



MONITORUL OFICIAL

AL

ROMÂNIEI

Anul 178 (XXII) — Nr. 386 bis

PARTEA I
LEGI, DECRETE, HOTĂRĂRI ȘI ALTE ACTE

Joi, 10 iunie 2010

SUMAR

Pagina

Anexele nr. 1—10 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 461/477/2010 privind modificarea Ordinului ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008.....	3–71
---	------

ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
Nr. 461 din 18 mai 2010

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE
Nr. 477 din 13 mai 2010

ORDIN

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

Având în vedere:

— art. 4 din 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, cu modificările și completările ulterioare,

— Referatul de aprobare al Ministerului Sănătății nr. 4.919/2010 și al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. D.G. 367 din 13 mai 2010,

în temeiul dispozițiilor art. 281 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare, ale art. 17 alin. (5) din Statutul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 972/2006, cu modificările și completările ulterioare, și ale art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu completările ulterioare,

ministrul sănătății și președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate emit următorul ordin:

Art. I. — Anexa nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 531 și 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificările ulterioare, se modifică după cum urmează:

1. Poziția nr. 62 va avea următorul cuprins: „1.|62|H005E|DCI| PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ACROMEGALIE”.

2. Poziția nr. 63 va avea următorul cuprins: „1.|63|H006C|DCI| PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN TUMORI NEUROENDOCRINE”.

3. Pozițiile nr. 64, 66 și 68 se abrogă.

4. Poziția nr. 104 va avea următorul cuprins: „1.|104|L039M|DCI| PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI ****ETANERCEPTUM”.

5. Poziția nr. 106 va avea următorul cuprins: „1.|106|L041M|DCI| PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANKILOZANTĂ — AGENȚI BIOLOGICI ****INFLIXIMABUM, ****ADALIMUMABUM, ****ETANERCEPTUM”.

6. Poziția nr. 108 va avea următorul cuprins: „1.|108|L043M|DCI| PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI ****INFLIXIMABUM, ****ADALIMUMABUM, ****ETANERCEPTUM, ****RITUXIMABUM”.

7. Poziția nr. 116 va avea următorul cuprins: „1.|116|LB01B|DCI| HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB”.

8. Poziția nr. 117 va avea următorul cuprins: „1.|117|LB02B|DCI| HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VHC”.

9. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 35 cod (B014I) se modifică și se înlocuiește conform anexei nr. 1.

10. Protocoalele terapeutice corespunzătoare poziției nr. 62 cod (H005E) și poziției nr. 63 cod (H006C) se modifică și se înlocuiesc potrivit anexei nr. 2.

11. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 100 cod (L034K) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 3.

12. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 104 cod (L039M) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 4.

13. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 105 cod (L040M) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 5.

14. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 106 cod (L041M) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 6.

15. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 108 cod (L043M) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 7.

16. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 109 cod (L044L) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 8.

17. Protocoalele terapeutice corespunzătoare poziției nr. 116 cod (LB01B) și poziției nr. 117 cod (LB02B) se modifică și se înlocuiesc potrivit anexei nr. 9.

18. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 143 cod (N024G) se modifică și se înlocuiește potrivit anexei nr. 10.

Art. II. — Direcțiile de specialitate ale Ministerului Sănătății, Casa Națională de Asigurări de Sănătate, direcțiile de sănătate publică, casele de asigurări de sănătate și furnizorii de servicii medicale vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

Art. III. — Anexele nr. 1—10 fac parte integrantă din prezentul ordin.

Art. IV. — Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Ministrul sănătății,
Cseke Attila

Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,
Nicolae Lucian Duță

* Ordinul nr. 461/477/2010 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 386 din 10 iunie 2010 și este reprodus și în acest număr bis.

Anexa 1**PROTOCOL TERAPEUTIC SULODEXIDUM (B014I)**

Sulodexide prezinta o actiune antitrombotica marcanta atat la nivel arterial cat si venos. Deasemenea, actiunea antitrombotica este sustinuta de inhibarea aderarii plachetare si de activarea sistemului fibrinolitic tisular si circulator. Sulodexide normalizeaza parametrii alterati ai vasozitatii sanguine, aceasta actiune se manifesta in special prin scaderea concentratiilor plasmaticice ale fibrinogenului.

I. Criterii de includere in tratamentul specific:

Sulodexide este indicat in:

- preventia si stoparea complicatiilor diabetului: nefropatia diabetica, retinopatia diabetica si piciorul diabetic. Prin administrarea de Sulodexide poate fi evitata amputarea piciorului diabetic si se poate opri evolutia retinopatiei și nefropatiei diabetice,
- tromboza venoasa profunda(TVP) si in preventia recurentei TVP,
- ameliorarea semnificativa a factorilor de risc pentru afectiunile vasculare si progresia bolii vasculare, recurenta unor episoade ischemice fatale si nonfatale,
- tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice (BOAP), si in alte patologii care pot fi considerate ca o consecinta a unui proces aterosclerotic,
- tratamentul simptomatic al claudicatiei intermitente/tratamentul durerii de repaus,
- tratament al unei leziuni ischemice,
- tratamentul insuficientei cronice venoase(IVC) in oricare din stadiile CEAP (CO, C1, C2, C3, C4, C5, C6). Sulodexide este capabil sa amelioreze semnele clinice si simptomele si, in particular, este capabil sa accelereze vindecarea ulcerului, cand se combina cu terapia compresiva.

Nu exista date disponibile in literatura de specialitate, privind variatia eficacitatii Sulodexide in relatie cu profiluri specifice de pacient. Din studiile existente rezulta ca eficacitatea Sulodexide nu depinde de varsta, sexul pacientului si nici de severitatea bolii, administrarea Sulodexide fiind benefica pentru toate aceste categorii de pacienti.

II. Doze și mod de administrare

Capsule moi: doza recomandată este de 250 ULS (o capsulă moale Sulodexide) de 2 ori pe zi.

Capsulele moi se administrează oral, la distanță de mese.

Soluție injectabilă: doza recomandată este de 600 ULS (o fiolă soluție injectabilă Sulodexide) pe zi, administrată intramuscular sau intravenos.

In general, este indicat să se înceapă tratamentul cu soluția injectabilă Sulodexide si, după 15 – 20 zile de tratament, sa se continue cu capsule moi Sulodexide timp de 30 - 40 zile. Ciclul terapeutic complet se va repeta cel puțin de doua ori pe an.

Posologia si frecventa administrarii dozelor pot fi modificate la indicatiile medicului.

Datorita tolerantei deosebite si a procentului foarte redus al efectelor secundare (sub 1%), nu sunt date publicate ce ar recomanda scaderea dozelor, fata de dozele recomandate uzual.

Tratamentul cu Sulodexide este un tratament de lunga durata, fiind destinat unor afectiuni cronice si de preventie a complicatiilor diabetului.

III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici si periodicitate)

Actiunea antitrombotica este datorată inhibării, dependente de doza, a unor factori ai coagularii, in principal factorul X activat. Interferenta cu trombina ramane inasa la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influentata. Astfel ca, in ciuda proprietatilor antitrombotice, Sulodexide nu prezinta efecte secundare hemoragice, cand este administrat oral si are un risc hemoragic

redus comparativ cu alti glicozaminogligani terapeutici (GAGi, ca de ex. heparina si heparina cu greutate moleculara mica) cand se administreaza pe cale parenterala, probabil ca o consecinta a unei interactiuni mai reduse cu antitrombina III si a inhibitiei simultane a cofactorului II al heparinei, obtinandu-se o inhibitie semnificativa a trombinei cu o anti-coagulare sistemica minima.

Monitorizarea parametrilor sistemici ai hemocoagularii nu este necesara la dozele sugerate si terapia combinata cu medicamente potential hemoragice (ca acidul acetilsalicilic, NSAIDS etc.) este sigura.

IV. Contraindicatii

Hipersensibilitate la Sulodexide, heparina, alte produse de tip heparinic sau la oricare dintre excipientii produsului. Diateza și boli hemoragice.

V. Reactii adverse

Conform sumarului caracteristicilor produsului reactiile adverse apar ocazional:

Capsule moi: tulburari gastro-intestinale cum sunt greata, varsaturi si epigastralgie.

Solutie injectabila: durere, senzatie de arsura si hematom la locul injectarii. De asemenea, in cazuri rare, pot să apara fenomene de sensibilizare cu manifestari cutanate sau la alte nivele.

VII. Initierea tratamentului

Deoarece se adreseaza unei patologii vaste (patologie vasculara cu risc de tromboza) medicii care initiaza tratamentul sunt toti specialistii care diagnosticheaza si trateaza boli vasculare cu risc de tromboza.

VIII. Continuarea tratamentului

Continuarea tratamentului se face de catre **medicul de familie**. Medicul specialist emite prima reteta, alaturi de scrisoarea medicala, eliberată în condițiile legii, necesara medicului de familie, pentru a continua tratamentul cu Sulodexide.

Anexa 2

PROTOCOL TERAPEUTIC IN ACROMEGALIE (H005E)**GHID DE DIAGNOSTIC**

Acromegalia este o boală rară, caracterizată prin hipersecreție de hormon de creștere (growth hormone, **GH**), **cu multiple complicații cardiovasculare, metabolice și care netratată scurtează durata vieții pacienților**. Incidență anuală estimată la 4–6 cazuri la un milion de locuitori. În peste 95% din cazuri se datorează unui adenom hipofizar cu celule somatotrofe și rareori se datorează unor tumori extrahipofizare care secretă GHRH (de exemplu, pancreatice).

Criterii de diagnostic:

1. examen clinic endocrinologic: semne și simptome de activitate a bolii: hiperhidroza, artralgiile, astenie, cefalee, extremități în curs de lărgire și semne date de expansiunea tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficiență hipofizară etc.
2. determinarea hormonului de creștere (GH) în cursul probei de toleranță orală la glucoză (OGTT) sau GH seric bazal, minim 4 determinări la interval de 4 ore
3. determinarea insuline-like growth factor (IGF1) cu referință față de grupele de vârstă și sex din România conform standardelor elaborate de centrul care coordonează Programul Național de Tumori Endocrine din România.
4. imagistica –rezonanța magnetică nucleară (RMN), tomografie computerizată (CT) hipofizare sau de regiunea suspectată de tumoră
5. Anatomopatologie cu imunocitochimie.

Diagnosticul pozitiv de acromegalie activă se pune pe baza semnelor clinice și se certifică prin GH nesupresibil sub 1 ng/ml în cursul OGTT și IGF1 crescut pentru vârsta și sex (vezi punctul 3 anterior). În cazul pacienților cu diabet zaharat, în loc de OGTT se calculează media/24h a GH bazal; o valoare peste 2,5 ng/ml este sugestivă de acromegalie activă cu risc crescut pentru complicații

Există și cazuri de acromegalie cu GH crescut și IGF1 normal, ceea ce nu exclude tratamentul bolii; de asemenea se impune diagnosticul diferențial al IGF1 crescut cu GH normal în numeroase situații.

Diagnosticul etiologic se face prin imagistica tumorii hipofizare sau extrahipofizare, care în majoritatea cazurilor este un macroadenom hipofizar (diametru >1cm), rareori un microadenom.

Diagnosticul de certitudine este cel histopatologic, cu imunohistochimia care evidențiază celulele somatotrofe.

Complicații

1. Provocate de excesul de GH și IGF1: cardiovasculare (hipertensiune arterială-HTA, cardiomiopatie secundară, aritmii, valvulopatii, insuficiență cardiacă), metabolice (diabet zaharat secundar), respiratorii (apnee de somn), osteoartropatie, sindrom de tunel carpian, polipoza benignă de colon
2. Neurologice, date de expansiunea tumorală: sindrom de chiasma optică, hipertensiune intracraniană
3. hipopituitarism în grade variate, în cazul macroadenomelor hipofizare

Prognostic: pacienții cu acromegalie netratată au o mortalitate crescută de 2-4 ori față de populația generală. O metaanaliză a studiilor mai recente a arătat că există un risc crescut cu 32% de mortalitate de toate cauzele.

GHID DE TRATAMENT

Obiective:

- a. înlăturarea tumorii,
- b. inhibarea hipersecreției de GH și normalizarea nivelelor IGF-1,
- c. prevenirea sau corectarea complicațiilor pentru a asigura o durată de viață egală cu a populației generale.

Metode terapeutice:

1. chirurgia tumorii hipofizare
2. tratamentul medicamentos (de scădere a secreției de GH, de scădere a IGF1)
3. radioterapia hipofizara

Mijloace de tratament:

1. **Chirurgia hipofizara transsfenoidală** este tratamentul de elecție pentru microadenomele și macroadenomele hipofizare secretante de GH neinvazive (fără extensie în sinusul cavernos sau osoasa), cu diametrul maxim sub 2 cm și atunci când tumora determină simptome compresive, în absența contraindicațiilor. Chirurgia transfrontala este foarte rar indicată.

În cazul tumorilor de peste 2 cm a căror evoluție locală sau a căror secreție nu poate fi controlată medicamentos, reducerea volumului tumoral prin chirurgie hipofizara reprezintă o măsură necesară pentru controlul adecvat al bolii.

Complicațiile chirurgiei transsfenoidale sunt rare și cuprind: fistula cu scurgere de lichid cefalorahidian, pareza oculomotorie tranzitorie, deteriorarea câmpului vizual, afectarea arterei carotide și epistaxisul (apar la mai puțin de 1% dintre pacienți).

Contraindicațiile chirurgiei sunt cardiomiopatia severă cu insuficiența cardiacă sau boala respiratorie severă.

2. **Tratamentul medicamentos reprezintă prima sau a doua linie de intervenție terapeutică**

- a) **Agonistii dopaminergici** (bromocriptina, cabergolina). Monoterapia cu cabergolina s-a dovedit a fi eficientă la mai puțin de 10% dintre pacienți. Indicații:
 - când pacientul preferă medicația orală
 - la pacienți cu nivele mult crescute ale prolactinei și/sau nivele GH și IGF-1 modest crescute
 - ca terapie adițională la agonistii de somatostatina la pacienții parțial responsivi la o doză maximală

Există dovezi că tratamentul cu doze mari de cabergolină pe perioade lungi de timp sunt asociate cu apariția disfuncțiilor valvulare cardiace. Deși la pacienții care primesc dozele convenționale din tumorile hipofizare nu s-au găsit valvulopatii, se recomandă ca pacienții să fie monitorizați prin efectuarea de ecocardiografie.

- b) **Analogii de somatostatina** (octreotid, lanreotid, etc)- se leagă de subtipurile 2 și 5 de receptori de somatostatina, având ca efect antisecretor pentru GH și scăderea volumului tumoral. Ei par a fi echivalenți din punctul de vedere al controlului simptomatologiei și al GH.

Studiile pe termen lung au indicat că agonistii de somatostatin pot reduce nivelul mediu sangvin al GH sub 2,5 ng/ml și să normalizeze IGF-1 seric la circa 44% și respectiv 34% dintre pacienți. La mulți dintre pacienții cu acromegalie care primesc astfel de medicație apare reducerea discretă a volumului tumoral.

Efecte adverse: balonarea și crampele abdominale în primele luni de tratament. Frecvent apar multipli calculi biliari mici și namol biliar dar rar se produce colecistită, scăderea secreției de insulină cu agravarea diabetului la unii dintre pacienți. Au existat câteva cazuri de pancreatită.

- c) **Antagonistul receptorului de GH (pegvisomant)** –este o metoda de tratament de linia a patra. Acționează prin blocarea receptorilor periferici de GH, ca urmare, pentru monitorizarea eficienței tratamentului se folosește IGF1. Eficiența după 1-4 ani de tratament este de 62-78% din pacienți administrați ca monoterapie sau în combinație cu un agonist de somatostatin. Este indicat la pacienții cu niveluri persistente crescute de GH și IGF-1 în pofida tratamentului maximal cu alte modalități terapeutice. Efecte adverse: anomalii ale funcției hepatice și creșterea tumorii (<2 % din pacienți).

3. **Radioterapia hipofizara** este o metoda de a treia linie terapeutică; este indicată la:

- pacienții la care nu s-a obținut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie și tratament medicamentos în doza maximă timp de 6 luni.
- pacienți la care nu s-a obținut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie și tratament medicamentos în doza maximă timp de 6 luni și contraindicații la chirurgie
- pacienți cu contraindicații la tratamentul medicamentos

Radioterapia convențională (radioterapia fracționată conformațională sau radioterapia stereotactică) poate diminua nivelul GH și normaliza IGF-1 la peste 60% din pacienți, dar răspunsul maxim se atinge la 10-15 ani de la efectuarea radioterapiei. Pe această perioadă este necesar de obicei un tratament medicamentos.

O alternativă la radioterapia convențională este radioterapia focală în doză unică cu ajutorul Gamma Knife sau Cyber Knife, cu rate de remisiune în investigație, între 29 și 60%. Radiochirurgia este preferată atunci când tumora are volum mai mic.

Complicațiile radioterapiei: insuficiență hipofizară, nevrită optică, complicații cerebrovasculare, riscul apariției unor tumori secundare.

PROTOCOL DE APLICARE A METODELOR TERAPEUTICE

Principii_Indicatii

1. **In microadenoamele hipofizare (<10 mm) și tumorile hipofizare mijlocii (diametrul de 10-20 mm)**, chirurgia este tratamentul primar. În cazul în care rezecția nu este completă, se administrează analogi de somatostatin; dacă efectul este parțial după 6 luni de tratament din care 3 luni cu doza maximă, se aplică radioterapia și se continuă terapia cu analogi de somatostatin până ce radioterapia are efect (minim 5 ani)

2. **In tumorile hipofizare mari (peste 20 mm)**, fără sindrom neurooftalmic, la care rata de succes a rezecției complete a tumorii este de sub 40%, se începe cu terapie medicamentoasă (analogi de somatostatin).

Daca raspunsul este partial, dupa 6 luni de tratament din care 3 luni cu doza maxima, se recomanda tratamentul chirurgical. Daca medicatia si chirurgia nu normalizeaza productia de GH si IGF1, se adauga radioterapia supravoltata sau radiochirurgia.

3. In cazul tumorilor cu **sindrom neurooftalmic, apoplexie hipofizara sau hipertensiune intracraniana**, chirurgia se practica cu prioritate.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL ACROMEGALIEI.

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ANALOGI DE SOMATOSTATINA

1. Categoriile de pacienti eligibili

Pacientul prezintă acromegalie în evoluție și se încadrează în una din următoarele situatii:

- A. Pacienti cu macroadenoame hipozare cu diametrul de peste 2 cm, macroadenoame invazive cu extensie in sinusul cavernos sau osoasa, dar care nu determina efect de compresie pe chiasma optica.
- B. Postoperator, in conditiile mentinerii criteriilor de acromegalie activa, indiferent de marimea tumorii restante.
- C. Pacienti operati si iradiati, nevindecati dupa dubla terapie
- D. Postiradiere, in primii 15 ani dupa radioterapie in conditii de contraindicatie chirurgicala motivata medical si specificata in dosarul pacientului. Pacientii din aceasta categorie pot beneficia de tratament cu analogi de somatostatina in situatia mentinerii contraindicatiei pentru interventia chirurgicala, contraindicatie motivata medical in dosarul pacientului. Pacientii care au depasit 10 ani de la ultima iradiere hipofizara vor fi reevaluatii in vederea terapiei chirurgicale de prima intentie, dupa care pot deveni eligibili pentru tratament cu analogi de somatostatina.

2. Evaluarea minimă și obligatorie pentru initierea tratamentului (evaluari nu mai vechi de 6 luni):

A. Caracteristici clinice de acromegalie activă, certificate obligatoriu de:

- a. Supresia GH in hiperglicemia provocata (se adm. p.o. 75 g glucoza)

data	0 min	30 min	60 min	120 min
Glicemie				
GH				

Interpretare: in acromegalia activa GH seric peste 1 ng/ml in cursul hiperglicemiei provocate, in toate probele.

b. IGF1. O valoare crescuta sustine diagnosticul de acromegalie activa. O valoare normala a IGF1 seric, in conditiile unui GH nesupresibil în hiperglicemie nu exclude eligibilitatea la tratament. O valoare crescuta a IGF1 in conditiile unui GH normal in OGTT nu asigura un diagnostic de certitudine, nici includerea in tratamentul medicamentos.

c. Curba de GH seric în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) va inlocui la pacienții cu diabet testul de supresie la hiperglicemie provocată. Media GH pe 24 ore ≥ 2.5 ng/ml se considera acromegalie activa

d. Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau RMN pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maxime- cranial, transversal.

N.B. Absenta restului tumoral la examenul imagistic postoperator in conditiile criteriilor a. b. si c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (sustinite prin documente anexate), a terapii urmate și a contraindicațiilor terapeutice (sustinite prin documente anexate).

3. Evaluari complementare (nu mai vechi de 6 luni) sunt necesare in dosarul pacientului pentru a preveni si evidentia complicatiile si a indica medicatia adjuvanta.

- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienti diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinina
- Dozări hormonale: prolactina, cortizol plasmatic bazal 8 - 9a.m. fT4, TSH, gonadotropi + Estradiol (la femei de varsta fertila) sau gonadotropi + Testosteron 8-9 a.m. (la barbati).
- Ex oftalmologic: FO, câmp vizual
- Electrocardiograma (EKG)
- Ecografie colecist

4. Evaluari suplimentare pentru depistarea eventualelor complicatii (nu sunt obligatorii pentru includerea in program, dar au importanta pentru prioritizarea accesului la terapia gratuita, atunci cand CJAS o cer):

- Consult cardiologic clinic, echocardiografie *-criterii pentru complicațiile cardiovasculare*
- Colonoscopie- *criteriu pentru depistarea și tratarea polipilor colonici cu potential malign*
- *Polisomnografie cu și fără respirație sub presiune (CPAP) – criterii pentru depistarea și tratarea apneei de somn*

POSOLOGIE

LANREOTIDA (SOMATULINE PR)

Administrarea se va face in exclusivitate de catre personal medical specializat, sub supraveghere , conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat sa informeze pacientul asupra eficacitatii, reactiilor adverse si vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Acest preparat se administrează în doza de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile. În conditii de eficienta scazuta la aceasta doza, se va administra 1 fiolă (30 mg) intramuscular la 7 zile. Creșterea ritmului de administrare se va face după evaluarea de dupa primele 3 luni la cererea medicului curant.

OCTREOTID LAR (SANDOSTATIN LAR)

Administrarea se va face in exclusivitate de catre personal medical specializat, sub supraveghere , conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat sa informeze pacientul asupra eficacitatii, reactiilor adverse si vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomanda inceperea tratamentului cu doza de 20 mg Sandostatin LAR administrat la intervale de 4 saptamani (28 zile), timp de 3 luni. În conditii de eficienta scazuta la aceasta doza, se va administra 1 fiolă (30 mg) intramuscular la 28 zile. Creșterea ritmului de administrare se va face după evaluarea de dupa primele 3 luni la cererea medicului curant.

Pentru pacientii cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentratiile de GH sub 1 μ g/l si cu nivele normalizate de IGF-1 se poate reduce doza de analogi de somatostatin la recomandarea medicului endocrinolog

În centrele de endocrinologie care au dotarea și experienta necesară se recomandă ca înainte de a începe tratamentul cu agonist de somatostatina să se efectueze un test de supresie cu octreotid (măsurarea hormonului somatotrop – GH orar, timp de 6 ore, după octreotid 100 μ g sc) (vezi Clin Endocrinol – Oxford- 2005, 62, 282-288). Aceasta testare este optionala.

MONITORIZAREA ACROMEGALILOR IN TIMPUL TERAPIEI CU ANALOGI DE SOMATOSTATINA

Monitorizarea va fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog dintr-o clinica universitara**, numit mai jos **medic evaluator**.

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

În primul an de tratament: la 3 si 6 luni pentru stabilirea dozei eficace de terapie si monitorizarea reactiilor adverse la tratament, apoi evaluari anuale.

Evaluările vor cuprinde:

- GH bazal(minim 4 probe la 4 ore interval) , IGF1 seric, glicemie *a jeun* si hemoglobina glicozilată (la pacientii diabetici)
- examen oftalmologic: FO, câmp vizual (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- ecografie de colecist (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- examene imagistice hipofizare (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- EKG si analize curente

Dupa 3 ani de tratament fara intrerupere, medicatia cu analog de somatostatin va fi intrerupta timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenta bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate cele din evaluarea de initiala, cu mentiunea ca GH va fi masurat in cursul probei de toleranta orala la glucoza.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- GH valoare medie pe 24 ore sub 2,5 ng/ml sau GH seric sub 1 ng/ml in OGTT
- IGF1 normal pentru varsta si sex (valorile normale pentru populatia din Romania vor fi stabilite de unitatea sanitara responsabila la nivel national de programul de sanatate publica pentru endocrinologie si tumori endocrine)

B. Criterii pentru raspuns partial (incomplet)

- Simptomatologie controlată
- GH mediu bazal peste 2,5 ng/ml, dar care s-a redus cu peste 50% față de cel înregistrat înainte de tratament la nadirul GH în OGTT sau la media profilului GH pe 24 ore
- IGF1 crescut, dar care s-a redus cu >50% din valoarea initiala

3. Criterii de ineficiență terapeutică:

- Simptomatologie specifica de acromegalie evolutivă sau
- GH nesupresibil in timpul testului OGTT ale căror valori nu s-au redus cu peste 50% față de cele înregistrate înainte de tratament la nadirul GH în OGTT sau media GH seric bazal (minim 4 probe la 4 ore interval) peste 2,5 ng/ml, ale căror valori nu s-au redus cu peste 50% față de cele înregistrate înainte de tratament la media profilului GH pe 24 ore
- IGF1 crescut, care nu s-a redus cu >50% din valoarea initiala (apreciata cu aceeași metoda de dozare după același standard)
- Masa tumorală hipofizară evolutivă

La initierea terapiei cu analog de somatostatin avizul de principiu al comisiei Casei Nationale de Asigurări de Sănătate va fi dat pentru 6 luni de tratament cu doza minimă: 30 mg lanreotid (1 fiolă Somatuline) la 14 zile sau 20 mg octreotid LAR la 4 săptămâni. Dacă după primele 3 luni răspunsul este parțial, se va cere Comisiei CNAS avizul pentru administrarea dozei maxime : lanreotid 30 mg im la 7 zile sau octreotid LAR 30 mg im la 4 săptămâni.

- a. Dacă la evaluarea de 3 sau 6 luni sunt indeplinite criteriile de eficiența terapeutică optimă, pacientul va continua cu aceeași doză până la 3 ani, cu avizul Comisiei CNAS. El va fi evaluat la 12 luni, apoi anual, pentru aprecierea siguranței tratamentului.
- b. Dacă la evaluarea de 6 luni nu sunt indeplinite criteriile de eficiența terapeutică optimă după 3 luni de doză maximă de tratament cu analog de somatostatina, medicul curant are obligația de a propune o măsură terapeutică suplimentară (chirurgie, radioterapie sau blocant de receptor pentru GH, după caz). În caz contrar, terapia cu analogi de somatostatina nu va mai fi avizată de comisia CNAS.
- c. Dacă la evaluarea de 6 luni, după 3 luni de doză maximă de tratament cu un analog de somatostatina, sunt indeplinite criteriile de ineficiența terapeutică, tratamentul va fi întrerupt. Medicul evaluator poate cere avizarea unui alt mijloc terapeutic, având obligația de a transmite imediat documentația justificativă către comisia Casei Nationale de Asigurări de Sănătate care, după analiza acesteia, va emite sau nu decizia de întrerupere sau schimbare a medicației. Până la obținerea aprobării Casei Nationale de Asigurări de Sănătate, pacientul va rămâne pe schema anterioară de tratament.
- d. După 3 ani de tratament fără întrerupere, medicația cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea de la 3 ani va cuprinde toate evaluările inițiale (GH va fi măsurat în cursul probei de toleranță orală la glucoză).
- e. Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu lanreotidă sau lipsa de compliantă a pacientului la terapie/monitorizare, va transmite imediat comisiei Casei Nationale de Asigurări de Sănătate decizia de întrerupere a terapiei.

CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU ANALOG DE SOMATOSTATIN

- Pacienți care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică optimă după 6 luni de tratament (din care 3 luni cu doză maximă) și cărora nu li s-a efectuat o metodă terapeutică anti-tumorală complementară
- Pacienți care au criterii de ineficiență terapeutică
- Pacienți cu acromegalie neoperată care au beneficiat 6 luni de tratament cu analog de somatostatin care are eficiența parțială (răspuns incomplet); li se va recomanda chirurgie hipofizară. După efectuarea tratamentului chirurgical pacienții pot deveni eligibili conform condițiilor de includere.
- Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu analog de somatostatin (trebuie documentate și comunicate comisiei Casei Nationale de Asigurări de Sănătate în cazul acordării de tratament gratuit)

- Complianta scăzută la tratament și monitorizare sau comunicarea deficitară a rezultatelor monitorizării către comisia Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, atrage scoaterea din programul de gratuitate a acordării medicației.

CATEGORII DE PACIENTI ELIGIBILI PENTRU TRATAMENTUL CU BLOCANȚI DE RECEPTOR AL GH: PEGVISOMANT

1. Pacienții cu acromegalie în evoluție, operați, supuși radioterapiei, care au primit (inclusi în programul CNAS) tratament cu analogi de somatostatina (conform protocolului de mai sus) și nu au îndeplinit criteriile de eficiență a tratamentului cu analogi de somatostatina (conform aceluși protocol)
2. Pacienții cu acromegalie în evoluție, deși au fost operați, supuși radioterapiei, care nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatina.

Acești pacienți pot beneficia de tratament cu pegvisomant pe o perioadă de maxim 5 ani, dar fără a depăși 10 ani de la terminarea radioterapiei. **Evaluarea obligatorie** pentru tratamentul cu pegvisomant (Somavert) este aceeași cu aceea pentru tratamentul cu analogi de somatostatina, plus dovezile încadrării în indicația 1 sau 2 menționată mai sus (dovezi nu mai vechi de 6 luni)

POSOLOGIA TRATAMENTULUI CU PEGVISOMANT (SOMAVERT-R)

Trebuie administrată subcutanat o doză de încărcare de 80 mg pegvisomant, sub supraveghere medicală. Apoi, Somavert 20 mg reconstituit în 1 ml apă pentru preparate injectabile trebuie administrat subcutanat, o dată pe zi.

Ajustarea dozei trebuie făcută în funcție de concentrația serică de IGF-I. Concentrația serică a IGF-I trebuie măsurată la fiecare 4 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creșterea cu câte 5 mg/zi, (sau scăderea dozei) pentru a aduce și menține concentrația serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.

Doza maximă trebuie să nu depășească 30 mg/zi/ administrare.

Criteriile de eficacitate terapeutică a pegvisomant (Somavert)

Pacienții vor fi îndrumați către o clinică universitară, unde se vor efectua :

- A. La interval de 4 săptămâni, în primele 6 luni:
 - a) Determinări de IGF-I pentru ajustarea dozei optime de Somavert, iar ajustările necesare trebuie vor fi făcute prin creșterea dozei de Somavert cu 5 mg/zi, în paliere lunare, pentru a menține concentrația serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.
 - b) Determinări ale transaminazelor (AST, ALT), criteriu de excludere din tratament.
- B. La fiecare 6 luni :
 - a) Imagistica - rezonanță magnetică nucleară sau tomografie computerizată hipofizara, pentru supravegherea volumului tumoral;
 - b) IGF1 (insulin-like growth factor 1) – criteriu de eficiență
 - c) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) și acuitate vizuală pentru supravegherea complicațiilor neurooftalmice, fund de ochi
 - d) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinina, fosfatemie, pentru complicațiile metabolice.
- C. Anual, în plus față de investigațiile de la punctul B:
 - a) Analize hormonale pentru depistarea insuficienței hipofizare: LH și FSH seric, cortizol, TSH și T4 liber, testosteron / estradiol
 - b) Consult cardiologic clinic, EKG, optional ecocardiografie pentru complicațiile de cardiomiopatie

Criteriile de excludere din programul terapeutic cu pegvisomant (Somavert)

1. Cresterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel initial+/- aparitia complicatiilor oftalmologice/neurologice
2. Cresterea titrului transaminazelor la peste 3 ori valoarea maxima a normalului
3. Lipsa normalizarii pentru varsta si sex a IGF1 seric dupa 6 luni de tratament cu doza maxima.(determinare efectuata cu o metodologie si standarde ale valorilor populatiei din Romania stabilite de unitatea sanitara responsabila la nivel national de programul de sanatate publica de endocrinologie si tumori endocrine)
4. Lipsa de complianta a pacientului/ personalului medical la monitorizarea tratamentului.
5. Pacienti cu acromegalie activa care nu au dovezi ale ineficacitatii terapiei cu analogi de somatostatina

ASPECTE ORGANIZATORICE INSTITUȚIONALE

Diagnosticul si schema de tratament a unui bolnav acromegal se face de catre un serviciu de endocrinologie dintr-un spital, prin explorari in conditii de internare. Alegerea metodelor terapeutice, a secventei in care se aplica si a monitorizarii eficientei terapiei este responsabilitatea unitatii sanitare si a medicilor implicati direct in ingrijirea bolnavilor.

Selectarea bolnavilor pentru tratamentul cu analogi de somatostatin sau cu blocanti de receptori de GH de tip Pegvisomant aparține medicului curant endocrinolog, care va respecta recomandarile din ghidurile de consens diagnostic si terapeutic avizate de Ministerul Sanatatii din Romania. Toti acromegalii care sunt inclusi in programul de tratament medicamentos gratuit al CNAS vor fi inclusi in baza de date nationala a pacientilor cu tumori endocrine (baza de date in responsabilitatea Institutului National de Endocrinologie C.I Parhon)

Medicul endocrinolog are responsabilitatea completarii fisei pacientului cu datele specifice de evaluare efectuate intr-o clinica universitara,urmăririi și controlării curei, avand permisiunea de a ajusta doza terapeutica, cu obligatia de a instiinta CNAS si CJAS in cazul pacientilor care primesc acest tratament gratuit prin Asigurarile Sociale. Efectuarea tratamentului se face de regula în ambulator, sub supravegherea medicului de familie.

Medicul curant endocrinolog completează fișa pacientului în două exemplare, după care înmânează un exemplar către Comisia de Specialitate CNAS prin intermediul CJAS care are în evidență pacientul respectiv. Medicul curant este direct răspunzător de corectitudinea datelor înscrise, si va atasa epicriza foii de observatie a serviciului de endocrinologie care a internat pacientul, si buletinele de analize autorizate pentru explorarile efectuate ambulator.

Comisia de experți a CNAS analizează fisa pacientului și comunica decizia trimițând câte un exemplar din recomandarea aprobată către CJAS care are obligatia de a o transmite atat pacientului cat si medicului endocrinolog curant. Aprobarea dosarului asigura începerea curei și continuarea acesteia pe perioada recomandată conform protocolului, dacă nu intervin elemente susceptibile să o întrerupă (vezi criteriile de excludere).

Pe baza aprobării, medicul curant stabilește doza și modul de administrare al medicamentului. Inițierea tratamentului care va fi prescris sub formă de rețetă fără contribuție personală, se va face exclusiv de medicul endocrinolog. Doar la inițierea tratamentului pacientul sau reprezentantul legal al acestuia se va prezenta la CJAS sau CASMB, în vederea comunicării numelor farmaciilor care vor onora prescripția cu analogi de somatostatin sau pegvisomant. Medicul de familie va continua tratamentul cu analogi de somatostatin sau pegvisomant în ambulatoriu, conform scrisorii medicale primită din partea medicului endocrinolog, urmând să îndrume pacientul către o clinica universitara, pentru evaluarea eficientei tratamentului.Clinica universitara va verifica includerea pacientului acromegal aflat sub tratament medicamentos anti-tumoral in baza de date nationala a pacientilor cu tumori endocrine (baza de date in responsabilitatea Institutului National de Endocrinologie C.I Parhon)

Orice modificare în schema terapeutică, inclusiv întreruperea tratamentului, va fi comunicată în scris de către pacient sau de către medicul sau de familie medicului endocrinolog curant, clinicii universitare care a evaluat eficiența tratamentului și comisiei CNAS. În cazul unor controverse profesionale privind indicația și continuarea tratamentului, asocierea cu alte metode terapeutice, situații neprevăzute, etc. expertiza profesională endocrinologică va fi efectuată de unitatea sanitară desemnată de Ministerul Sănătății ca responsabilă de Programul Național pentru Tumori Endocrine.

Tratamentul comorbiditatilor are un impact important asupra calității vieții și mortalității. Tratamentul eficient al hipersecreției GH/IGF-1 va controla aceste comorbidități în proporție variabilă, dar unele pot persista chiar și după controlul biochimic al acromegaliei (iar unele se pot ameliora chiar dacă nu se obține controlul biochimic). Toate complicațiile trebuie diagnosticate și tratate activ, indiferent de controlul GH și IGF-1.

Adaptat după ghidurile de consens european/internațional:

1. Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Frohman LA, Gaillard R, Ghigo E, Ho K, Jaquet P, Kleinberg D, Lamberts S, Laws E, Lombardi G, Sheppard MC, Thorner M, Vance ML, Wass JA, Giustina A. Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2005; 153: 737-40.

2. S. Melmed, A. Colao, A. Barkan, M. Molitch, A. B. Grossman, D. Kleinberg, D. Clemmons, P. Chanson, E. Laws, J. Schlechte, M. L. Vance, K. Ho, and A. Giustina "Guidelines for Acromegaly Management: An Update" *J Clin Endocrinol Metab*, May 2009, 94(5):1509–1517

PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN TUMORI NEUROENDOCRINE (H006C)

Tumorile neuroendocrine (TNE) afectează celulele sistemului neuroendocrin difuz, care secretă o mare varietate de peptide și neuroamine, determinând sindroame clinice diverse.

Locurile de origine ale TNE includ, (1) celulele enterocromafine ale tractului digestiv, (2) pancreasul endocrin, (3) celulele neuroendocrine din plămâni, bronhii și timus.

TNE sunt tumori rare, cu o incidență anuală estimată la 3-6 cazuri la 1 milion de locuitori. Majoritatea TNE sunt maligne și metastazează în mod obișnuit în nodulii limfatici și ficat și, mai rar, în oase, plămâni și creier. În ciuda metastazării, aceste tumori au creștere lentă și activitate mitotică redusă, debut insidios, fiind diagnosticate după 1-2 ani de la debut.

TNE pot fi împărțite după tipul secreției endocrine și/sau după potențialul malign.

După secreția endocrină se împart în două: **tumori funcționale** (insulinoame, gastrinoame, VIP-oame, glucagonoame, tumori carcinoide) și **tumori nonfuncționale**. TNE se pot asocia cu tumori ale altor glande endocrine, în special cu MEN (Neoplazie endocrină multiplă): MEN I (paratiroidă, hipofiză, pancreas endocrin) și MEN II (carcinom medular tiroidian, medulosuprarenală, paratiroidă). Sindromul carcinoide este expresia clinică a eliberării în circulația sistemică de amine bioactive (serotonină, histamină și tachikinine) și apare, de regulă, în stadiile de boală metastatică. Simptomatologia clasică include flush cutanat tranzitor, diaree, crampe abdominale.

După potențialul malign TNE se împart în mai multe clase: **tumori bine/moderat diferențiate** (benigne sau maligne); **tumori slab diferențiate/anaplastice**; **carcinoide bronșice cu celule mici, atipice**.

Strategiile terapeutice pentru TNE includ: rezecția chirurgicală a tumorii, chemoembolizarea arterei hepatice, chimioterapia citotoxică, terapia cu analogi de somatostatine, imunoterapia (ex interferon). Noi agenți terapeutici (aflați în studii privind eficacitatea) includ radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatine și chimioterapia cu inhibitori de receptori tirozin-kinazici.

Rezecția chirurgicală a tumorii trebuie efectuată de câte ori tumora este localizată. Tratatamentul cu analogi de somatostatina (Lanreotid, Octreotid) reprezintă un tratament pentru controlul simptomatologiei clinice produsă de secreția aminelor biogene și pentru reducerea nivelului unor markeri hormonal; are efect limitat în reducerea volumului tumoral, și aceasta la tumorile bine/moderat diferențiate, care prezintă receptori de somatostatina sensibili. Profilul de siguranță al acestor medicamente este foarte bun, sunt bine tolerate. Există cazuri rezistente la tratament.

I. CRITERII DE DIAGNOSTIC

1. Clinica

Prezența sindromului carcinoid (flush, diaree, obstrucție bronșică, cianoză cutanată) sau alte manifestări clinice (durere abdominală, obstrucție intestinală, sindrom Cushing, acromegalie) sau asimptomatic

2. Criterii biochimice umorale

Markerii umorali biochimici pozitivi:

2.a. markeri umorali generali: cromogranina A, serotonina și 5-HIAA cu sensibilitate maximă; HCG_{α,β}, NSE, PP, tachikinina cu sensibilitate mai mică.

2.b. markeri umorali specifici pentru diverse tipuri ale tumorilor neuroendocrine: gastrină, insulină, glucagon, ACTH like, VIP, calcitonina, normetanefrine/metanefrine.

3. Histopatologia cu imunohistochimie

3.a. imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A, sinaptofizina, NSE (Enolaza Neuron specifică) și pentru receptori hormonal SST₁₋₅, pentru hormoni gastroenteropancreatici: VIP, gastrină, insulină, glucagon sau pentru serotonina, dopamina 3.b. index de proliferare (agent nuclear KI-67)

4. Imagistica

De regula în momentul apariției sindromului clinic carcinoid, tumora este în faza metastatică. Metodele de localizare tumorală pot fi CT, RMN, echoendoscopie digestivă, bronhoscopia, scintigrama osoasă* (dacă există simptomatologie*)

O metodă cu specificitate mai mare, o reprezintă scintigrafia tip Octreoscan (cu radionucleizi, analogi ai somatostatinei, liganzi ai receptorilor pentru somatostatina), ca și tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu trăsori selectivi cum ar fi ¹¹C-5HTP; aceasta poate detecta mase tumorale mai mici de 0,3 cm. PET cu ¹⁸F¹⁸FDG este utilă uneori în identificarea TNE slab diferențiate, anaplastice.

Metode imagistice tradiționale pot evidenția o masă tumorală primară sau metastatică, fără a preciza natura neuroendocrină: radiografie toracică, ecografie transabdominală, endoscopie digestivă, scintigrafie osoasă cu tehneciu* (dacă există simptome osoase)

Ghid diagnostic

- Caracteristici clinice ale sindromului carcinoid sugerează diagnosticul și de regulă, apar la pacienții cu metastaze hepatice multiple.
- Niveluri crescute de cromogranina A ± serotonina și acid 5 hidroxi-indol acetic (5-HIAA) cu 3DS peste media laboratorului susțin diagnosticul de TNE funcționale. Nivel crescut seric al hormonilor imunoreactivi specifici pancreatici, gastrici, medulosuprarenali, ai celulelor C tiroidiene sau paraneoplazici.
- Confirmarea imagistica a tumorii primare și/sau a metastazelor (diagnostic CT, RMN, echoendoscopia), scintigrafia tip Octreoscan sau PET cu radiotrăsori specifici, permite localizarea tumorii primare și a metastazelor .

- Diagnostic histopatologic de TNE cu imonohistochimie pozitivă pentru cromogranina A, sinaptofizină, NSE și index de proliferare KI-67 certifică diagnosticul de TNE si trebuie insotit de precizarea histopatologica a gradului de diferentiere (slab, moderat sau bun). Aceasta permite o clasificare corelată cu răspunsul la terapie și cu prognosticul bolii.
- Tumori neuroendocrine cu secretii hormonale specifice. Teste diagnostice specifice se aplica pentru insulinoame, gastrinoame, feocromocitoame, carcinoame medulare tiroidiene, cu evidentiarea hormonului produs in exces in sange (prin imunodozari) sau in tesutul tumoral (imunohistochimic).

Tipuri de TNE conform **Clasificării clinico-patologice a OMS (2000)**:

- tumori neuroendocrine bine diferențiate
 - funcționale
 - nefuncționale
- carcinom neuroendocrin bine diferențiat
 - funcționale
 - nefuncționale
- carcinom neuroendocrin slab diferențiat
- tumori mixte endocrine-exocrine
- mase de tip tumoral

GHID TERAPEUTIC

Obiectivele

Controlul simptomatologiei, reducerea volumului tumoral și a metastazelor cu ameliorarea calității vieții și prelungirea supraviețuirii.

Metode terapeutice:

- A. Chirurgia radicală sau citoreductionala a tumorii primare și metastazelor.
- B. Tratament medical cu analogi de somatostatină (Lanreotid, Octreotid LAR, etc)
- C. Chimioterapia sistemică cu variate combinatii
Terapia oncologică tintita cu inhibitori ai receptorilor tirozinkinazici și proteinkinaze.
- D. Radioterapia externă pentru metastazele osoase și cerebrale.
- E. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină: Indiu-DTPA-octreotid, Ytriu⁹⁰-DOTATOC și Lutețiu¹⁷⁷-DOTA-octreotat
- F. Tratamentul locoregional al metastazelor prin embolizarea sau chemoembolizarea arterei hepatice, radiofrecventa, alcoolizare
- G. Tratament medical imunologic cu Interferon

Protocol de tratament

Principii

1. Rezeția chirurgicală radicală sau citoreductionala a tumorii primare și metastazelor este indicația primară, utilă în orice moment al evoluției bolii.
2. Tratamentul chimioterapic este indicat pentru TNE slab diferențiate anaplazice, cu celule mici; exista mai multe cercetari clinice in desfasurare privind eficienta inhibitorilor de receptor tirozinkinazic.

Se poate asocia cu analogi de somatostatină, daca prezinta elemente clinice de sindrom carcinoid clinic manifest, pentru care analogii de somatostatina devin terapie adjuvanta.

3. Tratamentul cu analogi de somatostatină controlează eficient simptomatologia clinică și nivelul hormonal dar este mai puțin eficient în reducerea volumului tumoral; se poate administra după tratamentul chirurgical sau în absența acestuia, în scop adjuvant, daca sd. carcinoid este clinic

manifest.

4 Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatina este disponibilă în prezent doar în centre europene de referință.

5. Tratamentul cu Interferon este în investigații; se poate administra singur sau asociat cu analogi de somatostatina.

II. Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatina:

- Diagnostic histopatologic de tumora neuroendocrina bine/moderat diferentiata (carcinoid sau nefunctionala) si carcinom neuroendocrin bine/moderat diferentiat (carcinoid sau nefunctionala) cu imonohistochimie pozitivă cromogranina A, sinaptofizina, NSE și index de proliferare KI-67, si cu tumora prezenta sau metastaze prezente postoperator.
- Prezența elementelor clinice de sindrom carcinoid și unul dintre markerii serici crescuți (cromogranina A ± serotonina serica sau 5-HIAA urinari)
- Niveluri crescute de cromogranina A si/sau serotonina în plasmă și 5-HIAA în urină și diagnostic histopatologic de TNE bine/moderat diferentiata.
- Tumoră neuroendocrină slab diferențiată cu conditia sa fie însoțită de elemente clinice de sindrom carcinoid (si confirmate de un marker seric cu nivel crescut)
- Tumorile neuroendocrine diferentiate, functionale, cu secretii hormonale specifice (gastrina, insulina, catecolamine, ACTH like, calcitonina) care pe langa tratamentul specific acestor tumori (in functie de hormonul secretat si histochimia specifica), vor necesita si o corectie a unui sindrom clinic carcinoid asociat (cu serotonina serica crescuta) sau care au receptori pentru somatostatin demonstrati in masa tumorală.

III. Criterii de eficacitate terapeutică:

Control optim (la 3 luni de tratament)

E. controlul simptomatologiei clinice de sindrom carcinoid

F. normalizarea valorilor cromograninei A ± serotonina serica și 5-HIAA urinar

G. stabilizarea sau reducerea volumului tumoral

Control satisfăcător (la 3 luni de tratament)

a) ameliorarea simptomatologic

b) reducerea cu minim 30% a concentratiilor cromograninei A și 5-HIAA

IV. Criterii de ineficienta terapeutică (la 3 luni de tratament)

a) simptomatologie persistenta (sd. carcinoid) sau fara ameliorarea

b) markeri serici care nu scad fata de valoarea initiala (+/- 20%)

V. Posologie

A. Lanreotid (Somatulina) 30 mg i.m. de două ori pe lună, cu posibilitatea creșterii dozei la 30 mg i.m. de patru ori pe lună

B. Octreotid-LAR (sandostatin) 20 sau 30 mg i.m. o dată pe lună sau maxim de 2 ori pe luna

C. *Somatuline Autogel 120 mg*—soluție injectabilă subcutan profund in regiunea gluteala, cu eliberare prelungită, conține acetat de lanreotida, asigurând injectarea s.c. a 120 mg lanreotidă. Doza inițială recomandată este de 60- 120 mg sc. lanreotida administrată la interval 28 de zile.

Ținând cont de variabilitatea sensibilității tumorilor la analogii de somatostatina, este recomandat să se înceapă tratamentul cu injecții test de analogi de somatostatina cu actiune scurta (Somatostatin 100 μg x 3/zi subcutan), pentru a evalua calitatea răspunsului (simptome legate de tumora carcinoidă, secreții tumorale) și toleranța.

Doza inițială este de o injecție de Lanreotid 30 mg intramusculară la fiecare 14 zile sau Octreotid LAR (sandostatin LAR) 20 mg, im. odata pe luna. În cazul unui răspuns insuficient dupa 3 luni, apreciat după simptomele clinice si umorale, frecvența poate crește la maxim o injecție de Lanreotid 30 mg im la fiecare 7 zile sau Sandostatin LAR 30 mg im o

data pe luna.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supravegherea medicului de familie sau a medicului prescriptor, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

VI. Monitorizarea tratamentului

Se face într-o clinică universitară de către medicul curant endocrinolog sau oncolog sau gastroenterolog.

Există obligativitatea înscrierii pacientului de către acest medic, în Registrul Național de Tumori Endocrine de la Institutul National de Endocrinologie, abilitat de către Ministerul Sanatatii.

Perioadele de timp la care se face monitorizarea:

- după trei luni de tratament cu un analog de somatostatina la doza recomandata de medicul curant
- dacă se menține controlul terapeutic, cel puțin satisfăcător, cu preparatul și doza recomandata anterior, reevaluarea se face la împlinirea unui an de tratament
- dacă preparatul și doza recomandata de medicul curant nu este eficienta la 3 luni, se poate recomanda cresterea dozei dar nu peste doza maxima din ghid, cu reevaluare după alte 3 luni
- dacă după doza maxima de analog de somatostatin administrata 3 luni se constata ineficienta terapiei, tratamentul se intrerupe

VII. Procedura de avizare a terapiei:

La inițierea terapiei cu analog de somatostatina avizul de principiu al comisiei CNAS va fi dat pentru 6 luni de tratament, dintre care 3 luni cu doza initiala (vezi Posologia și Monitorizare)

a) Dacă medicul evaluator nu constată necesitatea creșterii ritmului acestei doze, reevaluările din primul an de tratament la 12 luni (rezultatele vor fi trimise *imediat după evaluare* comisiei CNAS care va reaviza anual tratamentul gratuitcu analogi de somatostatin).

b) Dacă medicul evaluator constată la evaluarea de 3 luni necesitatea creșterii ritmului de administrare el are obligația de a transmite în 14 zile documentația justificativă către Comisia CNAS care, după analiza acesteia, va emite sau nu decizia de modificare a schemei terapeutice și va solicita evaluarea după 3 luni a noii doze. Până la obținerea aprobării CNAS, pacientul va rămâne pe schema anterioară de tratament.

c) Dacă medicul evaluator constată apariția unor *reacții adverse majore* la tratamentul cu analogi de somatostatin sau *lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare* va transmite în 14 zile Comisiei CNAS decizia de întrerupere a terapiei gratuite.

VIII. Criterii de întrerupere a terapiei

- absența controlului terapeutic satisfăcător după 3 luni de tratament cu doza maximă (persistența sindromului clinic carcinoid și a nivelurilor nesupresate a markerilor umorali)
- apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor
- lipsa de complianță la tratament și monitorizare
- decesul pacientului

IX. Medicii curanti (prescriptori) sunt medicii endocrinologi și/sau oncologi și/sau gastroenterologi.

Anexa 3

PROTOCOL PRIVIND BOALA CRONICA INFLAMATORIE INTESTINALA (L034K)**RECOMANDAREA SI MONITORIZAREA TERAPIEI BIOLOGICE IN BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE NESPECIFICE (RECTOCOLITA ULCERO-HEMORAGICA SI BOALA CROHN)****1. INDICAȚII GENERALE****1.1. Prescrierea terapiei cu agenți biologici în bolile inflamatorii intestinale**

Prescrierea terapiei biologice în bolile inflamatorii intestinale nespecifice se va face de către medici prescriptori gastroenterologi, primari sau specialiști, din centre universitare care au experiența și echipamentul necesar pentru administrarea și monitorizarea terapiei, precum și pentru tratamentul prompt al reacțiilor adverse potențiale. Ulterior, administrarea medicamentelor se poate face și în alte centre în care există secții de gastroenterologie și personal calificat (medic curant gastroenterolog).

În prescrierea terapiei cu agenți biologici, medicul prescriptor va lua în considerare factori individuali (vârsta pacientului, tratamentele anterioare și efectul lor, afecțiunile comorbide, severitatea și localizarea afecțiunii, prezența manifestărilor extraintestinale și a complicațiilor specifice), caracteristicile preparatului (calea de administrare, intervalul dintre administrări, etc.), precum și preferința pacientului.

- Infliximab (Remicade®) este un agent anti-TNF α himeric constituit din anticorpi monoclonali de tip IgG1, 25% murini și 75% umani. Se administrează intravenos în perfuzie lentă cu durată de 2 ore, în secții de gastroenterologie, sub atenta urmărire a medicului curant și a personalului specializat și în prezența echipamentului de urgență destinat tratamentului reacțiilor adverse infuzionale. Inducția remisiunii se realizează cu 3 doze administrate la 0, 2 și 6 săptămâni, iar menținerea remisiunii se realizează cu doze administrate la interval de 8 săptămâni. Pacienții necesită monitorizare în timpul perfuziei și 1-2 ore după aceasta (26).
- Adalimumab (Humira®) este un agent anti-TNF α complet umanizat de tip IgG1. Se administrează subcutanat, de către pacientul educat în prealabil în acest scop. Inducția remisiunii se realizează cu 2 doze, la 0 și la 2 săptămâni, iar menținerea remisiunii cu doze auto-administrate la interval de 2 săptămâni (27).

Medicul prescriptor trebuie să cunoască că anumite categorii de pacienți au răspuns limitat la agenții biologici (vârstnici, fumători, pacienții operați pentru boală Crohn, afectare ileală izolată, boala perianală) sau au un profil favorabil (tineri, nefumători, cu durată redusă a afecțiunii, naivi la agenți biologici și imunosupresoare, cu activitate inflamatorie crescută reflectată de valorile crescute ale PCR și VSH, leziuni endoscopice active). Acest fapt nu determină o limitare a prescripțiilor/aprobărilor pentru categoriile mai sus menționate, dar trebuie cuprins în informarea individuală a pacientului cu privire la eficiența terapiei și în evaluarea individuală a raportului risc/beneficiu.

1.2. Obținerea consimțământului informat al pacientului

Medicul prescriptor trebuie să informeze pacientul despre eficiența, dar și despre reacțiile adverse potențiale ale terapiei cu agenți biologici, despre necesitatea de a raporta orice reacție adversă și de a respecta riguros protocolul de urmărire.

Medicul prescriptor trebuie să informeze pacientul că terapia cu agenți biologici nu vindecă afecțiunea.

Medicul prescriptor este singurul în măsură să evalueze individual toate aceste date și să decidă dacă pacientul are indicație de tratament cu agenți anti-TNF α . Beneficiile și riscurile acestei terapii trebuie discutate pe larg cu pacientul, care trebuie să își exprime, în final, consimțământul informat și semnat de a urma terapia propusă.

2.INDICAȚIILE TERAPIEI CU AGENȚI BIOLOGICI

2.1. Indicații comune (Infliximab și Adalimumab):

- Pacienții adulți cu boală Crohn formă inflamatorie cu activitate moderată sau severă care nu au răspuns la tratamentul imunosupresor convențional (corticosteroizi, Metotrexat, Azatioprină) în doze adecvate, sau la care acest tratament este contraindicat sau a produs efecte adverse ce au impus întreruperea.

2.2 Indicații aprobate doar pentru infliximab

- Copiii (6-17 ani) cu boală Crohn formă inflamatorie cu activitate moderată sau severă care nu au răspuns la tratamentul imunosupresor convențional (corticosteroizi, Metotrexat, Azatioprină) în doze adecvate, sau la care acest tratament este contraindicat sau a produs efecte adverse ce au impus întreruperea.
- Pacienții cu boală Crohn fistulizantă activă care nu au răspuns la tratamentul convențional în doze adecvate
- Pacienții cu RCUH moderată/severă care nu au răspuns la tratamentul cu corticosteroizi și imunosupresoare (corticosteroizi, azatioprină, ciclosporină) în doze adecvate sau la care acest tratament este contraindicat sau a produs efecte adverse (hipercorticism iatrogen sever, diabet zaharat, glaucom, necroză aseptică de cap femural, osteoporoză, leucopenie, istoric de hepatită medicamentoasă sau pancreatită acută, HTA, epilepsie, hipercolesterolemie).
- Pacienții cu colită severă/fulminantă, rezistentă la corticoterapia intravenoasă.

2.3. Indicații aprobate doar pentru adalimumab

- Pacienții cu boală Crohn activă și absența sau pierderea răspunsului la Infliximab
- Pacienții cu boală Crohn cu indicație de terapie biologică și reacții adverse la Infliximab

3.DEFINIREA TRATAMENTULUI CONVENȚIONAL MAXIMAL

3.1. Tratamentul de inducție a remisiunii în boala Crohn moderată sau severă cuprinde corticosteroizi (prednison, metil-prednisolon) oral sau intravenos (în formele severe sau care nu răspund/nu tolerează terapia orală). Dozele uzuale sunt echivalente cu 0,5-1 mg/kg/zi de prednison. În cazul afectării exclusiv sau predominant ileale, budesonidul în doză de 9mg/zi reprezintă o alternativă la corticosteroizii clasici, fiind mai bine tolerat și cu mai puține efecte adverse.

3.2. Inducerea remisiunii în RCUH moderată sau severă se realizează cu doze echivalente cu 40-60 mg/zi de prednison. O lună de corticoterapie este o perioadă rezonabilă înainte de a afirma că boala este corticorezistentă/corticodependentă.

3.3. Menținerea remisiunii. Odată obținută remisiunea clinică sau/și cicatrizarea leziunilor endoscopice, se recomandă reducerea progresivă și oprirea corticosteroizilor. Aceștia nu mențin remisiunea în boala Crohn și nu sunt indicați pentru menținerea remisiunii în RCUH datorită riscului de apariție a unor efecte adverse redutabile (alterarea metabolismului glucidic, osteoporoză, miopatie, sensibilitate la infecții, cataractă, efecte cosmetice etc.). Tratamentul de menținere a remisiunii în formele medii sau severe de boala inflamatorie intestinală are la bază imunosupresoarele. Azatioprina în doză de 2-2,5 mg/kgcorp/zi sau 6-mercaptopurina în doză de 1-1,5 mg/kgcorp/zi sunt eficiente pentru menținerea remisiunii în ambele boli inflamatorii intestinale. Efectul lor apare tardiv (după 2-6 luni de tratament) astfel încât nu sunt indicate pentru inducerea remisiunii. Metotrexatul în doză de 25 mg/săptămână, respectiv 15

mg/săptămână, parenteral, este recomandat pentru inducerea, respectiv menținerea remisiunii în boala Crohn, deoarece are acțiune imediată. Pacienții în tratament cu imunosupresoare trebuie monitorizați atent pentru riscul apariției unor reacții adverse notabile (hipersensibilitate, infecții oportuniste, supresie medulară, toxicitate hepatică, pancreatită acută, afecțiuni maligne). Metotrexatul este contraindicat în sarcină, precum și la pacienții cu afecțiuni hepatice concomitente, inclusiv steatoza/steatohepatita alcoolică și non-alcoolică. Aprecierea eșecului imunosupresoarelor trebuie să țină cont de durata de timp necesară apariției efectului.

3.4. În cazul bolii Crohn fistulizante, terapia convențională adecvată include antibiotice (ciprofloxacina sau/și metronidazol) și imunosupresoare (azatioprină, 6-mercaptopurină, metotrexat) în doze uzuale, eventual tratament chirurgical.

3.5. În colita ulcerativă, boala Crohn sau colita nedeterminată, formele severe (fulminante) terapia convențională de primă linie este reprezentată de corticosteroizi intravenos (echivalent a 60 mg metilprednisolon/zi). Dacă după 3 zile de corticoterapie intravenoasă pacienții au încă >3 scaune/zi, răspunsul la terapie este nesatisfăcător (judecat după scorurile de severitate, de ex: manifestări sistemice (febră etc.) și PCR>45mg/dl), riscul de colectomie este de 75-85%, iar prelungirea corticoterapiei este inutilă și periculoasă. Acești pacienți necesită o alternativă terapeutică (Infliximab, Ciclosporină sau intervenție chirurgicală) recomandată în regim de urgență.

4. CRITERII PENTRU SELECTIA PACIENTILOR

4.1. BOALA CROHN

4.1.1. Boala Crohn formă inflamatorie moderat/severă

Activitatea bolii Crohn va fi evaluată utilizând scorul CDAI (Crohn's Disease Activity Index) (pentru calcularea căruia se poate folosi adresa de web www.ibdjohn.com/cdai/ sau clasificarea clinică a American College of Gastroenterology (ACG) a căror corespondență este expusă mai jos.

CDAI	Clasificarea clinică ACG
Remisiune <150	Remisiune Pacient asimptomatic
Ușoară-moderată 150-220	Ușoară-moderată Pacient ambulator Toleranță alimentară bună pentru lichide, solide, fără semne de deshidratare 3-4 scaune/zi, cu/fără produse patologice Scădere ponderală <10% din greutatea inițială Fără anemie, fără febră, frisoane sau mase abdominale palpabile
Moderat-severă 220-450	Moderat-severă >4 scaune/zi, cu/fără produse patologice Durere abdominală Greață/vărsături intermitent Scădere ponderală >10% din greutatea inițială Anemie, febră, frisoane sau mase abdominale palpabile
Severă-fulminantă >450	Severă-fulminantă Pacienții care satisfac criteriile de mai sus devenite mai severe și persistente, asociază alterarea stării generale, cașexie, nu răspund la terapia convențională maximală și, în opinia medicului curant, necesită intervenție chirurgicală sau au risc vital

Localizarea și forma clinico-evolutivă a bolii Crohn vor fi încadrate conform clasificării Montreal.

Vârsta pacientului la debutul bolii	A1: <16 ani
	A2: 17-40 de ani
	A3: >40 de ani
Localizarea bolii	L1: ileală
	L2: colonică
	L3: ileocolonică
	L4: tub digestiv superior (se adaugă la L1-L3 când afectările coexistă)
Forma clinico-evolutivă (fenotipul) bolii	B1: nestructurizantă, nepenetrantă
	B2: stricturizantă
	B3: penetrantă
	p: se adaugă formelor B1-B3 atunci când coexistă boala perianală

4.1.2. Boala Crohn fistulizantă

Vor fi considerate pentru tratamentul cu agenți biologici doar formele fistulizante active (cu drenaj permanent/intermitent la nivelul fistulei) care nu au răspuns la terapia adecvată convențională. Înaintea administrării terapiei biologice, se recomandă evaluarea anatomiei fistulei (examen chirurgical sub anestezie, ecografie endorectală, RMN) pentru a exclude prezența unui abces. Prezența unui abces contraindică tratamentul cu infliximab. Abcesele trebuie drenate adecvat anterior tratamentului cu agenți biologici.

4.2.RCUH

Activitatea RCUH va fi apreciată prin utilizarea scorului Mayo (sau UCDAI) sau a clasificării Truelove și Witts, expuse mai jos.

Scorul Mayo (UCDAI) pentru aprecierea activității colitei ulcerative:

Numărul de scaune/24 de ore (perioada anterioară declanșării bolii folosește drept comparator)	0 : numărul obișnuit de scaune
	1 : 1-2 scaune mai mult ca de obicei
	2 : 3-4 scaune mai mult ca de obicei
	3 : 5 sau mai multe scaune ca de obicei
Prezența sângelui în scaune	0 : fără sânge
	1 : urme de sânge la unele scaune
	2 : sânge evident la majoritatea scaunelor
	3 : scaune care conțin numai sânge
Aspectul endoscopic	0 : mucoasă normală
	1: eritem, granularitate, diminuarea desenului vascular, friabilitate
	2: la fel ca anterior, în plus având eroziuni și dispariția desenului vascular
	3: la fel ca mai sus, în plus având ulcerații și sângerări spontane
Aprecierea medicului curant	0 : boală în remisiune (pacient asimptomatic)
	1 : boală ușoară, simptome discrete; se corelează cu subscoruri 0/1 la celelalte criterii
	2: boală moderată, simptomatologie mai pronunțată, subscoruri de ½
	3: boală severă; pacientul necesită internare; majoritatea subscorurilor sunt 3

Clasificarea Truelove și Witts

Remisiune	Scaune formate, fără produse patologice (în afara tratamentului cortizonic)
RCUH ușoară	1-3 scaune/zi, prezența sângelui intermitent în scaun Fără febră, tahicardie, anemie; VSH<30 mm/h
RCUH moderată	Criterii intermediare între forma ușoară și severă
RCUH severă	>6 scaune/zi, prezența sângelui la majoritatea emisiilor de fecale, temperatura >37.5°C, AV>90/min, scăderea hemoglobinei cu >75% față de normal, VSH>30 mm/h
RCUH fulminantă	>10 scaune/zi, prezența sângelui la toate emisiile de fecale, temperatura >37.5°C, AV>90/min, scăderea hemoglobinei cu >75% față de normal, VSH>30 mm/h, pacienți care au necesitat transfuzii de sânge

4.3. Manifestările extraintestinale

În absența criteriilor de eligibilitate pentru tratament pentru boala intestinală, manifestările extraintestinale ale bolilor inflamatorii nu reprezintă o indicație aprobată pentru terapia cu agenți biologici deși există numeroase raportări de caz și serii de pacienți în literatură care sugerează eficiența terapiei biologice în aceste cazuri (eritem nodos, pyoderma gangrenosum, uveite, episclerite, artropatia colitică centrală și periferică, stomatita aftoasă etc.).

5. CRITERII DE EXCLUDERE

Sunt reprezentate de contraindicațiile terapiei cu agenți anti-TNF α : reacții severe de hipersensibilitate în antecedente (se poate schimba cu alt agent), infecții latente sau active (TBC, abcese nedrenate, infecții intercurrente sau oportuniste cu virusul herpes/zoster, CMV, Pneumocystis jiroveci etc.), tumori maligne actuale sau recente, limfom malign, afecțiuni demielinizante, nevrita optică, insuficiență cardiacă clasa III/IV (în cazurile litigioase se cere avizul specialistului respectiv). Stenozele colonice fibroase care nu pot fi depășite endoscopic reprezintă o indicație pentru dilatare endoscopică sau pentru rezecție chirurgicală.

6. REGIMUL TERAPEUTIC**6.1. Terapia de inducție a remisiunii**

Terapia de inducție se va face cu:

- Infliximab 5 mg/kg, în perfuzie lentă cu durata de minimum 2 ore, 3 aplicații (la 0, 2 și 6 săptămâni). Același regim de inducție este indicat atât în formele inflamatorii, cât și în formele fistulizante de boală Crohn, precum și în formele moderat-severe și fulminante de RCUH.
- Adalimumab, subcutanat, 160 mg (sau 80 mg) initial, urmat de 80mg (sau 40 mg la 2 săptămâni, la decizia medicului prescriptor, în raport cu severitatea puseului și raportul individual risc:beneficiu (efectul apare mai rapid, dar riscul apariției reacțiilor adverse este mai mare la doza de 160/80 mg). La inițierea tratamentului, adalimumab trebuie utilizat concomitent cu corticosteroizi. Adalimumab poate fi utilizat în monoterapie în cazul intoleranței la corticosteroizi sau atunci când continuarea tratamentului cu corticosteroizi nu este recomandată

Obținerea remisiunii clinice cu agenți biologici reprezintă o indicație pentru reducerea progresivă a dozelor și întreruperea corticosteroizilor.

Tratamentul imunosupresor anterior/concomitent cu administrarea de infliximab reduce formarea anticorpilor anti-infliximab.

În cazul terapiei episodice cu agenți biologici se recomandă premedicația cu corticosteroizi: hemisuccinat de hidrocortizon 200 mg i.v. anterior re-administrării terapiei biologice sau prednison per os 1-3 zile anterior re-administrării.

6.2.Terapia de menținere a remisiunii

Terapia de menținere a remisunii se va face cu:

- Infliximab 5 mg/kgc în perfuzie lentă timp de 2 ore, la interval de 8 săptămâni
- Adalimumab 40 mg s.c. la interval de 2 săptămâni

7. APRECIEREA RĂSPUNSULUI TERAPEUTIC

Răspunsul terapeutic va fi apreciat inițial după completarea perioadei de inducție la infliximab și după 12 săptămâni la adalimumab. În timpul terapiei de menținere, răspunsul terapeutic va fi evaluat, în cazul ambilor agenți biologici, la interval de 6 luni.

7.1.Boala Crohn forma inflamatorie

Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin modificarea scorului CDAI și ameliorarea/rezoluția leziunilor endoscopice; ierarhizarea răspunsurilor terapeutice este următoarea:

1	Răspuns clinic (criteriu minimal de răspuns)	Scăderea CDAI cu ≥ 70 puncte
2	Remisiune clinică	CDAI <150puncte
3	Răspuns endoscopic	Ameliorarea/cicatrizarea leziunilor mucoale

7.2.Boala Crohn fistulizantă

1	Răspuns clinic	Scăderea drenajului fistulei cu $\geq 50\%$
2	Remisiune clinică	Închiderea completă a fistulei

7.3.RCUH

Răspunsul terapeutic este definit ca reducerea cu peste 50% a scorului inițial (UCDAI), instalarea remisunii sau trecerea în forma ușoară (în clasificarea Truelove, Witts).

8. SOLUȚII ÎN CAZUL RĂSPUNSULUI PARȚIAL SAU PIERDERII RĂSPUNSULUI. CONDIȚII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Pacienții cu răspuns suboptimal la terapia cu agenți biologici pot fi clasificați în 1) nonresponderi primari și 2) pacienți cu pierderea secundară a răspunsului. Un factor important în apariția lipsei primare a răspunsului terapeutic este expunerea anterioară la un alt agent biologic. Această situație va trebui atent considerată de către medicul prescriptor și explicată pacientului. Pierderea secundară a răspunsului terapeutic este întâlnită la aproximativ 1/3 dintre pacienți după 6-12 luni de terapie biologică.

În toate aceste cazuri, evaluare a inițială trebuie să aibă în vedere *excluderea altor cauze* care determină simptomatologia (colite infecțioase: CMV, Clostridium difficile etc.; apariția unui abces perirectal prin închiderea rapidă a unei fistule sub tratament, dezvoltarea unei stenoze intestinale, coexistența unor tulburări funcționale etc.) și *stabilirea existenței activității bolii*.

În cazul lipsei/pierderii răspunsului terapeutic, se recomandă optimizarea schemei terapeutice astfel:

8.1. INFLIXIMAB

- În cazul pacienților cu boală Crohn inflamatorie sau fistulizantă care nu răspund la terapia de inducție cu 3 perfuzii la 0, 2 și 6 săptămâni, se recomandă întreruperea tratamentului.
- În cazul pierderii răspunsului terapeutic la infliximab la pacienții cu formă inflamatorie de boală Crohn **se poate crește doza la 10 mg/kgc** (dacă simptomatologia apare imediat după administrarea precedentă) sau **se poate scurta intervalul dintre administrări la 6-4 săptămâni** (dacă simptomatologia apare înainte de următoarea administrare).
- În cazul pacienților cu boală Crohn fistulizantă care pierd răspunsul la Infliximab în cursul terapiei de menținere, se recomandă inițial scurtarea intervalului dintre administrări la 6-4 săptămâni, iar ulterior creșterea dozei la 10 mg/kg cu o frecvență maximă a administrărilor de 4 săptămâni.
- Scurtarea intervalului de administrare sub 4 săptămâni nu este recomandată, preferându-se conversia la adalimumab.

8.2. ADALIMUMAB

- În cazul răspunsului parțial sau pierderii răspunsului terapeutic la Adalimumab, se poate crește doza la 160/80 mg la 0/2 săptămâni în terapia de inducție sau scurta intervalul administrărilor la 40 mg săptămânal în terapia de menținere. În cazul pacienților la care prima terapie biologică este adalimumab, iar răspunsul la acesta nu a apărut sau s-a pierdut (sub o săptămână de la administrare), se recomandă conversia la infliximab.
- Evaluarea inițială a răspunsului terapeutic în terapia cu Adalimumab se va face la 12 săptămâni.

Dacă optimizarea schemei terapeutice nu dă rezultate, va putea fi folosit un alt preparat după un interval minim de 2 luni (perioadă de wash-out).

Medicul curant care va aplica aceste scheme de optimizare a terapiei va avea în atenție creșterea riscului reacțiilor adverse odată cu creșterea dozelor și scurtarea intervalului de administrare și va evalua și discuta cu pacientul raportul beneficiu:risc rezultat din aceste situații.

9. BILANT ȘI RECOMANDĂRI PRETERAPEUTICE

9.1. Riscul de infecții intercurrente și tuberculoză

Toți agenții anti-TNF α se asociază cu un risc crescut de infecții.

Prescriptorii trebuie să cunoască acest lucru și să excludă existența unei infecții active (respiratorii, urinare etc.) sau abces anterior inițierii terapiei cu agenți biologici.

În mod particular în țara noastră, pacienții trebuie atent evaluați pre-terapeutic pentru riscul tuberculozei pulmonare active sau latente (anamneză, tratamente tuberculostatice anterioare, expunere/contact bacilar recent, radiografie pulmonară sau tomografie computerizată în cazurile litigioase, IDR la tuberculină, QUANTIFERON TB GOLD Test®). Posibilitatea inițierii terapiei biologice trebuie atestată de un specialist pneumolog avizat asupra riscurilor asociate cu terapia biologică. Trebuie avut în vedere că reactivitatea imună redusă a acestor pacienți, tratați anterior cu imunosupresoare sau cu corticosteroizi, modifică tehnica și interpretarea testului tuberculinic, care este preferabil să fie efectuat și interpretat de către specialistul pneumo-ftiziolog. În cazul unei infecții tuberculoase latente, cu avizul pneumologului, se poate iniția terapia biologică, dacă aceasta este precedată de cel puțin o lună de chimioprofilaxie antibacilară, iar chimioprofilaxia continuă, sub supravegherea pneumologului, timp de 6-9 luni, în asociere cu terapia biologică.

Înainte de inițierii terapiei biologice, se recomandă screeningul pacienților eligibili, pentru infecția VHB (AgHBs, anti-HBc), VHC (anti-VHC), HIV și cu Clostridium difficile și

excluderea celor infectați. Opțional, la indicația medicului curant, pacienții pot fi screenați și pentru citomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV), virusul varicelozosterian (VZV), precum și pentru infecția cu *Yersinia enterocolitica*. În cazul pacienților seronegativi se recomandă vaccinarea anti VHA și VHB. De asemenea, înainte sau în cursul terapiei cu agenți biologici, se recomandă vaccinarea anti-gripală anuală, anti-pneumococică la 3-5 ani interval, iar pentru femeile tinere, testarea și vaccinarea anti HPV (human papiloma virus).

9.2. Riscul afecțiunilor maligne

În cazul tuturor pacienților propuși pentru terapie biologică vor fi excluse afecțiunile neoplazice curente sau recente. Deși se consideră că terapiile înalt eficiente pentru controlul simptomatologiei și inflamației intestinale se asociază cu reducerea riscului de cancer colorectal asociat, pacienții cu RCUH sau boală Crohn extinsă, cu evoluție de peste 8-10 ani, trebuie supuși supravegherii colonoscopice anuale în conformitate cu recomandările actuale. În cazul pacienților cu cancer tratat curativ în antecedente se va cere avizul specialistului/oncologului.

9.3. Alte condiții:

În cadrul bilanțului inițial se vor efectua toate testele considerate de către medicul curant a fi necesare pentru excluderea unei condiții care ar contraindica terapia biologică (exemplu: afecțiuni cardiace, citopenii etc.).

Sarcina nu este o contraindicație pentru terapia biologică (studiile experimentale la animale de laborator și raportările incidentale la om nu au evidențiat efecte teratogene, embriotoxice, creșterea numărului de avorturi/nașteri premature). Totuși, în lipsa studiilor la om, se recomandă evitarea sarcinii și a alăptării în perioada tratamentului.

10. MONITORIZAREA TERAPIEI

Reacțiile adverse apărute în cursul terapiei cu agenți biologici pot fi clasificate în câteva mari categorii: reacții infuzionale, reacții de hipersensibilitate întârziată, dezvoltarea de autoanticorpi/lupus iatrogen, infecții, afecțiuni maligne și limfoproliferative.

Majoritatea reacțiilor infuzionale apar după prima administrare și pot fi controlate prin diminuarea ritmului de administrare sau oprirea temporară a administrării. Se pot asocia corticosteroizi, antihistaminice sau/și paracetamol. Deși eficiența nu este bine documentată, această medicație se poate administra profilactic înaintea administrărilor ulterioare ale agentului biologic. Apariția unei reacții severe de hipersensibilitate contraindică continuarea terapiei cu agentul respectiv.

Monitorizarea tratamentului cu agenți biologici va pune accentul pe **riscul infecțios și pe cel oncologic**. Pacientul trebuie informat în această privință și instruit să semnaleze rapid apariția oricăror manifestări clinice sugestive. Apariția unor simptome ca febra importantă și prelungită, tuse etc. trebuie să genereze o explorare atentă pentru diagnosticul unor infecții intercurrente (respiratorii, urinare, colita pseudomembranoasă etc.) sau oportuniste (*P. jiroveci*, *Legionella*, *Histoplasma*, CMV etc.).

Este indicată actualizarea vaccinărilor înainte de inițierea terapiei biologice, fiind permise vaccinurile cu patogeni inactivați (antigripal, antipneumococic, antihepatită B), dar fiind interzise cele cu patogeni atenuați (antivaricelozosterian, BCG etc.).

În cazul existenței unor leziuni displazice ale altor organe (piele, col uterin etc), colaborarea cu specialiștii respectivi este obligatorie.

Riscul reactivării tuberculozei poate fi redus prin menținerea unui index crescut de suspiciune în cursul terapiei cu agenți biologici. Pacienții în tratament cu agenți biologici vor fi reevaluați periodic de către specialistul pneumolog, cel mai târziu la 6 luni sau la nevoie.

Anexa 4

**PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ
PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI ****ETANERCEPTUM (L039M)**

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 distrugerii 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 artrita idiopatică juvenilă în tratamentul cu blocanți de TNF α (**Etanerceptum),**

- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

1. vârsta :
 - 1.1. pacienți cu vârsta între 4-18 ani
2. forme active de boală, identificate pe baza următoarelor semne clinice :
 - 2.1. cel puțin 5 articulații tumefiate și
 - 2.2. cel puțin 3 articulații cu mobilitatea diminuată și durere la mișcare, sensibilitate la presiune sau ambele
 - 2.3. prezența manifestărilor de mai sus în ciuda tratamentului cu: **Methotrexat** în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10 – 15 mg/m²/săptămână fără a depăși doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de 3 luni sau au prezentat reacții adverse inacceptabile la acesta **sau Sulfasalazina** în doză de 50 mg/kg/zi timp de 3 luni sau, au prezentat reacții adverse inacceptabile la aceasta **sau**
 - 2.4. 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 prednisonum).
3. reacții adverse la alți antagoniști ai TNF.

II. Schema terapeutică cu blocanți de TNF α

- Tratamentul cu **Etanerceptum** în doză de 0,4 mg/kg, administrat subcutanat de două ori pe săptămână, va fi efectuat, potrivit schemei terapeutice, sub supravegherea medicului curant și va fi continuat în principiu pe o durată nelimitată, evaluările fiind făcute la intervale de 6 luni, cu condiția ca tratamentul să se fi dovedit eficient. Dacă la 6 luni de la inițiere nu se înregistrează ameliorarea conform ACR 30 – Pedi, bolnavul va fi declarat *non-responder*, iar tratamentul va fi întrerupt.

III. Evaluarea răspunsului la tratament cu blocați de TNF α

1. Pe baza evoluției scorurilor din sistemul CSD (Core Set Data of American College of Rheumatology, 1997, adaptat): număr total de articulații afectate, scara vizuală analogă /pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), CHAQ, VSH și CRP.

a. Definierea **ameliorării**:

a.1. $\geq 30\%$ reducere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);

a.2. $\geq 30\%$ creștere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

b. Definierea **agravării** (puseului):

b.1. $\geq 30\%$ creștere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual)

b.2. $\geq 30\%$ reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau

b.3 cel puțin 2 articulații rămase active.

2. Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ): mod de calculare

Sistemul presupune evaluarea activitatilor copilului prin calificative de la 0-3 (0 = situația cea mai bună, perfect sănătos; 1=cu puțină dificultate; 2=cu multă dificultate; 3 = situația cea mai rea, bolnavul nu poate efectua ceea ce i se cere), pentru următoarele 8 domenii :

a. Îmbrăcare

b. Ridicare

c. Alimentație

d. Deplasare

e. Igienă

f. Realizarea scopurilor

g. Prehensiune

h. Activități cotidiene

Notă: Scorul total CHAQ este suma sau media aritmetică a celor 8 calificative.

* In practica pediatrică, punctul „f” (realizarea scopurilor) nu este de regulă luat în calcul, considerându-se că punctul „h” acoperă și răspunsul la acesta.

3. VSH la 1 h (mm).

4. CRP (dozare cantitativă – se va specifica valoarea normală prin metoda utilizată)

IV. Criterii de excludere din tratamentul cu blocați de TNF α a pacienților :

1. fete gravide, care alăptează sau active din punct de vedere sexual și care nu utilizează mijloace contraceptive eficiente;

2. infecții severe precum: sepsis, abcese, infecții oportuniste, infecție a unei proteze articulare aflate în situ etc;

3. tuberculoză activă

4. afecțiuni maligne

5. bolnavi cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA III-IV)

6. bolnavi cu LES sau sindroame lupus-like

7. reacții de hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți (anafilaxie, reacții anafilactoide)

V. Precauțiuni

Etanerceptum se poate administra în regim de monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inefficient.

Etanerceptum nu se va administra concomitent cu alte medicamente anti-TNF și nici cu alți agenți biologici.

Nu se vor administra vaccinuri vii atenuate în timpul tratamentului sau în primele 3 luni de la întreruperea sa.

Se recomandă ca bolnavii să fie complet vaccinați în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naționale.

Notă:

1. Medicul curant specialist pediatru sau reumatolog care are dreptul de a prescrie tratament, completează fișa 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); recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare); starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale) și nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP).

2. La inițierea tratamentului cu agenți biologici, este obligatorie menționarea rezultatului testării Quantiferon TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA =interferon gamma release assay).

3. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale furnizate, având obligația de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiei de experți la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale.

**PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA PSORIAZICĂ
PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI ****INFLIXIMABUM,
****ADALIMUMABUM, ****ETANERCEPTUM, (L040M)**

I. Definitia afectiunii / Stadializarea afectiunii

Artropatia psoriazica (AP) este o artropatie inflamatorie cu prevalenta cuprinsa intre 0,1 si 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectati de psoriazis, avand o distributie egala intre sexe. Artropatia psoriazica este recunoscuta a avea potential eroziv si distructiv la aproximativ 40 – 60% din pacienti, cu o evolutie progresiva inca din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoida, artropatia psoriazica poate produce leziuni articulare cronice, deficit functional si un exces de mortalitate, cu costuri medicale si sociale semnificative.

II. Tratament, monitorizare, criteriile de includere si excludere

Tratamentul remisiv (de fond) al artritei psoriazice este obligatoriu in toate formele active ale bolii si trebuie inceput cat mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal in primele 6 saptamani de la diagnostic).

Cele mai utilizate terapii remisive sint reprezentate de:

- **Methotrexatum** – doza maxima uzuala: 20 mg/saptamana, reprezinta de obicei preparatul remisiv de prima alegere, cu exceptia cazurilor cand este contraindicat sau nu este disponibil pe piata farmaceutica;
- **Leflunomidum** – 20 mg/zi, poate fi prescris inclusiv ca prima alegere, fiind o alternativa la MTX, sau cand MTX este contraindicat sau nu este disponibil pe piata farmaceutica;
- **Sulfasalazinum** – doza de intretinere uzuala minim 2g/zi (functie de toleranta), poate fi prescris inclusiv ca prima alegere, fiind o alternativa la MTX sau cand MTX este contraindicat sau nu este disponibil pe piata farmaceutica;
- **Ciclosporinum** 3 – 5 mg/kgc/zi;

In functie de particularitatile cazului tratat si de gradul de activitate al bolii, medicul curant formuleaza schema de tratament si indica aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau in asociere.

In functie de evolutie, care este monitorizata, clinic si biologic, de obicei lunar, dar cel putin o data la fiecare 3 luni, medicul curant va modifica schema de tratament, urmarind controlul cat mai adecvat al bolii.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de raspuns la terapie si poate incadra cazul ca non responder sau partial responder la tratamentul remisiv clasic, situatie in care se poate indica utilizarea terapiilor blocante de TNF alfa.

Criteria de includere a pacientilor cu artropatie psoriazica in tratamentul cu blocanti de TNF α (**Infliximabum, ****Adalimumabum, ****Etanerceptum)**

1. Diagnostic cert de artropatie psoriazica.
 2. Pacienti cu artropatie psoriazica severa, activa, non responsiva la tratamentul remisiv clasic corect administrat, atat ca doze cat si durata a terapiei. Un pacient cu artropatie psoriazica poate fi considerat ca non responder la terapia remisiva clasica in cazul persistentei semnelor si simptomelor de artropatie psoriazica activa, in ciuda a cel putin 2 cure terapeutice cu cate un preparat remisiv, administrat la dozele maxime recomandate, respectiv: 20 mg/saptamana pentru Methotrexatum; 20 mg/zi pentru Leflunomidum; 2000 mg/zi pentru Sulfasalazinum; 3-5 mg/kgc/zi pentru Ciclosporinum - timp de cel putin 12 saptamani fiecare;
 3. Forma activa de artropatie psoriazica se defineste ca prezenta a cel putin 5 articulatii dureroase si tumefiate (evaluarea articulara la artropatia psoriazica se face pentru 78 articulatii dureroase si 76 articulatii tumefiate; prezenta dactilitei sau a entezitei se cuantifica ca o articulatie), in cel putin 2 ocazii diferite, separate intre ele printr-un interval de cel putin o luna, impreuna cu cel putin 2 criterii din urmatoarele 4:
 - a. VSH > 28 mm la o ora;
 - b. proteina C reactiva > 20 mg/l (determinata cantitativ, nu se admit evaluari calitative sau semicantitative);
 - c. evaluarea globala a pacientului privind evolutia bolii (pe o scala de 0 – 10, care noteaza cu 0 = boala inactiva si 10 = boala foarte activa), cu un scor intre 6 si 10;
 - d. evaluarea globala a medicului privind evolutia bolii (pe o scala de 0 – 10, care noteaza cu 0 = boala inactiva si 10 = boala foarte activa), cu un scor intre 6 si 10.
 4. Inaintea initierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu artrita psoriazica de a dezvolta tuberculoza, in conditiile in care aceasta populatie are risc mare de TB. Evaluarea riscului va cuprinde anamneza, examen clinic, radiografie pulmonara si teste de tip IGRA - Quantiferon TB Gold. Pentru pacientii testati pozitiv la Quantiferon se indica consult pneumologic in vederea chimioprofilaxiei cu hidrazida sau rifampicina. Terapia biologica se poate initia dupa minim o luna de tratament profilactic.
- Tinand cont de riscul reactivarii infectiilor cu virusuri hepatitice se impune la initierea terapiei cu un agent biologic screening pentru Ag HBs si Ac VHC.

Scheme terapeutice cu blocanti de TNF α

La bolnavii la care sunt indeplinite criteriile privind initierea terapiei cu blocanti TNF medicul curant va alege, functie de particularitatile cazului si caracteristicile produselor disponibile, preparatul blocant TNF, pe care il considera adecvat, urmand apoi schema proprie de administrare pentru fiecare dintre acestea, astfel :

1. ******Infliximabum**: se poate utiliza asociat cu Methotrexatum (atunci cand acesta nu este contraindicat, din motive de toleranta si daca acesta este disponibil pe piata farmaceutica), in doze de 5 mg/kgc, in PEV, administrat in ziua 0 si apoi la 2 si 6 saptamani, ulterior la fiecare 8 saptamani. In caz de raspuns insuficient se poate creste treptat doza de infliximabum pana la 10mg/ kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrari pana la 4-6 saptamani.
- 2.**** **Etanerceptum**: 25 mg de 2 ori pe saptamana sau 50 mg o data pe saptamana, subcutanat; se poate utiliza asociat cu Methotrexatum (atunci cand acesta nu este contraindicat, din motive de toleranta si daca acesta este disponibil pe piata farmaceutica).
- 3.**** **Adalimumabum**: 40 mg o data la 2 saptamani, subcutanat. Se poate utiliza asociat cu Methotrexatum (atunci cand acesta nu este contraindicat din motive de toleranta si daca acesta este disponibil pe piata farmaceutica).

In cazul in care preparatul blocant TNF nu se foloseste asociat cu Methotrexatum, medicul curant poate indica, functie de particularitatile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv clasic.

Evaluarea raspunsului la tratamentul cu blocanti de TNF α

Tratamentul biologic anti TNF alfa este continuat atata vreme cat pacientul raspunde la terapie (indeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) si nu dezvoltă reactii adverse care sa impuna oprirea terapiei.

Evaluarea raspunsului la tratament se face la fiecare 24 saptamani de tratament efectiv.

Raspunsul la tratament este apreciat prin urmarirea modificarilor numarului de articulatii tumefiate si / sau dureroase, a reactantilor de faza acuta a inflamatiei, a evaluarii globale a pacientului si a medicului.

Pacientul este considerat ameliorat si poate continua tratamentul cu conditia existentei unui raspuns terapeutic, definit ca o ameliorare a cel putin 2 parametri din cei 4 urmariti (intre care cel putin un scor articular), in lipsa inrautatirii oricarui parametru urmarit.

1. Ameliorarea se defineste prin:

1.1. scaderea cu cel putin 30% a scorurilor articulare (nr. articulatii dureroase, nr. articulatii tumefiate);

1.2. scaderea cu cel putin o unitate a evaluarilor globale (VAS) (pacient si medic);

2. Inrautătirea se definește prin:

2.1. creșterea cu peste 30% a scorurilor articulare (nr. articulații dureroase, nr. articulații tumefiate);

2.2. creșterea cu o unitate sau mai mult a evaluărilor globale (VAS) (pacient și medic) .

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca non responder sau partial responder la tratamentul administrat.

Se considera cazul ca *non responder / responder partial* dacă după 24 săptămâni de tratament nu îndeplinește criteriile de ameliorare menționate anterior sau prezintă un criteriu de înrautătire.

În aceste condiții, în cazul DCI infliximabum se poate reduce intervalul dintre administrări la 4-6 săptămâni sau se crește doza cu reevaluare ulterioară.

La pacienții non responderi la tratamentul biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune inițierea tratamentului biologic cu un alt preparat anti TNF alfa (pe care pacientul nu l-a mai încercat).

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.

Complexitatea și riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant într-un centru de specialitate reumatologie.

Criterii de excludere din tratamentul cu blocanți de TNF α a pacienților :

1. pacienți cu infecții severe precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasă III/IV);
3. antecedente de hipersensibilitate la infliximabum, la etanerceptum, la adalimumabum, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni (în cazul DCI infliximabum);
5. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
6. sarcină/alăptarea;
7. copii cu vârstă între 0-17 ani (în cazul DCI infliximabum și DCI adalimumabum);
8. afecțiuni maligne;
9. pacienți cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;
10. orice contraindicații recunoscute ale blocanților de TNF α
11. Terapia PUVA cu doze mai mari de 1000 jouli.

Precautii pentru tratamentul cu blocanti de TNF α a pacientilor :

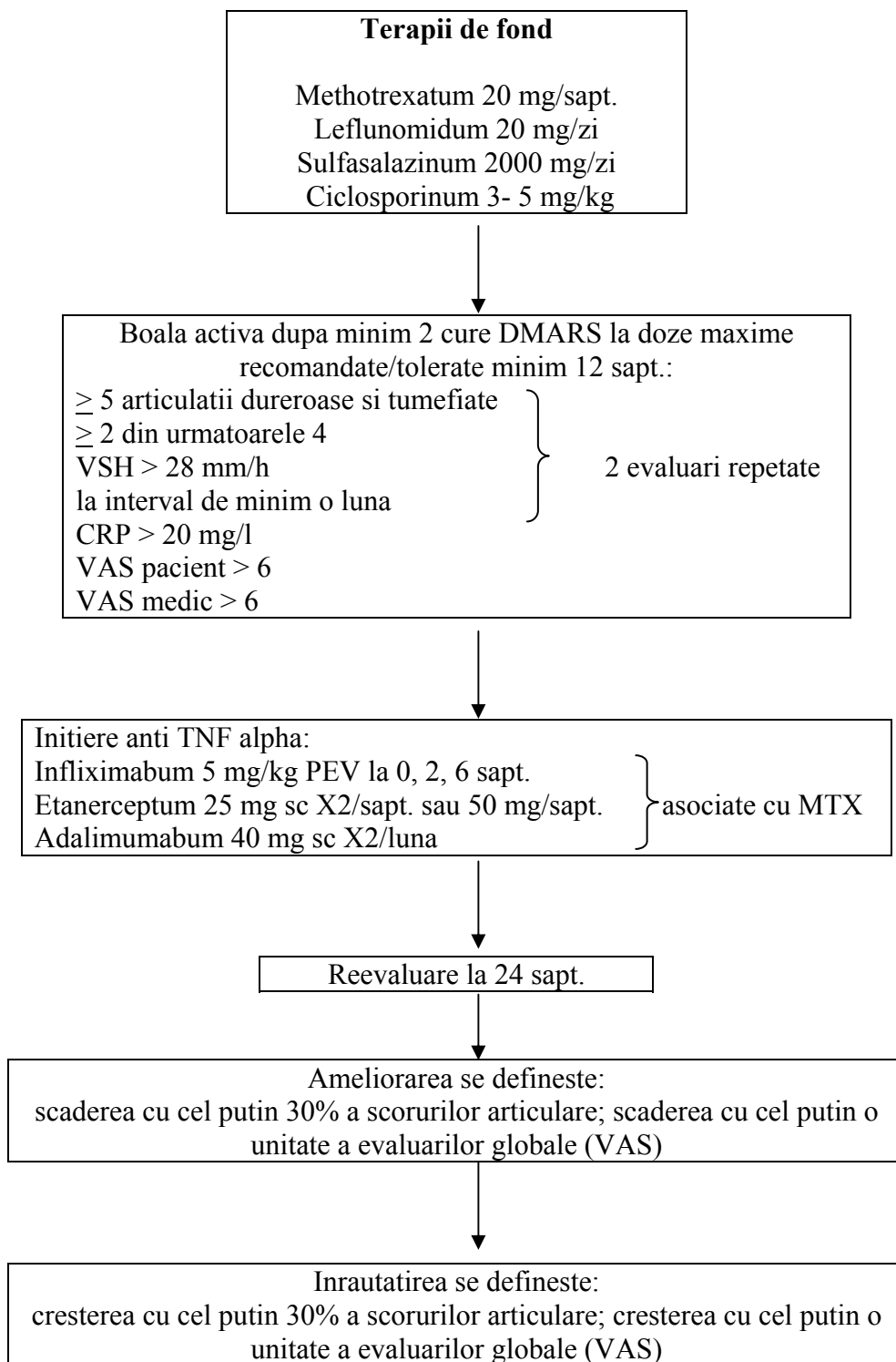
Blocantii TNF se evita la pacientii cu infectie cronica VHB datorita posibilitatii reactivarii infectiei virale si se folosesc cu prudenta la cei cu infectie cronica VHC, cu avizul si recomandarea terapeutica a medicului hepatolog/boli infectioase si cu monitorizare atenta.

III. Prescriptori:

1. Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific in conformitate cu Hotararea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzand denumirile comune internationale corespunzatoare medicamentelor de care beneficiaza asiguratii in tratamentul ambulatoriu, cu sau fara contributie personala, pe baza de prescriptie medicala, in sistemul de asigurari sociale de sanatate, completeaza personal si semneaza fisa pacientului care contine date despre: diagnosticul cert de artropatie psoriazica dupa criteriile ACR; istoricul bolii (debut, evolutie, scheme terapeutice anterioare – preparate, doze, evolutie sub tratament, data initierii si data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenti biologici (justificare); starea clinica (numar de articulatii dureroase/tumefiate, redoare matinala, deficite functionale), nivelul reactantilor de faza acuta a inflamatiei (VSH, CRP cantitativ) si avizul medicului pneumolog. Scala analoga vizuala (VAS) pentru evaluarea globala a activitatii bolii de catre pacient este completata direct de pacient pe fisa, acesta semnand si datand personal.

Pentru initierea terapiei biologice se impune certificarea de catre un medic în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucuresti, Iasi, Cluj, Targu Mures, Constanta, Craiova, Timisoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii si a necesitatii instituirii tratamentului biologic. In acest sens, la dosarul de initiere a terapiei biologice se va anexa copia biletului de externare semnat si parafat de un medic în specialitatea reumatologie si avizat de seful de sectie al clinicii universitare sau al centrului de reumatologie.

2. Medicul curant care intocmeste integral dosarul poarta intreaga raspundere pentru corectitudinea informatiilor medicale furnizate, avand obligatia de a pastra copii dupa documentele sursa ale pacientului si a le pune la dispozitia Comisiei de experti de la nivelul Casei Nationale de Asigurari de Sanatate, la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidential al informatiei despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului sa semneze o declaratie de consimtamant privind tratamentul aplicat.

Algoritm de tratament artropatie psoriazica

**PROTOCOL TERAPEUTIC IN SPONDILITA ANCHILOZANTA PRIVIND
UTILIZAREA AGENTILOR BIOLOGICI ****INFLIXIMABUM,
****ADALIMUMABUM, ****ETANERCEPTUM (L041M)**

I. Definitia afectiunii / Stadializarea afectiunii

Spondilita anchilozanta (SA) este o boala inflamatoare cronica care intereseaza predominant coloana vertebrala, dar si articulatiile periferice, caracteristica majora a bolii fiind afectarea precoce a articulatiilor sacroiliace. Impactul socio-economic al SA este reprezentat de:

1. prevalenta (1%), debutul la varste tinere (18-30 ani), in perioada cea mai productiva a vietii;
2. evolutie rapid progresiva spre anchiloza si invaliditate ce determina pensionarea in primul an dupa diagnostic a 5% dintre pacienti, iar 80% dintre pacienti devin invalizi dupa 10 ani; speranta de viata a pacientilor este redusa cu 5-10 ani
3. costuri indirecte mari (aproximativ 75%) prin pensionare inaintea limitei de varsta, invaliditate severa ce nu le permite autoingrijirea, pacientii avand frecvent nevoie de insotitor

II. Tratament, monitorizare, criteriile de includere si excludere

Tratamentul spondilitei anchilozante trebuie ghidat in functie de:

- a. Manifestari clinice actuale ale bolii (axiale, periferice, extraarticulare)
- b. Simptomatologia pacientului si factori de prognostic
 - activitatea bolii/inflamatie
 - durere
 - nivel de functionalitate/dizabilitate
 - afectarea articulatiilor coxofemorale, anchilozele la nivelul coloanei
- c. factori individuali (sex, varsta, comorbiditati, medicatie concomitenta)
- d. dorintele si expectativele pacientului.

Cele mai utilizate terapii sunt:

- **Antiinflamatoarele non steroidiene (AINS)** - au fost primele si pentru mult timp singurele medicamente folosite in tratamentul pacientilor cu spondilita. Evaluarea eficacitatii AINS necesita administrarea unor doze maxime pe o perioada de minimum de 2-6 saptamani.

- **Medicamentele ce modifica evolutia bolilor reumatice - DMARDs**

- **Sulfasalazinum** - este cel mai folosit DMARDs in spondilita anchilozanta, cu nivel de indicatie in tratamentul formei periferice. Nu influenteaza evolutia formelor axiale sau entezitele. Doza eficienta de sulfasalazinum este de 2-3g/zi oral, tratamentul fiind initiat cu 500mg/zi si crescut progresiv pana la doza eficienta. Se considera non responder la SSZ lipsa de ameliorare dupa 4 luni de tratament.

Terapia anti-TNF α

Terapia biologica a modificat prognosticul pacientilor cu SA, determinand nu doar ameliorari semnificative ale activitatii bolii ci si oprirea evolutiei bolii intr-un stadiu avantajos permitand reintegrarea sociala a pacientilor tineri condamnati la invaliditate, cu scaderea costurilor totale si in special a celor indirecte datorate handicapului si echilibrarea balantei cost/beneficiu.

Criterii de includere a pacientilor cu spondilita anchilozanta in tratamentul cu blocanti de TNF α (**Infliximabum, ****Adalimumabum, ****Etanerceptum):**

1. Diagnostic cert de spondilita anchilozanta conform criteriilor New York (1984) modificate:

- a. durere lombara joasa si redoare matinala de peste 3 luni care se amelioreaza cu efortul si nu dispare in repaus ,
- b. limitarea miscarii coloanei lombare in plan sagital si frontal,
- c. limitarea expansiunii cutiei toracice,
- d.1. sacroilita unilaterala grad 3-4,
- d.2. sacroilita bilaterala grad 2-4;

Diagnosticul cert de spondilita anchilozanta presupune prezenta criteriului imagistic (radiologic, RMN) asociat cel putin unui criteriu clinic.

2. Boala activa si severa

- a. BASDAI \geq 6 de cel putin 4 saptamani,
- b. VSH > 28mm/h,
- c. proteina C reactiva > 20 mg/l sau de 3 ori valoarea normala (determinata cantitativ, nu se admit evaluari calitative sau semicantitative).

3. Esecul terapiilor traditionale:

- a. cel putin 2 AINS administrate continuu cel putin 3 luni fiecare, la doze maxim recomandate sau tolerate pentru pacientii cu forme axiale. Pacientii cu afectare axiala nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) inainte de terapia biologica
- b. AINS si sulfasalazinum in formele periferice, cel putin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (3g/zi)
- c. raspuns ineficient la cel putin o administrare de corticosteroid injectabil local in artritele periferice si /sau entezitele active, daca este indicata.

4. Prezenta afectarilor articulatiilor coxofemorale si a manifestarilor extraarticulare reprezinta factori aditionali ce permit administrarea terapiei anti TNF la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI \geq 4

Inaintea initierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu spondilita anchilozanta de a dezvolta tuberculoza, in conditiile in care aceasta populatie are risc mare de TB. Evaluarea riscului va cuprinde anamneza, examen clinic, radiografie pulmonara si teste de tip IGRA - Quantiferon TB Gold. Pentru pacientii testati pozitiv la Quantiferon se indica consult pneumologic in vederea chimioprofilaxiei cu hidrazida sau rifampicina. Terapia biologica se poate initia dupa minim o luna de tratament profilactic.

Tinand cont de riscul reactivarii infectiilor cu virusuri hepatitice se impune la initierea terapiei cu un agent biologic screening pentru Ag HBs si Ac VHC.

Scheme terapeutice cu blocanti de TNF α

La bolnavii la care sunt indeplinite criteriile privind initierea terapiei cu blocanti TNF medicul curant va alege, functie de particularitatile cazului si caracteristicile produselor disponibile, preparatul blocant TNF pe care il considera adecvat, urmand apoi schema proprie de administrare pentru fiecare dintre acestea, astfel:

1. ******Infliximabum**: se utilizeaza in doze de 5 mg/kgc, in PEV, administrat in ziua 0 si apoi la 2 si 6 saptamani, ulterior la fiecare 8 saptamani. In caz de raspuns insuficient se poate reduce intervalul dintre administrari pana la 4-6 saptamani.
2. ******Etanerceptum**: 25 mg de 2 ori pe saptamana sau 50 mg o data pe saptamana, subcutanat.
3. ******Adalimumabum**: 40 mg o data la 2 saptamani, subcutanat.

Evaluarea raspunsului la tratamentul cu blocanti de TNF α

Tratamentul biologic anti TNF alfa este continuat atata vreme cat pacientul raspunde la terapie (indeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) si nu dezvolta reactii adverse care sa impuna oprirea terapiei.

Evaluarea raspunsului la tratament se face initial la 12 saptamani de tratament efectiv si ulterior la 24 saptamani.

Continuarea tratamentului se face daca:

A) se inregistreaza ameliorare de peste 50% a BASDAI fata de momentul initierii terapiei sau o scadere cu cel putin 2 unitati si reducerea pe scala VAS (pentru durerea axiala) cu cel putin 2 cm.

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) este format din 6 intrebari privind principalele 5 simptome din spondilita anchilozanta

1. Oboseala

2. Durerea coloanei cervicale, toracale sau lombare
3. Durerea /tumefactia articulatiilor periferice
4. Durerea la atingere sau presiune la nivelul entezelor
5. Redoare matinala: severitate/durata

Aprecierea se face folosind scala analoga vizuala (VAS) - o scala de 0 – 10, in care se noteaza cu 0 = absenta durerii, oboseii si 10 = durere sau oboseala foarte severa . Se face scorul total adunand intrebarile 1 - 4 cu media intrebarilor 5 si 6, iar rezultatul se imparte la 5 (vezi Anexa).

B) se inregistreaza o scadere a valorile VSH si/sau CRP cu peste 50 % fata de valoarea de la initierea tratamentului

Medicul curant este cel care poate evalua corect gradul de raspuns la terapie si poate incadra cazul ca non responder sau partial responder la tratamentul administrat. Se considera cazul ca *non responder / responder partial* daca dupa 12 saptamani de tratament nu s-a inregistrat o scadere a BASDAI si VSH si/sau CRP >50% fata de momentul initierii tratamentului. In aceste conditii, in cazul DCI infliximabum se poate reduce intervalul dintre administrari la 4-6 saptamani sau se poate creste doza cu reevaluare ulterioara. In aceasta situatie o noua evaluare se va face la 12 saptamani. Lipsa de ameliorare a criteriilor enuntate duce la oprirea tratamentului.

Pacientii care la data intrarii in vigoare a prezentului protocol se aflau in tratament cu blocanti de TNF alfa si au indicatie de continuare a terapiei vor fi evaluati ca si continuari ale tratamentului, in baza documentului sursa de la initierea terapiei (foaia de observatie copie, bilet externare sau scrisoare medicala).

Complexitatea si riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanenta a pacientului de catre medicul curant in centre de specialitate reumatologie.

Criteria de excludere din tratamentul cu blocanti de TNF α a pacientilor :

1. pacienti cu infectii severe precum: stare septica, abcese, tuberculoza activa, infectii oportuniste; artrite septice pe o articulatie nativa sau protezata in ultimele 12 luni
2. pacienti cu insuficienta cardiaca congestiva severa (NYHA clasa III/IV);
3. antecedente de hipersensibilitate la infliximabum, la etanerceptum, la adalimumabum, la proteine murine sau la oricare dintre excipientii produsului folosit;
4. readministrarea dupa un interval liber de peste 16 saptamani (in cazul DCI infliximabum);
5. administrarea concomitenta a vaccinurilor cu germeni vii;
6. sarcina/alaptarea;
7. copii cu varsta intre 0-17 ani (in cazul DCI infliximabum si DCI adalimumabum);
8. afectiuni maligne exceptand carcinomul bazocelular sau neoplazii diagnosticate si tratate cu peste 10 ani in urma; avizul oncologului este obligatoriu.

9. pacienti cu lupus sau sindroame asemanatoare lupusului;
10. orice contraindicatii recunoscute ale blocantilor de TNF α ;
11. Blocantii TNF se evita la pacientii cu infectie cronica VHB datorita posibilitatii reactivarii virale si se folosesc cu prudenta la cei cu infectie cronica VHC, cu avizul si recomandarea terapeutica a medicului hepatolog/boli infectioase si cu monitorizare atenta.

III. Prescriptori:

1. Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific in conformitate cu Hotararea Guvernului nr.720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzand denumirile comune internationale corespunzatoare medicamentelor de care beneficiaza asiguratii in tratamentul ambulatoriu, cu sau fara contributie personala, pe baza de prescriptie medicala, in sistemul de asigurari sociale de sanatate, completeaza personal si semneaza fisa pacientului care contine date despre: diagnosticul cert de spondilita anchilozanta, istoricul bolii, recomandarea tratamentului cu agenti biologici (justificare), starea clinica, analize de laborator, avizul medicului pneumolog.

Pentru initierea terapiei biologice se impune certificarea de catre un medic în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucuresti, Iasi, Cluj, Targu Mures, Constanta, Craiova, Timisoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii si a necesitatii instituirii tratamentului biologic. In acest sens, la dosarul de initiere a terapiei biologice se va anexa copia biletului de externare semnat si parafat de un medic în specialitatea reumatologie si avizat de seful de sectie al clinicii universitare sau al centrului de reumatologie.

2. Medicul curant care intocmeste integral dosarul poarta intreaga raspundere pentru corectitudinea informatiilor medicale furnizate, avand obligatia de a pastra copii dupa documentele sursa ale pacientului si a le pune la dispozitia Comisiei de experti de la nivelul Casei Nationale de Asigurari de Sanatate, la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidential al informatiei despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului sa semneze o declaratie de consimtamant privind tratamentul aplicat.

Anexa

Modalitate de completare chestionar BASDAI

VERSIUNEA ROMANEASCA A INDEXULUI BASDAI

(BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX)

Va rugam marcati cu un X pe urmatoarele scale (0-10cm). Daca simptomele dvs. (durere, oboseala) au avut variatii, marcati numarul care indica media severitatii acestora.

Cum au fost in ultima saptamana ?

1. Care a fost gradul obosealii pe care ati resimtit-o?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
absenta					Foarte severa					

2. Cum ati descrie durerea de coloana cervicala, toracala sau lombara?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
absenta					Foarte severa					

3. Cum au fost per ansamblu durerile si tumefactiile pe care le-ati avut la nivelul articulatiilor periferice?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
absenta					Foarte severa					

4. Cum ati resimtit durerea la atingere sau presiune la nivelul zonelor dureroase (entezelor)?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
absenta					Foarte severa					

5. Cum ati resimtit redoarea (intepeneala) de dimineata, dupa ce va trezeati?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
absenta					Foarte severa					

6. Cat timp apreciati ca dureaza redoarea (intepeneala), dimineata?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 ore		1 ora					2 ore sau peste			

**PROTOCOL TERAPEUTIC IN POLIARTRITA REUMATOIDA PRIVIND
UTILIZAREA AGENTILOR BIOLOGICI ****INFLIXIMABUM,
****ADALMUMABUM, ****ETANERCEPTUM, ****RITUXIMABUM**

I. Definitia afectiunii / Stadializarea afectiunii

Poliartrita reumatoida (PR) reprezinta reumatismul inflamator cel mai frecvent, ea afectand aproximativ 1% din populatia generala. Netratata sau tratata necorespunzator are de obicei o evolutie severa si progresiv agravanta, generand durere si inflamatie articulara, distructii osteo-cartilaginoase si handicap functional. Severitatea bolii rezulta din faptul ca peste 50% din pacienti isi inceteaza activitatea profesionala in primii 5 ani de boala, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate grava in primii 2 ani de evolutie. Aparitia unor leziuni viscerale este responsabila de o scurtare a duratei medii de viata cu 5 pana la 10 ani. Rezulta astfel ca poliartrita reumatoida reprezinta nu numai o importanta problema medicala ci si o problema sociala, de sanatate publica.

II. Tratament, monitorizare, criteriile de includere si excludere

Tratamentul remisiv (de fond) al poliartritei reumatoide este obligatoriu in toate formele active ale bolii si trebuie inceput cat mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal in primele 6 saptamani de la diagnostic).

Cele mai utilizate terapii remisive sunt reprezentate de:

- **Methotrexatum** – doza maxima uzuala: 20 mg/saptamana, reprezinta de obicei preparatul remisiv de prima alegere, cu exceptia cazurilor cand este contraindicat sau nu este disponibil pe piata farmaceutica;
- **Leflunomidum** – 20 mg/zi, poate fi prescris inclusiv ca prima alegere, fiind o alternativa la MTX, sau cand MTX este contraindicat sau nu este disponibil pe piata farmaceutica;
- **Sulfasalazinum** – doza de intretinere uzuala minim 2g/zi (functie de toleranta), poate fi prescris inclusiv ca prima alegere, fiind o alternativa la MTX sau cand MTX este contraindicat sau nu este disponibil pe piata farmaceutica;
- Hydroxychloroquinum – 400 mg/zi;
- Ciclosporinum 3 – 5 mg/kgc/zi;
- Azathioprinum 100 mg/zi;
- Saruri de Aur – 50 mg/saptamana.

Functie de particularitatile cazului tratat si de gradul de activitate al bolii, medicul curant formuleaza schema de tratament si indica aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau in asociere.

In functie de evolutia monitorizata clinic si biologic (lunar sau cel putin o data la fiecare 3 luni), medicul curant va modifica schema de tratament utilizand DAS 28 ca indicator global de evolutie al afectiunii.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de raspuns la terapie si poate incadra cazul ca non responder sau partial responder la tratamentul remisiv clasic, situatie in care se poate indica utilizarea terapiilor biologice.

A.Terapia anti-TNF α

A.1. Criterii de includere a pacientilor cu poliartrita reumatoida in tratamentul cu blocanti de TNF α (**Infliximabum, ****Adalimumabum, ****Etanerceptum).**

Este necesara indeplinirea cumulativa a urmatoarelor criterii:

1. Diagnostic cert de PR conform criteriilor ACR (revizie 1987);

2. Pacienti cu poliartrita reumatoida severa, activa (DAS > 5,1), in ciuda tratamentului administrat, prezentand cel putin: 5 sau mai multe articulatii cu sinovita activa (articulatii dureroase si tumefiate) + 2 din urmatoarele 3 criterii:

2.1. redoare matinala peste 60 minute

2.2. VSH > 28 mm la o ora

2.3. proteina C reactiva > 20 mg/l sau de 3 ori valoarea normală (determinata cantitativ, nu se admit evaluari calitative sau semicantitative).

3. Numai la cazurile de poliartrita reumatoida care nu au raspuns la terapia remisiva standard a bolii, corect administrata (atat ca doze, cat si ca durata a terapiei), respectiv **dupa utilizarea a cel putin 2 solutii terapeutice remisive standard, cu durata de **minim 12 saptamani fiecare**, dintre care una este de obicei reprezentata de Methotrexatum, cu exceptia cazurilor cu contraindicatie la acest preparat, a cazurilor care nu tolereaza acest tratament sau cand acesta nu este disponibil pe piata farmaceutica. Definirea unui caz ca fiind non responder la terapia standard se face prin persistenta criteriilor de activitate (vezi mai sus, punctul 2.), dupa 12 saptamani de tratament continuu, cu doza maxima uzual recomandata si tolerata din preparatul remisiv respectiv.**

4. Inaintea initierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrita reumatoida de a dezvolta tuberculoza, in conditiile in care aceasta populatie are risc mare de TB. Evaluarea riscului va cuprinde anamneza, examen clinic, radiografie pulmonara si teste de tip IGRA - Quantiferon TB Gold. Pentru pacientii testati pozitiv la Quantiferon se indica consult pneumologic in vederea chimioprofilaxiei cu hidrazida sau rifampicina. Terapia biologica se poate initia dupa minim o luna de tratament profilactic.

Tinand cont de riscul reactivarii infectiilor cu virusuri hepatice se impune la initierea terapiei cu un agent biologic screening pentru Ag HBs si Ac VHC.

A.2a. Scheme terapeutice in tratamentul cu blocanti de TNF α

La bolnavii la care sunt indeplinite criteriile privind initierea terapiei cu blocanti TNF medicul curant va alege, functie de particularitatile cazului si caracteristicile produselor disponibile, preparatul blocant TNF pe care il considera adecvat, urmand apoi schema proprie de administrare pentru fiecare dintre acestea, astfel:

1. ******Infliximabum**: se utilizeaza de regula asociat cu Methotrexatum (atunci cand acesta nu este contraindicat, din motive de toleranta si daca acesta este disponibil pe piata farmaceutica), in doze de 3 mg/kgc, in PEV, administrat in ziua 0 si apoi la 2 si 6 saptamani, ulterior la fiecare 8 saptamani. In caz de raspuns insuficient se poate creste treptat doza de infliximabum pana la 10mg/ kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrari pana la 4-6 saptamani.
2. ******Etanerceptum**: 25 mg de 2 ori pe saptamana sau 50 mg o data pe saptamana, subcutanat; pentru a asigura eficacitatea maxima se recomanda utilizarea asociata cu Methotrexatum (atunci cand acesta nu este contraindicat, din motive de toleranta si daca acesta este disponibil pe piata farmaceutica).
3. ******Adalimumabum**: 40 mg o data la 2 saptamani, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maxima se recomanda utilizarea asociata cu Methotrexatum (atunci cand acesta nu este contraindicat din motive de toleranta si daca acesta este disponibil pe piata farmaceutica). In cazul in care preparatul blocant TNF nu se foloseste asociat cu Methotrexatum, medicul curant poate indica, functie de particularitatile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv clasic.

A.3. Evaluarea raspunsului la tratamentul cu blocanti de TNF α

Tratamentul biologic anti TNF α este continuat atata vreme cat pacientul raspunde la terapie (indeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) si nu dezvoltă reactii adverse care sa impuna oprirea terapiei.

Evaluarea raspunsului la tratament se face la fiecare 24 saptamani de tratament efectiv. Raspunsul la tratament este apreciat prin urmarirea modificarilor numarului de articulatii tumefiate si / sau dureroase, duratei redorii matinale, precum si a reactantilor de faza acuta a inflamatiei, inclusiv nivelul seric al PCR (cantitativ). Pacientul este considerat ameliorat si poate continua tratamentul cu conditia respectarii (conform protocolului terapeutic pentru poliartrita reumatoida) a criteriului de ameliorare DAS, calculat conform fisei de evaluare.

Indicele cumulativ DAS 28 cu 4 variabile:

1. NAD: numarul articulatiilor dureroase;
2. NAT: numarul articulatiilor tumefiate;
3. VAS: scala analoga vizuala (milimetri) pentru evaluarea globala a activitatii bolii, de catre pacient ;

4. VSH (la 1 h), calculat conform fisei de evaluare, tinandu-se cont de urmatoarele semnificatii :

- 4.1. $DAS\ 28 \leq 2,6$ = remisiune
- 4.2. $2,6 < DAS\ 28 \leq 3,2$ = activitate scazuta
- 4.2. $3,2 < DAS\ 28 < 5,1$ = activitate medie
- 4.3. $DAS\ 28 \geq 5,1$ = activitate intensa.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de raspuns la terapie si poate incadra cazul ca non responder sau partial responder la tratamentul administrat.

Cazul este considerat ca **non responder / partial responder** daca dupa 24 saptamani de tratament DAS 28 ramane $\geq 5,1$ sau scade cu mai putin de 1,2 fata de evaluarea anterioara. O valoare a $DAS\ 28 \leq 3,2$ este echivalent cu **responder**, semnificand boala cu activitate scazuta.

In conditiile de **non responder**, in cazul DCI infliximabum se poate reduce intervalul dintre administrari la 4-6 saptamani sau se creste treptat doza cu reevaluare ulterioara.

La pacientii non responderi la tratamentul biologic administrat sau care au dezvoltat o reactie adversa care sa impuna oprirea respectivului tratament, in baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune initierea tratamentului biologic cu un alt preparat anti TNF α (pe care pacientul nu l-a mai incercat), cu un anticorp monoclonal anti CD-20 (Rituximabum) . In cazul in care medicul curant constata lipsa de raspuns la tratamentul administrat sau aparitia unei reactii adverse care sa impuna oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice inainte de implinirea celor 24 de saptamani prevazute pentru evaluarea uzuala de eficacitate.

Complexitatea si riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanenta a pacientului de catre medicul curant in centre de specialitate reumatologie.

A.4. Criterii de excludere a pacientilor din tratamentul cu blocanti de TNF α

1. pacienti cu infectii severe precum: stare septica, abcese, tuberculoza activa, infectii oportuniste;
2. pacienti cu insuficienta cardiaca congestiva severa (NYHA clasa III/IV);
3. antecedente de hipersensibilitate la infliximabum, la etanerceptum, la adalimumabum, la proteine murine sau la oricare dintre excipientii produsului folosit;
4. readministrarea dupa un interval liber de peste 16 saptamani (in cazul DCI infliximabum);
5. administrarea concomitenta a vaccinurilor cu germeni vii;
6. sarcina/alaptarea;
7. copii cu varsta intre 0-17 ani (in cazul DCI infliximabum si DCI adalimumabum);
8. afectiuni maligne;
9. pacienti cu lupus sau sindroame asemanatoare lupusului;
10. orice contraindicatii recunoscute ale blocantilor de TNF α ;

11. infectii virale cronice VHB datorita posibilitatii reactivarii virale si se folosesc cu prudenta la cei cu infectie cronica VHC, cu avizul si recomandarea terapeutica a medicului hepatolog/boli infectioase si cu monitorizare atenta.

B. Terapia anti CD-20 (**Rituximabum)**

B.1. Criterii de includere a pacientilor cu poliartrita reumatoida in tratamentul cu Rituximabum:

Pacienti cu poliartrita reumatoida activa, cu **raspuns inadecvat sau intoleranta la unul sau mai multi agenti anti TNF- α** (Infliximabum, Etanerceptum, Adalimumabum) apreciat dupa criteriile de evaluare la tratament (non responderi). Pacientii care la data intrarii in vigoare a prezentului protocol se aflau in tratament cu rituximabum si au indicatie de continuare a terapiei vor fi evaluati ca si continuari ale tratamentului, in baza documentului sursa de la initierea terapiei (foaia de observatie copie, bilet externare sau scrisoare medicala).

B.2. Schema terapeutica in tratamentul cu Rituximabum

Rituximabum se administreaza intravenos ca doua perfuzii de 1 g fiecare, separate de un interval de 2 saptamani asociate fiecare cu 100mg methylprednisolonum sau echivalente.

B.3. Evaluarea raspunsului la tratamentul cu Rituximabum

Evaluarea raspunsului la tratament se face in intervalul 4 - 6 luni de la initiere. Se considera responder daca DAS 28 la 4 luni a scazut cu $>1,2$.

Repetarea tratamentului se va face dupa cel putin 6 luni doar la responderi, in conditiile in care :

- exista o boala activa reziduala (DAS 28 $\geq 3,2$), sau
- se produce o reactivare a bolii (cresterea DAS28 cu $\geq 1,2$).

B.4. Criterii de excludere a pacientilor din tratamentul cu Rituximabum:

1. hipersensibilitate la Rituximabum sau proteine murine,
2. infectii severe precum: stari septice, abcese, tuberculoza activa, infectii cu germeni oportunisti,
3. insuficienta cardiaca severa (clasa III,IV NYHA),
4. sarcina si alaptarea,
5. administrarea concomitenta a vaccinurilor vii, atenuate.

III. Prescriptori:

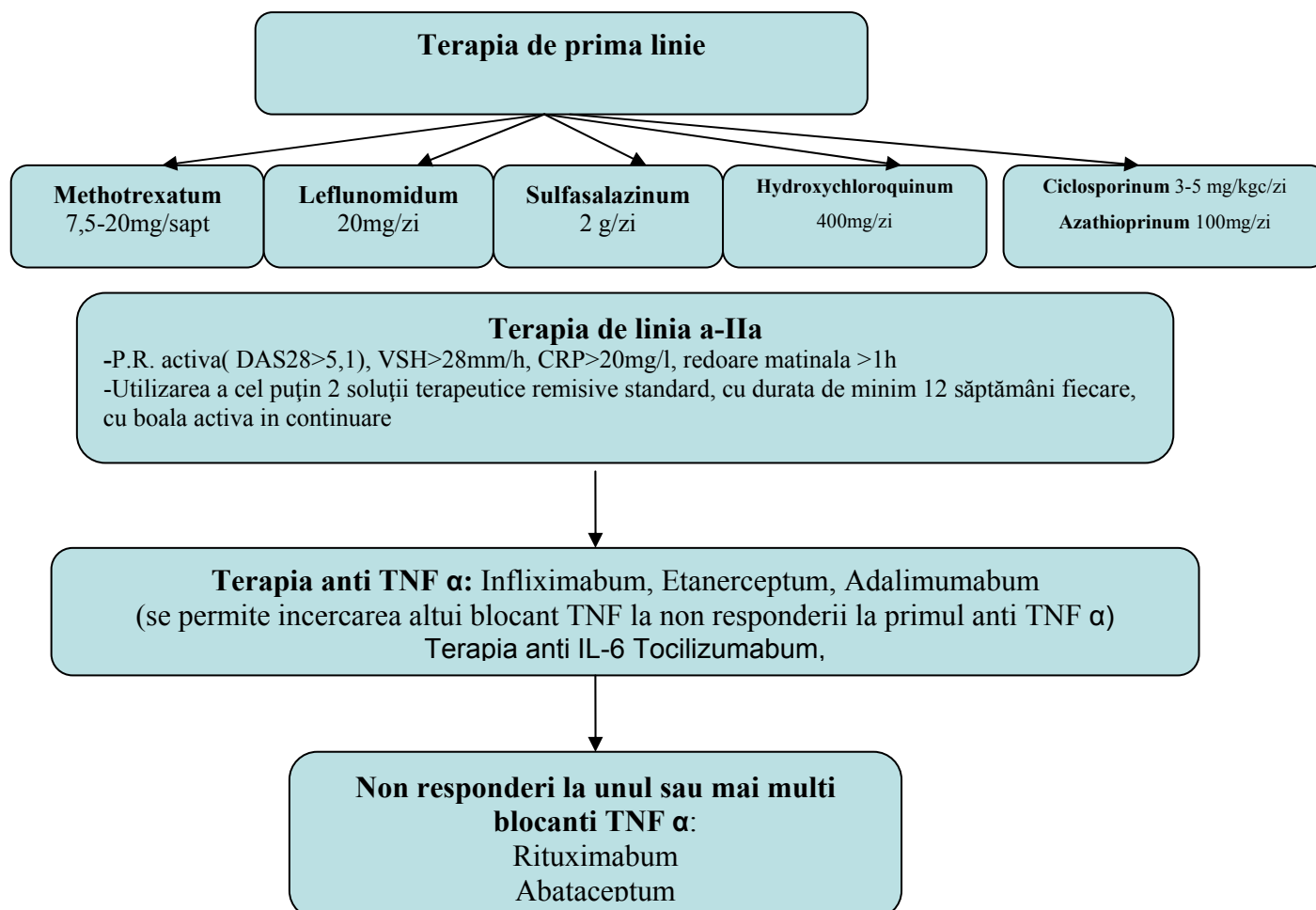
1. Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific in conformitate cu Hotararea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzand denumirile comune internationale corespunzatoare medicamentelor de care beneficiaza asiguratii in tratamentul ambulatoriu, cu sau fara contributie personala, pe baza de prescriptie medicala, in sistemul de asigurari sociale de sanatate, completeaza personal si semneaza fisa pacientului care contine date despre: diagnosticul cert de poliartrita reumatoida dupa criteriile ACR; istoricul bolii (debut, evolutie, scheme terapeutice anterioare – preparate, doze, evolutie sub tratament, data initierii si data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenti biologici (justificare); starea

clinica (numar de articulatii dureroase/tumefiate, redoare matinala, deficite functionale) si nivelul reactantilor de faza acuta a inflamatiei (VSH, CRP cantitativ), avizul medicului pneumolog. Scala analoga vizuala (VAS) pentru evaluarea globala a activitatii bolii de catre pacient este completata direct de pacient pe fisa, acesta semnand si datand personal.

Pentru initierea terapiei biologice se impune certificarea de catre un medic în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucuresti, Iasi, Cluj, Targu Mures, Constanta, Craiova, Timisoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii si a necesitatii instituirii tratamentului biologic. In acest sens, la dosarul de initiere a terapiei biologice se va anexa copia biletului de externare semnat si parafat de un medic în specialitatea reumatologie si avizat de seful de sectie al clinicii universitare sau al centrului de reumatologie.

3. Medicul curant care intocmeste integral dosarul poarta intreaga raspundere pentru corectitudinea informatiilor medicale furnizate, avand obligatia de a pastra copii dupa documentele sursa ale pacientului si a le pune la dispozitia Comisiei de experti de la nivelul Casei Nationale de Asigurari de Sanatate, la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidential al informatiei despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului sa semneze o declaratie de consimtamant privind tratamentul aplicat.

ALGORITM DE TRATAMENT POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ



Anexa 8

PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN PSORIAZIS – AGENTI (L044L)**PSORIAZIS CRONIC ÎN PLĂCI ȘI PLACARDE**

(forma medie sau severa)

Tratamentul cu medicamente biologice

Psoriazis. Generalități

Psoriazisul (PSO) este o afecțiune cutanată cronică, determinată genetic, a cărei frecvență în populația generală este de 1-2%.

Psoriazis – clasificare

Clasificarea severității psoriazisului are în vedere indicatori clinici (suprafața tegumentului afectat de psoriazis) dar și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI – vezi Anexa 1). Pentru calculul suprafeței tegumentare afectate se consideră că suprafața unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafața sa corporală (S corp).

- PSO cu afectare ușoară - afectare sub 2% din S corp
- PSO cu afectare medie
 - afectare 2 - 10% din S corp
 - sau*
 - DLQI > 10
 - sau*
 - rezistență terapeutică
- PSO cu afectare severă - afectare peste 10% din S corp

Psoriazis – cuantificare rezultate terapeutice obținute

Aprecierea evoluției psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

	cap	trunchi	m. superioare	m. inferioare
Eritem				
Indurație				
Descuamare				

<i>subtotal parțial</i>				
<i>factorul A</i>				
<i>factor corecție</i>	0,1 x	0,3 x	0,2 x	0,4 x
<i>subtotal</i>				
PASI				

leziuni fără marcate

E	eritem	0	1	2	3	4
I	indurație	0	1	2	3	4
D	descumare	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%

Tratamentul pacienților cu psoriazis

Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducându-le manifestările clinice până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecțiune cu evoluție cronică, odată declanșată afecțiunea bolnavul se va confrunța 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 / betametazonă, acid salicilic / mometazonă, acid salicilic / 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 este disponibil asiguraților potrivit legislației în vigoare. Tratamentul psoriazisului cu raze ultraviolete și-a dovedit pe deplin eficacitatea. Numeroase secții de dermatologie din țară având în dotare astfel de dispozitive. 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 pe durata spitalizării. Terapia sistemică cu retinoizi (acitretin) induce rapid remisiunea leziunilor de psoriazis exudativ iar administrarea de etanercept, infliximab sau adalimumab induce remisiuni de lungă durată pacienților cu forme moderate sau severe de psoriazis (vezi Anexa 2).

Terapiile biologice disponibile în România

Adalimumab – este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc. Doza recomandată de Adalimumab pentru pacienții adulți este o doză inițială de 80 mg administrată subcutanat, urmată după o săptămână de la doza inițială, de o doză de 40 mg administrată subcutanat la două săptămâni.

Etanercept - 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.

Doza recomandată la adulții cu psoriazis în plăci, cronic, moderat sau sever, este de 25 mg Enbrel administrată de 2 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 2 ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de 2 ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu Enbrel trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți . Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă nici un răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Enbrel, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau de 50 mg o dată pe săptămână.

În studiile deschise pe termen lung (până la 34 luni) în care Enbrel a fost administrat fără întrerupere, răspunsurile clinice au fost constante și siguranța a fost comparabilă cu studiile pe termen scurt.

O analiză a datelor studiilor clinice nu a evidențiat caracteristici ale bolii subiacente care ar putea permite medicilor clinicieni să selecteze cea mai adecvată opțiune de dozaj (intermitent sau continuu). Prin urmare, alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului.

Doza recomandată la copii și adolescenții (vârsta peste 8 ani), cu psoriazis în plăci, cronic sever, este de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână timp de cel mult 24 de

săptămâni. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă nici un răspuns după 12 săptămâni. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Enbrel, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (pană la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână (vezi Anexa 4 și 5).

Infliximab - este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin.

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, timp de 2 ore, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la intervale 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.

Criterii de includere în tratament pentru pacienții adulți (peste 18 ani):

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis în plăci moderat sau sever

și

- pacientul îndeplinește criteriile clinice

- psoriazis în plăci moderat sau sever de peste 6 luni

- eșec la tratamentul sistemic standard administrat anterior timp de minim 6 luni

(methotexat și/sau retinoizi și/sau ciclosporina și/sau PUVA) sau intoleranță, respectiv contraindicație pentru astfel de terapii

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

- să dezvolte sau să fie la un risc foarte înalt să dezvolte toxicitate la terapiile folosite și terapiile standard alternative nu pot fi folosite,

sau

- a devenit intolerant sau nu poate primi terapii standard sistemice (acitretin, methotexat, ciclosporina, UVB, UVA, PUVA)

sau

- a devenit ne-responsiv la terapiile standard (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de sub 50% îmbunătățire a scorului PASI și sub 5 puncte îmbunătățire a scorului DLQI,

după cel puțin 6 luni de tratament la doze terapeutice:

- methotexat 15 mg, max 25-30 mg, o singură doză săptămânal (oral, subcutan sau intramuscular),

- acitretin 25-50 mg zilnic
- ciclosporina 2-5 mg/kg zilnic
- UVB cu bandă îngustă sau psoralen fototerapie (pacient ne-responsiv, recadere rapidă, sau depășirea dozei maxime recomandate); 150-200 cure pentru PUVA, 350 pentru UVB cu banda îngustă

sau

-are o boală ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate (minim 3 spitalizări/an)

sau

-are comorbidități care exclud folosirea terapiei sistemice (ca de exemplu methotrexatul)

sau

-pacientul suferă de o boala severă, instabilă, critică (cu exceptia psoriazisului eritrodermic sau pustulos).

Criteria de includere în tratament pentru copii și adolescenți (cu vârstă cuprinsă între 8

– 17 ani)-vezi Anexa 4 și 5

- diagnostic de psoriazis în plăci, cronic sever, de minim 6 luni

și

- vârstă cuprinsă între 8 și 17 ani

și

- boala este controlată inadecvat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente administrate minim 6 luni:

a. retinoizi 0,5 – 1 mg/kg/zi

sau

b. metotrexat 0,2 – 0,7 mg/kg/săptămână

sau

c. ciclosporina 0,4 mg/kg/zi

sau

d. fototerapie UVB cu banda îngustă sau PUVA (copii și adolescenți peste 12 ani)

Criteria de alegere a terapiei biologice

Nu există studii comparative privind eficacitatea terapiei cu adalimumab, etanercept sau infliximab. Alegerea agentului biologic se va face în funcție de caracteristicile clinice ale bolii, de comorbiditățile pre-existente, de preferința pacientului, de preferința prescriptorului și de facilitățile locale.

Consimțământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei biologice. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aiba la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul. În cazul unui pacient cu vârsta între 8 – 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici

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

Se vor exclude:

1. pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă (în cazul blocanților TNF α), infecții oportuniste;
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (în cazul blocanților TNF α);
3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, la etanercept, la infliximab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni (în cazul infliximabum-ului);
5. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
6. sarcina / alăptarea;
7. copii cu vârstă între 0-17 ani (cu excepția terapiei cu etanercept care are indicație în psoriazisul în placi cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta peste 8 ani);
8. afecțiuni maligne sau premaligne, excluzând cancerul de piele non-melanom tratat adecvat, malignitățile diagnosticate și tratate mai mult de 10 ani (în care probabilitatea vindecării este foarte mare);
9. demielinizare (în cazul blocanților TNF α);
10. orice contraindicații recunoscute ale blocanților de TNF α .

Contraindicații relative:

- PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
- HIV pozitiv sau SIDA
- virusul hepatitei B sau C pozitiv (cu avizul medicului specialist gastroenterolog sau

infecționist).

Monitorizarea și evaluarea pacienților

Pacientul trebuie evaluat la 3 luni pentru monitorizarea reacțiilor adverse, apoi la 6 luni de la inițierea terapiei pentru evaluarea răspunsului terapeutic și ulterior din 6 in 6 luni. Necesitatea monitorizării de laborator este mai puțin evidentă decât în cazul terapiei convenționale. Aceste vizite regulate cu evaluarea statusului clinic al pacientului, sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor efecte adverse sau infecții.

Recomandari pentru pre-tratament și monitorizare

		Pre tratament	Monitorizare
Severitatea bolii	PASI / DLQI	Da	la 3 luni, la 6 luni, apoi din 6 in 6 luni
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	Infecții malignități demielinizare insuficiență cardiacă	Da da da pentru anti TNF da pentru anti TNF	la 3 luni, la 6 luni, apoi din 6 in 6 luni
Infecție TBC		Da	anual
Teste de sânge	-HLG -creatinina, ureea, electroliți, funcțiile hepatice -hepatita B și C, HIV	Da da -da (se va testa la cei aflați la risc)	- la 3 luni, la 6 luni, apoi din 6 in 6 luni
Urina	analiza urinii	da	- la 3 luni, la 6 luni, apoi din 6 in 6 luni
Radiologie	RX	da	

Criteria de evaluare a răspunsului la tratament:

- evaluarea răspunsului la tratament se face la 6 luni.

Întreruperea tratamentului cu un biologic se poate face atunci când la 6 luni nu s-a obținut un răspuns adecvat.

Răspunsul adecvat se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului PASI față de momentul inițial
- și
- scăderea cu 5 puncte a scorului DLQI față de momentul inițial.

Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. Printre reacțiile adverse severe ce justifică întreruperea tratamentului amintim: malignitățile (excluzând cancerul de piele non-melanom), toxicitate la agenții biologici, starea de graviditate (întrerupere temporară), infecții intercurrente severe (întrerupere temporară), operații chirurgicale (întrerupere temporară).

PROCEDURI DE APROBARE

Medicul specialist dermatolog:

- completează Fișa pacientului (Anexa 2) care conține date despre:
 - Diagnosticul cert de psoriazis
 - Istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare – preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului)
 - Recomandarea tratamentului cu agenți biologici (cu respectarea criteriilor de includere)
 - Starea clinică și paraclinică a pacientului
 - Scorurile PASI și DLQI

Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale furnizate, având obligația de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiei de specialitate la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ (anexată) privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale.

Dosarul este depus la nivelul Caselor de Asigurari de Sanatate teritoriale de asigurat unde va fi înregistrat și apoi înaintat Comisiei de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate prin poștă sau prin depunere la registratura generală a CNAS.

Comisia de experți de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, numită: COMISIA PENTRU APROBAREA TRATAMENTULUI PSORIAZISULUI CU AGENȚI BIOLOGICI evaluează și aprobă dosarul în conformitate cu criteriile de includere / excludere, trimite aprobarea de tratament către Casa de Asigurări de Sănătate cu care medicul care a făcut recomandarea de tratament (ca furnizor de servicii medicale) se află în relație contractuală.

Aprobarea dosarului este necesară la inițierea terapiei. La 3 luni de la inițierea tratamentului se va face o reevaluare a dosarului pentru monitorizare, iar la 6 luni de la inițierea terapiei și ulterior din 6 în 6 luni se vor face reevaluări pentru a urmări apariția/menținerea răspunsului adecvat la tratament.

Medicul curant dermatolog pe baza recomandării aprobate de Comisia de specialitate de la nivelul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, prescrie medicamentul sub formă de rețetă fără contribuție personală.

În sarcina exclusivă a medicului curant dermatolog cade urmărirea ulterioară a eficienței și toleranței tratamentului (urmărind la fiecare control cel puțin datele prevăzute în fișa ulterioară și condiționând continuarea tratamentului).

Fișele de evaluare de monitorizare vor fi trimise Comisiei pentru aprobarea tratamentului psoriazisului cu agenți biologici a C.N.A.S. la 3 luni și la 6 luni de la inițierea terapiei și ulterior din 6 în 6 luni.

Pacientul prezintă prescripția medicală la una dintre farmaciile care au contract cu Casa de asigurări de sănătate.

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 prezentat în Anexa 1. 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.

**PROTOCOLUL TERAPEUTIC ÎN HEPATITĂ CRONICĂ SI CIROZA HEPATICA CU
VIRUS VHB (LB01B)**

**DIAGNOSTICUL, CRITERIILE DE ELIGIBILITATE, ALEGEREA SCHEMEI
TERAPEUTICE SI URMARIREA IN CURSUL TERAPIEI ANTIVIRALE A
PACIENTILOR CU HEPATITA CRONICA SI CIROZA HEPATICA CU VHB
HEPATITA ACUTĂ CU VHB**

Criteria de includere în tratament:

- biochimic: ALT $\geq 5 \times N$
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv;
 - IgM antiHBc pozitiv;
 - AgHBe pozitiv sau negativ
 - IgG antiVHD negativ;
 - ADN-VHB pozitiv.

Schema de tratament

- entecavir 0,5 mg/zi timp de 6 luni, cu repetarea ADN-VHB la 12 săptămâni precum și urmărirea seroconversiei Ag/Ac Hbe și respectiv Ag/Ac HBs

HEPATITA CRONICĂ CU VHB

1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB – PACIENȚI NAIVI

1.1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB CU AgHBe POZITIV

Criteria de includere în tratament:

- biochimic:
 - ALT $\geq 2 \times N$
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv ;
 - AgHBe pozitiv și antiHBe negativ;
 - IgG antiHVD negativ;
 - ADN- VHB ≥ 20.000 UI/ ml.
- evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii prin PBH sau Fibromax
 - pacienții cu criteriile de mai sus nu necesită evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii
 - la pacienții cu ALT $<2 \times N$ și vârsta > 40 ani, , se efectuează puncție biopsie hepatică sau Fibromax și se tratează dacă este boală semnificativă;
- Indicații terapeutice în funcție de vârstă:

- la pacienții ≤ 50 de ani se recomandă tratament cu entecavir*, adefovir sau interferon pegylat.
- Interferonul pegylat se recomanda la pacienți tineri cu valori moderate ale ALT și viremiei.
- la pacienții > 50 de ani dar ≤ 65 ani de preferat tratamentul cu analogi nucleotidici/zidici.
- la pacienții > 65 de ani de preferat tratamentul cu lamivudină

Schema de tratament

- **Entecavir**

- Doza recomandată: 0,5 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an

sau

- **Adefovir**

- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an

sau

- **Lamivudina**

- Doza recomandată: 100 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an

sau

- **Interferon pegylat α -2a**

- Doza recomandată: 180 mcg / săptăm
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudină

- Evaluarea răspunsului inițial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:
 - ALT
 - ADN-VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de $2 \log_{10}$, se consideră rezistență primară și se oprește tratamentul.
- Ulterior se vor verifica periodic, la interval de șase luni:
 - ALT;
 - Seroconversia în sistemul HBs;
 - Seroconversia în sistemul HBe;
 - ADN-VHB.
- În funcție de răspunsul biochimic și virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la 5 ani.
- Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic.
- Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice.
- Apariția Ac anti HBs impune oprirea terapiei

1.2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB CU AgHBe NEGATIV

Criteria de includere în tratament:

- biochimic:
 - $ALT \geq 2 \times N$
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv ;
 - AgHBe negativ și antiHBe pozitiv;

- IgG antiHVD negativ;
- ADN- VHB ≥ 2.000 UI/ ml.
- evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii prin PBH sau Fibromax
 - pacienții cu criteriile de mai sus nu necesită evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii
 - la pacienții cu ALT $<2 \times N$ și vârsta > 40 ani, , se efectuează puncție biopsie hepatică sau Fibromax și se tratează dacă este boală semnificativă;
- Indicații terapeutice în funcție de vârstă:
 - la pacienții ≤ 50 de ani se recomandă tratament cu entecavir* , adefovir sau interferon pegylat
 - Interferonul pegilat se recomanda la pacienți tineri cu valori moderate ale ALT și viremiei
 - la pacienții > 50 de ani dar ≤ 65 ani se recomandă tratament cu analogi nucleozidici/tidici.
 - la pacienții > 65 de ani de preferat tratament cu lamivudină

Schema de tratament

- **Entecavir**

- Doza recomandată: 0,5 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an

sau

- **Adefovir**

- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an

sau

- **Lamivudina**

- Doza recomandată: 100 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an

sau

- **Interferon pegylat α -2a**

- Doza recomandată: 180 mcg / săptăm
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudină

- Evaluarea răspunsului inițial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:
 - ALT
 - ADN-VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de $2 \log_{10}$, se consideră rezistență primară și se oprește tratamentul.
- Ulterior se vor verifica periodic, la interval de șase luni:
 - ALT;
 - Ag HBs
 - ADN-VHB.
- În funcție de răspunsul biochimic și virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la 5 ani.
- Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic.
- Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice.
- Apariția Ac anti HBs impune oprirea terapiei

1.3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament:

- ADN-VHB ≥ 2.000 UI/ml, se recomandă tratament
- ADN-VHB < 2.000 UI/ml, se recomandă monitorizarea pacientului sau tratament
- AgHBe pozitiv / negativ;
- IgG anti-VHD negativ;

Schema de tratament

- **Entecavir**

- Doza recomandată: 0,5 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an

sau

- **Adefovir**

- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an

sau

- **Lamivudină**

- Doza recomandată: 100 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudină

- Se vor verifica periodic, la interval de șase luni ALT și ADN-VHB în primul an de terapie și apoi ALT din 3 în 3 luni și ADN-VHB odată pe an. În funcție de răspunsul biochimic și virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua.
- Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic.
- Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice în funcție de rezultatul testelor de rezistență.

1.4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament:

- ADN-VHB pozitiv indiferent de valoare
- AgHBe pozitiv / negativ;
- IgG anti-VHD negativ.

Schema de tratament

- **Lamivudină**

- Doza recomandată: 100 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an

sau

- **Entecavir**

- Doza recomandată: 0,5 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an

sau

- **Adefovir**

- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an

La pacienții aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic se va prefera un produs cu barieră genetică înaltă (Entecavir, Adefovir)

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudină

- Se vor verifica periodic, la interval de șase luni ALT și ADN-VHB VHB în primul an de terapie și apoi ALT din 3 în 3 luni și ADN-VHB odată pe an. În funcție de răspunsul biochimic și virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua.
- Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic.
- Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice în funcție de rezultatul testelor de rezistență.

1.5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECTIE VHB + VHC

- se tratează virusul replicativ ;
- tratamentul se va face cu interferon pegylat, activ împotriva ambelor virusuri;
- dacă VHC este dominant replicativ sau ambele virusuri sunt egal replicative: interferon pegylat + ribavirină.

1.6. COINFECTIE VHB-HIV – fără criteriile de inițiere a terapiei ARV

Tratamentul acestor pacienți se va face în servicii de Boli Infecțioase dedicate.

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecția cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART.

1.6.1. Tratament doar pentru VHB

- nu se folosesc antivirale active și pe HIV (lamivudină, tenofovir, emtricitabină, entecavir) dacă între timp pacientul nu primise deja una din aceste terapii pentru infecția cu HIV;

Schema de tratament

▪ AgHBe pozitiv

• Interferon standard α -2a/ α -2b

- Doza recomandată: 4,5- 5 MU x 3/ săptămână,
- Durata terapiei: 4-6 luni;

sau

• Interferon pegylat α -2a

- Doza recomandată: 180 μ g/ săptămână,
- Durata terapiei: 12 luni

sau

• Adefovir

- Doza recomandată: 10mg/zi
- Durata terapiei: >1an

▪ AgHBe negativ

• Interferon standard α -2a / α -2b

- Doza recomandată: 4,5- 5 MU x 3/ săptămână,
- Durata terapiei: 12 luni;

sau

• Interferon pegylat α -2a

- Doza recomandată: 180 μ g/ săptămână,
- Durata terapiei: 12 luni

sau

- **Adefovir**
 - Doza recomandată: 10mg/zi
 - Durata terapiei: >1an

1.6.2. Tratament doar pentru HIV – fără criteriile de inițiere a terapiei antivirale față de VHB

Criterii de includere în tratament:

- AgHBe pozitiv / negativ;
- ADN-VHB <2 000 UI/ml

Schema de tratament:

- nu necesită antivirale cu acțiune duală;
- după inițierea terapiei ARV se va monitoriza statusul VHB prin determinarea ALT și ADN-VHB la 3 luni. Dacă ADN-VHB >2.000 UI/ml se inițiază terapiei antivirale și față de VHB cu tenofovir+ lamivudină sau emtricitabină pentru a preveni hepatita asociată sindromului de reconstrucție imună;
- de evitat monoterapia cu lamivudină sau emtricitabină.

1.6.3. 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 sau emtricitabină;
- de evitat monoterapia cu lamivudină sau emtricitabină pentru evitarea dezvoltării rezistenței.

Pacienții cu VHB rezistent la lamivudină dau cu HIV cu sensibilitate păstrată la Lamivudină și creșterea ADN-VHB >1log10 copii/ml față de nadir;

- se menține lamivudina și adăugarea tenofovirului la schema ARV;
- pot fi alese entecavirul sau adefovirul.

1.6.4. Pacienții cu ciroză VHB și HIV - naivi

- evitarea decompensării bolii hepatice prin sindromul de reconstrucție imună;
- tratament cu tenofovir + lamivudină sau emtricitabină și completarea schemei ARV – tip HAART.

1.7. COINFECTIE VHB + VHD

Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
 - $ALT \geq 2 \times N$.
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv ;
 - AgHBe pozitiv/negativ;
 - IgG anti-HVD pozitiv;
 - ADN- VHB pozitiv sau negativ;
 - ARN- VHD pozitiv.
- vârsta
 - ≤ 65 ani.
 - > 65 ani - se va evalua riscul terapeutic în funcție de comorbidități**.

** Se exclude de la terapia cu interferon pacienții cu:

- Boli neurologice

- Boli psihice (demență, etc.)
- Diabet zaharat decompensat
- Boli autoimune
- Boala ischemică coronariană sau insuficiența cardiacă severă necontrolată
- Afecțiuni respiratorii severe, necontrolate
- Hb < 11g/dl
- Număr de leucocite < 5.000 /mm³
- Număr de PMN < 1.500 /mm³

Schema de tratament

- **Interferon pegylat alfa-2a:**

- Doza recomandată: 180 mcg / săptămână
- Durata terapiei: 48 săptămâni

sau

- **Interferon pegylat alfa-2b**

- Doza recomandată: 1,5 mcg/ kgc/ săptămână
- Durata terapiei: 48 săptămâni

sau

- **Interferon standard $\alpha 2a/ \alpha 2b$:**

- Doza recomandată: 9-10 MU x 3/ săptămână
- Durata terapiei: 48 săptămâni

Se monitorizează biochimic la fiecare 3 luni

1.8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB ASOCIATĂ CU:

- Imunosupresie (tratament chimioterapic și / sau imunosupresor)- **lamivudină.**
 - Se recomandă inițierea terapiei cu lamivudină cu o săptămână înainte de începerea tratamentului chimioterapic și / sau imunosupresor și continuarea terapiei cu lamivudină timp de 6 luni de la oprirea tratamentului chimioterapic și / sau imunosupresor.
 - Tratamentul imunosupresor aplicat afecțiunilor imune cronice (B.Crohn ,Colită ulcerativă ,Polartrita reumatoidă etc) nu implică obligativitatea Lamivudinei.
- Hemodializă - se recomandă **interferon sau analogi** în doze adaptate funcției renale.

2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB – PACIENȚI PRETRATAȚI

Categoriile de pacienți pretratați:

I. Pacienți cu recădere la minim 6 luni după tratament anterior cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

- Identice cu pacienții naivi
- În plus, se efectuează testarea rezistenței la lamivudină. Rezistența la lamivudină poate fi relevantă și de comportamentu viremiei sub trtamentul cu Lamivudină.

Schema de tratament

Dacă nu există rezistență la lamivudină, se tratează ca pacienții naivi. Pacienții cu rezistență la lamivudină, se tratează cu:

- **Entecavir**

- Doza recomandată: 1 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an

sau

- **Adefovir**
 - Doza recomandată: 10 mg/zi
 - Durata terapiei: > 1 an

sau

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

păstrându-se criteriile de monitorizare de la pacienții naivi.

II. Pacienți cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon

Criterii de includere în tratament:

- Se evaluează și se tratează cu analogi nucleozidici / nucleotidici ca pacienții naivi.

III. Pacienți cu lipsă de răspuns sau eșec terapeutic la lamivudină

Criterii de includere în tratament:

- Se efectuează testarea rezistenței la lamivudină sau se ia în considerare comportamentul viremiei sub tratamentul cu lamivudină.

Schema de tratament

Dacă nu există rezistență la lamivudină, se tratează ca pacienții naivi. Pacienții cu rezistență la lamivudină, se tratează cu:

- **Entecavir**
 - Doza recomandată: 1 mg/zi
 - Durata terapiei: > 1 an

sau

- **Se adauga Adefovir mentinandu-se Lamivudina (add-on)**
 - Doza recomandată: 10 mg/zi
 - Durata terapiei: > 1 an

sau

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

păstrându-se criteriile de monitorizare de la pacienții naivi.

**PROTOCOLUL TERAPEUTIC ÎN HEPATITĂ CRONICĂ SI CIROZĂ HEPATICĂ
COMPENSATA CU VIRUS VHC (LB02B)**

**DIAGNOSTICUL, CRITERIILE DE ELIGIBILITATE, ALEGEREA SCHEMEI
TERAPEUTICE SI URMARIREA IN CURSUL TERAPIEI ANTIVIRALE A
PACIENTILOR CU HEPATITA CRONICA SI CIROZA HEPATICA COMPENSATA
CU VHC**

HEPATITA ACUTĂ CU VHC

Criterii de includere în tratament:

- Biochimice:
 - ALT > N
- Virusologice:
 - AcHCVc-IgM pozitivi
 - ARN VHC pozitiv

Schema de tratament

- **Interferon pegylat α -2a 180 μ g/săptămână + ribavirină:**
 - 1000mg/zi la greutate corporală < 75 kg;
 - 1200mg/zi la greutate corporală > 75 kg.

pe o durată de **24 de săptămâni**.

- **Interferon pegylat α -2b 1,5 μ g/kgc/săptămână + ribavirină:**
 - 1000mg/zi la greutate corporală < 75 kg;
 - 1200mg/zi la greutate corporală > 75 kg

pe o durată de **24 de săptămâni** cu monitorizarea ARN-VHC la 4, 12, 24 și 48 de săptămâni

HEPATITA CRONICĂ CU VHC

1. HEPATITA CRONICĂ CU VHC – PACIENȚI NAIVI

1.1. HEPATITA CRONICĂ CU VHC

Criterii de includere în tratament:

- Biochimic:
 - ALT normale sau crescute;
- Virusologic:
 - ARN-VHC detectabil.
- Histologic:
 - Puncție biopsie hepatică , Fibromax cu: A \geq 1, F \geq 1 și / sau S \geq 1 sau Fibroscan F >1
- Vârsta
 - \leq 65 ani.
 - >65 ani se va evalua riscul terapeutic în funcție de comorbidități**

** Se exclude de la terapia cu interferon pacienții cu:

- Boli neurologice
- Boli psihice (demență, etc.)
- Diabet zaharat decompensat

- Boli autoimune
- Boala ischemica coronariana sau insuficienta cardiaca severa necontrolata
- Afectiuni respiratorii severe, necontrolate
- Hb < 11g/dl
- Număr de leucocite < 5.000 /mm³
- Număr de PMN < 1.500 /mm³

Schema de tratament

- **Interferon pegylat $\alpha 2a$ 180 μ g/săptămână + ribavirină:**

- 1000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg;
- 1200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg

sau

- **Interferon pegylat $\alpha 2b$ 1,5 μ g/kg/săptămână + ribavirină:**

- 1000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg;
- 1200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg

Evaluarea răspunsului la tratament

Definiții ale răspunsului la tratament

- **RVR (Rapid Virologic Response / Răspuns Viral Rapid)** = negativarea ARN – VHC după 4 săptămâni de terapie
- **EVR (Early Virologic Response / Răspuns Viral Precoce)** = negativarea sau scăderea ≥ 2 log₁₀ a ARN – VHC după 12 săptămâni de terapie
- **Non Response (Lipsa de răspuns)** = scăderea ARN – VHC cu < 2 log₁₀ la 12 săptămâni de tratament
- **Slow Response (Răspuns Lent)** = negativarea ARN – VHC la 24 de săptămâni de tratament
- **EOT (End of Treatment Response / Răspuns Viral la Sfârșitul Tratatamentului)** = ARN – VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului.
- **SVR (Sustained Virologic Response / Răspuns Viral Susținut)** = ARN – VHC nedetectabil la 24 săptămâni după terminarea terapiei
- **Breakthrough** = ARN – VHC detectabil în cursul tratamentului, după obținerea EVR
- **Relapse (Recădere)** = pozitivarea ARN –VHC după obținerea răspunsului viral la sfârșitul tratamentului

Răspunsul inițial la terapie se apreciază:

- biochimic: ALT normal.
- virusologic: scăderea ARN-VHC cu ≥ 2 log sau sub limita de la 4,12 sau 24 de săptămâni

ARN-VHC se determină:

- la începutul terapiei;
- la 4 săptămâni de terapie;
- la 12 săptămâni de terapie dacă ARN-VHC a fost detectabil la 4 săptămâni;
- la 24 săptămâni de terapie dacă nu s-a obținut negativarea dar s-a obținut scăderea ≥ 2 log₁₀ a ARN – VHC după 12 săptămâni de terapie

- la terminarea terapiei (48 săptămâni de terapie din momentul negativării ARN- VHC);
- la 24 săptămâni de la terminarea terapiei.

Durata tratamentului

- 24 de săptămâni pentru genotipul 2-3 (+ ribavirină 800mg/zi)
- 24,48 sau 72 de săptămâni pentru genotipul 1-4- după cum urmează:
- Dacă ARN-VHC inițial este < 600.000 UI/ml și se obține RVR (ARN-VHC nedetectabil la 4 săptămâni), se efectuează 24 de săptămâni de tratament.
- Dacă la 12 săptămâni de la începerea terapiei ARN-VHC este nedetectabil, se continuă tratamentul până la 48 de săptămâni.
- Dacă la 12 săptămâni de la debutul terapiei ARN-VHC este detectabil dar a scăzut cu ≥ 2 log față de nivelul preterapeutic, se continuă terapia până la 24 de săptămâni, când se face o nouă determinare a ARN-VHC.
 - Dacă ARN-VHC este pozitiv la 24 de săptămâni, terapia se oprește.
 - Dacă ARN-VHC este negativ la 24 de săptămâni, se continuă tratamentul până la 72 de săptămâni.

1.2. COINFECTIA VHC-HIV

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecția cu VHC;

Schema de tratament

- Dacă $CD4 > 200/mm^3$: terapie combinată **interferon pegylat $\alpha 2a/ \alpha 2b$ + ribavirină (dozele uzuale) 48 de săptămâni;**
- Dacă $CD4 < 200/mm^3$: **terapie HAART** pentru creșterea CD4 la mai mult de 200 cell/ mm^3 , **ulterior inițierea terapiei antivirale VHC (interferon pegylat $\alpha 2a/ \alpha 2b$ + ribavirină (dozele uzuale) 48 de săptămâni.**
 - de evitat zidovudina datorită riscului de anemie și neutropenie;
 - de evitat didanozina la pacienții cu ciroză datorită riscului de decompensare hepatică;
 - de evitat stavudina în special în asocieră cu didanozina datorită riscului crescut de acidoză lactică;
 - nu este recomandabilă utilizarea inhibitorilor de protează în terapia combinată datorită reducerii probabilității obținerii RVS;
 - monitorizarea tratamentului ca la VHC.

1.3. CIROZA COMPENSATĂ CU VHC

- se tratează conform schemei terapeutice din hepatita cronică cu VHC;

1.4. MANIFESTĂRI EXTRAHEPATICE FĂRĂ BOALĂ HEPATICĂ

- sunt de competența specialităților respective;

1.5. BOLNAVII CU TALASEMIE

- pot primi tratament;

1.6. BOLNAVII CU HEMOFILIE

- pot primi tratament sub strictă supraveghere medicală – săptămânală, și cu evaluarea constantă a riscului hemoragiar;

1.7. BOLNAVII DIALIZAȚI

- pot primi tratament

1.8. HEPATITA RECURENTA C POSTTRANSPLANT HEPATIC

Schema terapeutică, durata tratamentului, urmărirea pacientului, adaptarea dozelor în funcție de comportamentul hematologic, al funcției renale, viremiei și răspunsului histologic se stabilesc în Centrele specializate acreditate. În cazuri particulare și cu documentația corespunzătoare, durata tratamentului poate depăși 72 săptămâni.

2. HEPATITA CRONICĂ CU VHC – PACIENȚI PRETRATAȚI

- **Pacienții nonresponderi sau cu recădere** după monoterapia cu interferon convențional se tratează cu terapie combinată cu interferon pegylat și ribavirină ca și pacienții naivi
- **Pacienții nonresponderi sau cu recădere** după terapia combinată cu interferon convențional și ribavirină se tratează cu terapie combinată cu interferon pegylat și ribavirină ca și pacienții naivi
- **Pacienții cu recădere demonstrată conform definiției**, după terapia combinată cu interferon pegylat și ribavirină pot fi tratați cu interferon pegylat și ribavirină conform indicațiilor produselor

Nu se vor retrata:

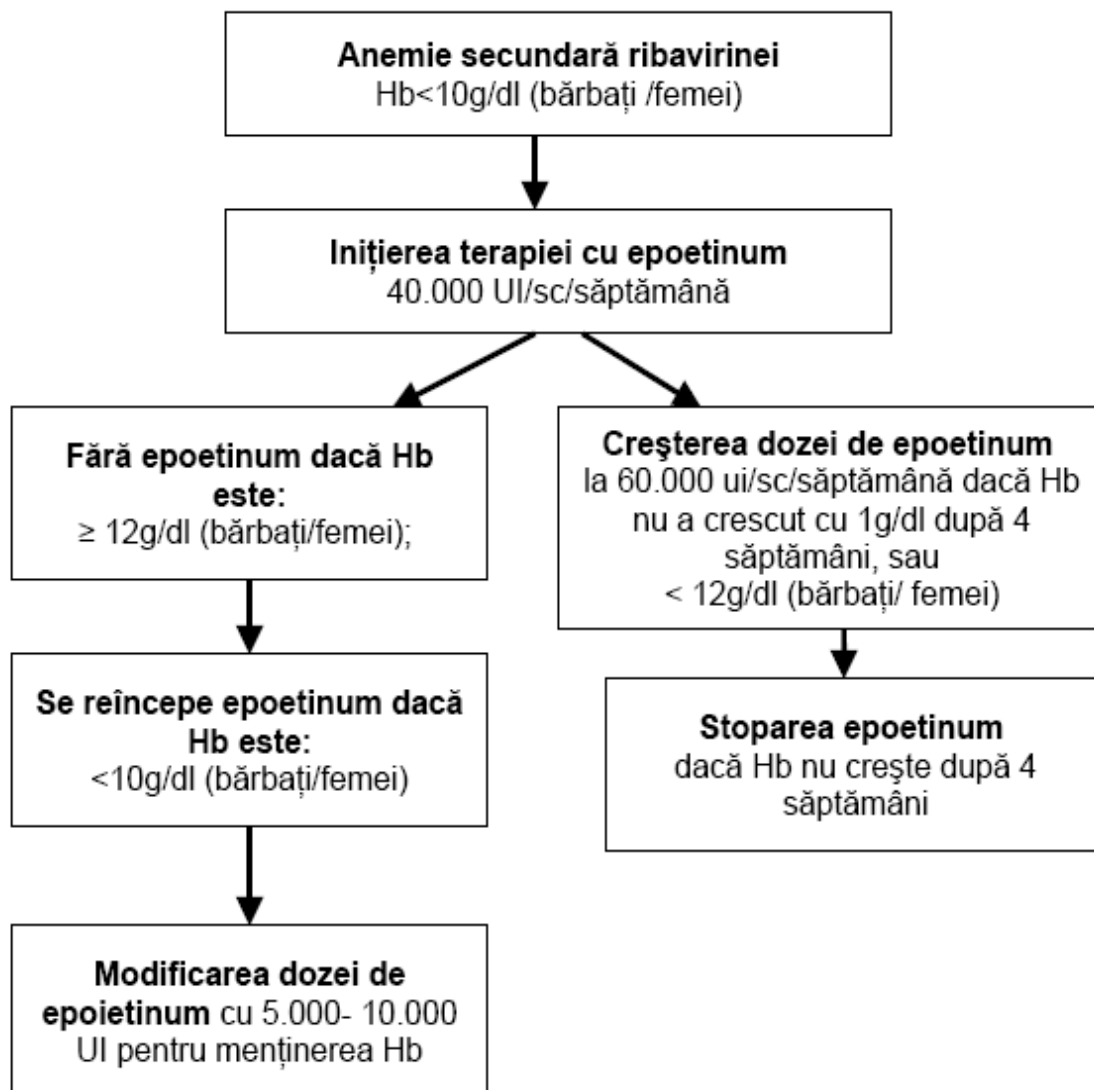
- **Non-responderii**
- **Pacienții cu breakthrough patern**

MEDICATIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITELE CRONICE

1. TRATAMENTUL ANEMIEI SECUNDARE TERAPIEI ANTIVIRALE

Utilizarea de Epoetinum alfa și beta pentru susținerea terapiei antivirale optime

- Se administrează dacă Hb scade < 10 g / dl (sau scădere cu mai mult de 2 g în decursul unei săptămâni – de la o administrare la alta) pentru a preveni scăderea Hb sub 10g / dl și în consecință modificarea dozelor de ribavirină.

Schema de tratament**2. TRATAMENTUL NEUTROPENIEI SECUNDARE TERAPIEI ANTIVIRALE****Utilizarea de Filgrastim pentru susținerea terapiei antivirale la doze optime****Schema de tratament - doze**

- se începe administrarea de filgrastim 5μg/kgc/zi timp de 3 zile consecutiv dacă granulocitele scad la 1.000 mm³.
 - Gr: 750-1.000 mm³ :
 - filgrastim 5μg/kgc/zi timp de 3 zile;
 - doză întreagă de interferon.
 - Gr: 500-750 mm³
 - filgrastim 5μg/kgc/zi timp de 3 zile;
 - reducerea dozei de interferon conform indicațiilor fiecărui produs
 - Gr: <500/ mm³
 - filgrastim 5μg/kgc/zi timp de 3 zile;
 - întreruperea interferonului conform indicațiilor fiecărui produs

Monitorizare

- Monitorizarea se realizează prin identificarea săptămânală a numărului de granulocite.

Anexa 10

PROTOCOLUL TERAPEUTIC ÎN SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ (N024G)**DCI:RILUZOLUM**

În prezent singurul medicament înregistrat și aprobat în tratamentul pacienților cu SLA este **RILUZOLUM**, efectele fiind acelea de încetinire a evoluției afecțiunii.

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

Criteriile de diagnostic El Escorial sunt următoarele:

1. Forma clinic definită de SLA:

- Semne de neuron motor central și neuron motor periferic în cel puțin 3 regiuni diferite
- Forma clinică definită de SLA-explorari 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

Doza de administrare este de 50 mg de 2 ori pe zi**Toți 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 repetate trimestrial

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 clinicile 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 cărei 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 incluși în acest program (date de identificare, CNP, domiciliu, data confirmării diagnosticului) va fi făcută atât de către clinicile 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.

EDITOR: PARLAMENTUL ROMÂNIEI — CAMERA DEPUTAȚILOR



„Monitorul Oficial” R.A., Str. Parcului nr. 65, sectorul 1, București; C.I.F. RO427282,
IBAN: RO55RNCB0082006711100001 Banca Comercială Română — S.A. — Sucursala „Unirea” București
și IBAN: RO12TREZ7005069XXX000531 Direcția de Trezorerie și Contabilitate Publică a Municipiului București
(alocat numai persoanelor juridice bugetare)

Tel. 021.318.51.29/150, fax 021.318.51.15, e-mail: marketing@ramo.ro, internet: www.monitoruloficial.ro

Adresa pentru publicitate: Centrul pentru relații cu publicul, București, șos. Panduri nr. 1,
bloc P33, parter, sectorul 5, tel. 021.401.00.70, fax 021.401.00.71 și 021.401.00.72

Tiparul: „Monitorul Oficial” R.A.

