicația trebuie inițiată cu doze mici crescătoare și ajustată în funcție de toleranța/comorbiditățile pacientului și de eficacitatea clinică a tratamentului
 - De primă intenție se recomandă antidepresive triciclice sau anticonvulsivante de tipul gabapentinum/pregabalinum (nivel A de evidențe)
 - Duloxetinum și venlafaxinum sunt recomandate ca linia a doua de tratament dar sunt preferate în cazul pacienților cu afecțiuni cardiaice
 - Derivații opioizi puternici și lamotrigina sunt indicați ca medicație de linia a doua/a treia (nivel B)
- c. În cazul polineuropatiei din infecția HIV, nu există dovezi cu privire la eficacitatea vreunui tratament

2. Nevralgia postherpetică:

- a. Medicație de linia 1 (nivel A de evidențe)
 - Antidepresive triciclice
 - Pregabalinum
 - Gabapentinum
 - Lidocaina topic
- b. Medicație de linia a 2-a:
 - Opioizi puternici

3. Nevralgia idiopatică de trigemen:

- a. Medicație de linia 1:
 - cu doze între 200 - 1200 mg/zi (nivel A de evidențe)
 - Oxcarbazepina cu doze între 600 și 1800 mg/zi (nivel B de evidențe)
- b. Medicația de linia a 2-a:
 - **Baclofen**
 - **Lamotrigina**
- c. Având în vedere caracterul cronic recurrent al atacurilor dureroase, trebuie ca pacientul să-și adapteze doza de medicamente la frecvența crizelor
- d. La pacienții la care tratamentul medicamentos nu dă rezultate trebuie avut în vedere și tratamentul chirurgical

4. Durerea de cauză centrală:

- a. Reprezintă durerea cauzată de o leziune la nivel SNC
- b. Ea poate să apară după un AVC, traumatism spinal, scleroză multiplă sau alte etiologii
- c. Tratamentul trebuie bazat pe principiile generale ale tratamentului din durerea neuropată periferică și pe profilul de siguranță al medicamentului
 - Medicația de linia 1:
 - În durerea după AVC sau traumatism spinal și în scleroza multiplă se recomandă **pregabalinum, gabapentinum sau antidepresive triciclice** (nivel B de evidențe)
 - Medicația de linia a 2-a:
 - **Lamotriginum** (nivel B de evidențe)

5. În alte afecțiuni dureroase neuropatice:

- a. Infiltrarea neoplazică
- b. Durerea posttraumatică sau postchirurgicală:
- c. Sindromul membrului fantomă
- d. Sindromul Guillain-Barre
- e. Durerea neuropată de cauze multiple
 - În toate aceste afecțiuni se recomandă utilizarea de antidepresive triciclice sau pregabalinum sau gabapentinum sau carbamazepinum în concordanță cu toleranța și eficacitatea clinică (nivel I și II de evidențe)

DCI: ROTIGOTINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 224, cod (N0026G): DCI ROTIGOTINUM

I. Indicații

Sub formă de monoterapie (fără levodopa), pentru tratarea semnelor și simptomelor bolii Parkinson idiopatice, în stadiu incipient, iar în asociere cu levodopa este indicat în perioada de evoluție și în stadiile avansate ale bolii Parkinson, când efectul medicamentului levodopa diminuează sau devine inconstant și apar fluctuații ale efectului terapeutic (fluctuații apărute către sfârșitul intervalului dintre doze sau fluctuații de tip "on-off").

II. Doze și mod de administrare

Medicamentul se aplică o dată pe zi. Plasturele trebuie aplicat aproximativ la aceeași oră în fiecare zi. Plasturele rămân fixat pe piele timp de 24 de ore și va fi înlocuit ulterior cu un nou plastru, care trebuie aplicat într-un loc diferit.

În cazul în care pacientul uită să aplice plasturele la ora obișnuită sau dacă acesta sedezlipește, se va aplica un alt plastru pentru restul zilei respective.

Dozaj

Recomandările privitoare la dozaj se referă la doza nominală.

Dozajul la pacienții cu boală Parkinson în stadiu incipient:

- Se va începe cu o doză zilnică unică de 2 mg/24 ore, care apoi se va crește în trepte săptămânaile de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficace, fără a se depăși însă doza maximă de 8 mg/24 ore.
- La unii pacienți poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore. La majoritatea pacienților, doza eficace este atinsă după 3 sau 4 săptămâni de tratament și este de 6 mg/24 ore, respectiv 8 mg/24 ore.

Doza maximă este de 8 mg/24 ore.

Dozajul la pacienții cu boală Parkinson în stadiu avansat, care prezintă fluctuații:

- Se va începe cu o doză zilnică unică de 4 mg/24 ore, care apoi se va crește în trepte săptămânaile de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficace, fără a se depăși însă doza maximă de 16 mg/24 ore.
- La unii pacienți poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore sau de 6 mg/24 ore. La majoritatea pacienților, doza eficace este atinsă după 3 până la 7 săptămâni de tratament și este de 8 mg/24 ore, până la o doză maximă de 16 mg/24 ore.

Pentru dozele mai mari de 8 mg/24 ore, se pot utiliza mai mulți plăsturi pentru obținerea dozei finale, de exemplu doza de 10 mg/24 ore poate fi obținută prin asocierea unui plastru de 6 mg/24 h cu unul de 4 mg/24 h.

III. Prescriptori

Inițierea tratamentului se va face de către medicii neurologi iar continuarea se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI: HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 247, cod (N026F): DCI HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ

Indicații

I. ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL

- **Faza de inițiere:**
 - 30 - 50 ml/zi diluat în 50 - 100 ml soluție standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.
 - Durata: 10 - 20 de zile.
- **Faza de neuroreabilitare (cronică):** Tratament cronic intermitent în cure de 10 - 20 de zile
 - 10 - 30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie
 - Durata: 10 - 20 de zile consecutiv/lună, lunar în primul an de la producerea AVC, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament, a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcție de răspunsul terapeutic, până la 4/an (o dată la 3 luni).

II. TRAUMATISM CRANIO-CEREBRAL

- **Faza de inițiere:**
 - 30 - 50 ml/zi diluat în 50 - 100 ml soluție standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.
 - Durata: 10 - 20 de zile.
- **Faza de neuroreabilitare (cronică):** Tratament cronic intermitent în cure de 10 - 20 de zile
 - 10 - 30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie
 - Durata: 10 - 20 zile consecutiv/lună, lunar în primul an de la producerea TCC, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcție de răspunsul terapeutic, până la 4/an (o dată la 3 luni).

III. TULBURARE NEUROCOGNITIVĂ (VASCULARĂ, NEURODEGENERATIVĂ de tip Alzheimer, MIXTĂ)

a. Tulburare neurocognitivă majoră

- **Inițiere:**
 - 10 - 30 ml/zi i.m. sau diluat în 50 - 100 ml soluție standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.
 - Durata: 10 - 20 de zile.
- **Întreținere:** Tratament cronic intermitent în cure de 10 - 20 de zile
 - 10 - 30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie

- Durata: 10 - 20 de zile consecutiv/lună, lunar, atâtă timp cât se constată ameliorarea simptomatologiei, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între perioadele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcție de răspunsul terapeutic până la 4/an (o dată la 3 luni).

b. Tulburare neurocognitivă minoră

- 10 ml/zi, i.m. sau i.v.
- Durata: 10 - 20 de zile consecutiv/lună, lunar, atâtă timp cât se constată ameliorarea simptomatologiei, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcție de răspunsul terapeutic până la 4/an (o dată la 3 luni).

Prescriptori

Medici din specialitatea neurologie/neurochirurgie/geriatrie/recuperare medicală/psihiatrie inițiază tratamentul care poate fi continuat și de către medicii de familie în doza și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI: PALIPERIDONUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 248, cod (N028F): DCI PALIPERIDONUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generația a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Orale cu eliberare prelungită, formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună, formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la trei luni.

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

Forma orală

a. Principale

– Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (**312**), tulburare schizo-afectivă (**317**)

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

– **319, 320** - Tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal și episodul mixt

Forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună

– Tratamentul de întreținere din schizofrenie (**312**), tulburare schizo-afectivă (**317**) la adulți.

Forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la trei luni

– Tratamentul de întreținere din schizofrenie (**312**)

IV. Tratament:

Dozare:

Doza recomandată 6 - 9 mg/zi, maxim 12 mg/zi (forma orală); 25 - 75 mg/lună, maxim 150 mg/lună (forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună); 175 - 350 mg/lună, maxim 525 mg/lună (forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la trei luni), conform schemelor de echivalență recomandate.

Forma parenterală cu administrare lunară se poate iniția după discontinuarea oricărui antipsihotic, iar cea cu administrare o dată la trei luni poate fi inițiată doar pacienților la care s-a administrat minim 4 luni tratament injectabil cu paliperidonă cu administrare lunară.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: inițial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: inițial, la 3 luni și apoi anual, ECG: la 6 luni.

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică (doar pentru formele orale).

Continuare:

- Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.
- Pentru formele injectabile - medic din specialitatea psihiatrie.

DURERE CRONICĂ DIN CANCER

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 23, cod (N030C): DURAREA CRONICĂ DIN CANCER

NOTĂ:

Pentru toate aserțiunile de mai jos sunt precizate în paranteză nivelele de evidență (A - D) conform definițiilor Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

EVALUAREA DURERII LA PACIENȚII CU CANCER:

1. Înaintea inițierii tratamentului trebuie efectuată o evaluare atentă a durerii, pentru a determina tipul și intensitatea acesteia, precum și efectul ei asupra pacientului pe toate planurile (evaluarea durerii totale). (A)
2. Evaluarea durerii efectuată de către pacient trebuie să primeze. (B)
3. Pentru un control eficient al durerii trebuie evaluate toate dimensiunile acesteia (fizică, funcțională, psihosocială și spirituală). (C)
4. Trebuie efectuată și o evaluare completă a stării psihologice și a condiției sociale. Aceasta trebuie să includă evaluarea anxietății și, mai ales, a depresiei, precum și a concepțiilor pacientului despre durere. (B)
5. Severitatea durerii și efectul negativ al durerii asupra pacientului trebuie diferențiate și fiecare trebuie tratat optim. (B)
6. Evaluarea continuă a durerii trebuie efectuată folosind un instrument simplu, cum ar fi scala numerică sau cea analog-vizuală. (B)
7. Durerea severă apărută brusc la pacienții cu cancer trebuie recunoscută de toți medicii ca fiind o urgență medicală și trebuie evaluată și tratată fără întârziere. (C)
8. De asemenea, trebuie evaluate concepțiile pacientului și ale familiei acestuia despre durere. (C)

PRINCIPIILE MANAGEMENTULUI DURERII LA PACIENȚII CU CANCER:

1. Pacienților trebuie să le fie oferite informații și instrucțiuni referitoare la durere și managementul acesteia și trebuie încurajați să ia parte activ la terapia durerii lor. (A)
2. Prințipiile de tratament din programul OMS de control al durerii din cancer trebuie să fie ghidul de referință pentru terapia durerii la pacienții oncologici. (B)
3. Această strategie terapeutică (OMS) trebuie să constituie standardul la care trebuie să se raporteze noile tratamente pentru durere care se află în cercetare. (B)

4. Pentru a se utiliza eficient scara analgezică OMS, analgezicele trebuie selectate în funcție de evaluarea inițială, iar doza trebuie titrată potrivit concluziilor reevaluării regulate a răspunsului la tratament. (B)
5. Tratamentul antialgic trebuie să înceapă cu medicamentele de pe treapta scării analgezice OMS corespunzătoare severității durerii. (B)
6. Prescrierea analgeziei inițiale trebuie întotdeauna ajustată în funcție de modificările apărute în severitatea durerii. (B)
7. Dacă durerea devine mai severă și nu este controlată cu medicația corespunzătoare unei anumite trepte, trebuie prescrisă medicația corespunzătoare treptei următoare pe scara analgezică OMS. Nu se recomandă prescrierea unui alt analgezic de aceeași putere (de pe aceeași treaptă a scării OMS). (B)
8. La toți pacienții cu durere oncologică moderată sau severă, indiferent de etiologie, trebuie încercată analgezia opioidă. (B)
9. Medicația analgezică pentru o durere continuă trebuie prescrisă regulat și profilactic, nu "la nevoie". (C)

ALEGAREA ANALGEZICELOR PENTRU DURAREA ONCOLOGICĂ

- **TREAPTA ANALGEZICĂ OMS I: DURERE UȘOARĂ**
 1. Pacienții cu durere ușoară trebuie tratați cu un antiinflamator nesteriodian sau cu paracetamol. Alegerea preparatului trebuie individualizată. (A)
 2. La pacienții care primesc un antiinflamator nesteriodian și au risc de efecte secundare gastrointestinale se va asocia omeprazol 20 mg/zi sau misoprostol 200 mcg de 2 - 3 ori/zi. (A)
 3. La pacienții care primesc un antiinflamator nesteriodian și prezintă efecte secundare gastrointestinale, dar necesită continuarea tratamentului, se va asocia omeprazol 20 mg/zi. (A)
- **TREAPTA ANALGEZICĂ OMS II: DURERE UȘOARĂ PÂNĂ LA MODERATĂ**
 1. Pacienții cu durere ușoară până la moderată trebuie tratați cu codeină, dihidrocodeină sau tramadol PLUS paracetamol sau un antiinflamator nesteriodian. (B)
 2. Dacă efectul opioidului pentru durerea ușoară până la moderată (opioid slab) la doză optimă nu este adecvat, nu va fi schimbat pe un alt opioid slab, ci se va avansa pe treapta III a scării analgezice. (C)
 3. Analgezicele combinate, conținând doze subterapeutice de opioide slabe, nu ar trebui utilizate pentru controlul durerii la pacienții cu cancer. (C)
- **TREAPTA ANALGEZICĂ OMS III: DURERE MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ**
 1. Morfina este opioidul de primă alegere pentru tratamentul durerii de intensitate moderată până la severă la pacienții cu cancer. (B)

2. Calea de administrare orală este cea mai recomandată și trebuie utilizată oricând este posibil. (C)
3. Opioidele alternative trebuie luate în considerare în cazul în care titrarea dozei de morfină este limitată de efectele adverse ale acesteia. (B)

UTILIZAREA OPIOIDELOR ÎN TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE DE INTENSITATE MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ

INIȚIEREA ȘI TITRAREA MORFINEI ADMINISTRATE PE CALE ORALĂ

1. Doza de opioid trebuie titrată în aşa fel încât să asigure analgezie maximă cu minimum de efecte secundare pentru fiecare pacient în parte. (B)
2. Oricând este posibil, titrarea se va efectua folosind preparate de morfină cu eliberare imediată. (C)
3. Preparatele de morfină cu eliberare imediată trebuie administrate la 4 - 6 ore pentru a menține nivele analgezice constante. (C)
4. Când se inițiază tratamentul opioid cu preparate de morfină orală cu eliberare imediată, se va începe cu 5 - 10 mg la 4 - 6 ore, dacă nu există contraindicații.

ANALGEZIA PENTRU DUREREA INCIDENTĂ (DUREREA BREAKTHROUGH)

1. Toți pacienții tratați cu opioide pentru durere moderată până la severă trebuie să aibă acces la analgezie pentru durerea incidentă, cel mai frecvent sub forma preparatelor de morfină cu eliberare imediată. (C)
2. Doza de analgezic pentru durerea incidentă (durerea breakthrough) trebuie să fie de 1/6 din doza totală zilnică de morfină orală. (C)
3. Analgezia pentru durerea incidentă poate fi administrată oricând, asociat analgeziei regulate, dacă pacientul are durere. (C)

CONVERSIA ÎN PREPARATE CU ELIBERARE CONTROLATĂ

1. Odată ce controlul durerii este obținut cu preparate de morfină cu eliberare imediată trebuie luată în considerare conversia la aceeași doză de morfină, administrată sub formă de preparate cu eliberare controlată. (A)
2. Când se realizează conversia, se administrează prima doză de morfină cu eliberare controlată la ora următoarei doze de morfină cu eliberare imediată, după care se întrerupe administrarea morfinei cu eliberare imediată. (B)

EFFECTE SECUNDARE, TOXICITATE, TOLERANȚĂ ȘI DEPENDENȚĂ

1. La toți pacienții tratați cu opioide trebuie prescris un tratament profilactic regulat cu laxative, care trebuie să combine un laxativ stimulant cu unul de înmuiere. (B)
2. Toxicitatea opioidelor trebuie combătută prin reducerea dozei de opioid, menținerea unei hidratări adecvate și tratamentul agitației/confuziei cu haloperidol 1,5 - 3 mg oral sau subcutanat (această doză poate fi repetată la interval de 1 oră în situații acute). (C)
3. Inițierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul toleranței farmacologice, pentru că acest fenomen nu apare în practica clinică. (B)
4. Inițierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul temerilor nefondate legate de dependență psihologică. (C)
5. Pacienții trebuie asigurați că nu vor deveni dependenți psihologic de analgezicele opioide din tratamentul pe care-l primesc. (B)

ADMINISTRAREA PARENTERALĂ

1. La pacienții care necesită opioid parenteral este de ales calea subcutanată. (B)
2. Pentru a calcula doza zilnică necesară de morfină subcutanată se va diviza doza zilnică orală de morfină cu 2 sau 3. (C)
3. Nu trebuie uitată doza de morfină subcutanată pentru durerea incidentă, care trebuie să fie 1/6 din doza zilnică de morfină subcutanată. (C)
4. Informații detaliate legate de stabilitatea și compatibilitatea în perfuzie a medicamentelor frecvent utilizate în perfuziile continue subcutanate trebuie să fie disponibile pentru personalul medical care prepară aceste perfuzii. (C)
5. Tot personalul medical care utilizează seringi automate sau administrează perfuzii continue subcutanate trebuie să aibă competența de a efectua aceste manopere. (C)

OPIOIDE ALTERNATIVE

1. Opioidele alternative pot fi utilizate la pacienții cu durere opioid-responsivă care prezintă efecte secundare intolerabile la administrarea morfinei. (B)
2. Fentanylul transdermic este un analgezic eficient în durerea severă și poate fi utilizat la pacienții cu durere stabilă ca alternativă la morfină, precum și în cazul imposibilității utilizării căii de administrare orale. (B)
3. Oxicodona este o alternativă la pacienții care nu tolerează morfina. (B)
4. Hidromorfonul este o alternativă utilă în cazul toleranței dificile la morfină sau la pacienții cu disfuncții cognitive induse de morfină. (B)

CO-ANALGETICELE

1. La pacienții cu durere neuropată trebuie asociat un antidepresiv (preferabil triciclic) și/sau un anticonvulsivant (preferabil gabapentin sau carbamazepină). (A)
2. La pacienții cu hipertensiune intracraniană, durere osoasă severă, infiltrare sau compresiune nervoasă, compresiune medulară, durere hepatică capsulară sau edeme localizate sau infiltrare de părți moi trebuie încercată corticoterapia cu doze mari de dexametazon (dacă nu sunt contraindicații). (C)

TERAPIA ONCOLOGICĂ SPECIFICĂ

1. Hormonoterapia trebuie încercată la toate cazurile ne tratate de cancer de prostată cu metastaze osoase dureroase. (C)
2. Radioterapia este o opțiune terapeutică valoroasă pentru metastazele osoase dureroase. (C)
3. Pentru metastazele cerebrale care induc cefalee, se recomandă asocierea de corticoterapie în doze mari și radioterapie paleativă pe cutia craniană. (C)
4. Bisfosfonații trebuie să facă parte din tratamentul tuturor pacienților cu mielom multiplu. (A)
5. Bisfosfonații trebuie să facă parte din terapia pacienților cu cancer mamar și metastaze osoase dureroase. (A)

MANOPERE INTERVENȚIONALE PENTRU TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE

1. La pacienții cu durere în etajul abdominal superior, mai ales la cei cu cancer pancreatic, există alternativa blocului neurolitic de plex celiac. (A)
2. La pacienții la care durerea nu poate fi controlată prin alte mijloace se impune evaluarea în vederea unei manopere intervenționale în vederea realizării analgeziei. (C)

DCI: PREGABALINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 249, cod (N032G): DCI PREGABALINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

- indicat pentru tratamentul durerii neuropate periferice și centrale la adulți;
- durerea neuropată din herpesul zoster (inclusiv durerea post-zonatoasă);
- durerea neuropată la pacienții cu infecție HIV (determinată de HIV și/sau secundară tratamentului antiretroviral);
- neuropatia diabetică.

II. Doze și mod de administrare

Doza variază între 150 și 600 mg pe zi administrată în 2 sau 3 prize. Lyrica poate fi administrată cu sau fără alimente. Tratamentul cu pregabalin se inițiază cu 150 mg pe zi. În funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 3 până la 7 zile și, dacă este necesar, până la doza maximă de 600 mg pe zi, după încă un interval de 7 zile.

III. Atenționări și precauții speciale

1. Administrarea la pacienți cu insuficiență renală: Reducerea dozei la pacienții cu afectarea funcției renale trebuie individualizată în concordanță cu clearance-ul creatininei. Pregabalinul se elimină în mod eficace din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). Pentru pacienții hemodializați, doza zilnică de pregabalin trebuie ajustată pe baza funcției renale. În completarea dozei zilnice, trebuie administrată o doză suplimentară imediat după fiecare 4 ore de ședință de hemodializă (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1. Ajustarea dozării pregabalinului pe baza funcției renale

| Clearance-ul creatininei (CL _{cr}) (ml/min) | Doza totală de pregabalin*) | | Regimul de dozare |
|--|-----------------------------|---------------------|----------------------|
| | Doza de inițiere (mg/zi) | Doza maximă (mg/zi) | |
| ≥ 60 | 150 | 600 | BID sau TID |
| ≥ 30 - < 60 | 75 | 300 | BID sau TID |
| ≥ 15 - < 30 | 25 - 50 | 150 | O dată pe zi sau BID |

| | | | |
|--|----|-----|---------------|
| < 15 | 25 | 75 | O dată pe zi |
| Suplimentarea dozei după hemodializă (mg) | | | |
| | 25 | 100 | Doză unică**) |

TID = divizată în trei prize, BID = divizată în două prize.

*) Doza totală de pregabalin (mg/zi) trebuie divizată în funcție de regimul de administrare, exprimat în mg/doză.

**) Doza suplimentară este unică.

2. Administrare la pacienți cu insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică

3. Administrare la copii și adolescenti: Lyrica nu se recomandă copiilor cu vîrstă sub 12 ani și adolescentilor (cu vîrste cuprinse între 12 - 17 ani), deoarece datele disponibile privind siguranța și eficacitatea sunt insuficiente

4. Administrare la vîrstnici (cu vîrstă peste 65 ani): La pacienții vîrstnici este necesară reducerea dozei de pregabalin din cauza scăderii funcției renale

IV. Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost amețeală și somnolență. Reacțiile adverse au fost, de obicei, de intensitate ușoară până la moderată.

V. Criterii de limitare a tratamentului:

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Deoarece există date limitate la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, pregabalin trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Nu sunt disponibile date suficiente privind întreruperea tratamentului cu medicamente antiepileptice administrate concomitent atunci când s-a realizat controlul convulsiilor cu pregabalin, și care să susțină monoterapia cu pregabalin.

În conformitate cu practica clinică actuală, unii pacienți diabetici care au câștigat în greutate în timpul tratamentului cu pregabalin pot necesita ajustarea medicației hipoglicemante.

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea pregabalinului de către femeile gravide.

PROTOCOL PENTRU TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A EPILEPSIEI

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 24, cod (NG01G): TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A EPILEPSIEI

Principii terapeutice generale:

1. Prima criză epileptică nu se tratează decât dacă:

- se însoțește de modificări EEG caracteristice;
- există în antecedentele personale recente crize epileptice de alt tip decât cel actual;
- criza însoțește o leziune cerebrală definită obiectivabilă (imagistic sau prin altă metodă);
- criza face parte din tabloul clinic al unui sindrom epileptic.

2. Tratamentul cronic al epilepsiei se face de regulă, cu un singur medicament antiepileptic din categoria celor indicate pentru tipul de criză respectiv (v. mai jos), administrat în doze optime (care pot urca până la doza maximă recomandată a aceluia medicament sau doza maximă tolerată - care poate fi mai mică decât doza maximă recomandată);

3. Dacă la primul medicament utilizat dintre cele recomandate crizele nu sunt complet controlate (în condițiile de la punctul 2), se va schimba tratamentul cu un alt medicament dintre cele recomandate pentru tipul de criză respectiv, de asemenea **în terapie monodrog**, după aceleași principii ca cele de mai sus.

4. Dacă nici la al doilea medicament nu se obține un răspuns terapeutic optim, se poate trece fie la terapie monodrog cu un al treilea medicament recomandabil fie la o **asociere de două medicamente**, dintre asocierile recomandate pentru tipul de criză respectiv, fiind foarte puțin probabil că se va obține un răspuns bun la încercări ulterioare de terapie monodrog, dacă diagnosticul a fost corect și dacă treptele de terapie de mai sus au fost corect realizate;

5. Dacă răspunsul terapeutic la o asociere de 2 medicamente antiepileptice corect alese continuă să nu fie satisfăcător, pacientul trebuie spitalizat într-o clinică universitară de neurologie sau un centru specializat în epilepsie pentru reevaluare diagnostică și terapeutică, unde se poate opta pentru: un alt medicament în terapie monodrog, o altă asociere de 2 medicamente sau **în mod cu totul excepțional și bine argumentat științific de 3 medicamente antiepileptice**, tratament neurochirurgical, stimulare vagală sau altă metodă alternativă sau asociată terapiei medicamentoase.

Medicamente recomandate pentru principalele tipuri de epilepsie la adult:

1. Crizele focale/partiale:

- linia I: CARBAMAZEPINA, VALPROATUL
- linia II: FENITOINA, OXCARBAZEPINA, LEVETIRACETAM, LAMOTRIGINA, TOPIRAMATUL, GABAPENTINA
- linia III: PREGABALINA (de asociere)
- asocieri:
 - CARBAMAZEPINA + VALPROAT
 - VALPROAT + LAMOTRIGINA
 - CARBAMAZEPINA + LAMOTRIGINA
 - CARBAMAZEPINA + TOPIRAMAT
 - VALPROAT + TOPIRAMAT
 - CARBAMAZEPINA/VALPROAT + PREGABALINA/GABAPENTINA
 - CARBAMAZEPINA/VALPROAT + LEVETIRACETAM

2. Crize generalizate:

a. ABSENTE:

- linia I: VALPROAT sau ETHOSUXIMIDA
- linia II: LAMOTRIGINA sau TOPIRAMAT
- linia III: LEVETIRACETAM
- asocieri câte 2 între cele de mai sus

b. MIOCLONICE:

- linia I: VALPROAT
- linia II: LEVETIRACETAM, TOPIRAMAT
- linia III: CLONAZEPAM,
- asocieri câte 2 între cele de mai sus

c. TONICO-CLONICE:

- linia I: VALPROAT, LAMOTRIGINA
- linia II: LEVETIRACETAM, CARBAMAZEPINA, TOPIRAMAT, FENITOINA
- linia III: OXCARBAZEPINA, GABAPENTINA, FENOBARBITAL
- asocieri:
 - VALPROAT + oricare altul dintre cele de mai sus
 - LEVETIRACETAM + oricare altul dintre cele de mai sus

DCI: ERDOSTEINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 254, cod (R001E): DCI ERDOSTEINUM

A. ADULȚI > 40 ANI

I. Definiția afecțiunii

Bronhopneumopatia obstructivă cronică este o boală a căilor aeriene și parenhimului pulmonar ce determină obstrucție difuză a căilor aeriene incomplet reversibilă; exacerbările și bolile cronice concomitente pot contribui la severitatea bolii la anumiți pacienți. Diagnosticul de BPOC necesită prezența obstrucției difuze a căilor aeriene incomplet reversibile demonstrează pe o spirometrie:

- de calitate bună: minimum 3 manevre valide, diferența dintre cele mai mari două valori ale VEMS și CV fiind < 150 ml;
- efectuată postbronchodilatator: la 15 - 30 de minute după administrarea a 200 - 400 mcg de salbutamol inhalator;
- care prezintă valoarea raportului VEMS/CV $< 0,7$.

II. Stadializarea afecțiunii

Stadializarea afecțiunii se face în principal în funcție de severitatea obstrucției bronșice (mai precis de valoarea VEMS postbronchodilatator), conform clasificării GOLD.

| Stadiu | VEMS postbronchodilatator (% din valoarea prezisă) |
|--------|---|
| GOLD 1 | $> 80\%$ |
| GOLD 2 | 50 - 79% |
| GOLD 3 | 30 - 49% |
| GOLD 4 | $< 30\%$ |

Alte elemente ce influențează deciziile terapeutice sunt:

- prezența bronșitei cronice definită prin prezența tusei și expectorației în majoritatea zilelor timp de minimum 3 luni pe an, minimum 2 ani consecutiv;
- numărul de exacerbări severe, definite prin agravări acute ale simptomelor (i.e. dispnee, tuse, expectorație) ce necesită o schimbare în tratament (administrare de corticosteroid sistemic sau antibiotic ori prezentare la camera de gardă sau spitalizare pentru exacerbare BPOC);
- prezența bolilor cronice concomitente.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Se recomandă tratamentul cu erdosteină la pacienții:

- cu vârstă > 40 de ani (rezultă din definiția BPOC);
- cu diagnostic de BPOC confirmat prin spirometrie (conform definiției de la pct. I); - VEMS postbronchodilatator < 70% din valoarea prezisă;
- cu simptome de bronșită cronică (conform definiției de la pct. II);
- cu istoric de minimum o exacerbare severă în ultimul an (conform definiției de la pct. II);
- care urmează un tratament de fond pentru BPOC cu cel puțin unul dintre medicamentele: anticolinergic cu durată lungă de acțiune (tiotropium), beta-2-agonist cu durată lungă de acțiune (salmeterol/formoterol/indacaterol) sau corticosteroid inhalator (beclometazonă/budesonid/fluticazonă/ciclesonid/mometazonă) timp de minimum 6 luni, cu persistența criteriului anterior.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Erdosteina se administrează în doză de 300 mg de două ori pe zi, minimum un an, posibil durată nelimitată.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Monitorizarea tratamentului este similară cu monitorizarea obișnuită a BPOC cu evaluare la interval minim de 3 luni și maxim de un an a:

- gradului de dispnee (subiectiv);
- VEMS postbronchodilatator;
- numărului de exacerbări severe în ultimul an;
- bolilor cronice concomitente.

VI. Criterii de excludere din tratament

Erdosteina este contraindicată la pacienții cu boală ulceroasă gastrointestinală activă, sarcină în evoluție și în perioada de alăptare.

Erdosteina va fi oprită la pacienții care prezintă:

- efecte adverse importante intolerabile (în principal gastrointestinale: gheață, vărsături, dureri abdominale, diaree);
- absența efectului benefic asupra BPOC evaluat la minimum un an (ameliorarea tusei și expectorației cronice, scăderea numărului de exacerbări).

VII. Prescriptori: Medici specialiști pneumologie și medicină internă inițiază tratamentul care poate fi continuat de medicii de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

B. COPII ȘI ADOLESCENȚI CU GREUTATE CORPORALĂ > 15 KG

DCI Erdosteinum (DC Erdomed 175 mg/5 ml)

I. Indicații terapeutice:

Tratament secretolitic în afecțiunile acute și cronice bronhopulmonare care sunt însoțite de o tulburare a producției și transportului de mucus, pentru fluidificarea mucusului vâscos în afecțiunile acute și cronice ale căilor respiratorii.

II. Doze și mod de administrare:

- copii cu greutatea cuprinsă între 15 - 19 kg: 5 ml suspensie orală x 2/zi
- copii cu greutatea corporală cuprinsă între 20 - 30 kg: 5 ml suspensie orală x 3/zi
- copii cu greutate corporală peste 30 kg și adolescenți: 10 ml suspensie orală x 2/zi

III. Medici prescriptori: Medicii din specialitățile pneumologie, pediatrie medicină internă și medicină de familie.

DCI: FORMOTEROLUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 255, cod (R03AC13): DCI FORMOTEROLUM

I. Indicație terapeutică:

Astmul Bronșic persistent, forme moderate și severe, la pacienți care necesită tratament cu bronhodilatatoare în combinație cu tratament de lungă durată cu medicamente antiinflamatorii (inhalatoare și/sau glucocorticoizi).

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC), unde este necesară terapia pe termen lung cu bronhodilatatoare.

II. Diagnostic:

A. Diagnostic de Astm Bronșic conform GINA, îndeplinind criteriile de mai jos:

- antecedente de simptome respiratorii variabile (apar variabil în timp și variază în intensitate):
 - wheezing (respirație ţuierătoare întâlnită mai ales în cazul copiilor)
 - dificultăți de respirație
 - constrictie toracică
 - tuse
- și minim unul dintre:
 - spirometrie cu creșterea VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) postbronhodilatator (20 - 30 min. după 400 mcg de salbutamol inhalator) cu > 12% și > 200 mL (ideal 400 mL);
 - variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni;
 - hiperreactivitate bronșică la metacolină (PC 20 < 8 mg/ml);

B. Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienții cu comorbidități VEMS/CV sub limita inferioară a normalului
- istoric de expunere la factori de risc (fumat, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)
- adult
- simptome respiratorii (evaluate și cu chestionarul mMRC sau CAT)
 - dispnee
 - și/sau tuse cronică
 - și/sau producție de spută
 - constrictie toracică
- absența criteriilor de astm

III. Criterii de includere:

1. Vârstă peste 12 ani (astm bronșic) și peste 18 ani (BPOC)
2. Diagnostic de astm bronșic persistent, forme moderate și severe, care necesită tratament cu bronhodilatatoare în combinație cu tratament de lungă durată cu medicamente antiinflamatorii (inhalatoare și/sau glucocorticoizi).
3. BPOC unde este necesară terapia pe termen lung cu bronhodilatatoare

IV. Criterii de excludere:

- Tratament primar al astmului bronșic
- Exacerbări severe de astm bronșic
- Tulburări majore de ritm cardiac

- Vârstă sub 12 ani (copii)
- Refuzul pacientului

V. Tratament:

Doze: Dozele (prizele) recomandate, sub formă de soluție de inhalat presurizată, se stabilesc în funcție de tipul bolii și gradul de severitate a bolii:

- **Astm Bronșic.**
Adulți și adolescenți peste 12 ani: O priză dimineața și una seara (24 micrograme formoterol fumarat pe zi). În cazuri severe, până la maxim două prize dimineața și două seara (48 micrograme formoterol fumarat pe zi). Doza maximă zilnică este de 4 prize (48 micrograme formoterol fumarat pe zi).
- **Bronhopneumopatie cronică obstructivă**
Adulți peste 18 ani: O priză dimineața și una seara (24 micrograme formoterol fumarat pe zi). Pacienții nu trebuie să folosească inhalatorul mai mult de 3 luni de la data eliberării din farmacie!

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcție de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare a simptomelor și/sau reducerii numărului de exacerbări).

VI. Monitorizarea tratamentului:

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicației pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar și tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puțin anual.

VII. Întreruperea tratamentului:

- a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.
- b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței, reacțiilor adverse sau efectului insuficient.

VIII. Contraindicații:

- Hipersensibilitate la fumarat de formoterol sau la oricare dintre excipienți
- Tulburări majore de ritm cardiac
- Bronhospasm paradoxal Hipokaliemie
- Tratament cu IMAO, antidepresive triciclice sau blocajii beta-adrenergici
- În timpul sarcinii, în special în primele 3 luni.

IX. Prescriptori:

- a. Pentru astmul bronșic: tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie, alergologie, pediatrie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală,
- b. Pentru BPOC: tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie, medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

DCI: INDACATEROLUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 256, cod (R03AC18): DCI INDACATEROLUM

Definiție

Bronopneumonia obstructivă cronică se caracterizează prin obstrucția căilor aeriene care este de regulă progresivă, nu este complet reversibilă și nu se modifică marcat în decursul mai multor luni.

1. Indicații:

Indacaterolum este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică

2. Criterii de includere a pacienților

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

1. Clinic

a. Tuse

- cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronșită cronică,
- deseori productivă, cu spută mucoasă și uneori mucopurulentă
- predominant matinală ("toaleta bronșică")

b. Dispnee

- simptomul central în BPOC
- apare inițial la eforturi mari: alergat, cărat greutăți mari, muncă fizică grea;
- pacientul nu mai poate face aceleși eforturi ca persoanele de aceeași vârstă cu el

c. Examenul fizic

- obezitate sau hipoponderalitate
- semne de obstrucție: expir prelungit (durata ascultătorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante și ronflante, expir cu buzele țuguiate
- semne de hiperinflație: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit),
- hipersonoritate la percuție, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace
- semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambiere (până la anasarcă),
- hepatomegalie de stază, jugulare turgescente
- semne de insuficiență respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conștiință

2. Spirometric

Obstrucția căilor aeriene este definită ca:

- VEMS < 80% din valoarea prezisă și
- VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă
- VEMS - volum expirator maxim în prima secundă
- CVF - capacitate vitală forțată

3. Inițierea tratamentului și doze

Indacaterolum este indicat ca tratament bronhdilatator de întreținere. Întrucât schema terapeutică cu indacaterolum este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienții naivi care nu au fost tratați anteriori cu beta₂ adrenergice și antimuscarinice cu durata foarte lungă de acțiune, tratamentul se inițiază cu indacaterolum, iar doza recomandată reprezintă inhalarea conținutului unei capsule de 150 micrograme, o dată pe zi, utilizând inhalatorul. Doza trebuie crescută numai la recomandarea medicului. O doză de 300 micrograme, o dată pe zi, este recomandată în special la pacienții cu BPOC severă. Doza maximă recomandată este de 300 micrograme, o dată pe zi.

4. Monitorizarea tratamentului

Se face pe baza semnelor clinice și spirometrie

5. Întreruperea tratamentului

- Apariția semnelor de hipersensibilitate: reacții alergice, angioedem (inclusive dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a limbii, buzelor și feței), urticarie sau erupții cutanate
- Bronhospasm paradoxal
- Agravarea bolii
- Apariția efector sistemice.
- Apariția efector cardiovascular: creșterea alurii ventriculare, a tensiunii arteriale, semen EKG (aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului QT)
- Hipokaliemie semnificativă care pot genera reacții cardiovasculare
- Hiperglicemie semnificativă în special la pacienții cu diabet zaharat.

6. Prescriptori

Inițierea se va face de către medicii din specialitatea pneumologie, alergologie, medicină internă iar continuarea se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medical.

DCI: COMBINATII (INDACATEROLUM + GLICOPIRONIUM)

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 257, cod (R03AL04): DCI COMBINATII (INDACATEROLUM + GLICOPIRONIUM)

I. Indicație terapeutică:

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru tratamentul bronhodilatator de întreținere pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți

II. Diagnostic:

Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienții cu comorbidități VEMS/CV sub limita inferioară a normalului
- istoric de expunere la factori de risc (fumat > 20 PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)
- adult
- simptome respiratorii (evaluate și cu chestionarul mMRC sau CAT-Tabel 2):
 - dispnee
 - și/sau tuse cronică
 - și/sau producție de spută
 - senzație de conștricție toracică
- absența criteriilor de astm.

III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 18 ani
2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus
3. Unul din (Tabel 1):
 - a) Grup GOLD B
 - pentru pacienții cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acțiune (LAMA sau LABA)
 - terapie de primă intenție la pacienții cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de ≥ 2)
 - b) Grup GOLD C
 - pacienții cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).
 - înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienții exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

- c) Grup GOLD D
- tratament de primă intenție la pacienții din grupul D
 - tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienții tratați anterior cu combinația LABA/ICS și/sau LAMA/LABA/ICS

IV. Criterii de excludere:

- Apariția semnelor de hipersensibilitate: reacții alergice, angioedem (inclusiv dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a limbii, buzelor și feței), urticarie sau erupție cutanată
- Bronhospasm paradoxal
- Apariția efectelor sistemice
- Efecte anticolinergice
- apariția efectelor cardiovasculare: creșterea aliurii ventriculare, a tensiunii arteriale, semn EKG (aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului QT)
- Hipokaliemia semnificativă care poate genera reacții cardiovasculare
- Hiperglicемia semnificativă în special la pacienții cu diabet zaharat
- Refuzul pacientului.

V. Tratament:

Doze: Doza recomandată este de indacaterol 85 µg și glicopironiu 43 µg/capsulă, constând în inhalarea conținutului unei capsule, o dată pe zi, la aceeași oră, utilizând inhalatorul Ultibro Breezhaler.

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcție de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei și/sau reducerii numărului de exacerbări).

VI. Monitorizarea tratamentului:

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicației pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar și tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puțin anual.

Eficacitatea medicației este evaluată pe baza evaluării clinice (subiective) a pacientului și a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (Tabel 2).

Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienței tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacității tratamentului.

VII. Întreruperea tratamentului:

- a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.
- b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței, reacțiilor adverse sau efectului insuficient.

VIII. Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanțele active (indacaterolum sau glicopironium) sau la oricare dintre excipienți (lactoză monohidrat, stearat de magneziu)

IX. Prescriptori:

Tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Tabel Nr. 1

A. Clasificarea BPOC în grupuri GOLD

- Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 și/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)
- Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 și/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)
- Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 și/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)
- Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 și/sau CAT > 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Note:

BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obișnuită ce poate fi prevenită/trată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliei de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulate sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic și evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1 - 4 este cel măsurat postbronchodilatator (i.e. la 20 - 30 minute după administrarea a 400 µg salbutamol inhalator, de preferință printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapie adițională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:

- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC
- prezentare la camera de gardă/UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreținere cu bronchodilatatoare de lungă durată trebuie inițiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

- LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acțiune
- LABA (Long Acting β₂-agonist) = β₂-agonist cu durată lungă de acțiune
- ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

Tabel Nr. 2

Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

| Grad | Descriere |
|------|---------------------------------------|
| 0 | Am respirație grea doar la efort mare |

| | |
|---|---|
| 1 | Am respirație grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină |
| 2 | Merg mai încet decât alți oameni de vârstă mea pe teren plat datorită respirației grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respirației grele când merg pe teren plat în ritmul meu |
| 3 | Mă opresc din cauza respirației grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat |
| 4 | Respirația grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respirație grea când mă îmbrac sau mă dezbrac |

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potrivește cel mai bine situației sale.

Unii pacienți folosesc diferiți termeni pentru respirație grea: respirație îngreunată, respirație dificilă, sufocare, oboseală etc.

A. Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

| Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra/celula care descrie cel mai bine starea | | | |
|--|-------------|---|------|
| EXEMPLU: Mă simt foarte bine | | Mă simt foarte rău | SCOR |
| Nu tușesc niciodată | 0 1 2 3 4 5 | Pieptul meu este plin de mucus/secreții | |
| Nu am secreții/mucus | 0 1 2 3 4 5 | Îmi simt pieptul foarte încărcat | |
| Nu îmi simt pieptul încărcat deloc | 0 1 2 3 4 5 | Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările | |
| Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările | 0 1 2 3 4 5 | Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităților casnice | |
| Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților casnice | 0 1 2 3 4 5 | Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiției mele pulmonare | |
| Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiției mele pulmonare | 0 1 2 3 4 5 | Nu pot dormi din cauza condiției mele pulmonare | |
| Am multă energie | 0 1 2 3 4 5 | Nu am energie deloc | |
| Scorul Total | | | |

DCI: COMBINATII (ACLIDINIUM BROMIDUM + FORMOTEROLUM FUMARAT)

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 258, cod (R03AL05): DCI COMBINATII (ACLIDINIUM BROMIDUM + FORMOTEROLUM FUMARAT)

I. Indicație terapeutică:

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru ameliorarea simptomelor, ca tratament bronhodilatator de întreținere

II. Diagnostic:

Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS / CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienții cu comorbidități VEMS/CV sub limita inferioară a normalului
- istoric de expunere la factori de risc (fumat > 20 PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)
- adult
- simptome respiratorii (evaluate și cu chestionarul mMRC sau CAT-anexa 2):
 - dispnee
 - și/sau tuse cronică
 - și/sau producție de spută
 - conștricție toracică
- absența criteriilor de astm

III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 18 ani
2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus
3. Unul din (anexa 1):
 - a) Grup GOLD B
 - pentru pacienții cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acțiune (LAMA sau LABA)
 - terapie de primă intenție la pacienții cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de ≥ 2)
 - b) Grup GOLD C
 - pacienții cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).
 - înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienții exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS
 - c) Grup GOLD D
 - tratament de primă intenție la pacienții din grupul D

- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienții tratați anterior cu combinația LABA/ICS și/sau LAMA/LABA/ICS

IV. Criterii de excludere:

- Intoleranță la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.
- Refuzul pacientului.

V. Tratament:

Doze: Doza uzuală este de 1 doză (340 mcg aclidiniu/12 mcg fomoterol), de două ori pe zi, administrată pe cale inhalatorie, la interval de 12 ore

Durata: Tratamentul se administreză pe termen lung, în funcție de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei și/sau reducerii numărului de exacerbări).

VI. Monitorizarea tratamentului:

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicației pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar și tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puțin anual. Eficacitatea medicației este evaluată pe baza evaluării subiective a pacientului și a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (anexa 2). Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienței tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacității.

VII. Întreruperea tratamentului:

- a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.
- b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței, reacțiilor adverse sau efectului insuficient

VIII. Contraindicații:

Hipersensibilitate la lactoză sau la una din cele două substanțe active

IX. Prescriptori:

Tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Anexa nr. 1

Clasificarea BPOC în grupuri GOLD

- Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 și/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)
- Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 și/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

- Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 și/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)
- Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 și/sau CAT > 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Note:

BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obișnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliei de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulate sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic și evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1 - 4 este cel măsurat postbronchodilatator (i.e. la 20 - 30 minute după administrarea a 400 µg salbutamol inhalator, de preferință printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapie adițională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:

- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC
- prezentare la camera de gardă / UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreținere cu bronchodilatatoare de lungă durată trebuie inițiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

- LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acțiune
- LABA (Long Acting Beta2-agonist) = Beta2-agonist cu durată lungă de acțiune
- ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

Anexa nr. 2

Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

| Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra/celula care descrie cel mai bine starea | | | |
|--|---|---|------|
| EXEMPLU: Mă simt foarte bine | | Mă simt foarte rău | SCOR |
| Nu tușesc niciodată | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 | Pieptul meu este plin de mucus/secreții | |
| Nu am secreții/mucus | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 | Îmi simt pieptul foarte încărcat | |
| Nu îmi simt pieptul încărcat deloc | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 | Oboesc atunci când urc o pantă sau urc scările | |
| Nu oboesc atunci când urc o pantă sau urc scările | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 | Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităților casnice | |
| Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților casnice | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 | Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiției mele pulmonare | |
| Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiției mele pulmonare | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 | Nu pot dormi din cauza condiției mele pulmonare | |
| Am multă energie | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 | Nu am energie deloc | |
| Scorul Total | | | |

Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

| Grad | Descriere |
|------|---|
| 0 | Am respirație grea doar la efort mare |
| 1 | Am respirație grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină |
| 2 | Merg mai încet decât alți oameni de vârstă mea pe teren plat datorită respirației grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respirației grele când merg pe teren plat în ritmul meu |
| 3 | Mă opresc din cauza respirației grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat |
| 4 | Respirația grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respirație grea când mă îmbrac sau mădezbrac |

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potrivește cel mai bine situației sale.

Unii pacienți folosesc diferiți termeni pentru respirație grea: respirație îngreunată, respirație dificilă, sufocare, oboseală etc.

DCI: COMBINATII (TIOTROPIUM + OLODATEROL)

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 259, cod (R03AL06): DCI COMBINATII (TIOTROPIUM + OLODATEROL)

I. Indicație terapeutică:

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru ameliorarea simptomelor, ca tratament bronhodilatator de întreținere

II. Diagnostic:

Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienții cu comorbidități VEMS/CV sub limita inferioară a normalului
- istoric de expunere la factori de risc (fumat > 20 PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)
- adult
- simptome respiratorii (evaluate și cu chestionarul mMRC sau CAT - Tabel nr. 2):
 - dispnee
 - și/sau tuse cronică
 - și/sau producție de spută
 - conștricție toracică
 - absența criteriilor de astm

III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 18 ani
2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus
3. Unul din (Tabel nr. 1):
 - a) Grup GOLD B
 - pentru pacienții cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acțiune (LAMA sau LABA)
 - terapie de primă intenție la pacienții cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de ≥ 2)
 - b) Grup GOLD C
 - pacienții cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).
 - înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienții exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS
 - c) Grup GOLD D
 - tratament de primă intenție la pacienții din grupul D
 - tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienții tratați anterior cu combinația LABA/ICS și/sau LAMA/LABA/ICS

IV. Criterii de excludere:

- Intoleranță la Clorura de benzalconiu, Edetat disodic, Acid clorhidric 1M (pentru ajustarea nivelului de pH) sau la unul din medicamentele active.

- Refuzul pacientului.

V. Tratament:

Doze: Doza recomandată este de 5 mcg tiotropiu și 5 mcg olodaterol, administrată sub forma a două pufuri eliberate din inhalatorul Respimat, o dată pe zi, la aceeași oră.

Durata: Tratamentul se administreză pe termen lung, în funcție de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei și/sau reducerii numărului de exacerbări).

VI. Monitorizarea tratamentului:

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicației pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar și tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puțin anual. Eficacitatea medicației este evaluată pe baza evaluării subiective a pacientului și a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (Tabel nr. 2). Modificarea parametrilor spirometrii nu contribuie la evaluarea eficienței tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacității.

VII. Întreruperea tratamentului:

- a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.
- b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței, reacțiilor adverse sau efectului insuficient

VIII. Contraindicații:

Hipersensibilitate la tiotropiu sau olodaterol sau la oricare dintre excipienți

IX. Prescriptori:

Tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Tabel nr. 1

Clasificarea BPOC în grupuri GOLD

- Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 și/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)
- Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 și/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)
- Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 și/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)
- Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 și/sau CAT > 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Note:

BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obișnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliei de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulate sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic și evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1 - 4 este cel măsurat postbronchodilatator (i.e. la 20 - 30 minute după administrarea a 400 µg salbutamol inhalator, de preferință printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapie adițională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:

- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC
- prezentare la camera de gardă/UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreținere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie inițiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

- LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acțiune
- LABA (Long Acting β_2 -agonist) = β_2 -agonist cu durată lungă de acțiune
- ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

Tabel Nr. 2

Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

| Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra/celula care descrie cel mai bine starea | | | |
|--|-------------|---|------|
| EXEMPLU: Mă simt foarte bine | 0 1 2 3 4 5 | Mă simt foarte rău | SCOR |
| Nu tușesc niciodată | 0 1 2 3 4 5 | Pieptul meu este plin de mucus/secreții | |
| Nu am secreții/mucus | 0 1 2 3 4 5 | Îmi simt pieptul foarte încărcat | |
| Nu îmi simt pieptul încărcat deloc | 0 1 2 3 4 5 | Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările | |
| Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările | 0 1 2 3 4 5 | Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităților casnice | |
| Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților casnice | 0 1 2 3 4 5 | Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiției mele pulmonare | |
| Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiției mele pulmonare | 0 1 2 3 4 5 | Nu pot dormi din cauza condiției mele pulmonare | |
| Am multă energie | 0 1 2 3 4 5 | Nu am energie deloc | |
| Scorul Total | | | |

Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

| Grad | Descriere |
|------|--|
| 0 | Am respirație grea doar la efort mare |
| 1 | Am respirație grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină |
| 2 | Merg mai încet decât alții oameni de vârstă mea pe teren plat datorită respirației grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respirației grele când merg pe teren plat în ritmul meu |
| 3 | Mă opresc din cauza respirației grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat |
| 4 | Respirația grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respirație grea când mă îmbrac sau mădezbrac |

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potrivește cel mai bine situației sale.

Unii pacienți folosesc diferiți termeni pentru respirație grea: respirație îngreunată, respirație dificilă, sufocare, oboseală etc.

DCI: GLICOPIRONIUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 260, cod (R03BB06): DCI GLICOPIRONIUM

I. Definiție

Bronopneumonia obstructivă cronică se caracterizează prin obstrucția căilor aeriene care este de regulă progresivă, nu este complet reversibilă și nu se modifică marcat în decursul mai multor luni.

II. Indicații:

Glicopironium este indicat ca tratament bronhdilatator de întreținere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică

III. Criterii de includere a pacienților

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

1. Clinic

- a. Tuse
 - cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronșită cronică,
 - deseori productivă, cu spută mucoasă și uneori mucopurulentă
 - predominant matinală ("toaleta bronșică")
- b. Dispnee
 - simptomul central în BPOC
 - apare inițial la eforturi mari: alergat, cărat greutăți mari, muncă fizică grea;
 - pacientul nu mai poate face aceleasi eforturi ca persoanele de aceeași vîrstă cu el
- c. Examenul fizic
 - obezitate sau hipoponderalitate
 - semne de obstrucție: expir prelungit (durata ascultătorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante și ronflante, expir cu buzele țuguiate
 - semne de hiperinflație: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit),
 - hipersonoritate la percuție, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace
 - semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambiere (până la anasarcă),

- hepatomegalie de stază, jugulare turgescente
- semne de insuficiență respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conștiință

2. Spirometric.

Obstrucția căilor aeriene este definită ca:

- VEMS < 80% din valoarea prezisă și
- VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă
- VEMS - volum expirator maxim în prima secundă
- CVF - capacitate vitală forțată

IV. Inițierea tratamentului și doze

Glicopironiu este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere. Întrucât schema terapeutică cu glicopironiu este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienții naivi care nu au fost tratați anteriori cu antimuscarinice cu durata foarte lungă de acțiune, tratamentul se inițiază cu glicopironiu, iar doza recomandată constă în inhalarea conținutului unei capsule, o dată pe zi, utilizând inhalatorul.

V. Monitorizarea tratamentului

Se face pe baza semnelor clinice și spirometrie

VI. Întreruperea tratamentului

- Apariția semnelor de hipersensibilitate: reacții alergice, angioedem (inclusive dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a limbii, buzelor și feței), urticarie sau erupții cutanate
- Bronhospasm paradoxal
- Efecte anticolinergice

VII. Prescriptori

Inițierea se va face de către medicii din specialitatea pneumologie, alergologie, medicină internă iar continuarea se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medical.

DCI: OMALIZUMABUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 261, cod (R03DX05): DCI OMALIZUMABUM

Indicații terapeutice:

Astmul alergic sever refractor insuficient controlat cu doze mari de corticosteroid inhalator în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune, cu nivele de IgE serice totale în intervalul acceptat.

Diagnostic:

Diagnostic de astm conform Ghidului român de management al astmului (posibil în antecedente) prin simptome astmatice și minim unul dintre:

1. creșterea VEMS postbronhodilatator (20 - 30 min. după 400 mcg de salbutamol inhalator) cu minimum 12% și minimum 200 mL;
2. variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni;
3. hiperreactivitate bronșică la metacolină ($PC_{20} < 8 \text{ mg/mL}$).

Criterii de includere:

1. vârsta peste 12 ani (adulți și adolescenți); pentru 6 - 11 ani - conform RCP; nu este indicat sub 6 ani;
2. diagnostic de astm documentat de minimum 1 an;
3. alergie IgE mediată confirmată prin una din (inclusiv în antecedente):
 - a) test cutanat prick pozitiv la minimum un aeroalergen peren;
 - b) IgE specifice prezente la minimum un aeroalergen peren (peste nivelul prag indicat de laborator);
4. management al astmului optimizat de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:
 - a) tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (vezi tabel anexa 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune timp de minimum 6 luni (tehnică inhalatorie corectă și aderență la tratament confirmată de medicul curant);

- b) excluderea altor boli care pot mima astmul sever (diskinezia de corzi vocale, poliangeită granulomatoasă eozinofilică - sindromul Churg-Strauss, aspergiloză bronhopulmonară alergică, BPOC etc.);
 - c) managementul corect al comorbidităților (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau altor condiții (fumatul de țigarete);
5. lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA, definită prin una din:
- a) lipsa de control al simptomelor (scor simptomatic ACT < 20 sau scor simptomatic ACQ > 15)
sau
 - b) tratament cronic (minimum 3 luni) cu corticosteroid oral (echivalent prednison 7,5 - 10 mg/zi);
sau
 - c) minimum 2 exacerbări severe în ultimul an, care au necesitat cure de corticosteroid oral cu durată de minimum 4 zile fiecare, documentate medical (scrisoare medicală, bilet de externare etc.)

Criterii de excludere:

1. intoleranță la omalizumab sau la unul din excipienți;
2. fumător activ sau ex-fumător de mai puțin de 3 luni;
3. boală alternativă (vezi 4.b.);
4. infecție respiratorie recentă (< 1 lună);
5. sarcină sau alăptare;
6. necomplianță.

Tratament:

1. Doze: Omalizumab se administrează prin injecție subcutanată la 2 sau 4 săptămâni interval în funcție de doza necesară. Doza maximă ce poate fi administrată odată este de 600 mg, ca urmare pentru cei care necesită doze cuprinse între 750 - 1.200 mg pe 4 săptămâni, se administrează jumătate (i.e. 375 - 600 mg) la fiecare 2 săptămâni. Doza administrată și intervalul în funcție de masa corporală și de nivelul IgE serice totale sunt figurate în tabel (anexa 2).
2. Durată: Omalizumab se administrează inițial pe o durată de 16 săptămâni, urmată de o evaluare de către medicul curant pentru a stabili efectul tratamentului asupra controlului astmului (vezi monitorizare). În cazul unui efect favorabil, tratamentul se administrează indefinit, cu reevaluarea anuală a efectului și continuarea tratamentului la cei cu efect favorabil.

Monitorizarea tratamentului:

Evaluarea pacientului după 16 săptămâni de tratament printr-o evaluare globală a medicului specialist care se bazează pe (și se justifică prin) compararea următorilor parametri cu valorile preexistente tratamentului cu omalizumab:

- controlul astmului printr-un chestionar ACT sau ACQ (anexele 3 și 4);

- frecvența exacerbărilor severe;
- spirometrii seriate (la fiecare 4 săptămâni imediat înaintea administrării medicației, inclusiv omalizumab);

Pe baza acestor parametri medicul specialist curant va clasifica răspunsul la tratament ca:

- răspuns favorabil complet (toate criteriile: ameliorarea scorului simptomatic ACT cu minimum 3 pct sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 pct; ameliorarea sau menținerea funcției pulmonare; lipsa exacerbărilor severe în ultimele 4 luni);
- răspuns parțial favorabil (cel puțin 1 criteriu de răspuns favorabil);
- răspuns nefavorabil sau agravare

Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienții cu răspuns favorabil (complet sau parțial) la 16 săptămâni de administrare de omalizumab.

Pentru pacienții care vor continua tratamentul peste 16 săptămâni evaluarea va fi anuală după aceleași criterii ca mai sus, cu decizia de a continua tratamentul în cazul în care se menține efectul favorabil inițial.

Oprirea tratamentului cu Omalizumab

- a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Omalizumab, contrar indicației medicale;
- b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Omalizumab în cazul intoleranței la tratament sau efectului insuficient sau absent.

Contraindicații

- hipersensibilitate la omalizumab sau la unul din excipienți;
- sarcină, datorită efectelor incerte asupra fătului; astfel la femeile aflate la vîrstă fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepție cu index Pearl < 1;
- alăptare.

Prescriptori

Medicamentul poate fi prescris de către medicii din specialitățile pneumologie, pediatrie, alergologie și imunologie clinică. Administrarea medicamentului se face sub supraveghere medicală

Anexa Nr. 1

Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori

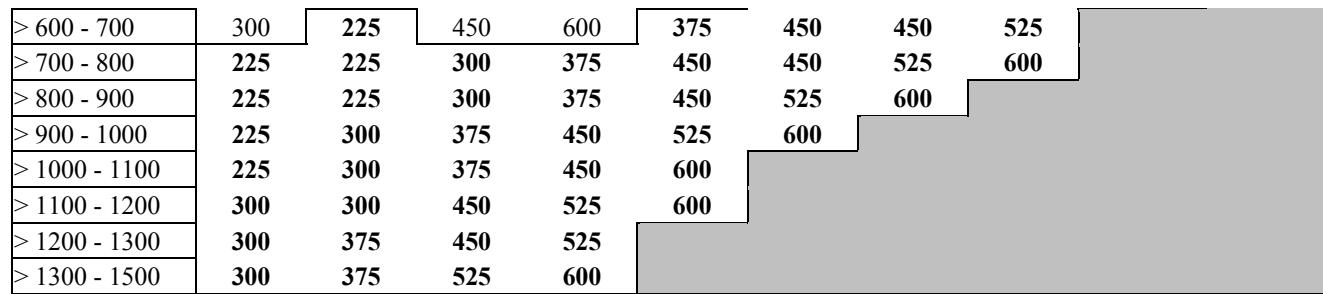
| Adulți și adolescenți (> 12 ani) | | | |
|----------------------------------|--------------------|-------------|--------|
| Medicament | Doza zilnică (mcg) | | |
| | Mică | Medie | Mare |
| Beclometazonă dipropionat (CFC) | 200 - 500 | 500 - 1000 | ≥ 1000 |
| Beclometazonă dipropionat (HFA) | 100 - 200 | 200 - 400 | ≥ 400 |
| Budesonidă (DPI) | 200 - 400 | 400 - 800 | ≥ 800 |
| Ciclesonidă (HFA) | 80 - 160 | 160 - 320 | ≥ 320 |
| Fluticazonă furoat (DPI) | 100 | n/a | 200 |
| Fluticazonă propionat (DPI) | 100 - 250 | 250 - 500 | ≥ 500 |
| Fluticazonă propionat (HFA) | 100 - 250 | 250 - 500 | ≥ 500 |
| Mometazonă furoat | 110 - 220 | 220 - 440 | ≥ 440 |
| Triamcinolon acetonid | 400 - 1000 | 1000 - 2000 | ≥ 2000 |

Anexa Nr. 2

Tabel. Doze folosite în funcție de masa corporală și de nivelul IgE serice totale determinate anterior începerii tratamentului:

- caractere normale pe fond alb - doza o dată la 4 săptămâni;
- caractere bold pe fond alb - doza o dată la 2 săptămâni;
- fond închis - nu se administrează.

| Concentrație inițială IgE (UI/ml) | Greutate corporală (kg) | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|-------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| | > 20 - 25 | > 25 - 30 | > 30 - 40 | > 40 - 50 | > 50 - 60 | > 60 - 70 | > 70 - 80 | > 80 - 90 | > 90 - 125 | > 125 - 150 |
| > 30 - 100 | 75 | 75 | 75 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 |
| > 100 - 200 | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 | 450 | 600 |
| > 200 - 300 | 150 | 150 | 225 | 300 | 300 | 450 | 450 | 450 | 600 | 375 |
| > 300 - 400 | 225 | 225 | 300 | 450 | 450 | 450 | 600 | 600 | 450 | 525 |
| > 400 - 500 | 225 | 300 | 450 | 450 | 600 | 600 | 375 | 375 | 525 | 600 |
| > 500 - 600 | 300 | 300 | 450 | 600 | 600 | 375 | 450 | 450 | 600 | |



Anexa Nr. 3

Testul de control al astmului (ACT™)

| | | | | | |
|--|---|-------------------------------|--------------------------------|--|----------------|
| 1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceți la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la școală sau acasă? | Tot timpul 1 | Majoritatea timpului 2 | O parte din timp 3 | Puțin timp 4 | Niciodată 5 |
| 2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați avut dificultăți de respirație? | Mai mult de o dată pe zi 1 | O dată pe zi 2 | De 3 - 6 ori pe săptămână 3 | O dată sau de două ori pe săptămână 4 | Deloc 5 |
| 3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-ați trezit în timpul nopții sau mai devreme decât de obicei dimineața, din cauza simptomelor astmului dvs. (respirație ţuierătoare, tuse, respirație dificilă, apăsare sau durere în piept)? | 4 sau mai multe nopți pe săptămână 1 | 2 - 3 nopți pe săptămână 2 | O dată pe săptămână 3 | O dată sau de două ori 4 | Deloc 5 |
| 4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați utilizat medicația de criză, prin inhalator sau nebulizator (de exemplu Salbutamol, Ventolin®, Seretide®, Berotec® sau Becotide®)? | | | | | |

| | | | | |
|--|---------------------------|----------------------------------|--|--------------------------|
| De 3 sau mai multe ori pe zi 1 | De 1 sau 2 ori pe zi 2 | De 2 sau 3 ori pe săptămână 3 | O dată pe săptămână sau mai puțin 4 | Deloc 5 |
| 5. Cum ați evaluat controlul pe care l-ați avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni? | | | | |
| Nu a fost controlat deloc 1 | Slab controlat 2 | Oarecum controlat 3 | Bine controlat 4 | Controlat pe deplin 5 |

Anexa Nr. 4

Chestionarul de control al astmului (ACQ®)

| | |
|---|--|
| 1. În ultimele 7 zile, cât de des v-ați trezit , în medie, noaptea, din cauza astmului ? | 0 Niciodată 1 Rareori 2 De puține ori 3 De câteva ori 4 De multe ori 5 De foarte multe ori 6 Nu am putut să dorm din cauza astmului |
| 2. În ultimele 7 zile, cât de grave au fost , în medie, simptomele dvs. de astm , când v-ați trezit dimineața? | 0 Nu am avut simptome 1 Simptome foarte slabe 2 Simptome slabe 3 Simptome moderate 4 Simptome destul de grave 5 Simptome grave 6 Simptome foarte grave |
| 3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă ați fost, în general, în activitățile dvs. din cauza astmului? | 0 Deloc limitat/ă 1 Foarte puțin limitat/ă 2 Puțin limitat/ă 3 Moderat limitat/ă 4 Foarte limitat/ă 5 Extrem de limitat/ă 6 Total limitat/ă |
| 4. În ultimele 7 zile, câtă lipsă de aer ați simțit, în general, din cauza astmului? | 0 Deloc 1 Foarte puțină 2 Puțină 3 Moderată 4 Destul de multă |

| | |
|--|---|
| | 5 Multă 6 Foarte multă |
| 5. În ultimele 7 zile, cât timp ați avut, în general, un hârâit în piept? | 0 Niciodată 1 Rareori 2 Puțin timp 3 O perioadă moderată de timp 4 Mult timp 5 Cea mai mare parte din timp 6 Tot timpul |
| 6. În ultimele 7 zile, câte pufuri/inhalății cu bronhodilatator cu acțiune pe termen scurt (ex. Ventolin/Bricanyl) ați folosit, în medie, în fiecare zi? (Dacă nu sunteți sigur/ă cum să răspundeți la această întrebare, vă rugăm să cereți ajutor) | 0 Deloc 1 1 - 2 pufuri/inhalății în cele mai multe zile 2 3 - 4 pufuri/inhalății în cele mai multe zile 3 5 - 8 pufuri/inhalății în cele mai multe zile 4 9 - 12 pufuri/inhalății în cele mai multe zile 5 13 - 16 pufuri/inhalății în cele mai multe zile 6 Mai mult de 16 pufuri/inhalății în cele mai multe zile |

DCI BENRALIZUMABUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 262, cod (R03DX10): DCI BENRALIZUMABUM

1. Indicații terapeutice

Benralizumab este indicat ca tratament de întreținere add-on la pacienții adulți cu astm eozinofilic sever, care nu este controlat în mod adecvat prin administrarea inhalatorie a unei dozei mari de corticosteroizi plus β-agoniști cu durată lungă de acțiune.

a) Criterii de includere a în tratamentului cu benralizumab

- 1) Vârstă peste 18 ani (adulți)
- 2) Diagnostic de astm sever, conform recomandărilor Strategiei Globale pentru Managementul și Prevenirea Astmului (GINA).
- 3) Eozinofile în sângele periferic: ≥ 300 celule/ μ l la inițierea tratamentului sau ≥ 150 celule/ μ l la cei tratați intermitent sau continuu cu CSO (corticosteroid oral) ≥ 8 mg/zi(8 mg prednison/echivalent 6 mg metilprednisolon);
Vechimea analizelor să nu depășească 12 luni.
- 4) Management al astmului prescris de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:
 - a. tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (Anexa 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune timp de minimum 6 luni (tehnica inhalatorie corectă și aderență la tratament confirmată de medicul curant);
 - b. managementul corect al comorbidităților (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau al altor condiții (fumatul de țigarete);
- 5) Lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA, definită prin una dintre:
 - a. control redus al simptomelor (simptome frecvente sau utilizarea frecventă a terapiei de ameliorare a simptomelor, activitate limitată de astm, treziri nocturne cauzate de astm);
 - b. exacerbări frecvente (≥ 2 /an) care necesită corticoseroizi oral și/sau injectabil de scurtă durată, sau ≥ 1 exacerbare/an la cei cu CSO zilnic, sau exacerbări severe (≥ 1 /an) care necesită spitalizare.

b) Criterii de excludere a tratamentului cu benralizumab

- 1) Hipsensibilitate/intoleranță la benralizumab sau la unul din excipienți
- 2) Necompliantă, în opinia medicului curant
- 3) Sarcină
Este de preferat să fie evitată utilizarea benralizumab în timpul sarcinii. Administrarea sa la femei însărcinate trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul preconizat pentru mamă este mai mare decât orice risc posibil pentru făt.

4) Alăptare

Trebuie luată decizia de întrerupere a alăptării sau de întrerupere/oprire a utilizării benralizumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

c) Precauții

Pacienții cu infecții helmintice preexistente cunoscute trebuie tratați înainte de începerea terapiei cu benralizumab. În cazul în care pe perioada tratamentului pacientul suferă o infecție helmintică ce nu răspunde la tratament, administrarea benralizumab se întrerupe până la rezolvarea infecției helmintice.

2. Posologie și mod de administrare

2.1. Posologie

Doza recomandată este de 30 mg, administrată prin injecție subcutanată, la interval de 4 săptămâni pentru primele 3 doze, apoi la interval de 8 săptămâni.

Dacă la data planificată este omisă o injecție, schema terapeutică trebuie reluată cât mai curând posibil, conform shemei de tratament recomandate; nu trebuie administrată o doză dublă.

Durata terapiei: benralizumab este indicat în tratamentul pe termen lung. Decizia de a continua terapia trebuie stabilită cel puțin anual, în funcție de severitatea afecțiunii și controlul exacerbărilor.

2.2. Mod de administrare

Benralizumab se administrează sub formă de injecție subcutanată la nivelul brațului, al coapsei sau a abdomenului. Nu trebuie injectat în zone cu tegument sensibil, cu contuzii, eritematos sau cu indurații.

Administrarea bernalizumab se poate face de către un profesionist în domeniul sănătății sau de o persoană care are în grija pacientul. În acest caz, benralizumab se administrează sub formă de injecție subcutanată la nivelul părții superioare a brațului, a coapsei sau a abdomenului.

Auto-administrarea trebuie avută în vedere doar la pacienții care au deja experiență cu tratamentul cu benralizumab, numai după primirea instrucțiunilor adecvate privind tehnica de injectare subcutanată și a informațiilor despre semnele și simptomele reacțiilor de hipersensibilitate, și dacă pacientul nu are antecedente cunoscute de anafilaxie.

Pacienții cu istoric de anafilaxie trebuie monitorizați o perioadă de timp adecvată după administrarea tratamentului. La primele administrări, pacientul va fi supravegheat pentru o perioadă de 2 ore.

Nu este recomandată întreruperea bruscă a corticoterapiei orale după inițierea tratamentului cu benralizumab. Dacă este necesar, scăderea dozelor de corticosteroizi trebuie să se facă treptat și sub supravegherea unui medic.

Pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală în cazul în care astmul nu este controlat sau dacă se agravează după inițierea tratamentului.

Exacerbarile acute ale astmului aparute pe perioada tratamentului cu benralizumab nu justifică întreruperea tratamentului cu benralizumab, și trebuie manageriate conform practicii curente de tratament al exacerbelor.

Nu este recomandată administrarea benralizumab concomitent cu altă terapie biologică pentru astm (nu există argumente în studii clinice).

2. 3 Reacții adverse posibile

Reacții de hipersensibilitate: Reacții acute sistemic incluzând reacții anafilactice și reacții de hipersensibilitate (de exemplu, urticarie, urticarie papulomatoasă, erupție cutanată tranzitorie) pot apărea în primele ore după administrarea benralizumab, dar și cu debut întârziat (câteva zile).

În cazul unei reacții de hipersensibilitate, tratamentul cu benralizumab trebuie oprit și trebuie inițiat tratamentul adecvat.

Alte reacții adverse frecvente pot fi: faringită, cefalee, febră, durere la locul de injectare

Raportarea reacțiilor adverse. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adverse suspectată prin intermediul sistemului național de raportare (<https://adr.anm.ro>).

2.4. Monitorizarea tratamentului cu benralizumab

Evaluarea pacientului de către medicul specialist curant se face cel puțin o dată pe an privind severitatea bolii și gradului de control al exacerbărilor prin următorii parametri cu valorile preexistente tratamentului cu benzalizumab:

1. controlul astmului printr-un chestionar ACT sau ACQ (Anexele 2 și 3);
2. frecvența exacerbărilor severe;
3. spirometrii seriate minim 3 pe an.

Pe baza acestor parametri medicul specialist curant va clasifica răspunsul la tratament ca:

1. **răspuns favorabil complet** (toate criteriile: ameliorarea scorului simptomatic ACT cu minimum 3 pct sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 pct; ameliorarea sau menținerea funcției pulmonare; lipsa exacerbărilor severe în ultimele 4 luni);
2. **răspuns parțial favorabil** (cel puțin 1 criteriu de răspuns favorabil);
3. **răspuns nefavorabil** sau agravare.

Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienții la care se menține efectul favorabil (complet sau parțial).

2. 5 Oprirea tratamentului cu benralizumab

Oprirea tratamentului cu benralizumab se face prin:

1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul, contrar indicației medicale;
2. Decizie medicală de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament sau efectului considerat insuficient sau absent de către medicul curant.

2.6 Prescriptori

Medicii din specialitățile pneumologie, alergologie și imunologie clinică.

Anexa 1. Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori. GINA 2019

| Adulți și adolescenți (> 12 ani) | | | |
|----------------------------------|------------------------------------|-----------|-------|
| Corticosteroid inhalator | doză zilnică (mcg) (doza masurată) | | |
| | Mică | Medie | Mare |
| Beclometazonă dipropionat (CFC) | 200-500 | 500-1000 | ≥1000 |
| Beclometazonă dipropionat (HFA) | 100-200 | 200-400 | ≥400 |
| Budesonidă (DPI) | 200-400 | 400-800 | ≥800 |
| Ciclesonidă (HFA) | 80-160 | 160-320 | ≥320 |
| Fluticazonă furoat (DPI) | 100 | n/a | ≥200 |
| Fluticazonă propionat (DPI) | 100-250 | 250-500 | ≥500 |
| Fluticazonă propionat (HFA) | 100-250 | 250-500 | ≥500 |
| Mometazonă furoat | 110-220 | 220-440 | ≥440 |
| Triamcinolon acetonid | 400-1000 | 1000-2000 | ≥2000 |

Anexa 2. Chestionar privind controlul asupra astmului (ACT™)

| | | | | | |
|---|------------------------------------|------------------------|---------------------------|-------------------------------------|-----------|
| 1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceți la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la școală sau acasă? | Tot timpul | Majoritatea timpului | O parte din timp | Puțin timp | Niciodată |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați avut dificultăți de respirație? | Mai mult de o dată pe zi | O dată pe zi | De 3 - 6 ori pe săptămână | O dată sau de două ori pe săptămână | Deloc |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-ați trezit în timpul nopții sau mai devreme decât de obicei dimineața, din cauza simptomelor astmului dvs. (respirație șuierătoare, tuse, respirație dificilă, apăsare sau durere în piept)? | 4 sau mai multe nopți pe săptămână | 2-3 nopți pe săptămână | O dată pe săptămână | O dată sau de două ori | Deloc |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați utilizat medicația de criză, prin inhalator sau nebulizator ? | De 3 sau mai multe | De 1 sau 2 ori pe zi | De 2 sau 3 ori pe zi | O dată pe săptămână | Deloc |

| | | | | |
|---|----------------|-------------------|----------------|---------------------|
| ori pe zi | săptămână | sau mai puțin | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. Cum ați evalua controlul pe care l-ați avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni? | | | | |
| Nu a fost controlat deloc | Slab controlat | Oarecum controlat | Bine controlat | Controlat pe deplin |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Anexa 3. Asthma Control Questionnaire®(ACQ)

| | |
|---|--|
| 1. În ultimele 7 zile, cât de des v-ați trezit , în medie, noaptea, din cauza astmului? | 0 Niciodată 1 Rareori 2 De puține ori 3 De câteva ori 4 De multe ori 5 De foarte multe ori 6 Nu am putut să dorm din cauza astmului |
| 2. În ultimele 7 zile, cât de grave au fost , în medie, simptomele dvs. de astm , când v-ați trezit dimineața? | 0 Nu am avut simptome 1 Simptome foarte slabe 2 Simptome slabe 3 Simptome moderate 4 Simptome destul de grave 5 Simptome grave 6 Simptome foarte grave |
| 3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă ați fost, în general, în activitățile dvs. din cauza astmului? | 0 Deloc limitat/ă 1 Foarte puțin limitat/ă 2 Puțin limitat/ă 3 Moderat limitat/ă 4 Foarte limitat/ă 5 Extrem de limitat/ă 6 Total limitat/ă |
| 4. În ultimele 7 zile, câtă lipsă de aer ați simțit, în general, din cauza astmului? | 0 Deloc 1 Foarte puțină |

| | |
|--|---|
| | 2 Puțină 3 Moderată 4 Destul de multă 5 Multă 6 Foarte multă |
| 5. În ultimele 7 zile, cât timp ați avut, în general, un hârâit în piept? | 0 Niciodată 1 Rareori 2 Puțin timp 3 O perioadă moderată de timp 4 Mult timp 5 Cea mai mare parte din timp 6 Tot timpul |
| 6. În ultimele 7 zile, câte pufuri/inhalății cu bronhodilatator cu acțiune pe termen scurt (ex. Ventolin/Bricanyl) ați folosit, în medie, în fiecare zi? <i>(Dacă nu sunteți sigur/ă cum să răspundeți la această întrebare, vă rugăm să cereți ajutor)</i> | 0 Deloc 1 1-2 pufuri/inhalății în cele mai multe zile 2 3-4 pufuri/inhalății în cele mai multe zile 3 5-8 pufuri/inhalății în cele mai multe zile 4 9-12 pufuri/inhalății în cele mai multe zile 5 13-16 pufuri/inhalății în cele mai multe zile 6 Mai mult de 16 pufuri/inhalății în cele mai multe zile |

DCI IVACAFTORUM

Protocol terapeutic corespunzător pozitiei nr. 263, cod (R07AX02): DCI IVACAFTORUM

1. INDICAȚII TERAPEUTICE

Ivacaftor este indicat pentru tratamentul copiilor cu vârstă mai mare de 12 luni și având greutate mai mare de 7 kg ca și adolescenților și adulților cu fibroză chistică (FC)/mucoviscidoză, care prezintă una dintre următoarele mutații de sincronizare (mutații de clasa III) la nivelul genei *CFTR*: **G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R.**

Ivacaftor comprimate este de asemenea indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu vârstă de peste 18 ani, cu fibroză chistică (FC), care prezintă o mutație **R117H** a genei *CFTR* (vezi specificații în tabel 1).

2. CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având una din mutațiile mai sus menționate
- Vârstă peste 12 luni și 7 kg pentru preparatul sub formă de granule
- Vârstă peste 6 ani și greutate de cel puțin 25 kg, adolescenți și adulți, pentru preparatul sub formă de tablete
- Toți pacienții trebuie să efectueze testul sudorii cu maxim 6 luni anterior începerii tratamentului
- Test genetic care să confirme prezența uneia din mutațiile menționate anterior
- Consimțământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

3. CRITERII DE EXCLUDERE

- Vârstă sub 12 luni și greutatea sub 7 kg pentru preparatul granule
- Vârstă sub 6 ani și greutatea sub 25 kg pentru preparatul sub formă de tablete
- Pacienții cu fibroză chistică care nu prezintă una din mutațiile menționate anterior
- Refuzul semnării consimțământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

- Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză

4. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

Testul sudorii trebuie efectuat, la 6-8 săptămâni după începerea tratamentului, pentru a determina reducerea valorii clorului sudoral ca indicator de eficiență și pentru verificarea complianței la tratament. Testul sudorii se repetă la 6 luni de la începerea tratamentului și ulterior anual la acei pacienți ce rămân în tratamentul cu Ivacaftor, pentru a documenta respectarea acelorași cerințe de eficiență și complianță.

a) Absența eficienței tratamentului

Se consideră că tratamentul este eficient dacă :

- Valoarea obținută la Testul sudorii scade sub 60 mmol/l sau
- Valoarea obținută la Testul sudorii scade cu cel puțin 30% din valoarea inițială

Notă: în cazul în care testul sudorii inițial a fost borderline (valori peste limita normalului dar sub 60 mmol/l) eficiența va fi demonstrată prin creșterea FEV₁ cu cel puțin 5% din valoarea preexistentă (la 1 lună anterior inițierii tratamentului) după 3 luni de la începerea acestuia, la copilul care poate efectua spirometria.

Notă: în cazul în care scăderea valorii testului sudorii nu se evidențiază, se vor verifica inițial complianța la tratament și corectitudinea recomandărilor (doze, mod de administrare, interval timp, medicație concomitantă) și apoi se va repeta testul sudorii la 1 săptămână interval după aceasta analiza, în vederea aprecierii eficientei.

b) Pacient necompliant la evaluările periodice

c) Renunțarea la tratament din partea pacientului

d) Întreruperea din cauza reacțiilor adverse

e) Creșteri semnificative ale transaminazelor (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN și sunt asociate cu bilirubină ce crește de mai mult de 2 ori peste LSN). În aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul între beneficiile expectate și riscurile posibile ale reluării tratamentului și se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.

5. DOZE SI MOD DE ADMINISTRARE

Ivacaftor se poate iniția doar de către medicii care își desfășoară activitatea în centre destinate evaluării și tratamentului fibrozei chistice și doar la pacienții cu mutațiile descrise anterior. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o

metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența uneia din mutațiile indicate în criteriile de includere.

- Pentru cazurile ce prezinta varianta poli-T (5T sau 7T dar și nu 9T) identificate în asociere cu mutația **R117H** la adolescenții aflați la vârstă postpubertală va fi inițiată terapia doar dacă aceștia prezintă manifestări clinice fenotipice de fibroza chistică sau dacă este evidențiată anomalia de funcție a CFTR.

Ivacaftror în monoterapie:

Pacienții cu vârstă de cel puțin 6 luni - forma granule

| <i>Greutate</i> | <i>Doza</i> | <i>Doza zilnică totală</i> |
|--|---------------------------------------|----------------------------|
| $\geq 5 \text{ kg și } < 7 \text{ kg}$ | 25 mg pe cale orală o dată la 12 ore, | 50 mg |
| $\geq 7 \text{ kg și } < 14 \text{ kg}$ | 50 mg pe cale orală o dată la 12 ore | 100 mg |
| $\geq 14 \text{ kg și } < 25 \text{ kg}$ | 75 mg pe cale orală o dată la 12 ore | 150 mg |

Pacienții cu vârstă de >6 ani și cu greutate $>25 \text{ kg}$, un comprimat de 150 mg pe cale orală la interval de 12 ore (doza zilnică totală este de 300 mg).

Administrare:

Ivacaftror trebuie administrat sincron cu alimente având un conținut lipidic, la o masă sau gustare la care se asociază enzime pancreatică.

Comprimate: Pacienții trebuie instruiți să îngheță comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare.

Granule in plic: Fiecare plic este numai pentru folosință unică și trebuie amestecat cu 5 ml de alimente sau lichide adecvate vârstei (piure de fructe, iaurt, lapte). Trebuie consumat integral, preferabil imediat amestecării cu produsul alimentar utilizat ca vehicul pentru medicație. În cazul în care nu se consumă imediat, amestecul este stabil timp de o oră. Alimentele sau lichidul utilizate ca vehicul trebuie să fie la o temperatură având valori cel mult egale cu temperatura camerei; nu este permisă amestecarea cu lichide foarte fierbinți.

Nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii.

Contraindicații: Ivacaftor nu se administrează la pacienți cu hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți, la pacienți cu unele afecțiuni ereditare rare (de tipul intoleranței la galactoză, deficit total de lactază, sau la aceia care prezintă sindrom de malabsorbție de glucoză sau galactoză).

Administrarea Ivacaftor- tabel 1

| | | | |
|--|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Ivacaf tor | <ul style="list-style-type: none"> O ra l | <ul style="list-style-type: none"> ≥ 12 luni Greutate ≥7 kg si <14kg: 50mg granule x2 /zi Greutate ≥14kg si <25kg: 75mg granule x 2/zi Greutate ≥ 25 kg : 150mg (sub forma de tablete) x 2/zi | <ul style="list-style-type: none"> Copiii având minim 12 luni și minim 7 kg care prezinta una din următoarele mutații (gating mutations) G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R. R117H 5T sau 7T (dar nu și cei cu 9T) – la acei adolescenți cu vîrstă postpubertală daca : Prezintă manifestări clinice fenotipice de fibroza chistică sau evidență anomaliei de funcție a CFTR Nu se recomanda celor cu screening pozitiv dar cu diagnostic incert de fibroză chistică Monitorizare Funcția hepatică la fiecare 3 luni, în primul an de tratament, apoi anual. Examen oftalmologic înaintea începerii tratamentului și ulterior anual la copiii cu vîrstă sub 12 ani. Testul sudorii înaintea începerii tratamentului și la 6-8 săptămâni de la începerea tratamentului, la 6 luni apoi anual. Elastaza în materii fecale înaintea începerii tratamentului și ulterior după 6 luni, la copiii cu vîrstă între 2 și 6 ani. Administrarea se face la o masă ce conține grăsimi. Plicurile (granule) se amestecă cu o linguriță (5 ml) de alimente – piure fructe, iaurt, lapte sau suc aflate la temperatura camerei. După amestecare se pot administra in maximum 1 oră. Tabletele se îngheță întregi, nu se mestecă , nu se pisează. Dozele se administrează la circa 12 ore interval. Nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii. Se verifică întotdeauna posibilele interacțiuni medicamentoase cu tratamentul preexistent sau cu cel recomandat la un moment dat (vezi tabel interacțiuni). |
|--|--|---|---|

Atenționări și precauții speciale:

Dacă pacientul uită să ia o doză, o poate primi în interval de 6 ore de la momentul ușual în care primea respectiva doză și ar putea să primească doza următoare conform orei prescrise anterior. Dacă pacientul pierde o doză în interval mai mare de 6 ore va primi doar doza următoare.

Dozele de Ivacaftor pot fi modificate în cazul asocierii cu medicamente inhibitoare CYP3A și la pacienții cu afectare hepatică sau renală semnificativă.

În eventualitatea unei creșteri semnificative a transaminazelor (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN și sunt asociate cu bilirubină ce crește de mai mult de 2 ori peste LSN), administrarea dozelor trebuie întreruptă și trebuie să se urmărească atent rezultatele analizelor de laborator până la rezolvarea anomaliei. După rezolvarea creșterilor transaminazelor, trebuie să fie evaluat raportul risc/beneficiu al reluării tratamentului.

| Afectare hepatică | <u>Doză</u> |
|-------------------------------|--|
| Ușoară (Child-Pugh Class A) | Nu necesită ajustarea dozei! |
| Moderată (Child-Pugh Class B) | <ul style="list-style-type: none"> • Greutate ≥ 7 kg și < 14 kg : 50mg (granule) x1 /zi • Greutate ≥ 14 kg și < 25 kg: 75mg (granule) x1 /zi • Greutate ≥ 25 kg: 150mg (tablete) x1 /zi |

Administrarea nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, decât dacă se anticipatează că beneficiile vor depăși riscurile.

Se recomandă prudentă la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance creatinină < 30 mL/min) sau cu boală renală în stadiul terminal.

Interacțiuni medicamentoase

| Medicament | Efect asupra Ivacaftor | Recomandare |
|---|---|---|
| Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoïna, Sunătoarea (<i>Hypericum perforatum</i>) | Reduc semnificativ nivelul plasmatic | Nu se asociază |
| Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telitromicină, Eritromicina | Cresc nivelul plasmatic | Scăderea dozei de Ivacaftor Se administreză de 2 ori pe săptămână 7 kg pana la < 14 kg = 50 mg 14 kg pana la < 25 kg = 75 mg peste 25 kg = 150 mg |
| Fluconazol | Creste nivelul plasmatic | Reducerea dozei la 1 tb pe zi |
| Claritromicină | Creste nivelul plasmatic | Reducerea dozei la 2 zile pe săptămână sau înlocuirea ei cu azitromicină |
| Digoxină, Ciclosporină, | Ivacaftor crește nivelul plasmatic al acestor | Se recomandă prudentă, asocierea determină accentuarea efectelor secundare ale acestor medicamente |

| | | |
|--|--|--|
| Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus | medicamente | |
| Corticoizi doze mari | Reduc semnificativ nivelul plasmatic | |
| Warfarină și derivați | Ivacaftor crește nivelul plasmatic al acestora | Monitorizare INR pentru evaluarea efectului și urmărirea reacțiilor adverse ale warfarinei |
| Midazolam, Alprazolam, Diazepam, Triazolam | Fără efect | fără modificarea dozelor |
| Contraceptive orale | Fără efect | Fără modificarea dozelor |

Notă : studiile despre interacțiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienții adulți.

Cat privește sarcina și alăptarea nu există date suficiente.

Poate produce amețeală, deci este necesara prudență în timpul condusului.

VI. MONITORIZAREA PACIENTILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU IVACAFTOR

La includerea în Programul de tratament cu IVACAFTOR se documentează în dosarul pacientului:

- Rezultatul analizei genetice care confirmă prezența a cel puțin una din mutațiile pentru care este indicat medicamentul
- Evaluare clinică conform Fișei de evaluare clinică inițială (**anexa 1**)

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu Ivacaftor:

- **Evaluarea eficienței tratamentului:**
 1. Efectuarea testului sudorii la 6-8 săptămâni de tratament sau
 2. Efectuarea probelor funcționale respiratorii la pacientul cu vîrstă peste 6 ani și testul sudorii inițial sub 60 mmol/l
- **Luna a 3-a de la inițierea tratamentului (anexa 2) plus:**
 1. Spirometria la pacientul cu vîrstă peste 6 ani și testul sudorii inițial sub 60 mmol/l
 2. Evaluarea compliantei la tratament, verificarea modului de administrare a tratamentului și a medicației concomitente ce poate interfera cu acțiunea Ivacaftor.
- **Luna a 6-a și a 12-a din primul an** de la inițierea tratamentului – reevaluare într-unul din Centrele de Fibroză chistică/mucoviscidoză - **anexa 2**.

Monitorizarea tratamentului cu Ivacaftor după primul an de la inițierea acestuia se va face anual conform fisei de monitorizare.

Monitorizarea pacientului în tratament cu Ivacaftor va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcție de gradul de afectare hepatică/renală și de complicațiile bolii de fond.

Anexa 1 și anexa 2 vor fi transmise de Centrele de Fibroză chistică/mucoviscidoză la CNAS în vederea luării în evidență a pacienților sau excluderii acestora din evidență, după caz.

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului și vor emite prima prescripție medicală pentru o perioadă de maxim 30/31 zile de tratament. Este recomandat ca medicii prescriptori să facă parte din unul din Centrele Regionale de fibroză chistică unde se pot asigura condițiile necesare monitorizării adecvate pentru acești pacienți. După inițierea tratamentului, continuarea acestuia se poate face de medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieșire de la medicul coordonator.

Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și după confirmarea diagnosticului. Se menționează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni în primul an de tratament și 12 luni ulterior, cu reevaluare în vederea continuării).

DOSARUL DE INITIERE A TRATAMENTULUI trebuie să cuprindă următoarele documente:

- 1. Datele de identificare** (copii după certificat de naștere, carte de identitate);
- 2. Referat de justificare**, parafat și semnat de medicul specialist/primer pediatru / pneumolog / pneumolog pediatru.
- 3. Consimțământul informat** al părintelui (tutorelui legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vîrstă peste 18 ani) (anexa 3 a prezentului protocol); **A fost completat consimțământul** de la părinți și/sau pacient pentru acord privind administrarea:
 DA NU
- 4. Bilet de externare** sau scrisoare medicală dintr-un Centru de Fibroză Chistică care să ateste diagnosticul de fibroză chistică / mucoviscidoză.
- 5. Buletin de testare genetică** care să ateste diagnosticul de fibroză chistică cu minim o mutație specificată în indicațiile terapeutice ale preparatului, semnat și parafat de un medic specialist / primar genetician;
- 6. Evaluarea inițială** – clinică și paraclinică (**anexa 1** a prezentului protocol);
- 7. Tratament concomitent** (care ar impune modificarea dozelor terapeutice).

Anexa 1
Centrul de Fibroză chistică /mucoviscidoză

Fișa de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu Ivacaftor a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză

| | |
|---|--|
| Nume | |
| Prenume | |
| Data nașterii ZZ/LL/AAAA | |
| Data evaluării ZZ/LL/AAAA | |
| Adresa | |
| Asigurat la CAS | |
| Telefon, email | |
| Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal | |
| Diagnostic complet | |
| Diagnostic genetic- mutația | |
| Testul sudorii (valoare / tip de aparat) | |

| | |
|--|--|
| Antecedente personale fiziologice | |
| Antecedente personale patologice semnificative (afectare pulmonară, digestivă, complicații) | |
| Date clinice Greutate, Lungime, examen clinic general - elemente patologice | |
| Date paraclinice | obligatorii la inițierea tratamentului |
| Testul sudorii (cu maxim 6 luni anterior) valoare/tip aparat | |
| Test genetic | |
| TGO | |
| TGP | |
| Bilirubină | |
| Uree serică | |
| Creatinină serică | |
| Ecografie hepatică | |
| Spirometrie | La pacientul peste 6 ani |
| Data efectuării | |
| FVC | |
| FEV1 | |
| Elastaza în materii fecale (pacient cu vîrstă 2-6 ani) | |

| |
|---------------------|
| Examen oftalmologic |
|---------------------|

SE RECOMANDĂ:

Ivacaftor – forma farmaceutică..... doza:..... Perioada.....

Medic :

Semnătura, parafă:

Data completării Fișei de inițiere:

Anexa 2

Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu Ivacaftor

Centrul de Fibroză chistică/mucoviscidoză

Tip evaluare

[] 6 luni; []12 luni;

Anul inițierii tratamentului cu Ivacaftor

| | |
|------------------------------|--|
| Nume | |
| Prenume | |
| Data nașterii ZZ/LL/AAAA | |
| Data evaluării ZZ/LL/AAAA | |

| | |
|--|--------------------------|
| Adresa | |
| Asigurat la CAS | |
| Telefon, email | |
| Nume, prenume mama/tata/tutore legal | |
| Diagnostic complet | |
| Date clinice Greutate, Lungime, examen clinic general -elemente patologice | |
| Date paraclinice | |
| Testul sudorii * (valoare/tip aparat) | |
| TGO | |
| TGP | |
| Bilirubină | |
| Uree serică | |
| Creatinină serică | |
| Ecografie hepatică# | |
| Spirometrie | La pacientul peste 6 ani |
| Data efectuării | |
| FVC | |
| FEV1 | |
| Elastaza în materii fecale (pacient cu vârstă 2-6 ani) ** | |
| Examen oftalmologic *** | |

*la 6 luni de la inițiere și ulterior anual

**la 6 luni de la inițiere până la 6 ani

***la inițiere și apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani

la 6 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual. La pacientul care are afectare hepatică – la 3 luni

SE RECOMANDĂ:

- Continuarea tratamentului cu Ivacaftor – forma farmaceutică.....
doza: perioada.....

Întreruperea tratamentului cu Ivacaftor

Medic centru de expertiză :

Semnătură, parafă:

Data completării Fișei de monitorizare:

Anexa 3

FORMULAR PENTRU CONSUMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZA CHISTICĂ ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU IVACAFTOR

Subsemnatul(a), cu

CI/BI

..... pacient /părinte/tutore legal al copilului
..... cu CNP
..... diagnosticat cu fibroză chistică și cu minim o mutație (G551D, G1244E,

G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R sau R117H - pacient adult care îndeplinește criteriile de includere) am fost informat de către privind tratamentul medical al bolii cu Ivacaftor (Kalydeco).

Kalydeco este un medicament care conține substanță activă Ivacaftor. Ivacaftor este disponibil sub formă comprimate filmate de 150 mg și plicuri de 25 mg, 50 mg sau 75 mg Ivacaftor.

Ivacaftor se utilizează în tratamentul pacienților cu fibroză chistică cu vârste de peste 12 luni și adulți care au una din mutațiile descrise anterior și care modifică transportul normal al clorului și respectiv al sodiului la nivelul canalelor specifice (potențiator).

Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării Ivacaftor de către Agenția Europeană a Medicamentului pentru fibroza chistică / mucoviscidoză.

- Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse. Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecții căi respiratorii superioare, rinofaringită, cefalee, amețeală, odinofagie, congestie nazală, dureri abdominale, diaree, creșterea transaminazelor, erupție cutanată, suprainfecții bacteriene.
- Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinnitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare, congestie sinuzală, hiperemie faringiană, gheăză, formațiuni la nivelul sânilor.
- Reacții adverse mai rar întâlnite: hiperemia timpanului, inflamație de glandă mamară (mastita), durere sau inflamație la nivelul mamelonului.
- Tratamentul cu Ivacaftor (Kalydeco) nu este indicat la copii cu vîrstă sub 12 luni, dacă pacientul este alergic la Ivacaftor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primește tratament cu rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoïna.
- Ivacaftor poate afecta modul de acțiune al altor medicamente.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteți părinte de pacient) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente concomitent cu Ivacaftor.
- Spuneți medicului dacă primiți dvs sau copilul dvs (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:

| Medicament | Indicație | Da |
|--|--|----|
| Rifampicina | Tratamentul tuberculozei | |
| Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina | inducerea somnului, prevenirea convulsiilor | |
| Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol Voriconazol, | Tratamentul infecțiilor fungice | |
| Claritromicină Eritromicină | Tratamentul infecțiilor bacteriene | |
| Digoxină | Tratamentul sau prevenția insuficienței cardiace | |
| Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus | Tratament imunosupresiv specific post transplant de organ, anti tumorale | |
| Corticoizi doze mari | Tratamentul afecțiunilor inflamatorii asociate, | |
| Parafină și derivați | Profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac | |

Aceste medicamente influențează eficiența Ivacaftor și necesită modificarea dozelor și respectiv monitorizare specială.

Se recomandă să se efectueze analize ale sângeului înainte de tratamentul cu Ivacaftor și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale, funcția pulmonară și afectarea oftalmologică (la 3 luni, 6 luni, la 12 luni și ulterior la 12 luni sau atunci când consideră necesar).

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Ivacaftor, am obligația de a să prezenta la medicul curant pentru control la 6-8 săptămâni, apoi la 3, 6, 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual în Centru de Fibroză chistică și să respect protocolul de tratament și supraveghere, aşa cum a fost publicat și explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant sau a medicului coordonator din Centrul de fibroză chistică.

În situația în care în mod nejustificat nu voi respecta obligațiile asumate, inclusiv cea de a să prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru fibroza chistică, care mi-au fost comunicate de către medicul curant sau medicul coordonator din Centrul

de Fibroză chistică, aceştia au dreptul de a exclude copilul meu din acest program de tratament, aşa cum este stipulat în protocolul terapeutic.

În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă sau nu se îndeplinesc criteriile de eficiență, medicul curant, împreună cu medicul coordonator pot opta pentru întreruperea tratamentului cu Ivacaftor.

Sunt de acord să respect condițiile de includere în programul de tratament cu Ivacaftor.

Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de medic și de către asistenta medicală privind modul de administrare.

După inițierea tratamentului în Centrul de Fibroza chistica, în termen de maxim 14 zile mă oblig să mă prezint cu toate documentele medicale la medicul din teritoriu care urmează a continua prescrierea tratamentului (medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau medicul meu de familie).

Pacient

Semnătura:

Părinte/ Tutor legal:

Semnătura:

Medic curant:

Semnătură:

Medic coordonator Centru :

Semnătură:

Data :

DCI TAFLUPROSTUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 264, cod (S01EE05): DCI TAFLUPROSTUM

Indicații terapeutice

Scăderea tensiunii intraoculare crescute la pacienții cu glaucom cu unghi deschis și la pacienții cu hipertensiune oculară.

- Ca monoterapie la pacienții:
 - care pot avea beneficii din utilizarea picăturilor oftalmice fără conservanți în prima linie
 - care nu răspund suficient la tratamentul de primă linie
 - care prezintă intoleranță sau contraindicații la tratamentul de primă linie
- Ca adjuvant în tratamentul cu beta-blocante

Tafluprostum este indicat la adulți cu vârstă ≥18 ani.

Doze și mod de administrare

Doza recomandată este o picătură de Tafluprostum în sacul conjunctival al ochiului (ochilor) afectat (afectați), o dată pe zi, seara.

Frecvența administrării nu trebuie să depășească o dată pe zi

Nu se utilizează Tafluprostum mai mult de o dată pe zi, deoarece eficacitatea tratamentului poate să fie redusă în cazul administrărilor cu frecvență mai mare.

În cazul în care se omite administrarea unei doze, nu se administrează o doză dublă pentru a compensa doza uitată ci se continua administrarea cu doza uzuală.

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă tafluprost sau la oricare dintre excipienții enumerați.
- În perioada de alaptare
- În graviditate

Atenționări și precauții

- în caz de operații pe globul ocular inclusiv cataractă
- în caz de inflamații ale anexelor sau globului ocular
- în caz de herpes simplex ocular

In situatiile mentionate anterior se va sista tratamentul cu Tafluprost si se va inlocui cu un beteblocant sau inhibitor de anhidraza carbonica.

Efecte adverse

Foarte frecvente :

- modificare treptată a culorii ochiului prin creșterea cantității de pigment brun în partea colorată a ochiului cunoscută sub denumirea de iris. În cazul în care culoarea ochilor dumneavoastră este un amestec de culori (albastru-brun, gri-brun, verde-brun sau galben-brun), este mai probabil să observați aceste modificări decât dacă aveți o culoare unică a ochilor (albaștri, gri, căprui sau verzi). Orice modificare a culorii ochilor poate necesita ani de zile să apară, cu toate că este vizibilă, de regulă, după 8 luni de tratament. Aceste modificări ale culorii ochilor pot fi permanente și diferența de culoare e mai evidentă dacă utilizați Saflutan la un singur ochi. Se pare că nu sunt probleme asociate cu modificarea culorii ochilor.
- înroșire a ochilor
- iritație a ochilor (senzație de arsură, mâncărime, usturime, întepături sau senzație de corp străin în ochi). În caz de Iritație severă a ochilor, care determină lăcrimarea excesivă a ochilor, pacientul trebuie sfatuit să se adreseze imediat medicului curant putând fi necesară reevaluarea tratamentului.
- modificare treptată a genelor ochiului tratat și a părului fin din jurul ochiului tratat. Aceste modificări implică accentuarea culorii (înnegrire), creșterea lungimii, grosimii și numărului de gene.

Frecvente:

- iritație sau afectare a suprafeței ochiului, inflamare a pleoapelor (blefarită), durere la nivelul ochiului, sensibilitate la lumină (fotofobie), conjunctivitate.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- umflare a pleoapelor, uscăciune a ochilor, inflamare sau iritație a suprafeței ochiului (keratită), vedere încețoșată, inflamare a părții colorate a ochiului (uveită), inflamare a retinei (edem macular).
- erupții trecătoare pe piele
- înnegrire a pielii pleoapelor.

Prescriptori:

Tratamentul se initiază de către medicul oftalmolog și poate fi continuat de către medicul oftalmolog sau medicul de familie în dozele și pe durata menționate în scrisoarea medicală.

DCI AFLIBERCEPTUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 265, cod (S01LA05): DCI AFLIBERCEPTUM

I. Indicații

Afliberceptum este indicat la adulți pentru tratamentul:

- a. degenerescenței maculare legată de vîrstă (DMLV) forma neovasculară (umedă),
- b. afectării acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală),
- c. afectării acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)

II. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă aflibercept sau la oricare dintre excipienți
- Infecție oculară sau periorculară activă sau suspectată
- Inflamație intraoculară activă, severă

III. Doze și Mod de administrare

Afliberceptum se administrează numai sub formă de injecții intravitreene.

Afliberceptum trebuie administrat numai de către un medic oftalmolog cu experiență în administrarea injecțiilor intravitreene.

a. Degenerescența maculară legată de vîrstă (DMLV) forma neovasculară (umedă)

1. Doza recomandată de Afliberceptum este de 2 mg t, echivalent cu 50 microlitri.
2. Tratamentul cu afliberceptum este inițiat cu o injecție o dată pe lună pentru trei administrări consecutive. Intervalul de tratament este apoi prelungit la două luni.
3. Pe baza interpretării de către medic a rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomicice, intervalul de tratament poate fi menținut la două luni sau extins suplimentar, cu un regim de tip „tratează și prelungeste”, crescând intervalele de injectare în incrementuri de 2 sau 4 săptămâni, astfel încât rezultatele vizuale și/sau anatomicice să fie menținute stabile. În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomicice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător, la un minim de două luni în timpul primelor 12 luni de tratament.

În funcție de evaluarea medicului, programul vizitelor de monitorizare poate avea o frecvență mai mare decât cel al vizitelor pentru injectare.

Nu au fost studiate intervale de tratament între injectări mai lungi de patru luni.

b. Afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală)

Doza recomandată este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 50 microlitri.

După injectarea inițială, tratamentul este administrat lunar. Intervalul dintre 2 doze nu trebuie să fie mai mic de o lună. Tratamentul lunar continuă până când se obține acuitatea vizuală maximă și/sau nu există semne de activitate a bolii.

Poate fi necesară administrarea o dată la interval de patru săptămâni, timp de trei luni consecutiv sau mai mult. Tratamentul poate fi continuat cu un regim de tip „tratează și prelungește”, crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului, astfel încât rezultatele vizuale și/sau anatomiche să fie menținute stabile, însă nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval.

În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomiche se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător. Schema de monitorizare și tratament trebuie stabilită de către medicul curant în funcție de răspunsul individual al pacientului.

c. Afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)

Doza recomandată de Afliberceptum este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 50 microlitri.

Tratamentul cu Afliberceptum este inițiat cu o injecție o dată pe lună, pentru 5 administrări consecutive, urmat de o injecție la interval de 2 luni.

După primele 12 luni de tratament cu Afliberceptum, și pe baza rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomiche, intervalul de tratament poate fi extins, cu un regim de tip „tratează și prelungește”, crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului, astfel încât rezultatele funcției vizuale și/sau anatomiche să fie menținute stabile; nu există însă date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval.

În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomiche se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

Prin urmare, programul de monitorizare trebuie să fie stabilit de către medicul curant și poate fi realizat cu o frecvență mai mare decât programul de injecții recomandat.

IV. Monitorizare

Imediat după injectarea intravitreeană, pacienții trebuie monitorizați pentru creșterea presiunii intraoculare.

După injectarea intravitreeană, pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (ex. durere oculară, înroșirea ochilui, fotofobie, vedere înceșoasă).

Nu este necesară monitorizarea între administrări.

Monitorizarea activității bolii poate include examen clinic, teste funcționale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerentă optică sau angiofluorografie).

V. Prescriptori:

Tratamentul se initiază și se continua de către medicul în specialitatea oftalmologie.

DCI: DEFEROXAMINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 266, cod (V001D): DCI DEFEROXAMINUM

Definiția afecțiunii

Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetitive de concentrat eritrocitar în:

- β-talasemia majoră și intermedia
- sindroame mielodisplazice
- aplazie medulară
- alte anemii
- boli hemato-oncologice politransfuzate

În absența tratamentului chelator de fier evoluția este progresivă spre deces prin multiple insuficiențe de organ datorate supraîncărcării cu fier.

Criterii de includere

- pacienți cu β-talasemie majoră cu vârste peste 2 ani;
- după transfuzia a aprox. 20 unități concentrat eritrocitar sau la o valoare a feritinei serice în jur de 1000 µg/l.

Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Dozele standard

- la copii 20 - 40 mg/Kgc (nu se depășește 40 mg/Kgc)
- la adult 50 - 60 mg/Kgc
- în perfuzie subcutanată lentă pe parcursul a 8 - 12 ore/zi, minim 6 nopți/săptămână prin intermediul unei pompe portabile;
- în funcție de vârstă pacientului, greutate și nivelul feritinei serice cu păstrarea indexului terapeutic (doza medie zilnică de Desferal în mg/Kgc/valoarea feritinei serice în µg/l) sub 0,025;
- se asociază vitamina C în doză limitată la 2 - 3 mg/Kgc/zi (oral și numai timpul perfuziei);

Chelarea intensivă cu deferoxamină - infuzie continuă 24 ore intravenos sau subcutanat are următoarele indicații:

- persistența valorilor crescute ale feritinei serice;

- boală cardiacă semnificativă;
- înaintea sarcinii sau transplantului medular.
(doză 50 - 60 mg/Kg/zi)

Monitorizarea tratamentului

- la fiecare 3 luni:
- feritina serică;
- monitorizarea creșterii longitudinale și greutății corporale la pacienții pediatrici;
- control oftalmologic și audiologic de specialitate înaintea începerii tratamentului și la 3 luni pentru pacienții cu concentrații plasmatice ale feritinei serice scăzute și anual în rest;
- bianual evaluarea funcției cardiace;
- anual evaluarea funcției endocrine.

Criterii de excludere din tratament

Reacții adverse:

- sistemice cronice:
 - oculare;
 - auditive;
 - displazia cartilaginoasă a oaselor lungi și coloanei vertebrale asociate cu tulburări de creștere la copiii mici;
- sindrom pulmonar acut;
- reacții senzitive generalizate;
- reacții cutanate locale severe;
- hipersensibilitate la deferoxamină (șoc anafilactic, angioedem)

Comorbidități:

- insuficiență renală severă;
- Non-responder:
 - nu este cazul
- Non-compliant:
 - datorită administrării subcutanate zilnice complianța este scăzută la tratament.

Prescriptori: medicul hematolog sau oncolog.

DCI DEFERASIROXUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 267, cod (V002D): DCI DEFERASIROXUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:
 - o beta-talasemia majoră și intermedia
 - o sindroame mielodisplazice
 - o aplazie medulară
 - o alte anemii
 - o boli hemato-oncologice politransfuzate
 - o transplant medular
- Sindroamele talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)
- Evoluție progresivă spre deces în absența tratamentului transfuzional și a tratamentului chelator de fier.

II. CRITERII DE INCLUDERE:

- tratamentul supraîncărcării cronice cu fier secundară transfuziilor de sânge frecvente (≥ 7 ml masă eritrocitară/kg și lună) la pacienții cu beta-talasemie majoră, cu vârstă de 6 ani sau mai mult
- atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat la următoarele grupe de pacienți:
 - o la pacienții copii cu beta-talasemie majoră, cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge (≥ 7 ml masă eritrocitară /kg și lună), cu vârstă cuprinsă între 2 și 5 ani,
 - o la pacienții adulții, copii și adolescenți cu beta-talasemie majoră cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge ocazionale (< 7 ml masă eritrocitară/kg și lună), cu vârstă de 2 ani sau mai mult,
 - o la pacienții adulții, copii și adolescenți, cu vârstă de 2 ani sau mai mult cu supraincarcare cronică cu fier secundară transfuziilor repetitive de concentrat eritrocitar în alte situații decât sindroamele talasemice (aplasia medulară, anemia diseritropietica, alte anemii ereditare, sindroame mielodisplazice, alte boli hemato-oncologice politransfuzate, transplant medular)
- tratamentul supraîncărcării cronice cu fier care necesită tratament de chelare atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat, la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii, cu vârstă de 10 ani și peste această vârstă

III. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

A. Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetitive

Doze:

- după transfuzia a aprox. 20 unități masă eritrocitară sau concentrația serică de feritină >1000 µg/l
 - doza inițială de 14 mg/Kgc/zi;
 - poate fi avută în vedere administrarea unei doze zilnice inițiale de 21 mg/kg la pacienții care necesită reducerea nivelurilor ridicate de fer din organism și cărora li se administrează, de asemenea, peste 14 ml masă eritrocitară/kg și lună (aproximativ >4 unități/lună pentru un adult)
- la valori ale feritinei serice sub 1000 micrograme/l încărcarea cu fier este controlată cu o doză de 7 - 10 mg/Kgc/zi;
- tratament zilnic în funcție de valoarea feritinei serice, pentru obținerea unei balanțe negative a fierului.

Ajustarea dozei

- la fiecare 3 până la 6 luni, pe baza tendinței de evoluție a concentrației plasmaticе a feritinei
- ajustările dozei pot fi efectuate în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg și vor fi adaptate răspunsului terapeutic individual al fiecărui pacient și obiectivelor terapeutice (menținerea sau reducerea încărcării cu fier)
- la pacienții care nu sunt controlați în mod adecvat cu doze de 21 mg/kg (de exemplu concentrația plasmatică a feritinei persistă la valori peste 2500 µg/l și nu indică o tendință de scădere în timp), pot fi avute în vedere doze de până la 28 mg/kg
- la pacienții cărora li se administrează doze mai mari de 21 mg/kg: reduceri ale dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg după ce s-a realizat controlul (concentrația plasmatică a feritinei persistă sub 2500 µg/l și indică o tendință de scădere în timp)
- la pacienții la care concentrația plasmatică de feritină a atins valoarea tintă (de regulă, între 500 și 1000 µg/l): reduceri ale dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg pentru menținerea nivelurilor de feritină în intervalul tintă.

Forma farmaceutică.

- **Deferasiroxum comprimate pentru dispersie orală 125 mg, 250 mg și 500 mg**

– **Deferasiroxum comprimate filmate 180 mg, 360 mg**

Deferasiroxum comprimate filmate demonstrează o biodisponibilitate mai mare comparativ cu cea a deferasiroxum, formula comprimate pentru dispersie orală. În cazul trecerii de la comprimate pentru dispersie orală la comprimate filmate, doza de comprimate filmate trebuie să fie cu 30% mai mică decât doza de comprimate pentru dispersie orală, rotunjită la un comprimat întreg.

Dozele corespondente pentru formulele diferite sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 1: Doze recomandate pentru supraîncărcarea cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge

| | Comprimate filmate/granule | Comprimate pentru dispersie orală | Transfuzii | | Feritină plasmatică |
|--|---------------------------------------|--|--|-----|--------------------------------|
| Doza inițială | 14 mg/kg/zi | 20 mg/kg/zi | După 20 unități (aprox. 100 ml/kg) de ME | sau | >1000 µg/l |
| Doze inițiale alternative | 21 mg/kg/zi | 30 mg/kg/zi | >14 ml/kg/lună de ME (aprox. >4 unități/lună pentru un adult) | | |
| | 7 mg/kg/zi | 10 mg/kg/zi | <7 ml/kg/lună de ME (aprox. <2 unități/lună pentru un adult) | | |
| Pentru pacienții bine controlați cu deferoxamină | O treime din doza de deferoxamină | Jumătate din doza de deferoxamină | | | |
| Monitorizare | Lunar | | | | |
| Interval-țintă | 500-1000 µg/l | | | | |
| | | | | | |

| | | | | |
|--|--|---|--|---------------|
| Trepte de ajustare (la fiecare 3-6 luni) | Creștere | | | |
| | 3,5 - 7 mg/kg/zi Până la 28 mg/kg/zi | 5-10 mg/kg/zi Până la 40 mg/kg/zi | | >2500 µg/l |
| | Scădere | | | |
| | 3,5-7 mg/kg/zi La pacienții tratați cu >21 mg/kg/zi | 5-10 mg/kg/zi La pacienții tratați cu >30 mg/kg/zi | | <2500 µg/l |
| | Când se atinge valoarea-tintă | | | 500-1000 µg/l |
| Doza maximă | 28 mg/kg/zi | 40 mg/kg/zi | | |
| Se va avea în vedere întreruperea tratamentului | | | | <500 µg/l |

B. Sindroame talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)

Tratamentul de chelare trebuie început atunci când concentrația hepatică de fier [CHF] \geq 5 mg Fe/g masă uscată [ms] sau concentrația plasmatică a feritinei în mod consecvent $>$ 800 µg/l

Doza inițială

Doza zilnică inițială recomandată de deferasirox la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii este de 7 mg/kg corp

Ajustarea dozei

- la fiecare 3 până la 6 luni de tratament, trebuie avută în vedere o creștere treptată a dozei cu câte 3,5 până la 7 mg/kg dacă CHF a pacientului este \geq 7 mg Fe/g mu sau dacă feritina plasmatică este în mod consecvent $>$ 2000 µg/l și nu prezintă o tendință descendentă, iar pacientul tolerăază bine medicamentul. Dozele de peste 14 mg/kg nu sunt recomandate, deoarece nu există experiență cu doze peste acest nivel la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii.
- dacă feritina plasmatică este \leq 2000 µg/l, doza nu trebuie să depășească 7 mg/kg

- la pacienții la care doza a fost crescută la > 7 mg/kg, se recomandă reducerea dozei la 7 mg/kg sau mai puțin atunci când CHF este < 7 mg Fe/g ms sau feritina plasmatică este ≤ 2000 µg/l
- dacă feritină plasmatică < 300 µg/l, tratamentul trebuie oprit.

În cazul trecerii de la administrarea de comprimate pentru dispersie orală la utilizarea de comprimate filmate, doza administrată sub formă de comprimate filmate trebuie să fie cu 30% mai mică decât doza administrată sub formă de comprimate pentru dispersie orală, rotunjită până la cea mai apropiată concentrație a unui comprimat întreg.

Dozele corespondente pentru ambele forme farmaceutice sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 2: Doze recomandate pentru sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge

| | Comprimate filmate/granule | Comprimate pentru dispersie orală | Concentrație hepatică de fer (CHF)* | | Feritină plasmatică |
|---|-------------------------------|---|---|-----|------------------------|
| Doza inițială | 7 mg/kg/zi | 10 mg/kg/zi | ≥5 mg Fe/g ms | sau | >800 µg/l |
| Monitorizare | Lunar | | | | |
| | | | | | |
| Trepte de ajustare (la fiecare 3-6 luni) | Creștere | | | | |
| | 3,5 - 7 mg/kg/zi | 5-10 mg/kg/zi | ≥7 mg Fe/g ms | | >2000 µg/l |
| | Scădere | | | | |
| Doza maximă | 3,5-7 mg/kg/zi | 5-10 mg/kg/zi | <7 mg Fe/g ms | | ≤2000 µg/l |
| | 14 mg/kg/zi mg/kg/zi | 7 10 mg/kg/zi | | | |
| | La adulți | | neevaluat | si | ≤2000 µg/l |
| | La copii și adolescenți | | | | |

| | | | |
|--------------------------------------|----------------------|-----|---------------------|
| Întreruperea tratamentului | <3 mg Fe/g ms | sau | <300 µg/l |
| Readministrarea tratamentului | Nerecomandata | | |

*CHF este metoda preferată de determinare a supraîncărcării fericite.

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

| Test | Frecvență |
|---|--|
| Feritinemie | lunar |
| Creatinemie | - de două ori înainte de începerea tratamentului - săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea |
| Clarence al creatininei | - înainte de începerea tratamentului; - săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea |
| Concentrații plasmatice ale transaminazelor | lunar |
| Proteinurie | la 3 luni |
| Indicatori ai funcției tubulare | după cum este necesar |
| Testare auditivă și oftalmologică | înainte de începerea tratamentului și apoi anual |

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- **Reacții adverse:**
 - o creșteri persistente și progresive ale concentrațiilor plasmaticale ale transaminazelor hepatice;
 - o creșteri ale valorilor creatinemiei ($> 33\%$ față de valoarea inițială) sau scăderi ale valorilor clearance-ului creatininei (< 60 ml/min.)
 - o modificări semnificative ale rezultatelor testelor auditive și oftalmologice;
 - o reacții grave de hipersensibilitate (șoc anafilactic și angioedemul).
- **Co-morbidități:**
 - o insuficiența renală sau disfuncții renale semnificative;
 - o insuficiență hepatică severă;
- **hipersensibilitate** la substanța activă a deferasirox-ului sau la oricare dintre excipienti;
- **sarcina.**

VI. PRESCRIPTORI:

- medicul hematolog;
- în județele în care nu există medic hematolog, prescriptia poate fi facuta de medicul oncolog
- medicul pediatru

DCI: SEVELAMER

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 268, cod (V003D): DCI SEVELAMER

Indicații

Administrarea sevelamer hidroclorid este recomandată ca terapie de linia a doua în tratamentul hiperfosfatemiei în BCR stadiul 5D în cazuri selecționate, la bolnavi dializați: cu hiperfosfatemie ($> 5,5$ mg/dL) persistentă chiar după 4 săptămâni de tratament adecvat (restricție dietetică de fosfați, ajustarea dozelor de săruri de calciu la conținutul în fosfați al alimentelor ingerate, adevararea dializei) și după o cură scurtă (4 săptămâni) de hidroxid de aluminiu sau atunci când există contraindicații ale sărurilor de calciu [(calcificări ectopice extinse, hipercalcemie (calcemie totală corectată $> 10,2$ mg/dL, calciu ionic seric $> 5,4$ mg/dL), iPTH < 150 pg/mL (sub 2 - 3 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive].

Tratament

Tinta tratamentului

Controlul concentrației fosfaților serici (3,5 - 5,5 mg/dL).

Doze

Doza de inițiere:

- 800 mg de 3 ori pe zi, la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este 5,6 - 7,5 mg/dL și la bolnavii anterior tratați cu săruri de calciu în doză < 3 g/zi;
- 1,6 g de 3 ori pe zi, la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este $> 7,5$ mg/dL și la bolnavii anterior tratați cu săruri de calciu în doză > 3 g/zi.

Ajustarea dozei este recomandată după 2 - 3 săptămâni de tratament, în funcție de fosfatemie:

1. $> 5,6$ mg/dL - se crește fiecare doză cu 400 - 800 mg;
2. între 3,5 - 5,5 mg/dL - se menține aceeași doză;
3. $< 3,5$ mg/dL - se scade fiecare doză cu 400 - 800 mg.

Monitorizare

1. calcemia (calcii ionic, calcemie totală corectată), fosfatemia și produsul fosfocalcic săptămânal până la atingerea valorilor țintă și la bolnavii în tratament concomitent cu activatori ai receptorilor vitaminei D, apoi lunar;
2. iPTH - semestrial (în absența tratamentului cu activatori ai receptorilor vitaminei D);
3. bicarbonatul seric - la 2 săptămâni interval în faza de inițiere a tratamentului, apoi lunar;
4. colesterolemia, trigliceridemia trebuie monitorizate trimestrial și probele de coagulare - semestrial.

Întreruperea administrării

Este recomandată în caz de scădere a fosfatemiei sub 3,5 mg/dL, persistentă chiar după scăderea dozelor la două determinări lunare consecutive.

Prescriptori

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu sevelamerum hidrocloricum va fi efectuată de către medicii nefrologi. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru sevelamerum hidrocloricum, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă

DCI: AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINATII CU POLIPEPTIDE

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 269, cod (V004N): DCI AMINOACIZI, INCLUSIV

COMBINATII CU POLIPEPTIDE

Indicații

Tratamentul cu cetanalogi ai aminoacizilor esențiali este indicat pacienților cu Boală cronică de rinichi (BCR) stadiile:

1. 4 și 5 (eRFG ≤ 30 mL/min/1.73 m²), stare de nutriție bună (SGA A/B, serinemie > 3 g/dL), complianță anticipată bună la dietă, pentru încetinirea degradării funcției renale și/sau întârzierea momentului inițierii tratamentului de substituție a funcțiilor renale la bolnavi cu BCR în stadiile 4 și 5.
2. 5D cu stare de nutriție alterată (SGA B/C, serinemie < 3 g/dL) și comorbidități (diabet zaharat, insuficiență cardiacă), pentru ameliorarea stării de nutriție.

Tratament

Tinta tratamentului

1. Reducerea/stoparea reducerii eRFG
2. Ameliorarea stării de nutriție (creșterea serinemiei, ameliorarea SGA)

Doze

1. Pacienții cu BCR stadiul 4 - 5: 1 tb/5 kg corp-zi, repartizată în 3 prize, la mese, în asociere cu modificarea dietei: aport de 30 - 35 kcal/kg/zi și de 0,3 g proteine/kg/zi (fără proteine cu valoare biologică mare), pe toată durata tratamentului;
2. Pacienți cu BCR stadiul 5D: 1 tb/5 kg corp-zi, repartizată în 3 prize, la mese, în asociere cu o dietă care asigură un aport de 30 - 35 kcal/kg/zi, pe toată durata tratamentului.

Monitorizarea bolnavilor

Presupune urmărirea: parametrilor funcției renale - lunar (eRFG, proteinurie), parametrilor metabolici - trimestrial (uree serică și urinară, calcemie, fosfatemie, bicarbonat seric); parametrilor stării de nutriție - semestrial (jurnal dietetic, indice de masă corporală, procent din masă corporală standard, masă grăsoasă, SGA), respectiv trimestrial (serinemie, proteină C reactivă).

Criterii de excludere din tratament

1. Apariția semnelor viscerale ale uremiei (pericardită, tulburări gastro-intestinale, encefalopatie), dezechilibre hidro-electrolitice severe și reducerea eRFG sub 10 mL/min, cu necesitatea inițierii dializei.
2. Refuzul sau non-complianța bolnavului față de protocolul dietetic/terapeutic.
3. Apariția semnelor de malnutriție protein-calorică (SGA C, albuminemie < 3 g/dL).
4. Lipsa de ameliorare a semnelor de malnutriție după 6 luni, la pacienții cu BCR stadiul 5D.

Prescriptori

Tratamentul va fi prescris de medici nefrologi.