ORDIN Nr. 1301/500 din 11 iulie 2008 - Partea I
pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008

Text actualizat în baza actelor normative modificatoare, publicate în Monitorul Oficial al României, Partea I, până la 10 mai 2012.

Act de bază
#B: *Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008*

Acte modificatoare
#M1: *Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1745/780/2008*
#M2: *Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1941/872/2008*
#M3: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 461/477/2010*
#M4: *Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 423/118/2012*

*Modificările şi completările efectuate prin actele normative enumerate mai sus sunt scrise cu font italic. În faţa fiecărei modificări sau completări este indicat actul normativ care a efectuat modificarea sau completarea respectivă, în forma **#M1**, **#M2** etc.*

#B

Văzând Referatul de aprobare al Direcţiei generale politici, strategii şi managementul calităţii în sănătate din cadrul Ministerului Sănătăţii Publice nr. E.N. 7.547 din 11 iulie 2008 şi al directorului general al Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. D.G. 2.004 din 11 iulie 2008,

având în vedere prevederile:

- art. 406 alin. (1) lit. g) şi art. 243 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare;
- art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate;

în temeiul art. 281 alin. (2) din Legea nr. 95/2006, cu modificările şi completările ulterioare, al art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 862/2006*) privind organizarea şi funcţionarea Ministerului Sănătăţii Publice, cu modificările şi completările ulterioare,

şi al art. 17 alin. (5) din Statutul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 972/2006, cu modificările şi completările ulterioare,

ministrul sănătăţii publice şi preşedintele Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate emit următorul ordin:

#CIN

***)** *Hotărârea Guvernului nr. 862/2006 a fost abrogată. A se vedea Hotărârea Guvernului nr. 144/2010.*

#B

ART. 1

Se aprobă protocoalele terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, denumite în continuare protocoale terapeutice, prevăzute în anexele nr. 1 şi 2, care fac parte integrantă din prezentul ordin.

ART. 2

(1) În înţelesul prezentului ordin, termenii şi noţiunile folosite au următoarele semnificaţii:

a) prescriere limitată - prescrierea medicamentelor în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate este limitată la indicaţia/indicaţiile medicală/medicale prevăzută/prevăzute în protocoalele terapeutice;

b) cod de restricţie - cod unic atribuit unei prescrieri limitate. Modalitatea de implementare a codurilor de restricţie se va stabili prin ordin al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.

(2) Condiţiile privind prescrierile limitate ale medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, şi codurile de restricţie ale acestora sunt prevăzute în anexa nr. 2.

ART. 3

(1) Protocoalele terapeutice constituie baza de prescriere şi monitorizare a medicamentelor care se acordă asiguraţilor pe bază de prescripţie medicală eliberată de medicii care sunt în relaţie contractuală cu casele de asigurări de sănătate.

(2) Respectarea schemelor terapeutice stabilite conform protocoalelor terapeutice prevăzute în anexele nr. 1 şi 2 este obligatorie pentru medicii aflaţi în relaţie contractuală cu casele de asigurări de sănătate.

#M2

(3) Până la data de 31 decembrie 2008, medicii aflaţi în relaţie contractuală cu casele de asigurări de sănătate au obligaţia de a proceda la evaluarea bolnavilor pe care

îi au în evidenţă, în vederea adaptării schemelor terapeutice în conformitate cu prevederile prezentului ordin.

#B

ART. 4

Iniţierea şi continuarea tratamentului specific unei afecţiuni de către medicii aflaţi în relaţie contractuală cu casele de asigurări de sănătate se realizează cu respectarea prevederilor fiecărui protocol terapeutic.

ART. 5

Prescrierea, eliberarea şi decontarea medicamentelor corespunzătoare denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, în baza protocoalelor terapeutice, se realizează după cum urmează:

- în conformitate cu prevederile Contractului-cadru privind condiţiile acordării asistenţei medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate pentru anul 2008, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 324/2008, cu modificările şi completările ulterioare, şi ale Normelor metodologice de aplicare a Contractului-cadru privind condiţiile acordării asistenţei medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate pentru anul 2008, aprobate prin Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 522/236/2008, pentru denumirile comune internaţionale cuprinse în lista menţionată mai sus, notate cu (**) şi (***) în sublista A, (**), (***) şi (****) în sublista B, (**), (***) şi (****) în secţiunea C1 a sublistei C şi (**) în secţiunea C3 a sublistei C;

- în conformitate cu prevederile Hotărârii Guvernului nr. 357/2008 pentru aprobarea programelor naţionale de sănătate în anul 2008, cu modificările şi completările ulterioare, şi ale Normelor tehnice de realizare a programelor naţionale de sănătate în anul 2008, aprobate prin Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 574/269/2008, pentru denumirile comune internaţionale cuprinse în lista menţionată mai sus, notate cu (**), (***) şi (****) în secţiunea C2 a sublistei C.

ART. 6

Protocoalele terapeutice vor fi revizuite periodic.

ART. 7

Direcţiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii Publice, Casa Naţională de Asigurări de Sănătate, autorităţile de sănătate publică, casele de asigurări de sănătate şi furnizorii de servicii medicale vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

ART. 8

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

ANEXA 1

NR. ANEXĂ	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	1	A001E	DCI	ORLISTATUM
1.	2	A002C	DCI	PALONOSETRONUM
1.	3	A003E	DCI	SIBUTRAMINUM
1.	4	A004C	DCI	ONDASETRONUM, GRANISETRONUM, PALONOSETRONUM
1.	5	A005E	DCI	PARICALCITOLUM
1.	6	A006E	DCI	CALCITRIOLUM
1.	7	A007E	DCI	ALFACALCIDOLUM
1.	8	A008E	DCI	IMIGLUCERASUM
1.	9	A010N	DCI	COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ
1.	10	A014E	DCI	AGALSIDASUM BETA
1.	11	A015E	DCI	INSULINUM LISPRO
1.	12	A016E	DCI	INSULINUM ASPART
1.	13	A017E	DCI	INSULINUM LISPRO
1.	14	A018E	DCI	INSULINUM ASPART
1.	15	A020E	DCI	TIAZOLINDIONE
1.	16	A021E	DCI	ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)
1.	17	A022E	DCI	SITAGLIPTINUM
1.	18	A023E	DCI	INSULINUM DETEMIR

1.	19	A024E	DCI	INSULINUM GLARGINE
1.	20	A025E	DCI	COMBINAŢII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)
1.	21	A026E	DCI	COMBINAŢII (ROSIGLITAZONUM + METFORMIN)
1.	22	A027E	DCI	COMBINAŢII (ROSIGLITAZONUM + GLIMEPIRIDUM)
1.	23	A028E	DCI	EXENATIDUM
1.	24	A029E	DCI	INSULINUM LISPRO
1.	25	A030Q	DCI	AGLUCOSIDASUM ALFA
1.	26	A031E	DCI	RIMONABANTUM
1.	27	AE01E		PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN DIABETUL ZAHARAT
1.	28	B008D		PROTOCOL PENTRU PROFILAXIA ŞI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR
1.	29	B009I	DCI	CLOPIDOGRELUM
1.	30	B009N	DCI	EPOETINUM BETA
1.	31	B010N	DCI	EPOETINUM ALFA
1.	32	B010I	DCI	PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC ÎN PREVENŢIA SECUNDARĂ DUPĂ AVC ISCHEMICE
1.	33	B011N	DCI	DARBEPOETINUM ALFA
1.	34	B013K		MEDICAŢIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE CRONICE
1.	35	B014I	DCI	SULODEXIDUM
1.	36	B015D	DCI	EPTACOG ALFA ACTIVATUM

1.	37	B016I	DCI	DIOSMINUM
1.	38	BB01I	DCI	TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC PENTRU PROTEZE VALVULARE
1.	39	BD01D	DCI	HEMOFILIE
1.	40	C001I	DCI	GINGKO BILOBA
1.	41	C002I	DCI	ALPROSTADILUM
1.	42	C003I	DCI	IVABRADINUM
1.	43	C004I	DCI	ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI
1.	44	C005I	DCI	SARTANI ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ
1.	45	C008N	DCI	IRBESARTANUM
1.	46	CE01E		PROTOCOL DE PRESCRIERE A MEDICAMENTELOR HIPOLIPEMIANTE
1.	47	CI01I	DCI	SILDENAFILUM, BOSENTANUM
1.	48	D001L	DCI	DERMATOCORTICOIZI
1.	49	G001C	DCI	CABERGOLINUM
1.	50	G002N	DCI	ESTRADIOLUM VALERAT + DIENOGEST
1.	51	G003N	DCI	FOLLITROPINUM ALFA
1.	52	G004N	DCI	GANIRELIXUM
1.	53	G005N	DCI	LEVONORGESTRELUM
1.	54	G006N	DCI	LUTROPINA ALFA

1.	55	G007N	DCI	TIBOLONUM
1.	56	G008N	DCI	FOLLITROPINUM BETA
1.	57	G009N	DCI	SOLIFENACINUM SUCCINAT
1.	58	G010N	DCI	TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM
1.	59	H002N	DCI	PREDNISONUM
1.	60	H003N	DCI	CINACALCET HIDROCLORID
1.	61	H004E	DCI	CETRORELIXUM

#M3

1.	*62*	*H005E*	*DCI*	*PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ACROMEGALIE*
1.	*63*	*H006C*	*DCI*	*PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN TUMORI NEUROENDOCRINE*
1.	*64*	**** Abrogată*		

#B

1.	65	H009E	DCI	SOMATROPINUM

#M3

1.	*66*	**** Abrogată*		

#B

1.	67	H011Q	DCI	SOMATROPINUM

#M3

1.	*68*	**** Abrogată*		

#B

1.	69	J001G	DCI	IMUNOGLOBULINĂ NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARĂ
1.	70	J002N	DCI	RIBAVIRINUM
1.	71	J003N	DCI	PEGINTERFERONUM ALFA 2B

1.	72	J004N	DCI	PEGINTERFERONUM ALFA 2A	
1.	73	J005N	DCI	LAMIVUDINUM	
1.	74	J006N	DCI	INTERFERONUM ALFA 2B	
1.	75	J007N	DCI	INTERFERONUM ALFA 2A	
1.	76	J008N	DCI	ENTECAVIRUM	
1.	77	J009N	DCI	ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM	
1.	78	J010D	DCI	CASPOFUNGINUM	
1.	79	J012B	DCI	VORICONAZOLUM	
1.	80	L001G	DCI	MITOXANTRONUM	
1.	81	L002G	DCI	TRATAMENT IMUNOMODULATOR - SCLEROZĂ MULTIPLĂ	
1.	82	L003C	DCI	FULVESTRANTUM	
1.	83	L004C	DCI	BEVACIZUMABUM	
1.	84	L008C	DCI	IMATINIBUM-CML	
1.	85	L012C	DCI	BORTEZOMIBUM	
1.	86	L013E	DCI	TRIPTORELINUM	
1.	87	L014C	DCI	RITUXIMABUM	
1.	88	L015D	DCI	ANAGRELIDUM	
1.	89	L016C	DCI	INTERFERON ALFA 2B	
1.	90	L022B	DCI	EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ	

1.	91	L024C	DCI	ALEMTUZUMABUM	
1.	92	L025C	DCI	CIPROTERONUM	
1.	93	L026C	DCI	TRASTUZUMABUMUM	
1.	94	L027N	DCI	CYCLOPHOSPHAMIDUM	
1.	95	L028N	DCI	CICLOSPORINUM	
1.	96	L029N	DCI	AZATHIOPRINUM	
1.	97	L031C	DCI	ERLOTINIBUM	
1.	98	L032C	DCI	FILGRASTIMUM/PEGFILGRASTIMUM	
1.	99	L033C	DCI	TRASTUZUMABUM	
1.	100	L034K		BOALĂ CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ	
1.	101	L035C	DCI	DASATINIBUM	
1.	102	L037C	DCI	CETUXIMABUM	
1.	103	L038C	DCI	SORAFENIBUM	

#M3

1.	*104*	*L039M*	*DCI*	*PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI ****ETANERCEPTUM*	

#B

1.	105	L040M		PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI ****Infliximabum, ****Adalimumabum, ****Etanerceptum	

#M3

1.	*106*	*L041M*	*DCI*	*PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANKILOZANTĂ - AGENŢI BIOLOGICI ****INFLIXIMABUM, ****ADALIMUMABUM,**** ETANERCEPTUM*	

#B				
1.	107	L042C	DCI	SUNITINIBUM
#M3				
1.	*108*	*L043M*	*DCI*	*PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI ****INFLIXIMABUM, ****ADALIMUMABUM, ****ETANERCEPTUM, ****RITUXIMABUM*
#B				
1.	109	L044L		PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN PSORIAZIS - AGENŢI BIOLOGICI
1.	110	L045M		PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU COLAGENOZELE MAJORE (LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC, SCLERODERMIE SISTEMICĂ, DERMATO/POLIMIOZITE, VASCULITE SISTEMICE)
1.	111	L046C	DCI	TEMOZOLOMIDUM
1.	112	L047C	DCI	PEMETREXEDUM
1.	113	L048C	DCI	FLUDARABINUM
1.	114	L049C	DCI	DOCETAXELUM
1.	115	L050C	DCI	INTERFERONUM ALFA 2A
#M3				
1.	*116*	*LB01B*	*DCI*	*HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB*
1.	*117*	*LB02B*	*DCI*	*HEPATITĂ CRONICĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VHC*
#B				
1.	118	M001M	DCI	ACIDUM ZOLENDRONICUM
1.	119	M002Q	DCI	ACIDUM PAMIDRONICUM
1.	120	M003M	DCI	TERIPARATIDUM; ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM IBANDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINAŢII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)

1.	121	N001F	DCI	MEMANTINUM
1.	122	N002F	DCI	MILNACIPRANUM
1.	123	N003F	DCI	OLANZAPINUM
1.	124	N004F	DCI	RISPERIDONUM
1.	125	N005F	DCI	QUETIAPINUM
1.	126	N006F	DCI	AMISULPRIDUM
1.	127	N007F	DCI	ARIPIPRAZOLUM
1.	128	N008F	DCI	CITALOPRAMUM
1.	129	N009F	DCI	ESCITALOPRAMUM
1.	130	N010F	DCI	TRAZODONUM
1.	131	N011F	DCI	TIANEPTINUM
1.	132	N012F	DCI	LAMOTRIGINUM
1.	133	N013F	DCI	VENLAFAXINUM
1.	134	N014F	DCI	DULOXETINUM
1.	135	N015F	DCI	FLUPENTIXOLUM
1.	136	N016F	DCI	CLOZAPINUM
1.	137	N017F	DCI	SERTINDOLUM
1.	138	N018F	DCI	ZIPRASIDONUM
1.	139	N019F	DCI	ZUCLOPENTIXOLUM

1.	140	N020G	DCI	DONEPEZILUM
1.	141	N021G	DCI	RIVASTIGMINUM
1.	142	N022G	DCI	GALANTAMINUM
1.	143	N024G	DCI	RILUZOLUM
1.	144	N025G		PROTOCOL DE TRATAMENT ÎN DUREREA NEUROPATĂ
1.	145	N026F	DCI	HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ
1.	146	N028F	DCI	PALIPERIDONUM
1.	147	N030C		DURERE CRONICĂ DIN CANCER
1.	148	N032G	DCI	PREGABALINUM
1.	149	NG01G		PROTOCOL PENTRU TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A EPILEPSIEI
1.	150	V001D	DCI	DEFEROXAMINUM
1.	151	V002D	DCI	DEFERASIROXUM
1.	152	V003D	DCI	SEVELAMER
1.	153	V004N	DCI	AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINAŢII CU POLIPEPTIDE

#M4

1.	*154*	*R001E*	*DCI*	*ERDOSTEINUM*

#CIN

NOTĂ:

*Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 423/118/2012 (**#M4**) nu a prevăzut în mod explicit completarea tabelului din anexa nr. 1 cu poziţia 154. Însă, având în vedere completarea anexei nr. 1 prin art. I pct. 1 lit. e) din Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări*

de Sănătate nr. 423/118/2012 (#M4), am considerat că în mod implicit se impune şi completarea tabelului cu poziţia 154.

#B

DCI: ORLISTATUM

CRITERIILE DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ŞI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENŢII CU OBEZITATE

Obezitatea este cea mai frecventă tulburare de nutriţie ce afectează copiii, adolescenţii şi adulţii, indiferent de sex, rasă sau stare socio-economică. Este o epidemie globală, cu o prevalenţă în continuă creştere, România ocupând locul 3 printre ţările europene. Se estimează că în lume 1,1 miliarde de persoane sunt hiperponderale, din care 312 milioane sunt obeze.

Obezitatea prezintă o problemă de sănătate publică nu numai prin prevalenţa sa la toate categoriile de vârstă, ci şi prin implicaţiile socio-economice şi mai ales prin comorbidităţile asociate care cresc riscul relativ al mortalităţii la 1,5 - 2,7: diabetul zaharat, dislipidemia, complicaţiile cardiovasculare, cancerul.

Obezitatea este o boală multifactorială, caracterizată printr-un dezechilibru între aportul de energie şi consumul de energie ale organismului.

În consecinţă, reducerea aportului energetic prin modificarea dietei, schimbarea comportamentului alimentar reprezintă alături de creşterea activităţii fizice mijloace eficiente de reducere a excesului ponderal.

Orlistatul acţionează prin inhibarea specifică şi de lungă durată a lipazelor gastrointestinale, scăzând astfel absorbţia lipidelor cu cea 30%.

Datorită mecanismului de acţiune la nivel local, este singurul agent medicamentos din clasa sa terapeutică care nu are efecte sistemice: nici asupra sistemului nervos central (insomnie, cefalee, ameţeli, anxietate, depresie, uscăciunea gurii, pierderi de memorie, atacuri de panică, parestezii) şi nici asupra sistemului cardio-vascular (tahicardie, aritmii cardiace, hipertensiune arterială).

Comparativ cu simpla modificare a stilului de viaţă, Orlistatul determină o scădere ponderală mai mare; în plus, previne mai eficient instalarea diabetului la pacienţii obezi şi contribuie la asigurarea unui control glicemic mai bun la pacienţii diabetici. Orlistatul ameliorează şi multiple alte afecţiuni asociate obezităţii, de tipul hipertensiunii arteriale, hipercolesterolemiei şi sindromului metabolic.

Cele mai frecvente reacţii adverse la administrarea de orlistat sunt cele gastrointestinale, incidenţa acestora scăzând pe măsură ce administrarea de orlistat continuă.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ORLISTAT

1. Categorii de pacienţi cu vârste cuprinse între 18 şi 26 ani eligibili pentru

tratamentul cu orlistat

Pacienţii cu vârste cuprinse între 18 şi 26 ani care nu realizează venituri vor primi tratament cu orlistat doar dacă:

A. Au un indice de masă corporală (IMC) >/= 30 Kg/mp cu prezenţa a cel puţin uneia din următoarele comorbidităţi: diabet zaharat tip II, dislipidemie, boală coronariană ischemică, HTA controlată terapeutic, steatoză hepatică, steato-hepatită, apnee de somn, artroze, osteoartrite, hipercorticism reactiv, tulburare gonadică; medicaţia se va administra acestor pacienţi doar dacă nu au contraindicaţii de tratament cu orlistat.

B. Au un IMC >/= 35 Kg/mp, cu sau fără comorbidităţi asociate, dacă nu au contraindicaţiile tratamentului cu orlistat.

C. S-a dovedit eşecul terapiei standard - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 3% şi/sau nu s-au îmbunătăţit parametrii metabolici după 12 săptămâni de dietă şi activitate fizică.

C. Tratamentul trebuie iniţiat numai după excluderea disfuncţiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice tumorale.

D. Nu se vor exclude de la tratament pacienţii care iau medicaţie specifică pentru comorbidităţile asociate.

E. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienţii cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbţie) sau pulmonară (cu excepţia astmului bronşic sau a apneei de somn).

F. Nu se va administra Orlistat pacientelor însărcinate sau care alăptează.

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu orlistat (evaluări nu mai vechi de 8 săptămâni):

A. Caracteristici antropometrice şi date clinice generale:

a. Vârstă

b. Dovada includerii într-un program de învăţământ şi dovada nerealizării de venituri

b. Măsurare talie, greutate corporală, circumferinţă abdominală, circumferinţa şoldului şi raportul talie/şold.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea:

- etapelor şi ritmului de creştere în greutate;
- rezultatelor eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală - dietă şi activitate fizică sau terapie medicamentoasă);
- antecedentelor fiziologice şi patologice;
- apariţiei şi evoluţiei comorbidităţilor asociate.

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 8 săptămâni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu orlistat:

- Biochimie generală: glicemie, test de toleranţă la glucoză oral sau hemoglobina glicozilată la pacienţii cu diabet zaharat, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride, TGO, TGP, markeri de hepatită virală la pacienţii cu valori crescute ale transaminazelor, uree, creatinină;

- EKG, consult cardiologie;
- Dozări hormonale: TSH, free T4, catecolamine plasmatice sau metaboliţii lor la pacienţii cu HTA controlată terapeutic, cortizol plasmatic, LH, FSH, PRL la femeile cu dereglările ciclului menstrual, testosteron plasmatic şi prolactină la bărbaţi;
- Ecografie utero-ovariană la femeile cu dereglări ale ciclului menstrual.

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT AL PACIENŢILOR OBEZI

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă, IMC, topografia ţesutului adipos şi prezenţa complicaţiilor specifice obezităţii (metabolice, cardio-vasculare, respiratorii, endocrine, osteo-articulare) documentate:

1. IMC >/= 30 Kg/mp cu mai mult de o comorbiditate asociată;
2. IMC >/= 35 Kg/mp cu o comorbiditate asociată;
3. IMC >/= 40 Kg/mp cu sau fără comorbidităţi asociate;
4. Topografia abdominală a ţesutului adipos (raport talie/şold > 1 la bărbat şi 0,8 la femeie), topografie asociată cu un risc crescut de complicaţii metabolice şi cardio-vasculare;
5. Probleme psihologice privind stima de sine şi integrarea socială (consult psihologic de specialitate).

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU OBEZITATE AFLAT ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT

Terapia cu Orlistat se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Orlistat (Xenical) expuse la punctul 1.1. de către medicul specialist endocrinolog sau diabetolog.

Medicul curant este obligat să informeze pacientul şi aparţinătorii asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor necesare pentru monitorizarea tratamentului.

Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard - dietă, modificarea comportamentului alimentar şi creşterea activităţii fizice.

Terapia cu orlistat presupune administrarea a câte unei capsule de 120 mg de 3 ori/zi, la mesele principale; dacă o masă este omisă sau dacă masa nu conţine lipide, doza de orlistat poate fi omisă.

În timpul tratamentului cu orlistat se pot asocia suplimente nutritive care să conţină vitamine liposolubile - îndeosebi vitamina D, dar şi vitaminele A, K, E.

Pacientele cu viaţă sexuală activă vor utiliza în timpul tratamentului cu Orlistat metode contraceptive şi vor anunţa medicul curant imediat după eventuala pozitivare a unui test de sarcină.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU ORLISTAT (XENICAL)

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu orlistat vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog sau diabetolog, numit mai jos medic evaluator.

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

A. La intervale de 3 luni sau mai des în cazul apariţiei reacţiilor adverse. Evaluările vor cuprinde caracteristicile antropometrice (greutate corporală, circumferinţă talie, circumferinţă şolduri, raport talie/şold), glicemia bazală, testul oral de toleranţă la glucoză sau hemoglobina glicozilată la pacienţii diabetici, colesterolul total, HDL-colesterolul, LDL-colesterolul, trigliceridele serice, TGO, TGP, EKG, consultul cardiologie. Dozările hormonale şi ecografia utero-ovariană vor fi repetate numai dacă evaluarea iniţială pentru includerea în Programul terapeutic au fost modificate.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

Criterii de control terapeutic optim:

- Scădere ponderală cu minim 5% după 3 luni de tratament şi cu minim 10% după 6 luni de tratament.
- Ameliorarea parametrilor metabolici: diabet zaharat, dislipidemie
- Controlul optim al complicaţiilor cardio-respiratorii sau ortopedice

3. Criterii de ineficienţă terapeutică (necesită reevaluarea complianţei la tratamentul medicamentos şi la modificarea stilului de viaţă)

- Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (a se vedea punctul IV.2)
- Evoluţia complicaţiilor

4. Procedura de avizare a terapiei:

La iniţierea terapiei cu orlistat avizul de principiu al comisiei de la nivelul Casei Judeţene de Asigurări de Sănătate (CJAS) va fi dat pentru un an de tratament cu doză de 360 mg/zi, în trei prize.

A. Medicul evaluator este obligat să transmită CJAS pentru informare după primele 6 luni de tratament evaluările de la 3 şi 6 luni, iar la sfârşitul primului an de tratament evaluările de la 9 luni şi 12 luni.

B. Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu orlistat, ineficienţa acestuia (punctul IV.3) sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare va transmite imediat Comisiei CJAS decizia de întrerupere a terapiei.

C. În cazul fondurilor deficitare, CJAS poate opri tratamentul gratuit cu orlistat, dar nu mai devreme de 6 luni de tratament.

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT A PACIENŢILOR CU OBEZITATE

1. Pacienţii care au contraindicaţie la tratamentul cu orlistat:

- afectare renală;
- afectare hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică);

- afectare gastrointestinală (sindroame de malabsorbţie);
- afectare pulmonară (cu excepţia astmului bronşic sau a apneei de somn).
- pacientele însărcinate sau care alăptează.

2. Pacienţi care nu întrunesc nici unul din criteriile de eficienţă terapeutică de la punctul IV.2

3. Apariţia reacţiilor adverse sau contraindicaţiilor la tratamentul cu orlistat documentate

4. Apariţia sarcinii în cursul tratamentului

5. Complianţă scăzută la tratament şi monitorizare

6. Încheierea a 12 luni de tratament.

CRITERIILE DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ŞI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENŢII CU OBEZITATE TRATAŢI CU ORLISTATUM, CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 12 ŞI 18 ANI

Orlistatul este singurul medicament anti-obezitate care s-a dovedit eficient şi sigur la grupa de vârstă cuprinsă între 12 şi 16 ani.

Comparativ cu simpla modificare a stilului de viaţă, Orlistatul determină o scădere ponderală mai mare; în plus, previne mai eficient instalarea diabetului la pacienţii obezi şi contribuie la asigurarea unui control glicemic mai bun la pacienţii diabetici. Orlistatul ameliorează şi multiple alte afecţiuni asociate obezităţii, de tipul hipertensiunii arteriale, hipercolesterolemiei şi sindromului metabolic.

Cele mai frecvente reacţii adverse la administrarea de orlistat sunt cele gastrointestinale, incidenţa acestora scăzând pe măsură ce administrarea de orlistat continuă.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU ORLISTAT

1. Categorii de pacienţi - copii eligibili pentru tratamentul cu orlistat

Copiii cu vârste mai mari de 12 ani vor primi tratament cu orlistat doar dacă:

A. Au un indice de masă corporală (IMC) >/= 5 unităţi peste percentila 95 sau un IMC >/= 3 unităţi peste percentila 95 dar cu comorbidităţi semnificative persistente în pofida terapiei standard (dietă şi activitate fizică): diabet zaharat sau intoleranţă la glucoza, dislipidemie, hipertensiune arterială, steatoză, apnee de somn, complicaţii ortopedice.

B. S-a dovedit eşecul terapiei standard - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 3% sau nu s-au îmbunătăţit parametrii metabolici după 12 săptămâni de dietă şi activitate fizică.

C. Tratamentul trebuie iniţiat numai după excluderea disfuncţiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice tumorale.

D. Nu se vor exclude de la tratament pacienţii care iau medicaţie specifică pentru comorbidităţile asociate.

E. Nu se va asocia terapia cu orlistat la altă medicaţie utilizată pentru controlul obezităţii.

F. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienţii cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbţie) sau pulmonară (cu excepţia astmului bronşic sau a apneei de somn).

G. Nu se va administra Orlistat adolescentelor însărcinate sau care alăptează.

H. Tratamentul trebuie început la indicaţia şi sub supravegherea unor medici specialişti cu experienţă în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă.

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu orlistat (evaluări nu mai vechi de 1 lună):

A. Caracteristici antropometrice şi date clinice generale:

a. Vârstă

b. Măsurare talie, greutate corporală, circumferinţă abdominală

c. Calcularea indicelui de masă corporală (IMC) şi înscrierea acestuia pe nomogramele de creştere

d. Măsurarea tensiunii arteriale şi compararea acesteia cu valorile normale pentru fiecare categorie de vârstă.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală - dietă şi activitate fizică sau terapie medicamentoasă), a complicaţiilor (susţinute prin documente anexate), a contraindicaţiilor terapeutice (susţinute prin documente anexate).

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

- Biochimie generală: glicemie, test de toleranţă la glucoză oral sau insulinemie a jeun, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină

- Explorarea unei eventuale disfuncţii endocrine (atunci când aceasta este sugerată de contextul clinic): tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de:

A. Caracteristicile antropometrice enumerate la punctul I.2.A.;

B. Prezenţa comorbidităţilor sau a complicaţiilor:

1. diabet zaharat sau toleranţă inadecvată la glucoză sau rezistenţă la insulină (apreciate prin glicemia a jeun, testul de toleranţă la glucoză oral sau dozarea insulinemiei a jeun - insulinemia bazală mai mare de 15 mIU/mL);

2. coexistenţa dislipidemiei (profil lipidic: colesterolul total > 200 mg/dl, LDL-colesterolul > 129 mg/dl, trigliceride serice > 200 mg/dl);

3. steatoza hepatică (citoliză hepatică cu markeri de hepatită infecţioasă negativi);

4. prezenţa hipertensiunii arteriale (comparativ cu valorile normale pe grupe de

vârstă);

5. existenţa apneei de somn;

6. probleme ortopedice;

7. probleme psihologice privind stima de sine şi integrarea socială.

C. Dorinţa pacienţilor de a urma tratamentul medicamentos (documentată în scris de el însuşi şi de aparţinători),

D. Eşecul dovedit al dietei izolate asupra scăderii ponderale - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 5% după 12 săptămâni de dietă şi activitate fizică (punctul II.1.B).

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI - COPIL CU OBEZITATE AFLAT ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT

Terapia cu Orlistat se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Orlistat (Xenical).

Tratamentul trebuie început la indicaţia şi sub supravegherea unor medici specialişti cu experienţă în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă (diabetologi, nutriţionişti, pediatri, endocrinologi).

Medicul curant este obligat să informeze pacientul şi aparţinătorii asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor necesare pentru monitorizarea tratamentului.

Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard - dietă şi activitate fizică.

Terapia cu orlistat presupune administrarea a câte unei capsule de 120 mg de 3 ori/zi, la mesele principale; dacă o masă este omisă sau dacă masa nu conţine lipide, doza de orlistat trebuie omisă.

În timpul tratamentului cu orlistat se vor asocia suplimente nutritive care să conţină vitamine liposolubile - îndeosebi vitamina D, dar şi vitaminele A, K, E.

Pacientele adolescente cu viaţă sexuală activă vor utiliza în timpul tratamentului cu Orlistat metode contraceptive şi vor anunţa medicul curant imediat după eventuala pozitivizare a unui test de sarcină.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT (XENICAL)

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor în tratament cu orlistat vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog, diabetolog - nutriţionist sau pediatru, numiţi mai jos medic evaluator.

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

A. La intervale de 3 luni sau mai des în cazul apariţiei reacţiilor adverse

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

Criterii de control terapeutic optim:

- Scădere ponderală cu minim 5% după 3 luni de tratament şi cu minim 10% după 6

luni de tratament.

- Revenirea la normal a parametrilor metabolici
- Controlul optim al complicaţiilor cardio-respiratorii sau ortopedice

3. Criterii de ineficienţă terapeutică (necesită reevaluarea complianţei la tratamentul medicamentos şi la modificarea stilului de viaţă)

- Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (a se vedea punctul IV.2)
- Evoluţia complicaţiilor

4. Procedura de avizare a terapiei:

La iniţierea terapiei cu orlistat avizul de principiu al comisiei CJAS va fi dat pentru un an de tratament cu doză de 360 mg/zi, în trei prize.

Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu orlistat, ineficienţa acestuia (punctul IV.3) sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare va transmite imediat Comisiei CNAS decizia de întrerupere a terapiei.

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT A PACIENŢILOR - COPII CU OBEZITATE

- Pacienţi care nu întrunesc nici unul din criteriile de eficienţă terapeutică de la punctul IV.2
- Apariţia reacţiilor adverse sau contraindicaţiilor la tratamentul cu orlistat documentate
- Apariţia sarcinii la adolescente
- Complianţă scăzută la tratament şi monitorizare
- În mod uzual tratamentul nu trebuie continuat mai mult de 12 luni.

COMISIA DE DIABET ŞI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

DCI: PALONOSETRONUM

I. Definiţia afecţiunii: EMESIS indus de chimioterapie: simptome acute de greaţă şi vărsătură asociate chimioterapiei înalt şi moderat emetogene

II. Stadializarea afecţiunii:

EMESIS-UL

- Anticipator (înainte de instituirea chimioterapiei)
- Acut (apărut în primele 24 h postchimioterapie)
- Cu debut tardiv (apărut între 24 h şi 120 h postchimioterapie)

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

- vârsta: peste 18 ani
- tratamentul poate fi administrat oricărui pacient care se află în regim terapeutic cu antineoplazice/chimioterapice înalt şi moderat emetogene

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

- doza: administrare unică - o doză de palonosetron este de 0,25 mg, intravenos, în bolus, cu 30 de minute înainte de începerea chimioterpiei

- nu este necesară ajustarea sau scăderea dozelor

- studiile clinice au demonstrat siguranţa utilizării până la 9 cicluri de chimioterapie

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

- parametrii clinici:

- răspuns complet (fără emeză şi fără medicaţie de urgenţă)

- control complet (răspuns complet şi nu mai mult de greaţă uşoară)

- fără greaţă (conform Scala Likert)

- parametrii paraclinici: În timpul tratamentului cu palonosetron (Aloxi), nu s-au înregistrat modificări ale testelor de laborator, semnelor vitale şi EKG.

- periodicitate: respectă periodicitatea chimioterapiei instituite

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse severe

- Comorbidităţi - nu este cazul

- Non-responder: nu există criterii de excludere/renunţare la medicaţie antiemetică la pacienţii care prezintă emeză refractară la tratament şi necesită medicaţie de urgenţă

- Non-compliant - nu se aplică

VII. Reluare tratament (condiţii) - NA

VIII. Prescriptori: Medici din specialităţile oncologie medicală şi oncologie hematologică

DCI: SIBUTRAMINUM

CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ŞI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENŢII CU OBEZITATE

Obezitatea este cea mai frecventă tulburare de nutriţie ce afectează copiii, adolescenţii şi adulţii, indiferent de sex, rasă sau stare socioeconomică. Este o epidemie globală, cu o prevalenţă în continuă creştere, România ocupând locul trei între ţările europene. În lume se estimează ca 1,1 miliarde de persoane sunt hiperponderale, din care 312 milioane sunt obeze.

Obezitatea reprezintă o problemă de sănătate publică, nu numai prin prevalenţa la toate categoriile de vârstă, ci şi prin implicaţiile socioeconomice şi mai ales prin comorbidităţile asociate care cresc riscul relativ al mortalităţii la 1,5 - 2,7: diabetul zaharat tip 2, dislipidemie, complicaţiile cardiovasculare, cancerul.

Obezitatea este o boală multifactorială caracterizată printr-un dezechilibru între aportul de energie şi consumul de energie al organismului. În consecinţă, reducerea aportului energetic prin modificarea dietei, schimbarea comportamentului alimentar reprezintă mijloace eficiente de reducere a excesului ponderal.

Sibutramina reduce aportul alimentar prin acţiune la nivelul sistemului nervos central, cu favorizarea senzaţiei de saţietate şi în mai mică măsură creşte rata metabolismului de repaus, amplificând scăderea ponderală asociată schimbării stilului de viaţă, permiţând un control mai eficient al comorbidităţilor asociate şi în acelaşi timp favorizând, după utilizarea timp de minim 6 luni, menţinerea pe termen lung a noii greutăţi.

Sibutramina nu creează dependenţă, efectele adverse uşoare şi tranzitorii fiind previzibile şi bine cunoscute din farmacologia medicamentului.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU SIBUTRAMINĂ

1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu sibutraminum

A. IMC >/= 30 cu prezenţa a cel puţin uneia din următoarele comorbidităţi: diabet zaharat tip 2, dislipidemie, boala coronariană ischemică, HTA controlată terapeutic, steatoza hepatică, steatohepatita, apnee de somn, hipercorticism reactiv, tulburări gonadice, artroze, osteoartrita, dacă nu au contraindicaţii pentru tratament cu Sibutraminum.

B. IMC >/= 35, cu sau fără comorbidităţi asociate, dacă nu au contraindicaţii pentru tratament cu Sibutraminum

C. Eşecul reducerii greutăţii cu minim 3% şi/sau îmbunătăţirea parametrilor metabolici după 12 săptămâni de dietă şi activitate fizică.

D. Pacienţi cu vârsta cuprinsă între 18 - 65 de ani.

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu sibutramină (evaluări nu mai vechi de 8 săptămâni):

A. Caracteristici antropometrice şi date clinice generale:

a. Vârsta

b. Dovada includerii într-un program de învăţământ şi dovada nerealizării de venituri

c. Greutatea corporală, circumferinţa taliei, circumferinţa şoldului, raport talie/şold.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea etapelor şi ritmului de creştere în greutate, rezultatele eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală - dietă şi activitate fizică sau terapie medicamentoasă), antecedentele fiziologice şi patologice (apariţia şi evoluţia comorbidităţilor asociate).

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 8 săptămâni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu Sibutraminum:

- Biochimie generală: glicemie bazală, test oral de toleranţă la glucoză sau hemoglobina glicozilată la pacienţii cu diabet zaharat, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride, uree, creatinina, NA, K la pacienţii cu HTA controlată terapeutic, ALT, AST, markeri de hepatită virală la pacienţii cu valori crescute ale ALT, AST.
- EKG, consult cardiologic

- Dozări hormonale: TSH, FT4, catecolamine plasmatice sau metaboliţi la pacienţii cu HTA controlată terapeutic, cortizol plasmatic, LH, FSH, PRL la femeile cu dereglări ale ciclului menstrual, Testosteron plasmatic şi PRL la bărbaţi.

- Ecografie utero-ovariană la femeile cu dereglări ale ciclului menstrual.

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU SIBUTRAMINUM

Pacienţii vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă, IMC, topografia ţesutului adipos şi prezenţa complicaţiilor specifice obezităţii (metabolice, cardiovasculare, respiratorii, endocrine, osteo-articulare) documentate:

1. IMC >/= 30 cu mai mult de o comorbiditate asociată
2. IMC >/= 35 cu o comorbiditate asociată
3. IMC >/= 40, cu sau fără comorbidităţi asociate
4. Topografia abdominală a ţesutului adipos (raport talie/şold > 1 la bărbat şi > 0,8 la femeie), topografie asociată cu un risc crescut de complicaţii metabolice şi cardiovasculare.
5. Probleme psihologice privind stima de sine şi integrarea socială (consult psihologic de specialitate).

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU OBEZITATE ÎN TRATAMENT CU SIBUTRAMINUM

Terapia cu Sibutramina gratuit se prescrie pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic expuse la punctul 1.1. de către medicul specialist endocrinolog sau diabetolog, concomitent cu un plan de modificare a dietei, schimbare a comportamentului alimentar şi creşterea activităţii fizice.

Iniţierea şi menţinerea unei diete cu conţinut energetic redus şi compoziţie corespunzătoare a macronutrienţilor, schimbarea durabilă a obiceiurilor şi obişnuinţelor alimentare, schimbarea stilului de viaţă privind orarul meselor şi activitatea fizică sunt elemente esenţiale nu numai pentru scăderea în greutate, ci şi pentru menţinerea greutăţii corporale pe termen lung, după întreruperea tratamentului cu Sibutraminum.

Doza iniţială este de 10 mg de sibutramină o dată pe zi. În condiţii de eficienţă scăzute la această doză (definită ca pierdere în greutate mai mică de 2 Kg în 4 săptămâni), doza poate fi crescută la 15 mg o dată pe zi.

IV. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU SIBUTRAMINA

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu Sibutraminum vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog sau diabetolog, numit mai jos medic evaluator.

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

A. În primele 3 luni de tratament trebuie măsurată tensiunea arterială şi frecvenţa cardiacă la fiecare 2 săptămâni. Între luna a 4-a şi a 6-a de tratament aceşti parametri trebuie verificaţi lunar, apoi, în următoarele 6 luni de tratament, la fiecare 3 luni.

B. După prima luna de tratament se evaluează scăderea în greutate pentru stabilirea dozei eficace de tratament. În caz de ineficienţă terapeutică se creşte doza de Sibutraminum la 15 mg pe zi (vezi punctul IV.2.)

C. Evaluările privind îndeplinirea criteriilor de eficacitate terapeutică a dozei stabilite la evaluarea de 1 lună se fac la 3 luni, 6 luni şi 12 luni.

Evaluările de la 3, 6 şi 12 luni vor cuprinde caracteristicile antropometrice (greutatea corporală, circumferinţa taliei, circumferinţa şoldurilor, raportul talie/şold), glicemia bazală, testul oral de toleranţă la glucoză sau hemoglobina glicozilată la pacienţii diabetici, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride, AST, ALT, EKG, consult cardiologic. Dozările hormonale şi ecografia utero-ovariană vor fi repetate numai dacă evaluarea iniţială pentru includerea în Programul terapeutic au fost modificate.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Scăderea în greutate minim 2 Kg în prima lună de tratament cu Sibutraminum 10 mg
- Scăderea în greutate cu minim 5% la fiecare 3 luni de tratament cu Sibutraminum în doza stabilită la evaluarea după prima lună
- Ameliorarea comorbidităţilor asociate: diabet zaharat, dislipidemie
- Controlul optim al complicaţiilor cardio-respiratorii sau ortopedice.

3. Criterii de ineficienţă terapeutică:

- Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (vezi punctul IV.2.)
- Evoluţia complicaţiilor.

4. Procedura de avizare a terapiei:

La iniţierea terapiei cu Sibutraminum avizul de principiu al Comisiei de la nivelul Casei Judeţene de Asigurări de Sănătate (CJAS) va fi dat pentru 1 an de tratament cu doză de 10 mg Sibutraminum zilnic.

A. Dacă medicul evaluator constată după evaluarea de 1 lună necesitatea creşterii dozei de Sibutraminum la 15 mg pe zi, el are obligaţia de a transmite imediat documentaţia justificatoare către CJAS care, după analiza acestora, va emite sau nu decizia de modificare a schemei terapeutice. Până la obţinerea aprobării CJAS pacientul va rămâne pe schema anterioară de tratament.

B. Medicul evaluator este obligat să trimită CJAS pentru informare după primele 6 luni de tratament evaluările pacientului de la 1 lună, 3 luni şi 6 luni, iar la sfârşitul anului de tratament evaluările de la 9 luni şi 12 luni.

C. Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la

tratamentul cu Sibutraminum, ineficienţa acestuia (punctul IV.3) sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare, va transmite imediat comisiei CJAS decizia de întrerupere a terapiei.

D. În cazul fondurilor deficitare, CJAS poate opri tratamentul gratuit cu Sibutraminum, dar nu mai devreme de 6 luni de tratament.

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROGRAMUL DE TRATAMENT CU SIBUTRAMINUM A PACIENŢILOR TINERI CU VÂRSTE CUPRINSE ÎNTRE 18 - 65 ANI

1. Pacienţii care au contraindicaţii pentru tratamentul cu Sibutraminum:
- Obezitatea de cauză tumorală hipotalamică
- Tulburări majore de alimentare în antecedente (anorexia nervoasă sau bulimia nervoasă)
- Boli psihice majore: depresia, tendinţa la suicid, sindrom maniaco-depresiv, sindrom discordant
- Sindromul Gilles de la Tourette
- HTA necontrolată terapeutic (TA > 145/90 mm Hg)
- Tulburări de ritm (tahicardie, aritmie extrasistolică)
- Afecţiuni ocluzive ale arterelor periferice
- AVC ischemic sau cerebral
- Valvulopatii severe
- Hipertiroidie
- Feocromocitom sau alte tumori secretante de catecolamine
- Insuficienţa hepatică severă
- Insuficienţa renală severă
- Glaucom cu unghi închis
- Dependenţa de droguri, alcool sau medicamente în antecedente
- Administrare concomitentă de inhibitori de MAO, antidepresive din grupa inhibitorilor selectivi ai recaptării de serotonină, antipsihotice, triptofan, simpatomimetice, ketoconazol, itraconazol, ciclosporină
- Hiperplazie, adenom de prostată cu reziduu vizical postmicţional
- Sarcină şi alăptare
- Intoleranţă la lactoză

2. Pacienţii care nu îndeplinesc criteriile de eficienţă terapeutică de la punctul IV.2.
3. Apariţia reacţiilor adverse
4. Apariţia sarcinii
5. Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare.

DCI: ONDASETRONUM, GRANISETRONUM

GREAŢA

Definiţie: senzaţia neplăcută a nevoii de a vomita, adesea însoţită de simptome

autonome, ex: paloare, transpiraţie rece, salivaţie, tahicardie, diaree.

VOMA

Definiţie: expulzarea forţată a conţinutului gastric prin gură.

1. Evaluaţi greaţa/vărsăturile - care sunt cele mai probabile cauze?

2. Trataţi potenţialele cauze reversibile/factori ce pot agrava greaţa ex. constipaţie severă, durere severă, infecţie, tuse, hipercalcemie, anxietatea, candidoza, medicamente (AINS, AIS, Morfina) etc.

3. Prescrieţi cel mai potrivit antiemetic - de prima linie pentru fiecare situaţie în parte.

4. Prescrieţi medicaţie regulat şi "la nevoie".

5. Dacă greaţa persistă/vărsăturile sunt frecvente - prescrieţi SC (pe fluturaş/seringă automată) sau PR.

6. Nu schimbaţi calea de administrare până când greaţa nu dispare.

7. Evaluaţi regulat răspunsul la antiemetic.

8. Optimizaţi doza de antiemetic. Dacă aveţi un beneficiu mic/nu aveţi beneficiu după 24 - 48 h, reevaluaţi posibilele cauze ale senzaţiei de greaţă.

Aţi găsit cauza reală?

|

v

Dacă NU - schimbaţi pe un antiemetic alternativ.

|

v

Dacă DA - schimbaţi pe un antiemetic de linia a II-a.

NOTĂ:

1/3 dintre pacienţi au nevoie de mai mult de un antiemetic (etiologie multifactorială).

CAUZA	Medicament I alegere	Medicament a II-a alegere
Medicamentos indusă (opioide, antibiotice, anticonvulsivante, digitalice, teofiline, estrogeni etc.)	Haloperidol 1.5 mg - 3 mg seara/bd. sau 2.5 - 5 mg/24 h SA Metoclopramid 10 - 20 mg tds.po/sc	Levomepromazina 6,25 - 25 mg po/sc seara
Chimioterapie	Ondasetron 8 mg bd/tds./po Granisetron 1 - 2 mg po.sc/zi Haloperidol 1.5 - 3 mg bd.	Metoclopramid 10 - 20 mg. tds po/sc sau 30 - 60 mg/24 h SA.

Radioterapie	Ondasetron 8 mg bd/tds./po sau Dexametazona 16 mg/zi po/sc od/bd	Haloperidol 1.5 - 3 mg bd.
Hipertensiune intracraniană	Dexametazona 16 mg/zi po/sc od/bd Ciclizina 50 mg tds sc	Levomepromazina 6,25 - 25 mg po/sc seara
Dereglări metabolice (hipercalcemie, uremie)	Haloperidol 1.5 mg - 3 mg seara/bd. sau 2.5 - 5 mg/24 h SA	Levomepromazina 6,25 - 25 mg po/sc seara
Staza gastrică Ileus dinamic (ocluzie funcţională)	Metoclopramid 10 - 20 mg tds.po/sc	Domperidone 10 - 20 mg qds po/sl (Motilium- tb 10 mg)
Ocluzie gastrointestinală	Ciclizina 100 - 150 mg/zi sc. - utilă în ocluzii înalte SAU Haloperidol 3 - 5 mg/zi sc. - util în ocluzii joase; +/- Dexametazona 8 mg/zi sc.	Levomepromazin 6,25 - 25 mg/24 h SA +/- Dexametazona 8 mg/zi sc
Frică/Anxietate (Greaţa anticipatorie)	Lorazepam 0,5 - 2 mg bd/tds po/sl	Haloperidol 1.5 mg - 3 mg seara/bd Levomepromazina 6,25 - 25 mg po/sc seara
Greaţa la mişcare	Ciclizina 100 - 150 mg/zi sc.po	Emetostop = Meclozinum tb 30 mg - 1 tb înainte cu 1 h la nevoie se repetă după 24 h

DCI: PARICALCITOLUM

Indicaţii

Paricalcitolum este recomandat:

1. BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min) ca terapie de linia a treia a hiperparatiroidismului sever, în cazuri selecţionate: cu iPTH crescut peste limita corespunzătoare stadiului bolii [> 70 pg/mL, BCR3; > 110 pg/mL, BCR4; > 190 pg/mL, BCR 5] după corectarea carenţei/deficienţei de vitamină D [25(OH)D serică > 30 ng/mL], dacă administrarea calcitriolum/alfacalcidolum a produs hipercalcemie şi/sau hiperfosfatemie repetate, chiar în condiţiile reducerii corespunzătoare a dozelor, la bolnavi care au fosfatemie (</= 4,6 mg/dL) şi calcemie normale (</= 10,5 mg/dL),

spontan sau după intervenţie terapeutică.

2. BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia a doua a hiperparatiroidismului sever, în cazuri selecţionate: iPTH seric persistent > 300 pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) şi episoade repetate de hipercalcemie (calcemie totală corectată > 10,2 mg/dL), hiperfosfatemie (> 5,5 mg/dL) şi/sau produs fosfo-calcic crescut (> 55 mg^2/dL^2) sub tratament corect condus cu calcidolum/alfacalcidolum, chiar după reducerea concentraţiei calciului în dializant şi optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei (dietă, adecvarea dializei, chelatori intestinali), în absenţa intoxicaţiei cu aluminiu (aluminemie < 20 micrograme/L sau între 20 - 60 micrograme/L, dacă testul la desferioxamină este negativ).

Tratament

Ţinta tratamentului

Controlul hiperparatiroidismului sever (vezi mai sus) şi a valorilor calciului şi fosfaţilor serici (vezi mai sus).

Doze

Doza de iniţiere:

1. BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min)

a. iPTH > 500 pg/mL: 2 micrograme/zi sau 4 micrograme x 3/săptămână;

b. iPTH < 500 pg/mL: 1 microgram/zi sau 2 micrograme x 3/săptămână.

2. BCR stadiul 5 hemodializă, pe cale intravenoasă (bolus, la şedinţa de hemodializă):

a. raportat la greutatea corporală: 0,04 - 0,1 microgram/kg x 3/săptămână,

sau

b. raportat la severitatea hiperparatiroidismului: iPTH/80 sau iPTH/120 (doza în micrograme) x 3 pe săptămână. Doza iPTH/120 este preferabilă, mai ales la bolnavii cu valori mult crescute ale parathormonului (> 500 pg/mL sau > 8 x limita superioară a valorii normale a laboratorului), pentru a reduce riscul apariţiei hipercalcemiei şi hiperfosfatemiei;

3. BCR stadiul 5 dializă peritoneală, pe cale orală:

a. raportat la greutatea corporală: 0,04 - 0,1 microgram/kg x 3/săptămână,

sau

b. raportat la severitatea hiperparatiroidismului: iPTH/105 (doza în micrograme) x 3/săptămână.

Ajustarea dozei,

1. BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min), la 2 - 4 săptămâni interval în faza de iniţiere a terapiei şi, apoi, trimestrial în funcţie de iPTH seric:

a. dacă scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă iniţierii terapiei - se menţine aceeaşi doză;

b. dacă scade cu < 30% - se creşte doza cu 1 microgram;

c. dacă scade cu > 60% - se reduce doza cu 1 microgram;

d. dacă scade sub 40 - 70 pg/mL (sub 0,5 - 1 x limita superioară a valorii normale a

laboratorului) - se întrerupe temporar administrarea paricalcitolum şi se repetă dozarea iPTH peste 4 săptămâni. Paricalcitolum poate fi reluat în doză redusă cu 30% dacă iPTH creşte din nou. La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creşterea frecvenţei între administrări (aceeaşi doză la două zile interval).

2. BCR stadiul 5 dializă, în funcţie de nivelul iPTH seric:

a. dacă scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă iniţierii terapiei - se menţine aceeaşi doză;

b. dacă scade cu < 30% - se creşte doza cu 0,04 micrograme/kg la fiecare administrare;

c. dacă scade cu > 60% - se reduce doza cu 0,04 micrograme/kg la fiecare administrare;

d. dacă scade sub 200 pg/mL (sub 3 - 4 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea paricalcitol. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii peste 300 pg/mL, terapia cu paricalcitol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

Întreruperea administrării

Este recomandată când:

1. BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min):

a. iPTH seric sub 40 - 70 pg/mL (sub 0,5 - 1 x limita superioară a valorii normale a laboratorului);

b. calcemie totală corectată > 10,5 mg/dL (> 2,62 mmol/L) sau calciu ionic seric > 5,4 mg/dL;

c. fosfatemie > 4,6 mg/dL (> 1,5 mmol/L);

d. produs fosfo-calcic > 55 mg^2/dL^2;

e. atingerea obiectivului terapeutic definită drept menţinerea constantă a iPTH seric între limitele recomandate pentru stadiul Bolii cronice de rinichi (vezi mai sus).

2. BCR stadiul 5 dializă:

a. iPTH seric sub 200 pg/mL (sub 3 - 3,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului);

b. calcemie totală corectată > 10,2 mg/dL sau calciu ionic seric > 5,4 mg/dL;

c. fosfatemie > 5,5 mg/dL asociată cu calciu ionic seric > 5,4 mg/dL;

d. produs fosfo-calcic >55 mg^2/dL^2;

e. aluminemie > 60 micrograme/L;

f. absenţa răspunsului terapeutic definită prin:

i) persistenţa iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de paricalcitol şi utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;

ii) apariţia complicaţiilor clinice ale hiperparatiroidismului sever (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului muşchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

Monitorizare

1. BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min)

a. Calcemie (calcemia totală corectată sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, trimestrial;

b. Fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;

c. iPTH seric - la 1 lună după iniţierea terapiei şi, apoi, trimestrial;

2. BCR stadiul 5

a. Calcemie (calcemia totală corectată sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, trimestrial;

b. Fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;

c. iPTH seric - la 1 lună după iniţierea terapiei şi, apoi, trimestrial;

d. Aluminemie semestrial.

Prescriptori

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu pancalcitolum va fi efectuată de către medicii nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru pancalcitolum, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă.

DCI: CALCITRIOLUM

Indicaţii

Calcitriolum este indicat în:

1. BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min) pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar, ca terapie de linia a doua, la bolnavi la care iPTH persistă peste limita ţintă recomandată pentru stadiul Bolii cronice de rinichi [> 70 pg/mL, BCR 3; > 110 pg/mL, BCR 4; > 190 pg/mL, BCR 5] după corectarea deficitului nutriţional de vitamină D cu colecalciferol [25(OH)D serică > 30 ng/mL; 1,25(OH)2D serică < 22 pg/mL], care au fosfatemie (</= 4,6 mg/dL) şi calcemie normale (</= 10,5 mg/dL), spontan sau după intervenţie terapeutică.

2. BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia întâi a hiperparatiroidismului secundar, la bolnavii cu iPTH seric > 300 pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive, care au fosfatemie (</= 5,5 mg/dL) şi calcemie normale (</= 10,2 mg/dL), spontan sau după intervenţie terapeutică şi nu au semne de intoxicaţie cu aluminiu (aluminemie < 20 micrograme/L sau între 20 - 60 micrograme/L, dacă testul la desferioxamină este negativ).

Tratament

Ţinta tratamentului

Controlul hiperparatiroidismului secundar (vezi mai sus) şi a valorilor calciului şi fosfaţilor serici (vezi mai sus).

Doze

Doza de iniţiere:

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min): calcitriol 0,125 - 0,25 micrograme/zi pe cale orală;

2. în BCR stadiul 5 dializă - doza este divizată fie în 7 prize zilnice, fie în 3 prize la şedinţele de hemodializă, în funcţie de nivelul iPTH:

a. 1,5 - 4,5 micrograme/săptămână pentru iPTH 300 - 600 pg/mL;

b. 3 - 12 micrograme/săptămână pentru iPTH 600 - 1000 pg/mL;

c. 9 - 21 micrograme/săptămână per os pentru iPTH > 1000 pg/mL.

Ajustarea dozei,

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă este recomandată la 1 - 3 luni interval în funcţie de iPTH seric: se face la 1 - 3 luni, în funcţie de iPTH seric:

a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă iniţierii terapiei - se menţine aceeaşi doză;

b. dacă iPTH scade cu < 30% - se creşte doza cu 25 - 30%;

c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 25 - 30%;

d. dacă iPTH scade sub 40 - 70 pg/mL (sub 0,5 - 1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

2. 2. în BCR stadiul 5 dializă este recomandată la 2 - 4 săptămâni interval în funcţie de iPTH seric:

a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% - se menţine aceeaşi doză;

b. dacă iPTH scade cu < 30% - se creşte doza cu 0,5 - 1 micrograme/şedinţa de hemodializă, fără a depăşi doza de 4 micrograme la o administrare;

c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 0,5 - 1 micrograme/şedinţa de hemodializă;

d. dacă iPTH scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii > 300 pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

Întreruperea administrării

Este recomandată:

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă când:

a. Calcemia totală corectată este peste > 10,5 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile ţintă);

b. Fosfatemia este peste 4,6 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile ţintă);

c. iPTH scade sub 40 - 70 pg/mL (sub 0,5 - 1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;

d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menţinerea constantă a iPTH seric între limitele recomandate pentru stadiul Bolii cronice de rinichi (vezi mai sus).

2. în BCR stadiul 5 dializă când:

a. calcemia totală corectată este peste 10,2 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menţine peste 300 pg/mL);

b. fosfatemia este peste 5,5 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menţine peste 300 pg/mL);

c. iPTH seric scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii > 300 pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;

d. aluminemia creşte este peste 60 micrograme/L;

e. nu este obţinut răspunsul terapeutic, situaţie definită drept persistenţa iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de VDRAn şi utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate (dietă, adecvarea dializei, chelatori intestinali de fosfaţi) sau apariţia complicaţiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului muşchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

Monitorizare

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă:

a. Calcemie (calcemia totală corectată sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;

b. Fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;

c. iPTH seric - la 1 lună după iniţierea terapiei şi, apoi, trimestrial;

2. în BCR stadiul 5 dializă:

a. calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia corectată) - săptămânal în faza de iniţiere a terapiei şi de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, lunar;

b. fosfatemie - săptămânal în faza de iniţiere a terapiei şi de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, lunar;

c. iPTH - lunar în faza de iniţiere a terapiei şi de ajustare a dozelor până la obţinerea nivelului optim al iPTH cu fosfatemie şi calcemie normale. Pe parcursul terapiei de întreţinere, dacă doza de VDRAn şi concentraţia iPTH sunt stabile timp de 2 luni, monitorizarea iPTH poate fi efectuată trimestrial;

d. aluminemie - semestrial.

Prescriptori

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu calcitriolum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

DCI: ALFACALCIDOLUM

Indicaţii

1. BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min) pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar, ca terapie de linia a doua, la bolnavi la care iPTH persistă peste limita ţintă recomandată pentru stadiul Bolii cronice de rinichi [> 70 pg/mL, BCR 3; > 110 pg/mL, BCR 4; > 190 pg/mL, BCR 5] după corectarea deficitului nutriţional de vitamină D cu colecalciferol [25(OH)D serică > 30 ng/mL; 1,25(OH)2D serică < 22 pg/mL], care au fosfatemie (</= 4,6 mg/dL) şi calcemie normale (</= 10,5 mg/dL), spontan sau după intervenţie terapeutică.

2. BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia întâi a hiperparatiroidismului secundar, la bolnavii cu iPTH seric > 300 pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive, care au fosfatemie (</= 5,5 mg/dL) şi calcemie normale (</= 10,2 mg/dL), spontan sau după intervenţie terapeutică şi nu au semne de intoxicaţie cu aluminiu (aluminemie < 20 micrograme/L sau între 20 - 60 micrograme/L, dacă testul la desferioxamină este negativ).

Tratament

Ţinta tratamentului

Controlul hiperparatiroidismului secundar (vezi mai sus) şi a valorilor calciului şi fosfaţilor serici (vezi mai sus).

Doze

Doza de iniţiere:

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă alfacalcidolum: 0,25 - 0,5 micrograme/zi pe cale orală, administrate în priză zilnică unică, seara la culcare;

2. în BCR stadiul 5 dializă - 0,25 micrograme/zi pe cale orală, de 3 ori/săptămână.

Ajustarea dozei,

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă se face la 1 - 3 luni, în funcţie de iPTH seric:

a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă iniţierii terapiei - se menţine aceeaşi doză;

b. dacă iPTH scade cu < 30% - se creşte doza cu 25 - 30%;

c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 25 - 30%;

d. dacă iPTH scade sub 40 - 70 pg/mL (sub 0,5 - 1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

2. în BCR stadiul 5 dializă este recomandată la 2 - 4 săptămâni interval în funcţie de iPTH seric:

a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% - se menţine aceeaşi doză;

b. dacă iPTH scade cu < 30% - se creşte doza cu 1 |_| g/săptămână, fără a depăşi doza de 4 micrograme/şedinţa de hemodializă;

c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 1 |_| g/săptămână;

d. dacă iPTH scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii > 300 pg/mL, terapia cu alfa-calcidol va fi

reluată în doză redusă cu 50%.

Întreruperea administrării

Este recomandată

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă când:

a. calcemia totală corectată este peste > 10,5 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile ţintă);

b. fosfatemia este peste 4,6 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile ţintă);

c. iPTH scade sub 40 - 70 pg/mL (sub 0,5 - 1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;

d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menţinerea constantă a iPTH seric între limitele recomandate pentru stadiul Bolii cronice de rinichi (vezi mai sus).

2. în BCR stadiul 5 dializă când:

a. calcemia totală corectată este peste 0,2 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menţine peste 300 pg/mL);

b. fosfatemia este peste 5,5 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menţine peste 300 pg/mL);

c. iPTH seric scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii > 300 pg/mL, terapia cu alfa-calcidol va fi reluată în doză redusă cu 50%;

d. aluminemia creşte este peste 60 micrograme/L;

e. nu este obţinut răspunsul terapeutic, situaţie definită drept persistenţa iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de VDRAn şi utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate (dietă, adecvarea dializei, chelatori intestinali de fosfaţi) sau apariţia complicaţiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului muşchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

Monitorizare

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă:

a. Calcemie (calcemia totală corectată sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;

b. Fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;

c. iPTH seric - la 1 lună după iniţierea terapiei şi, apoi, trimestrial;

2. în BCR stadiul 5 dializă:

a. calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia corectată) - săptămânal în faza de iniţiere a terapiei şi de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, lunar;

b. fosfatemie - săptămânal în faza de iniţiere a terapiei şi de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, lunar;

c. iPTH - lunar în faza de iniţiere a terapiei şi de ajustare a dozelor până la obţinerea nivelului optim al iPTH cu fosfatemie şi calcemie normale. Pe parcursul terapiei de întreţinere, dacă doza de VDRAn şi concentraţia iPTH sunt stabile timp de 2 luni, monitorizarea iPTH poate fi efectuată trimestrial;

d. aluminemie - semestrial.

Prescriptori

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu Ifacalcidolum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

DCI: IMIGLUCERASUM

DEFINIŢIE: Boala Gaucher este o boală monogenică autozomal recesivă, cauzată de deficitul unei enzime numită beta-glucocerebrozidază, deficit datorat unor mutaţii la nivelul genei acesteia; enzima este necesară pentru metabolizarea glucocerbrozidului, substanţă de natură lipidică care se acumulează în celule macrofage din organism, înlocuind celulele sănătoase din ficat, splină şi oase.

A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT

Manifestările bolii pot fi: anemie, trombocitopenie, splenomegalie, hepatomegalie, afectare osoasă (crize osoase, fracturi patologice) şi retard de creştere, dacă debutul clinic survine în copilărie.

Boala Gaucher are 3 forme:

1. tip 1 - nonneuronopat
2. tip 2 - forma acută neuronopată
3. tip 3 - forma cronică neuronopată.

La pacienţii cu tipul 2 sau tipul 3 de boală, la tabloul clinic menţionat se adaugă semne şi simptome care indică suferinţa neurologică. Pacienţii cu boala Gaucher au o scădere semnificativă a calităţii vieţii, abilităţile sociale şi fizice putând fi grav afectate. În absenţa tratamentului, boala prezintă consecinţe patologice ireversibile.

Sunt eligibili pentru includerea în tratament pacienţii cu diagnostic cert de boală Gaucher. Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

I. Criterii de includere în tratament pentru pacienţii sub 18 ani - prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:

1. Retard de creştere
2. Organomegalie simptomatică sau disconfort mecanic
3. Citopenie severă:

a. Hb < 10 g/dl (datorată bolii Gaucher)

b. Trombocite < 60.000/mmc sau

c. Neutropenie < 500/mmc sau leucopenie simptomatică cu infecţie

2. Boală osoasă simptomatică
3. Prezenţa formei neuronopate cronice (tipul 3) sau existenţa în fratrie a unui

pacient cu această formă de boală

II. Criterii de includere în tratament pentru adulţi - prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:

1. Creştere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte

2. Citopenie severă:

a. Hb < 9 g/dl (datorată bolii Gaucher şi nu unor alte cauze)

b. Trombocite < 60.000/mmc sau

c. Neutropenie < 500/mmc sau leucopenie simptomatică cu infecţie

2. Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, crize osoase, necroză avasculară.

Tratamentul se aprobă numai pentru pacienţii la care diagnosticul a fost confirmat specific (valori scăzute ale beta-glucocerebrozidazei sub 1/3 din valoarea martor în cadrul testării).

B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE A PACIENŢILOR CU BOALĂ GAUCHER

Terapia de substituţie enzimatică

Tratamentul se face cu medicamentul Imiglucerasum care se administrează în perfuzie intravenoasă la fiecare două săptămâni (2 administrări pe lună), în doză de 60 U/kg corp pentru tipul 1 de boală Gaucher şi 100 U/kg corp pentru tipul 3 de boală Gaucher. Pentru tipul 1 de boală Gaucher, în cazul în care boala are o evoluţie mai puţin gravă sau în cazul în care a survenit o ameliorare notabilă sub tratament cu 60 U/kg corp, doza se poate reduce la 30 U/kg corp.

În cazul bolii Gaucher de tip I, forma uşoară până la moderată, tratamentul se poate face cu medicamentul Zavesca, numai în cazul pacienţilor care nu pot fi supuşi terapiei de substituţie enzimatică. Doza la adulţi: 100 mg de trei ori pe zi, poate fi redusă la 100 mg o dată sau de două ori pe zi, din cauza diareei. Nu există experienţă privind utilizarea Zavesca la pacienţii sub 18 ani şi peste 70 ani.

C. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENŢILOR DIN TRATAMENT:

1. Lipsă de complianţă la tratament;

2. Eventuale efecte adverse ale terapiei: prurit şi/sau urticarie (2,5%), dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem (excepţional);

3. Absenţa unui răspuns terapeutic semnificativ după 12 luni de tratament (cu 60 U/kg corp la 2 săptămâni interval) este evidentă din lipsa de ameliorare sau chiar agravarea acelor semne clinice şi parametri de laborator în baza cărora s-a indicat tratamentul:

a. splenomegalia;

b. hepatomegalia;

c. boala osoasă (clinic, radiografie, DEXA, RMN);

d. valoarea hemoglobinei (g/dl);

e. valoarea trombocitelor (mii/mmc).

D. MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU BOALĂ GAUCHER

În monitorizarea bolii Gaucher se vor avea în vedere următoarele obiective:

D.1. La copii:

a. normalizarea hemoglobinei;

b. creşterea numărului trombocitelor peste valorile de risc pentru un sindrom hemoragipar;

c. regresia splenomegaliei, pacientul devenind asimptomatic;

d. regresia hepatomegaliei, pacientul devenind asimptomatic;

e. boala osoasă: dispariţia crizelor şi fracturilor osoase; atingerea masei osoase normale; creşterea densităţii minerale osoase - cortical şi trabecular;

f. creşterea: reluarea ritmului de creştere normal; atingerea unei talii normale;

g. pubertate: normală;

h. calitatea vieţii: net ameliorată.

D.2. La adult:

a. hemoglobina: > 11 g/dl (femei); > 12 g/dl (bărbaţi);

b. numărul trombocitelor:

b.1. la pacienţii splenectomizaţi: normalizare;

b.2. la cei nesplenectomizaţi:

b.2.1. în cazul pacienţilor cu trombocitopenie moderată: numărul trombocitelor trebuie să crească de 1,5 - 2 ori în decurs de 1 an şi să se normalizeze în decurs de 2 ani;

b.2.2. în cazul pacienţilor cu trombocitopenie severă: numărul trombocitelor trebuie să crească de 1,5 ori în decurs de 1 an şi să se normalizeze în decurs de 2 ani;

c. splenomegalia: dispariţia disconfortului, durerii şi hipersplenismului hematologic; reducerea cu aproximativ 50% a volumului după 2 ani şi cu 60% la 5 ani;

d. hepatomegalia: dispariţia disconfortului; reducerea volumului cu 1/3 în primii 2 - 3 ani şi cu 40% la 5 ani;

e. boala osoasă: dispariţia crizelor osoase şi a osteonecrozei în 1 - 2 ani; dispariţia sau ameliorarea netă a durerilor osoase şi creşterea densităţii minerale osoase la nivel trabecular în 3 - 5 ani;

f. boala pulmonară: prevenirea dependenţei de O2 şi a morţii subite; ameliorarea HTP şi a capacităţii de efort;

g. calitatea vieţii: net ameliorată.

D.3. MONITORIZAREA PACIENŢILOR FĂRĂ TRATAMENT ENZIMATIC

1. La interval de 12 luni:

1.1. examen fizic;

1.2. short form 36 (chestionar de autoevaluare a stării de sănătate a pacientului);

1.3. hemoglobina;

1.4. trombocite;

1.5. chitotriozidaza.

2. La interval de 24 luni:

2.1. Evaluarea visceromegaliei (splină, ficat): CT, RMN, ecografic;

2.2. Evaluarea bolii osoase: RMN (coronal, T1 şi T2), radiografie, DXA;

D.4. MONITORIZAREA PACIENŢILOR SUB TRATAMENT ENZIMATIC

1. Pacienţi sub tratament enzimatic cu obiective terapeutice nerealizate:
1.1. la interval de 3 luni:
1.1.1. examen fizic;
1.1.2. hemoglobina;
1.1.3. trombocite;
1.1.4. chitotriozidaza.
1.2. la interval de 12 luni:
1.2.1. examen fizic;
1.2.2. short form 36 (chestionar de autoevaluare a stării de sănătate a pacientului);
1.2.3. evaluarea visceromegaliei (splină, ficat): CT, RMN, ecografic;
1.2.4. evaluarea bolii osoase: RMN (coronal, T1 şi T2), radiografie, DXA.
2. Pacienţi sub tratament enzimatic cu obiective terapeutice realizate la 12 - 24 luni:
2.1. examen fizic;
2.2. short form 36 (chestionar de autoevaluare a stării de sănătate a pacientului);
2.3. evaluare hematologică: hemoglobina, trombocite;
2.4. evaluare biochimică: chitotriozidaza;
2.5. evaluarea visceromegaliei (splină, ficat): CT, RMN, ecografic;
2.6. evaluarea bolii osoase: RMN (coronal, T1 şi T2), radiografie, DXA.
3. Pacienţilor sub tratament enzimatic la schimbarea dozei sau în prezenţa unei complicaţii clinice semnificative:
3.1. examen fizic;
3.2. short form 36 (chestionar de autoevaluare a stării de sănătate a pacientului);
3.3. evaluare hematologică: hemoglobina, trombocite;
3.4. evaluare biochimică: chitotriozidaza;
3.5. evaluarea visceromegaliei (splină, ficat): CT, RMN, ecografic;
3.6. evaluarea bolii osoase: RMN (coronal, T1 şi T2), radiografie, DXA.

NOTĂ:
1. La 12 - 24 luni se face evaluarea bolii pulmonare la pacienţii cu presiune pulmonară normală, indiferent dacă sunt sau nu sub tratament enzimatic.
2. Ecografia trebuie să precizeze, în mod obligatoriu, volumul (în cmc) al ficatului şi al splinei.
3. RMN trebuie interpretat de un acelaşi medic, special instruit în această patologie (cu încadrarea în clasa de severitate şi stadii Dusseldorf).

DCI: COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ

Indicaţii
Tratamentul deficitului absolut (feritină serică < 100 ng/mL) sau funcţional de fier (feritină serică > 100 ng/mL şi saturarea transferinei < 20%) din anemia (hemoglobină sub 11 g/dL) la pacienţi cu Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), trataţi sau nu cu agenţi stimulatori ai eritropoiezei (ASE), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei.

Tratament

Ţinta tratamentului

Ţinta tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 11 şi 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% şi a feritinei serice între 200 - 500 ng/ml.

Doze, cale de administrare

1. Bolnavi cu BCR stadiile 4 şi 5 nedializaţi, dializaţi peritoneal sau transplantaţi, cu deficit relativ sau absolut de fier, dacă tratamentul pe cale orală (200 mg fier elemental/zi) nu realizează corectarea deficitului funcţional sau relativ de fier (feritinemie mai mică de 200 ng/mL), se iniţiază administrarea intravenoasă, cu complex de hidroxid de fier (III) sucroză, în doză de 100 mg/2 săptămâni, timp de 10 săptămâni (1000 mg în total).

2. Bolnavi cu BCR stadiul 5 hemodializaţi, cu deficit relativ sau absolut de fier:

a. Doza iniţială este de 100 - 200 mg de complex de hidroxid de fier (III) sucroză pe săptămână, timp de 5 - 10 săptămâni (1000 mg în total) administrat lent pe cale intravenoasă în ultimele 2 ore ale şedinţei HD.

b. Doza de întreţinere este în funcţie de valorile hemoglobinei şi ale feritinei serice, respectiv ale indicelui de saturare a transferinei:

i. Dacă hemoglobina creşte >/= 11 g/dL sau cu 0,5 - 1 g/lună, iar deficitul relativ sau absolut de fier persistă, se continuă cu doza de 100 mg/săptămână;

ii. Dacă hemoglobina creşte >/= 11 g/dL sau cu 0,5 - 1 g/lună, iar deficitul relativ sau absolut de fier dispare, se continuă cu doza de 100 mg la 2 săptămâni;

iii. Dacă hemoglobina se menţine sub 10 g/dL, iar deficitul relativ sau absolut de fier dispare, se continuă cu doza de 100 mg la 2 săptămâni şi se începe administrarea de agenţi stimulatori ai eritropoiezei.

iv. Dacă feritina serică creşte peste 500 micrograme/L şi indice de saturare a transferinei peste 50%, tratamentul intravenos cu fier trebuie întrerupt pentru un interval de până la 3 luni, atât timp cât nu există semne ale deficitului funcţional de fier (indice de saturare a transferinei mai mic 20%). La sfârşitul acestui interval, trebuie reevaluaţi parametrii metabolismului fierului.

v. Dacă feritinemia a scăzut sub 500 micrograme/L şi indicele de saturare a transferinei sub 50%, administrarea intravenoasă a fierului poate fi reluată, dar cu doze reduse la 1/4 - 1/2 din doza iniţială.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi apoi lunar, pe toată durata tratamentului.

2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate lunar până la stabilirea dozei de întreţinere şi apoi la trei luni, pe toată durata tratamentului cu complex de hidroxid de fier (III) sucroză.

Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi

elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru complex de hidroxid de fier (III) sucroză, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

DCI: AGALSIDASUM BETA

DEFINIŢIE: Boala Fabry este o afecţiune genetică X-lincată caracterizată prin deficit de alpha-galactozidază A ce antrenează acumularea de glicosfingolipide, în principal globotriaozilceramidă, în lizozomi. Acumularea de glicosfingolipide afectează îndeosebi celulele endoteliale vasculare, neuroni aparţinând sistemului nervos periferic (somatic şi autonom) şi central, cardiomiocitele, toate tipurile de celule renale, ducând la disfuncţii celulare, remodelare tisulară (fibroză/scleroză), ischemie şi, în final, la leziuni severe în organele ţintă. Pacienţii de sex masculin sunt hemizigoţi, au activitate enzimatică reziduală mult redusă şi dezvoltă forme severe de boală. În varianta fenotipică clasică, cea mai frecventă, debutul clinic are loc în copilărie cu acroparestezii şi angiokeratoame, iar leziunile şi manifestările severe de organ (renale, cardiace şi cerebrale) devin evidente la vârsta adultă. În variantele cardiacă sau renală, afectarea organelor respective este dominantă. Femeile sunt heterozigote, au activitate enzimatică şi manifestări clinice variabile, de la forme asimptomatice până la forme severe, asemănătoare cu cele întâlnite la bărbaţi.

A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL DE SUBSTITUŢIE ENZIMATICĂ

1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:

Renale: proteinurie, disfuncţii tubulare, insuficienţă renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4 - 5);

Cardiace: cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficienţă cardiacă;

Neurologice: acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranţă la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;

Gastrointestinale: crize dureroase abdominale, diaree, greţuri, vomă, saţietate precoce;

ORL: hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală brusc instalată, acufene, vertij;

Pulmonare: tuse, disfuncţie ventilatorie obstructivă;

Cutanate: angiokeratoame;

Oculare: opacităţi corneene (cornea verticillata), cristalininene, modificări vasculare retiniene;

Osoase: osteopenie, osteoporoză.

2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:

- subiecţi de sex masculin: nivel scăzut al activităţii alfa-galactozidazei A în plasmă şi leucocite.

- subiecţi de sex feminin: nivel scăzut al activităţii alfa-galactozidazei A în plasmă şi

leucocite şi/sau mutaţie la nivelul genei GLA ce codifică alfa-galactozidaza A.

Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul de substituţie enzimatică pacienţii cu diagnostic cert de boală Fabry.

3. Indicaţiile terapiei de substituţie enzimatică în boala Fabry:

- bărbaţi (> 16 ani): după confirmarea diagnosticului de boală Fabry;

- băieţi: în prezenţa de manifestări semnificative*) sau la asimptomatici, după vârsta de 10 - 13 ani;

- subiecţi de sex feminin (toate vârstele): monitorizare; se instituie terapia în prezenţa de manifestări semnificative*) sau dacă este documentată progresia afectărilor de organ.

---

*) manifestări semnificative sunt considerate: acroparestezii cronice rezistente la tratamentul convenţional, proteinurie persistentă peste 300 mg/24 ore, filtrare glomerulară scăzută sub 80 ml/min/1,73 mp, afectare cardiacă semnificativă clinic, accident vascular cerebral sau atacuri ischemice tranzitorii în antecedente, sau modificări ischemice cerebrale la RMN.

4. Obiectivele terapiei de substituţie enzimatică: ameliorarea simptomatologiei şi prevenirea complicaţiilor tardive ale bolii Fabry.

B. STABILIREA SCHEMEI DE TRATAMENT PRIN SUBSTITUŢIE ENZIMATICĂ LA PACIENŢII CU BOALĂ FABRY

Tratamentul se face cu medicamentul agalzidază beta care se administrează în perfuzie intravenoasă lentă la fiecare 2 săptămâni (2 administrări pe lună), în doză de 1 mg/Kg corp; rata de administrare la primele perfuzii nu trebuie să depăşească 15 mg agalzidază beta/oră.

Durata tratamentului de substituţie enzimatică este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieţii.

C. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENTUL DE SUBSTITUŢIE ENZIMATICĂ

1. Lipsa de complianţă la tratament sau la evaluarea periodică

2. Reacţii adverse severe la medicament

D. EVALUAREA ŞI MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU BOALA FABRY LA INIŢIEREA ŞI PE PARCURSUL TERAPIEI DE SUBSTITUŢIE ENZIMATICĂ

Evaluare	Obiective, criterii şi mijloace	Periodicitatea evaluării, recomandări
Generală	Date demografice	iniţial
	Activitatea enzimatică	iniţial
	Genotip (opţional)	iniţial sau pe parcurs

	Anamneză şi ex. clinic obiectiv (greutate, înălţime)	iniţial, la fiecare 6 luni*
	Pedigree-ul clinic	iniţial, actualizat la fiecare 6 luni
Renală	Creatinină, uree serică	Iniţial, la fiecare 6 luni*
	Proteinurie şi creatininurie/ 24 ore	Iniţial, la fiecare 6 luni*
	Rata filtrării glomerulare (cl. creatininic)	Iniţial, la fiecare 6 luni*
	Dializă, transplant (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*
Cardiovasculară	Tensiunea arterială	Iniţial, la fiecare 6 luni*
	ECG, echocardiografie	Iniţial, la fiecare 24 luni la pacienţi </= 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienţi > 35 ani*
	Monitorizare Holter, coronarografie	Suspiciune aritmii, respectiv, angor
	Aritmii (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*
	Angor (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*
	Infarct miocardic (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*
	Insuficienţă cardiacă congestivă (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*
	Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*
Neurologică	Perspiraţie (normală, hipohidroză, anhidroză)	Iniţial, la fiecare 6 luni
	Toleranţa la căldură/frig	Iniţial, la fiecare 6 luni
	Durere cronică/acută (da/nu), tratament	Iniţial, la fiecare 6 luni
	Depresie (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni
	Accident vascular cerebral ischemic (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*
	Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*
	Examinare imagistică cerebrală (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni
	Audiograma	Iniţial, la fiecare 12 luni
Gastroenterologică	Dureri abdominale, diaree (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni
Dermatologică	Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie)	Iniţial, la fiecare 6 luni
Respiratorie	Tuse, sindrom de obstrucţie bronşică (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni
	Fumat (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni
	Spirometrie	Iniţial, la fiecare 12 - 24 luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic	Iniţial, la fiecare 12 - 24 luni*

Durere/calitatea vieţii	Chestionar "Inventar sumar al durerii"	Iniţial, la fiecare 6 luni*
	Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)	Iniţial, la fiecare 6 luni*
	Chestionar PedsQL (copii)	Iniţial, la fiecare 6 luni*
Efecte adverse ale terapiei		Monitorizare continuă

NOTĂ:

* Evaluare necesară la modificarea schemei terapeutice sau la apariţia unor complicaţii/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare

E. EVALUAREA ŞI MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU BOALĂ FABRY CE NU BENEFICIAZĂ DE TRATAMENT DE SUBSTITUŢIE ENZIMATICĂ se face conform criteriilor şi mijloacelor expuse la punctul D, dar cu periodicitate anuală.

F. MĂSURI TERAPEUTICE ADJUVANTE ŞI PREVENTIVE PENTRU CELE MAI IMPORTANTE MANIFESTĂRI ALE BOLII FABRY

Domeniu de patologie	Manifestări	Tratament adjuvant şi profilactic
Renală	Proteinurie	Inhibitori ai ECA sau blocanţi ai receptorilor de angiotensină;
	Uremie	Dializă sau transplant renal (donator cu boală Fabry exclus);
Cardiovasculară	Hipertensiune arterială	Inhibitori ai ECA, blocanţi ai canalelor de calciu pentru combaterea disfuncţiei endoteliale şi a vasospasmului;
	Hiperlipidemie	Statine;
	Bloc A-V de grad înalt, bradicardie sau tahiaritmii severe	Cardiostimulare permanentă;
	Stenoze coronariene semnificative	PTCA sau by-pass aortocoronarian;
	Insuficienţă cardiacă severă	Transplant cardiac;
Neurologică	Crize dureroase şi acroparestezii	Evitarea efortului fizic, a circumstanţelor care provoacă crizele; fenitoin, carbamazepin, gabapentin;
	Profilaxia accidentelor vasculocerebrale	Aspirină 80 mg/zi la bărbaţi > 30 ani şi femei > 35 ani; Clopidogrel dacă aspirina nu este tolerată; ambele după accident vasculocerebral ischemic

		sau atac ischemic tranzitor.
	Depresie, anxietate, abuz de medicamente	Aport adecvat de vit. B12, 6, C, folat. Ex. psihiatric, inhibitori ai recaptării serotoninei;
ORL	Vertij Hipoacuzie Surditate	Trimetobenzamidă, proclorperazină; Protezare auditivă; Implant cohlear;
Dermatologică	Angiokeratoame	Terapie cu laser;
Respiratorie		Abandonarea fumatului, bronhodilatatoare;
Gastrointestinală	Stază gastrică	Mese mici, fracţionate; metoclopramid

ANEXA 2

REFERAT DE JUSTIFICARE

În atenţia Comisiei Naţionale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry

- BOALA FABRY -

FO nr. Aflat în evidenţă din .....
Număr dosar /
Pacient
Nume ..... Prenume .....
Data naşterii ..... CNP .....
Adresa .....
Telefon .....
Casa de Asigurări de Sănătate .....

Medic curant
Nume ..... Prenume ..... CNP .....
Parafa şi semnătura .....
Specialitatea .....
Unitatea sanitară .....

1. Solicitare:
Iniţială: Da Nu
În continuare: Da Nu
Doza de agalzidază beta recomandată .....

2. Date clinice
Talia ..... (cm)
Greutatea ..... (Kg)
Data debutului clinic .....
Data confirmării diagnosticului .....

Metoda de diagnostic utilizată:

- determinarea activităţii alfa-galactozidazei plasmatice şi leucocitare-valori ...../(valori de referinţă ale laboratorului .....)

(Se anexează în copie buletinul de analiză)

- Analiza ADN: mutaţia identificată .....

(Se anexează în copie buletinul de analiză)

3. Evaluarea renală

Data .....

Creatinina serică .....

Uree serică .....

Proteinurie .....

Creatininurie .....

Clearance creatininic .....

Dializă Da Nu

Transplant renal Da Nu

4. Evaluarea cardiovasculară

Data .....

Tensiunea arterială .....

Cardiomiopatie hipertrofică Da Nu

Aritmii Da Nu

Angor Da Nu

Infarct miocardic Da Nu

Insuficienţă cardiacă congestivă Da Nu

Electrocardiogramă Da Nu

Ecocardiografie Da Nu

Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative Da Nu

5. Evaluarea neurologică

Data .....

Perspiraţie (normală, hipohidrozã, anhidrozã) .....

Toleranţa la căldură/frig .....

Durere cronică/acută .....

Tratament antialgic .....

Depresie Da Nu

Accident vascular cerebral Da Nu

Atac ischemic cerebral tranzitor Da Nu

Examinare imagistică cerebrală Da Nu

6. Evaluare ORL

Data .....

Hipoacuzie/Surditate Da Nu

Acufene Da Nu
Vertij Da Nu
Audiograma Da Nu

7. Evaluare gastroenterologică
Data .....
Dureri abdominale Da Nu
Diaree Da Nu
8. Evaluare dermatologică
Data .....
Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie)

9. Evaluare respiratorie
Data .....
Tuse Da Nu
Sindrom de obstrucţie bronşică Da Nu
Spirometrie Da Nu

10. Evaluare oftalmologiei
Data .....
Acuitate vizuală Da Nu
Oftalmoscopie Da Nu
Ex. biomicroscopic Da Nu

11. Durere/calitatea vieţii (chestionare)
Data completării .....
Chestionar "Inventar sumar al durerii"
Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)
Chestionar PedsQL (copii)

12. Efecte adverse ale terapiei cu agalzidaza beta (până la data actualei evaluări) .....

13. Alte afecţiuni (în afară de boala Fabry) .....
.....
14. Scurtă prezentare de către medicul curant a aspectelor esenţiale privind istoricul şi evoluţia bolii la pacientul respectiv
.....
.....
.....
.....
15. Tratamentul recomandat în boala Fabry:
Agalzidaza beta

Doza recomandată: 1 mg/kg corp, la fiecare 2 săptămâni

Perioada de tratament recomandată: 26 săptămâni

Nr. total de flacoane AGALZIDAZA BETA a 35 mg ..... pentru perioada recomandată.

16. Alte observaţii referitoare la tratament

.....

.....

.....

Semnătura şi parafa medicului curant

ANEXA 3

CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul ....., CNP ....., domiciliat în ....., telefon ..... suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de ....., am fost pe deplin informat în legătură cu manifestările şi complicaţiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu agalzidază beta privind ameliorarea simptomelor actuale şi prevenirea complicaţiilor ulterioare.

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării în perfuzie a tratamentului cu agalzidază beta tot la două săptămâni pe termen nelimitat, precum şi în legătură cu riscurile acestui tratament.

Mă angajez să respect cu stricteţe toate prescripţiile medicale legate de tratamentul cu agalzidază beta şi măsurile adjuvante şi profilactice.

Mă angajez să respect cu stricteţe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu agalzidază beta.

Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu agalzidază beta, precum şi cu condiţionările aferente menţionate mai sus.

Nume prenume pacient, Semnătura,

Nume prenume medic curant, Semnătura,

Data .....

DCI: INSULINUM LISPRO

Definiţie - Humalog Mix25 este un analog premixat de insulia constituit din soluţie de insulina lispro 25% şi suspensie de protamină a insulinei lispro 75%. Humalog Mix50 este constituit din soluţie de insulina lispro 50% şi suspensie de protamină a insulinei lispro 50%. - Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulina lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Humalog Mix25, Mix50 sunt indicate pentru tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menţinerea homeostaziei glucozei.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidenţiază nici o reacţie adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătăţii fătului/nou-născutului.

Doze şi mod de administrare:

Doza de Humalog este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.

Humalog Mix25, Mix50 trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. După administrarea subcutanată a Humalog Mix25, Mix50 se observă debutul rapid şi atingerea precoce a activităţii maxime. Aceasta permite ca Humalog Mix25, Mix50 să poată fi administrate foarte aproape de momentul mesei. Durata de acţiune a componentei suspensie de protamină a insulinei lispro (NPL) a Humalog Mix este similară cu aceea a unei insuline bazale (NPH). Acţiunea în timp a oricărei insuline poate să varieze considerabil la persoane diferite sau în diferite perioade de timp la aceeaşi persoană. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acţiunii Humalog Mix este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura şi activitatea fizică.

Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro.

Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipoglicemia

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se aşteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obişnuită.

Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulina, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puţin frecventă.

Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet, medici desemnaţi.

DCI: INSULINUM ASPART

Definiţie - NovoRapid este un analog de insulină cu acţiune scurtă. O unitate de insulină aspart (obţinută prin tehnologie ADN recombinant pe Saccharomyces cerevisiae) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră.

Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina aspart

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. NovoRapid (insulină aspart) poate fi utilizat în timpul sarcinii. În timpul alăptării nu există restricţii privind tratamentul cu NovoRapid. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil.

Doze şi mod de administrare:

Doza de NovoRapid este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului. De regulă, NovoRapid trebuie utilizat în asociere cu insuline cu acţiune intermediară sau prelungită injectate cel puţin o dată pe zi. În mod obişnuit, necesarul individual de insulină pentru adulţi şi copii este de 0,5 - 1,0 U/kg şi zi. În tratamentul corelat cu mesele, 50 - 70% din necesarul de insulină poate fi asigurat de NovoRapid, iar restul de o insulină cu acţiune intermediară sau prelungită. NovoRapid are un debut mai rapid şi o durată mai scurtă a acţiunii decât insulina umană solubilă. Datorită debutului său rapid, NovoRapid trebuie administrat, în general, imediat înainte de masă. Atunci când este necesar, NovoRapid poate fi administrat imediat după masă.

NovoRapid se administrează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapsei, în regiunile deltoidiană sau gluteală. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotaţie în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice. Atunci când se injectează subcutanat în peretele abdominal, debutul acţiunii va fi la 10 - 20 minute de la injectare. Efectul maxim se manifestă între 1 şi 3 ore de la administrare. Durata acţiunii este de 3 - 5 ore. Ca şi în cazul celorlalte insuline, durata acţiunii variază în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică. Ca şi în cazul altor insuline, administrarea subcutanată la nivelul peretelui abdominal asigură o absorbţie mai rapidă decât din alte locuri de injectare. Totuşi, indiferent de locul injectării, debutul acţiunii este mai rapid decât pentru insulina umană solubilă. NovoRapid poate fi utilizat în perfuzie continuă subcutanată cu insulină (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină. PCSI trebuie administrată în peretele abdominal.

De asemenea, dacă este necesar, NovoRapid poate fi administrat intravenos de către personal medical de specialitate.

Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină aspart.

Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale. O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile. Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă. La pacienţii care utilizează NovoRapid poate fi necesară creşterea frecvenţei administrărilor sau o modificare a dozelor faţă de insulinele folosite obişnuit. Dacă este necesară ajustarea dozelor, aceasta poate fi făcută la primele doze sau în primele săptămâni sau luni de tratament.

Nu au fost efectuate studii la copii cu vârsta sub 2 ani.

Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează NovoRapid sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulina, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulina este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

DCI: INSULINUM LISPRO

Definiţie - Humalog este un analog de insulină cu acţiune scurtă. Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Adulţi, copii, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. De asemenea, Humalog este indicat pentru stabilizarea iniţială a diabetului zaharat.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidenţiază nici o reacţie adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătăţii fătului/nou-născutului.

Doze şi mod de administrare:

Doza de Humalog este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.

Humalog se administrează subcutanat, la nivelul braţelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât să nu se folosească acelaşi loc mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună. Administrat subcutanat, Humalog îşi exercită efectul rapid şi are o durată mai mică de acţiune (2 până la 5 ore), comparativ cu insulina solubilă. Acest debut rapid al acţiunii permite ca o injecţie de Humalog să se administreze foarte aproape în timp de momentul mesei. Debutul mai rapid al acţiunii în comparaţie cu insulina umană solubilă se menţine indiferent de locul injectării. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acţiunii Humalog este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura şi activitatea fizică. Humalog poate fi utilizat în perfuzie continuă subcutanată cu insulina (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină.

Humalog poate să fie administrat intravenos, de exemplu pentru controlul glicemiei

în timpul cetoacidozei, bolilor acute sau în perioadele intra- şi postoperatorii.

Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro.

Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipoglicemia

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puţin frecventă.

Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

DCI: INSULINUM ASPART

Definiţie: NovoMix 30 este un analog premixat de insulia ce conţine insulină aspart solubilă şi protamin insulină aspart cristalizată în raport de 30/70. O unitate de insulină aspart (obţinută prin tehnologie ADN recombinant în Saccharomyces cerevisiae) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră.

Criterii de includere

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 10 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

Doze şi mod de administrare:

NovoMix 30 poate fi administrat în monoterapie la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 sau în asociere cu medicamente antidiabetice orale pentru care este aprobată asocierea cu insulină, atunci când acele medicamente antidiabetice orale în monoterapie nu realizează un control glicemic satisfăcător. Pentru pacienţii cu diabet zaharat tip 2, doza iniţială recomandată de NovoMix 30 este de 6 U la micul dejun şi 6 U la cină (masa de seară). De asemenea, pentru administrarea NovoMix 30 o dată pe zi, tratamentul poate fi iniţiat cu 12 U la cină (masa de seară). Când NovoMix 30 se administrează o dată pe zi, iar doza este mai mare de 30 de unităţi, în general este recomandat să se împartă doza în două părţi şi să se efectueze două administrări.

Având la bază rezultate din studii clinice, pentru ajustarea dozei este recomandat următorul ghid. În cazul unei administrări de două ori pe zi, pentru evaluarea dozei de la cină trebuie utilizate valorile glicemiei dinaintea micului dejun, iar pentru evaluarea dozei de dimineaţă, trebuie utilizate valorile glicemiei dinaintea cinei.

Valoarea glicemiei pre-prandial		Ajustarea dozei de NovoMix 30
< 4,4 mmol/l	< 80 mg/dL	-2 U
4,4 - 6,1 mmol/l	80 - 110 mg/dL	0
6,2 - 7,8 mmol/l	111 - 140 mg/dL	+2 U
7,9 - 10 mmol/l	141 - 180 mg/dL	+4 U
> 10 mmol/l	> 180 mg/dL	+6 U

Trebuie utilizate cele mai mici nivele pre-prandiale din ultimele trei zile. Doza nu trebuie crescută dacă a survenit hipoglicemia pe parcursul acestor zile. Ajustarea dozei poate fi făcută o dată pe săptămână până când este atinsă valoarea ţintă HbA_1c.

La pacienţii cu diabet zaharat tip 1, necesarul individual de insulină este cuprins

obişnuit între 0,5 şi 1,0 Unităţi/kg şi zi şi poate fi asigurat total sau parţial de NovoMix 30. Doza de NovoMix 30 se stabileşte individual, în concordanţă cu nevoile pacientului.

NovoMix 30 poate fi administrat pacienţilor vârstnici. Totuşi există o experienţă limitată privind utilizarea NovoMix 30 în asociere cu ADO la pacienţi cu vârsta peste 75 de ani.

NovoMix 30 prezintă un debut al acţiunii mai rapid decât insulina umană bifazică şi trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Când este necesar, NovoMix 30 se poate administra la scurt timp după masă.

NovoMix 30 se administrează subcutanat în coapsă sau peretele abdominal. Se poate administra, de asemenea, în regiunea fesieră sau deltoidiană. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotaţie în cadrul aceleiaşi regiuni. Ca şi în cazul celorlalte insuline, durata acţiunii variază în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică. NovoMix 30 nu se administrează niciodată intravenos.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacientului.

NovoMix 30 poate fi utilizat la copii şi adolescenţi începând de la vârsta de 10 ani în cazul în care insulina premixată este preferată. Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 9 ani datele clinice sunt limitate. Nu au fost efectuate studii cu NovoMix 30 la copii cu vârsta sub 6 ani.

Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Contraindicaţii - Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Posologia inadecvată sau întreruperea tratamentului, îndeosebi în diabetul de tip 1 (diabet zaharat insulino-dependent) duce la hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, condiţii potenţial letale.

Omiterea unei mese sau efortul fizic excesiv, neplanificat poate duce la hipoglicemie. Comparativ cu insulina umană bifazică, NovoMix 30 poate avea un efect mai pronunţat de scădere a glicemiei până la 6 ore după injectare. În funcţie de pacient, poate fi necesară compensarea acestui fenomen prin adaptarea dozei de insulină şi/sau a aportului alimentar.

NovoMix 30 se administrează strict în funcţie de orarul meselor. De aceea, la pacienţii cu afecţiuni concomitente sau trataţi cu alte medicamente care pot întârzia absorbţia alimentelor, trebuie avut în vedere debutul rapid al acţiunii.

Modificări ale concentraţiei, mărcii (producătorul), tipului, speciei şi/sau metodei de fabricaţie) pot face necesară modificarea dozei. La pacienţii trataţi cu NovoMix 30 poate fi necesară modificarea posologiei folosită în cazul insulinei lor uzuale. Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta se poate face de la prima doză sau în timpul primelor săptămâni sau luni de tratament.

Sarcina şi alăptarea. Experienţa clinică privind folosirea insulinei aspart în timpul sarcinii este limitată. Studiile privind efectele asupra reproducerii la animale nu au evidenţiat nici o diferenţă între insulina aspart şi insulina umană în ceea ce priveşte embriotoxicitatea sau teratogenitatea. În timpul alăptării nu există restricţii privind tratamentul cu NovoMix 30. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil. Totuşi, poate fi necesară ajustarea dozei de NovoMix 30.

Asocierea NovoMix 30 cu pioglitazonă trebuie avută în vedere numai după o evaluare clinică a riscului pacientului de dezvoltare a unor semne sau simptome legate de retenţia de lichide. Tratamentul cu NovoMix 30 trebuie iniţiat cu atenţie prin stabilirea treptată a celei mai mici doze necesare atingerii controlului glicemic.

Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează NovoMix sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulina, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină şi de aceea, pe durata intensificării dozajului, este necesară o atenţie specială

Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

DCI: TIAZOLINDIONE

Protocoale terapeutice pentru Rosiglitazonum şi Pioglitazonum

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. În monoterapie:

- la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat, şi la care valoarea HbA1c este >/= 7%, deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă au fost aplicate şi respectate de cel puţin 3 luni.

Insulinorezistenţa importantă este sugerată de:

- IMC (indice de masă corporală) >/= 30 kg/mp
- CA (circumferinţa abdominală) > 94 cm la bărbaţi şi > 80 cm la femei
- alte elemente ale sindromului metabolic.

2. În terapie orală dublă, în asociere cu:

- metformin, la pacienţii cu glicemia insuficient controlată, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c > 7%)
- un derivat de sulfoniluree la pacienţii care prezintă intoleranţă la metformin sau pentru care metforminul este contraindicat, glicemia fiind insuficient controlată, deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doză maximă tolerată, au fost aplicate de cel puţin 3 luni. (valoarea HbA1c >/= 7%).

3. În terapia orală triplă

- la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă la care, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în asociere cu derivaţi de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c >/= 7%.

4. Pioglitazona este, de asemenea, indicată în combinaţie cu insulina, la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat şi la care HbA1c este >/= 7%, în ciuda măsurilor de modificare a stilului de viaţă şi a administrării unei insulinoterapii în doze adecvate, pe o perioadă de minim 3 luni. Insulina poate fi adăugată terapiei cu rosiglitazona doar în cazuri excepţionale şi sub monitorizare atentă.

5. În orice alt caz în care, în opinia medicului curant, starea clinică a pacientului impune administrarea de tiazolidindione.

II. Doze

Rosiglitazona: 4 mg/zi şi, în caz de neatingere a ţintei (HbA1c < 7%), după 3 luni doza se poate creşte la 8 mg/zi.

Pioglitazona: 15 - 30 mg/zi şi, în caz de neatingere a ţintei după 3 luni (HbA1c < 7%), doza se poate creşte la 45 mg/zi.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandiale (acolo unde este posibil, şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

4. După atingerea şi menţinerea ţintelor terapeutice se va testa posibilitatea menţinerii acestora în condiţiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

IV. Contraindicaţii

1. hipersensibilitate cunoscută la rosiglitazonă, pioglitazonă sau la oricare dintre excipienţii comprimatului
2. insuficienţă cardiacă NYHA I - IV
3. insuficienţă hepatică
4. afecţiuni hepatice active cu transaminaze > 2,5 X valorile normale
5. sarcină şi alăptare
6. cetoacidoză diabetică, acidoză lactică, comă diabetică hiprosmolară

V. Precauţii

Boala cardiacă ischemică

Rosiglitazonă impune prudenţă la pacienţii cu boală cardiacă ischemică. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienţii cu boala cardiacă ischemică şi/sau boala arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauţie, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la aceşti pacienţi, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă putând creşte riscul de accidente coronariene acute.

Retenţia hidrică şi insuficienţa cardiacă

TZD (tiazolindionele) pot determina retenţie hidrică care poate exacerba sau declanşa semnele sau simptomele de insuficienţă cardiacă congestivă. Tratamentul cu TZD trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcţiei cardiace. La pacienţii cu risc de insuficienţă cardiacă (infarct în antecedente, CIC) se va începe tratamentul cu doze minime şi se va urmări retenţia de lichide.

Monitorizarea funcţiei hepatice

La toţi pacienţii trebuie măsurate valorile serice ale enzimelor hepatice înaintea începerii tratamentului cu TZD şi ulterior periodic, în funcţie de considerentele clinice. Tratamentul cu TZD nu trebuie iniţiat la pacienţii cu o valoare serică iniţială crescută a enzimelor hepatice (ALT > 2,5 ori peste limita superioară a valorilor normale) sau cu oricare altă manifestare de boală hepatică. Dacă în timpul tratamentului cu TZD ALT este crescut > 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, valoarea enzimelor trebuie recontrolată cât mai curând posibil. În cazul în care valoarea ALT rămâne > 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt.

Tulburări oculare

Există posibilitatea apariţiei edemului macular la TZD; dacă pacienţii raportează tulburări de vedere se impune consult de specialitate.

Creşterea greutăţii corporale: greutatea pacientului trebuie determinată periodic.

Anemia

Tratamentul cu TZD este asociat cu scăderea hemoglobinei în funcţie de doză. La

pacienţii cu valori mici ale hemoglobinei înaintea începerii tratamentului cu TZD, există risc crescut de anemie în timpul administrării medicamentului.

Hipoglicemia

La pacienţii cărora li se administrează TZD în terapie dublă sau triplă cu un derivat de sulfoniluree sau cu insulină există riscul de hipoglicemie în funcţie de doză şi este necesară reducerea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

Tulburări osoase: incidenţă crescută a fracturilor (la nivelul piciorului, mâinii şi braţului) la pacienţii de sex feminin trataţi cu tiazolindione.

Altele

La pacientele cu anovulaţie, datorită scăderii rezistenţei la insulină de TZD este posibilă reluarea ovulaţiei, cu riscul sarcinii. Rosiglitazona trebuie utilizată cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min). Pioglitazona nu impune scăderea dozelor dacă clearance-ul la creatinină este > 4 ml/min). Nu se vor folosi TZD la pacienţii dializaţi. Comprimatele AVANDIA ŞI ACTOS conţin lactoză şi de aceea nu trebuie administrate la pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză - galactoză.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet.

DCI: ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM

Substanţa activă: un comprimat filmat conţine acid alfa-lipoic 600 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Thiogamma 600 oral este indicat pentru tratamentul tulburărilor senzitive din polineuropatia diabetică.

II. Doze şi mod de administrare

La adulţi, în cazul tulburărilor senzitive din polineuropatie diabetică, doza recomandată este de 600 mg acid alfa-lipoic (un comprimat filmat Thiogamma 600 oral) pe zi.

Modul şi durata de administrare

Medicamentul poate fi administrat independent de mese, cu suficient lichid.

(Deoarece acidul alfa-lipoic interacţionează cu alimentele, se recomandă administrarea medicamentului a jeun, pentru a îmbunătăţi absorbţia).

Deoarece polineuropatia diabetică este o boală cronică, poate fi necesar tratament

cronic. Decizia asupra fiecărui caz trebuie să aparţină medicului care tratează pacientul.

III. Contraindicaţii

Thiogamma 600 oral este contraindicat la pacienţii cu hipersensibilitate cunoscută la acid alfa-lipoic sau la oricare dintre excipienţii produsului.

IV. Atenţionări şi precauţii speciale

La copii şi adolescenţi nu se recomandă tratamentul cu Thiogamma 600 oral, deoarece nu există experienţă clinică pentru aceste grupe de vârstă. Deoarece nu sunt disponibile date cu privire la siguranţa administrării Thiogamma 600 oral în timpul sarcinii, se recomandă ca pacienta, după apariţia sarcinii, să nu continue să utilizeze Thiogamma 600 oral decât la recomandarea medicului. Nu se cunoaşte dacă acidul alfa-lipoic se excretă în laptele matern. De aceea, Thiogamma 600 oral nu trebuie administrat niciodată în timpul alăptării.

Interacţiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacţiuni

Nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă a Thiogamma 600 oral poate diminua efectului cisplatinei. Efectul insulinei şi antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei crescute, poate fi potenţat. De aceea, se recomandă un control glicemic repetat, mai ales la începutul terapiei cu acid alfa-lipoic. În cazuri izolate, poate fi necesară scăderea dozei de insulină, respectiv de antidiabetice orale, pentru a evita apariţia hipoglicemiilor.

În timpul tratamentului cu Thiogamma 600 oral este contraindicat consumul de alcool etilic, deoarece alcoolul etilic şi metaboliţii acestuia scad efectul terapeutic al acidului alfa-lipoic.

V. Reacţii adverse

Până în prezent nu s-au raportat reacţii adverse după administrarea de preparate medicamentoase care conţin acid alfa-lipoic. Totuşi, reacţiile adverse care sunt cunoscute că apar după administrare intravenoasă nu poate fi exclusă cu certitudine în relaţia administrării acestor comprimate filmate. Ocazional, după administrarea rapidă în perfuzie pot să apară cefalee, dispnee, care ulterior dispar spontan. La locul de puncţie sau sistemic, pot să apară reacţii alergice cu urticarie şi erupţii cutanate locale sau chiar şoc. În cazuri izolate, după administrarea intravenoasă a medicamentului, s-au observat crampe musculare, diplopie, purpură şi trombocitopatii. În cazuri izolate, datorită creşterii utilizării glucozei, pot să apară hipoglicemii.

DCI: SITAGLIPTINUM

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4) sunt recomandate pentru farmacoterapia DZ tip 2, fiind menţionate atât în consensul ADA/EASD din 2008, cât şi în recomandările ADA 2008. Ghidul pentru tratamentul hiperglicemiei postprandiale elaborat de IDF în 2007 include sitagliptina în lista antihiperglicemiantelor indicate

pentru controlul glicemiei postprandiale. Având în vedere absenţa efectelor adverse cardiovasculare, se recomandă utilizarea incretinelor în tratamentul antihiperglicemiant al pacienţilor cu DZ tip 2 şi boala coronariană sau insuficienţa cardiacă.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4)

Sunt indicaţi în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu metformin, când dieta şi exerciţiul fizic plus metforminul doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat
- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree, când dieta şi exerciţiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat şi când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicaţiilor sau intoleranţei.
- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree şi metformin, când dieta şi exerciţiul fizic plus terapia dual cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat.
- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu agonişti PPAR_gamma când dieta şi exerciţiul fizic plus agoniştii PPAR_gamma în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.

II. Doze şi mod de administrare

Doza de sitagliptina este de 100 mg, o dată pe zi. Se menţine doza de metformin sau de agonist PPAR_gamma, iar sitagliptinul se administrează concomitent. În cazul în care sitagliptina este administrat în asociere cu o sulfoniluree, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree, pentru a diminua riscul hipoglicemiei. În cazul în care este omisă o doză de sitagliptină, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul îşi aminteşte. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeaşi zi.

III. Monitorizarea tratamentului:

- de către specialist diabetolog, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici şi paraclinici;
- clinic: toleranţă individuală, indici antropometrici, semne/simptome de reacţie alergică, semne/simptome de hipoglicemie, examen clinic complet;
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie a jeun şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte, HbA1c la iniţierea tratamentului şi la 3 luni, ulterior la schimbarea dozelor sau a schemei de tratament, parametrii lipidici), parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Generale Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu trebuie utilizaţi la pacienţi cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

2. Hipoglicemia în cazul utilizării în asociere cu un alt antidiabetic oral

În studiile clinice în care s-au administrat inhibitori dipeptidil-peptidazei 4 în monoterapie şi în asociere cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin sau pioglitazonă), frecvenţa apariţiei hipoglicemiilor a fost similară cu cele raportate la pacienţii la care s-a administrat placebo. În cazul asocierii inhibitorilor dipeptidil-peptidazei 4 (sitagliptina) cu sulfonilureice se impune reducerea dozei de sulfoniluree.

3. Pacienţi cu insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptină la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance al creatininei [CICr] >/= 50 ml/min). La pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă, experienţa din studiile clinice cu sitagliptină este limitată. De aceea, nu este recomandată utilizarea sitagliptinei la acest grup de pacienţi.

4. Pacienţi cu insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată. Sitagliptina nu a fost evaluată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

5. Copii şi adolescenţi

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu sunt recomandat la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranţa şi eficacitatea medicamentului.

6. Sarcina şi alăptarea

Nu există date adecvate privind utilizarea inhibitorilor dipeptidil-peptidazei 4 la femeile gravide şi în cursul alăptării.

VI. Efecte adverse:

- cefalee;
- susceptibilitate crescută pentru infecţii la nivelul căilor aeriene superioare.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu gliptine va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Medici prescriptori: specialişti în Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice.

DCI: INSULINUM DETEMIR

Levemir este un analog de insulină cu acţiune prelungită utilizat ca insulină bazală. O unitate de insulină detemir (obţinută prin tehnologie ADN recombinant pe Saccharomyces cerevisiae) conţine 0,142 mg insulină detemir anhidră. O unitate (U) de insulină detemir corespunde la o unitate internaţională (UI) de insulină umană. Studiile la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 trataţi cu insulină bazală în asociere cu antidiabetice orale au demonstrat că, controlul glicemic (HbA_1c) cu Levemir este comparabil cu cel realizat de alte insuline bazale fiind asociat cu o creştere în greutate mai mică.

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina detemir

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 6 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze şi mod de administrare:

1. Tratamentul cu Levemir în asociere cu antidiabetice orale se recomandă a fi iniţiat cu o doză de 10 U sau 0,1 - 0,2 U/kg, administrată o dată pe zi. Doza de Levemir trebuie ajustată în concordanţă cu necesităţile pacientului. Pe baza rezultatelor obţinute din studii, se recomandă următoarea schemă de tratament:

Valorile medii autodeterminate ale glicemiei a jeun	Ajustarea dozei de Levemir
> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+8
9,1 - 10,0 mmol/l (163 - 180 mg/dl)	+6
8,1 - 9,0 mmol/l (145 - 162 mg/dl)	+4
7,1 - 8,0 mmol/l (127 - 144 mg/dl)	+2
6,1 - 7,0 mmol/l (109 - 126 mg/dl)	+2
Pentru o singură determinare a glicemiei	
3,1 - 4,0 mmol/l (56 - 72 mg/dl)	-2
< 3,1 mmol/l (< 56 mg/dl)	-4

2. Când se utilizează ca parte a unei terapii insulinice de tip bolus bazal, Levemir trebuie administrat o dată sau de două ori pe zi, în concordanţă cu necesităţile pacientului. Dozele Levemir trebuie ajustate individual. La pacienţii care necesită două doze zilnice pentru optimizarea controlului glicemiei, doza de seară poate fi administrată seara sau înainte de culcare.

3. Înlocuirea altor insuline cu acţiune prelungită sau intermediară cu Levemir, poate necesita ajustarea dozei şi a momentului administrării. Ca în cazul tuturor insulinelor, monitorizarea atentă a glicemiei este recomandată în timpul înlocuirii şi în timpul primelor săptămâni după aceasta.

4. Poate fi necesară ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza şi/sau momentul administrării antidiabeticelor orale sau a insulinelor cu acţiune scurtă/rapidă asociate).

5. Ca în cazul tuturor insulinelor, la vârstnici şi la pacienţii cu afectare renală sau hepatică, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată şi dozele de insulină detemir ajustate în funcţie de necesităţile individuale.

6. Levemir se administrează subcutanat prin injectare la nivelul coapsei, peretelui abdominal sau regiunii deltoidiene. Ca în cazul insulinelor umane, viteza şi nivelul

absorbţiei insulinei detemir pot fi mai mari atunci când se administrează s.c. la nivelul abdomenului sau regiunii deltoidiene, decât atunci când este administrată la nivelul coapsei. Prin urmare, locurile de injectare trebuie schimbate în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina detemir, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la insulina detemir sau la oricare dintre excipienţi

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Levemir nu trebuie administrat intravenos, deoarece aceasta poate determina hipoglicemii severe. Trebuie evitată administrarea intramusculară.

2. Dacă Levemir este amestecat cu alte preparate insulinice, profilul de acţiune al uneia sau al ambelor componente se va modifica. Amestecarea Levemir cu analogi de insulină cu acţiune rapidă, de exemplu insulină aspart, are ca rezultat un profil de acţiune cu un efect maxim mai scăzut şi mai întârziat comparativ cu cel al injectării separate. De aceea, amestecarea insulinei cu acţiune rapidă şi a Levemir trebuie evitată.

3. Sarcina şi alăptarea. Nu există experienţă clinică în ceea ce priveşte administrarea de insulină detemir în timpul sarcinii şi alăptării.

VI. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Levemir sunt în principal dependente de doză şi datorate efectului farmacologic al insulinei. Hipoglicemia este o reacţie adversă frecventă. Poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacţiile la locul de injectare sunt întâlnite mai frecvent în timpul tratamentului cu Levemir, decât în timpul tratamentului cu insulină umană. Aceste reacţii includ eritem, inflamare, contuzie, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

DCI: INSULINUM GLARGINE

Insulina glargin (Lantus(R)) este un analog de insulină umană cu durată lungă de acţiune produs prin tehnologia ADN-ului recombinant pe tulpini de Escherichia coli (K12). Fiecare ml conţine insulină glargin 100 Unităţi (echivalent cu 3,64 mg insulină).

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glargina

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 6 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze şi mod de administrare

1. Lantus(R) trebuie administrat o dată pe zi, oricând în timpul zilei, însă la aceeaşi oră în fiecare zi.

2. La copii cu vârsta de 6 ani sau peste, eficacitatea şi siguranţa Lantus(R) au fost demonstrate numai în cazul în care se administrează seara.

3. În caz de control insuficient al glicemiei sau de tendinţă la episoade hiper- sau hipoglicemice, înainte de a lua în considerare ajustarea dozei, trebuie verificate complianţa pacientului la regimul de tratament prescris, locurile de injectare, corectitudinea tehnicii de injectare şi toţi ceilalţi factori relevanţi.

4. Nu există diferenţe relevante clinic ale concentraţiei plasmatice a insulinei sau ale valorilor glicemiei după injectarea Lantus(R) în regiunea abdominală, deltoidiană sau a coapsei. În cadrul aceleiaşi regiuni, locurile injectării trebuie alternate de la o injecţie la alta.

5. Lantus(R) se administrează pe cale subcutanată.

6. Lantus nu trebuie administrat intravenos. Durata prelungită de acţiune a Lantus(R) este dependentă de injectarea sa în ţesutul subcutanat. Administrarea intravenoasă a dozei uzuale subcutanate poate determina hipoglicemie severă.

7. Dozele şi momentul administrării Lantus(R) trebuie adaptate individual. La pacienţii cu diabet zaharat tip 2, Lantus poate fi administrat şi în asociere cu antidiabetice orale.

Stabilirea dozei de insulină şi a algoritmului de ajustare a acesteia se va face de către medicul specialist diabetolog pentru fiecare pacient în parte în funcţie de necesarul de insulină stabilit pe baza evaluării clinico-biochimice, a obiectivelor de tratament stabilite şi a prezenţei concomitente şi a altor măsuri terapeutice.

Din punct de vedere al regimurilor de titrare a dozei, studiile clinice efectuate în diabetul zaharat tip 2 au evidenţiat două modalităţi practice şi eficiente de ajustare a dozei şi anume:

- Algoritmul Treat-To-Target: Doza de start pentru Lantus(R) (insulina glargina) este de 10 UI/zi şi se ajustează săptămânal în funcţie de media valorilor glicemiei din ultimele 3 zile, obiectivul fiind obţinerea unei glicemii bazale mai mici sau egale cu 100

mg/dL. Ajustarea dozelor se va face conform recomandărilor din tabelul ataşat:

Media glicemiilor bazale determinate prin automonitorizare	Ajustarea dozei de Lantus(R)
> 180 mg/dL	+8 UI
140 - 180 mg/dL	+6 UI
120 - 140 mg/dL	+4 UI
100 - 120 mg/dL	+2 UI

- Algoritmul LANMET: Doza de start pentru Lantus(R) (insulina glargina) este de 10 UI/zi şi se ajustează la fiecare 3 zile, crescând doza cu 2 UI de insulină glargină (+ 2 UI) dacă media glicemiilor din ultimele 3 zile este mai mare de 100 mg/dL.

8. Când se schimbă un regim terapeutic care conţine o insulină cu acţiune intermediară sau de lungă durată cu un regim terapeutic care conţine Lantus(R), pot fi necesare modificarea dozei de insulină bazală şi ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza şi momentul administrării suplimentare de insuline regular sau analogi de insulină cu acţiune rapidă sau doza de antidiabetice orale). Pentru a reduce riscul de hipoglicemie nocturnă sau matinală precoce, pacienţii care au schimbat un regim terapeutic de insulină bazală cu insulina NPH de două ori pe zi, cu un regim terapeutic cu Lantus o dată pe zi, trebuie să reducă doza zilnică de insulină bazală cu 20 - 30% în primele săptămâni de tratament. În timpul primelor săptămâni, această reducere trebuie compensată, cel puţin parţial, prin creşterea dozei de insulină injectată la ora mesei, după această perioadă regimul terapeutic trebuie adaptat în mod individualizat. Ca şi în cazul altor analogi de insulină, pacienţii care necesită doze mari de insulină datorită prezenţei anticorpilor anti-insulină umană pot să manifeste un răspuns la insulină mai bun cu Lantus(R).

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina glargin, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la insulina glargin sau la oricare dintre excipienţi.

IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Datorită experienţei limitate, eficacitatea şi siguranţa Lantus nu au putut fi stabilite

la copii cu vârsta sub 6 ani, la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau la pacienţii cu insuficienţă renală moderată/severă.

Sarcina şi alăptarea.

Pentru insulina glargin nu sunt disponibile date clinice din studii controlate privind utilizarea sa la în cursul sarcinii şi alăptării.

VI. Reacţii adverse

Hipoglicemia, în general cea mai frecventă reacţie adversă la tratamentul cu insulina, poate să apară dacă doza de insulină este prea mare în raport cu necesarul de insulină. Momentul apariţiei hipoglicemiei depinde de profilul de acţiune al insulinelor utilizate şi, de aceea, se modifică atunci când se schimbă regimul terapeutic. Datorită furnizării mai prelungite de insulină bazală de către Lantus, este mai puţin de aşteptat o hipoglicemie nocturnă şi mai mult de aşteptat o hipoglicemie matinală precoce. Se recomandă prudenţă deosebită şi sporirea supravegherii glicemiei la pacienţii la care episoadele hipoglicemice pot avea o relevanţă clinică particulară, cum sunt cei cu stenoză semnificativă a arterelor coronare sau a vaselor cerebrale (risc de complicaţii cardiace sau cerebrale ale hipoglicemiei), precum şi la cei cu retinopatie proliferativă, mai ales dacă nu au fost trataţi prin fotocoagulare (risc de amauroză tranzitorie consecutivă hipoglicemiei)

Reacţii la locul injectării.

Aceste reacţii includ eritem, durere, prurit, urticarie, edem sau inflamaţie. Cele mai multe reacţii minore la insuline la nivelul locului de administrare se remit, de regulă, în decurs de câteva zile până la câteva săptămâni.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet sau medici desemnaţi.

DCI: COMBINAŢII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)

Substanţa activă: fiecare comprimat conţine pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat) şi clorhidrat de metformină 850 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Competact este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2, mai ales al celor supraponderali, care nu pot obţine un control suficient al glicemiei numai cu doza maxim tolerată de metformină administrată pe cale orală.

II. Doze şi mod de administrare

1. Doza obişnuită de Competact este de 30 mg/zi pioglitazonă plus 1700 mg/zi clorhidrat de metformină (această doză se obţine cu un comprimat de Competact 15

mg/850 mg, administrat de două ori pe zi). Înainte ca pacientului să i se administreze Competact trebuie luată în considerare creşterea treptată a dozei de pioglitazonă (adăugată dozei optime de metformină). Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate lua în considerare trecerea directă de la monoterapia cu metformină la Competact.

2. Administrarea de Competact în timpul mesei sau imediat după aceea poate reduce simptomele gastrointestinale asociate cu metformină.

III. Contraindicaţii

Competact este contraindicat la pacienţii cu:

- Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi
- Insuficienţă cardiacă sau antecedente de insuficienţă cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)
- Boală cronică sau acută, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum ar fi insuficienţă cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, şoc
- Insuficienţă hepatică
- Intoxicaţie acută cu alcool, alcoolism
- Cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică
- Insuficienţă sau disfuncţie renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min).
- Afecţiuni acute cu potenţial de deteriorare a funcţiei renale, cum ar fi:
    - Deshidratare
    - Infecţie severă
    - Şoc
- Administrare intravasculară de substanţe de contrast cu iod
- Alăptare

IV. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Acidoza lactică: acidoza lactică este o complicaţie metabolică foarte rară, dar gravă, care poate apărea în urma acumulării de metformină.

2. Funcţia renală: deoarece metformina este excretată prin rinichi, concentraţiile serice de creatinină trebuie determinate periodic:

- cel puţin o dată pe an la pacienţii cu funcţie renală normală
- cel puţin de două până la patru ori pe an la pacienţii cu concentraţii serice de

creatinină la limita superioară a valorilor normale şi la persoanele vârstnice

3. Intervenţia chirurgicală: Deoarece Competact conţine clorhidrat de metformină, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 de ore înainte de o intervenţie chirurgicală la alegerea pacientului, cu anestezie generală, şi de regulă nu trebuie reluat mai devreme de 48 de ore după aceea.

4. Administrarea unei substanţe de contrast care conţine iod: Administrarea intravasculară a unor substanţe de contrast care conţin iod, în cadrul investigaţiilor radiologice, poate determina insuficienţă renală. De aceea, datorită substanţei active metformina, administrarea de Competact trebuie întreruptă înainte de efectuarea analizei respective, sau la momentul efectuării analizei, şi nu trebuie reluată mai devreme de 48 de ore după aceea şi numai după ce funcţia renală a fost reevaluată şi s-a constatat că este normală.

5. Retenţia de lichide şi insuficienţa cardiacă: pioglitazona poate determina retenţie de lichide, care poate exacerba sau precipita insuficienţa cardiacă. Când sunt trataţi pacienţi care au cel puţin un factor de risc pentru dezvoltarea insuficienţei cardiace congestive (de exemplu infarct miocardic în antecedente sau boală arterială coronariană simptomatică), medicii trebuie să iniţieze tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă şi să crească doza gradat. Deoarece insulina şi pioglitazona sunt asociate cu retenţia de lichide, administrarea concomitentă de insulină şi Competact poate creşte riscul de edem. Administrarea de Competact trebuie întreruptă dacă apar orice semne de deteriorare a statusului cardiac.

6. Monitorizarea funcţiei hepatice: se recomandă ca pacienţii trataţi cu Competact să fie periodic monitorizaţi din punct de vedere a valorilor enzimelor hepatice. La toţi pacienţii, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate înainte de începerea tratamentului cu Competact. Tratamentul cu Competact nu trebuie început la pacienţii cu valori iniţiale crescute ale enzimelor hepatice (ALAT > 2,5 X limita superioară a valorilor normale) sau care prezintă oricare alte semne de boală hepatică. După începerea tratamentului cu Competact, se recomandă ca valorile enzimelor hepatice să fie monitorizate periodic, în funcţie de recomandarea medicului. În cazul în care în timpul tratamentului cu Competact valorile ALAT sunt de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate din nou cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT rămân > 3 X limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. În cazul în care se observă apariţia icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.

7. Creşterea în greutate: În cadrul studiilor clinice efectuate cu pioglitazonă, au existat dovezi de creştere în greutate dependentă de doză, care poate fi datorată acumulării de ţesut adipos şi în unele cazuri asociată cu retenţia de fluide. În unele cazuri creşterea în greutate poate fi un simptom al insuficienţei cardiace; prin urmare, greutatea trebuie ţinută sub supraveghere atentă.

8. Hipoglicemia: Pacienţii cărora li se administrează pioglitazonă în dublă asociere cu o sulfoniluree pot prezenta risc de hipoglicemie dependentă de doză şi, o scădere a dozei de sulfoniluree poate fi necesară.

9. Tulburările oculare: S-au raportat cazuri de primă apariţie sau de agravare a edemului macular diabetic cu scăderea acuităţii vizuale la tiazolidinedione, inclusiv

pioglitazona.

10. Ovarele polichistice: Ca urmare a îmbunătăţirii acţiunii insulinei, tratamentul cu pioglitazonă la pacientele cu ovare polichistice poate determina reluarea ovulaţiei.

11. Altele: Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul femeilor cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată. Competact nu trebuie utilizat în timpul sarcinii şi la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode de contracepţie. Nu se cunoaşte dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, Competact nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează.

VI. Reacţii adverse

Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu Competact comprimate; cu toate acestea, s-a demonstrate bioechivalenţa Competact, constând din administrarea concomitentă de pioglitazonă şi metformină. Reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii: tulburări hematologice şi limfatice (anemie), tulburări oculare, tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice şi de nutriţie (creştere în greutate) tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv (artralgie), tulburări renale şi ale căilor urinare (hematurie).

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet.

DCI: COMBINAŢII (ROSIGLITAZONUM + METFORMIN)

Substanţa activă: fiecare comprimat conţine rosiglitazonă 1, 2 sau 4 mg (sub formă de maleat de rosiglitazonă) şi clorhidrat de metformină 500 mg (corespunzător la metformină 390 mg) sau 1000 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

AVANDAMET este indicat în tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2, în special al pacienţilor supraponderali:

- la care nu poate fi controlată adecvat glicemia prin administrarea de metformină în monoterapie în doză maximă tolerată pe cale orală;
- în terapie orală triplă cu derivaţi de sulfoniluree, la pacienţii cu control glicemic insuficient în ciuda terapiei orale duble cu doza maximă tolerată de metformină şi un derivat de sulfoniluree.

II. Doze şi mod de administrare

Doza uzuală iniţială de AVANDAMET este de 4 mg pe zi rosiglitazonă plus 2000 mg pe zi clorhidrat de metformină. După 8 săptămâni de tratament, doza de rosiglitazonă poate fi crescută la 8 mg pe zi, dacă este necesar un control mai bun al glicemiei. Doza

maximă zilnică recomandată de AVANDAMET este de 8 mg rosiglitazonă plus 2000 mg clorhidrat de metformină.

În cazul în care este considerat adecvat clinic, tratamentul cu AVANDAMET poate fi început imediat după tratamentul cu metformină în monoterapie.

Terapia orală triplă (rosiglitazonă, metformină, sulfoniluree)

- Pacienţii trataţi cu metformină şi sulfoniluree: când este cazul, tratamentul cu AVANDAMET poate fi iniţiat la o doză de 4 mg pe zi de rosiglitazonă, cu doza de metformină care să substituie doza deja administrată. Creşterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudenţă, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacţii adverse corelate cu retenţia hidrică

- Pacienţii care utilizează tripla terapie: când este cazul, AVANDAMET poate substitui rosiglitazonă şi metformină deja administrate.

Administrarea AVANDAMET în timpul mesei sau imediat după masă poate reduce simptomele gastro-intestinale asociate cu administrarea metforminei.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandiale (acolo unde este posibil, şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

4. După atingerea şi menţinerea ţintelor terapeutice se va testa posibilitatea menţinerii acestora în condiţiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

IV. Contraindicaţii

AVANDAMET este contraindicat la pacienţii cu:

- hipersensibilitate la rosiglitazonă, clorhidrat de metformină sau la oricare dintre excipienţi
- insuficienţă cardiacă sau antecedente de insuficienţă cardiacă (stadii NYHA I - IV)
- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST şi IMA ST)
- afecţiuni acute sau cronice care pot determina hipoxie tisulară cum sunt:

1. insuficienţă cardiacă sau respiratorie
2. infarct miocardic recent
3. şoc

- insuficienţă hepatică
- intoxicaţie acută cu alcool, alcoolism
- cetoacidoză diabetică sau pre-comă diabetică
- insuficienţă renală sau disfuncţie renală, de exemplu valori ale creatininemiei > 135 micromolimoli/l la bărbaţi şi > 110 micromolimoli/l la femei şi/sau clearance al

creatininei < 70 ml/min

- afecţiuni acute care au potenţialul de a altera funcţia renală, cum sunt:

1. deshidratare

2. infecţie severă

3. şoc

- administrare intravasculară a substanţelor de contrast iodate
- alăptare.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Acidoza lactică. Acidoza lactică este o complicaţie metabolică foarte rară, dar severă, care poate să apară datorită acumulării metforminei.

2. Funcţia renală. Deoarece metformina este excretată prin rinichi, valorile creatininemiei trebuie măsurate periodic:

- cel puţin o dată pe an la pacienţii cu funcţie renală normală
- cel puţin de două sau patru ori pe an la pacienţii cu valori ale creatininemiei.

3. Intervenţii chirurgicale

Deoarece AVANDAMET conţine clorhidrat de metformină, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 ore înaintea unei intervenţii chirurgicale programate cu anestezie generală şi, de obicei, nu trebuie reluat mai devreme de 48 ore după aceasta.

4. Administrarea substanţelor de contrast iodate

Administrarea intravasculară a substanţelor de contrast iodate în cadrul examinărilor radiologice poate determina insuficienţă renală. Astfel, datorită substanţei active, metformină, tratamentul cu AVANDAMET trebuie întrerupt înainte de sau la momentul testului şi nu va fi reluat mai devreme de 48 ore, numai după ce funcţia renală a fost reevaluată şi în cazul în care aceasta rămâne normală.

5. Retenţia hidrică şi insuficienţa cardiacă

Tiazolidindionele pot determina retenţie hidrică care poate exacerba sau declanşa semne sau simptome de insuficienţă cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenţie hidrică dependentă de doză. Toţi pacienţii, îndeosebi cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină, dar şi cu sulfoniluree, cei cu risc de insuficienţă cardiacă şi cei cu rezervă cardiacă mică, trebuie monitorizaţi cu privire la semnele şi simptomele de reacţii adverse corelate cu retenţia hidrică, inclusiv creşterea greutăţii corporale şi insuficienţa cardiacă. Tratamentul cu AVANDAMET trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcţiei cardiace. Utilizarea AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree sau insulină poate determina creşterea riscului de retenţie hidrică şi insuficienţă cardiacă. În luarea deciziei de a începe administrarea AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree trebuie să se ia în considerare terapii alternative. Se recomandă creşterea monitorizării pacientului dacă AVANDAMET este administrat în asociere în special cu insulina, dar şi cu o sulfoniluree.

6. Cardiopatia ischemică

Datele disponibile indică faptul că tratamentul cu rosiglitazona poate fi asociat cu un risc crescut de apariţie a evenimentelor cardiace ischemice. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienţii cu boală cardiacă ischemică şi/sau boală arterială

periferică. De aceea, ca măsură de precauţie, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la aceşti pacienţi, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

7. Monitorizarea funcţiei hepatice

La toţi pacienţii, trebuie măsurate enzimele hepatice, înainte de începerea tratamentului cu AVANDAMET şi ulterior, periodic, în funcţie de considerentele clinice. Tratamentul cu AVANDAMET nu trebuie iniţiat la pacienţii cu o valoare iniţială crescută a enzimelor hepatice (ALT > 2,5 ori limita superioară a valorilor normale) sau cu oricare altă manifestare de boală hepatică. Dacă în timpul tratamentului cu AVANDAMET, ALT este crescut până la > 3 ori limita superioară a valorilor normale, valoarea enzimelor trebuie controlată din nou cât mai curând posibil. În cazul în care valoarea ALT rămâne > 3 ori limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă la oricare dintre pacienţi apar simptome sugestive de disfuncţie hepatică, cum sunt greaţă ce nu poate fi explicată prin alte cauze, vărsături, dureri abdominale, fatigabilitate, anorexie şi/sau urină închisă la culoare, trebuie controlate enzimele hepatice. Decizia privind continuarea tratamentului cu AVANDAMET trebuie luată în funcţie de examenul clinic, în aşteptarea rezultatelor analizelor de laborator. Dacă apare icter, tratamentul trebuie întrerupt.

8. Tulburări oculare

Există posibilitatea apariţiei edemului macular la TZD; dacă pacienţii raportează tulburări de vedere se impune consult de specialitate.

9. Creşterea greutăţii corporale

În cadrul studiilor clinice cu rosiglitazonă s-a observat creştere în greutate corelată cu doza, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asociere cu insulina. De aceea greutatea corporală trebuie monitorizată atent, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenţiei hidrice, care se poate asocia cu insuficienţă cardiacă.

10. Anemia

Tratamentul cu rosiglitazonă este asociat cu scăderea valorii hemoglobinei corelată cu doza. La pacienţii cu valori mici ale hemoglobinei înaintea începerii tratamentului, există risc crescut de anemie în timpul administrării AVANDAMET.

11. Hipoglicemia

Pacienţii cărora li se administrează AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta risc de hipoglicemie corelată cu doza. Poate fi necesară creşterea monitorizării pacientului şi reducerea dozei medicamentului asociat.

12. Tulburări osoase

Riscul de fractură (la nivelul piciorului, mâinii şi braţului) trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienţilor trataţi cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

13. Alte precauţii

Ca urmare a ameliorării reactivităţii la insulină, la pacientele cu anovulaţie datorită rezistenţei la insulină, este posibilă reluarea ovulaţiei. Pacientele trebuie avertizate asupra riscului de apariţie a sarcinii. Deoarece comprimatele AVANDAMET conţin lactoză nu trebuie utilizate de pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză.

VI. Reacţii adverse

În continuare, sunt prezentate reacţiile adverse pentru fiecare componentă a AVANDAMET.

Reacţii adverse asociate cu metformina: tulburări gastrointestinale, tulburări metabolice şi de nutriţie (acidoză lactică, deficit de vitamina B12), tulburări ale sistemului nervos (gust metallic), tulburări hepatobiliare (tulburări ale funcţiei hepatice, hepatită) afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat (urticarie, eritem, prurit)

Reacţii adverse asociate cu rosiglitaona: tulburări hematologice şi limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări metabolice şi de nutriţie (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipemie, creştere în greutate, creşterea apetitului), hipoglicemie, tulburări ale sistemului nervos (ameţeală, cefalee, hipoestezie, insomnie), tulburări cardiace (insuficienţă cardiacă, cardiopatie ischemică), tulburări musculo-scheletice (fracturi frecvente).

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet.

DCI: COMBINAŢII (ROSIGLITAZONUM + GLIMEPIRIDUM)

Substanţa activă: fiecare comprimat conţine conţine maleat de rosiglitazonă, echivalent cu rosiglitazonă 4 mg şi glimepiridă 4 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

AVAGLIM este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2, care nu pot obţine un control glicemic suficient cu ajutorul dozelor optime de sulfoniluree administrată în monoterapie, şi pentru care metformina nu este adecvată, datorită contraindicaţiilor sau intoleranţei.

II. Doze şi mod de administrare

1. Tratamentul cu AVAGLIM trebuie individualizat pentru fiecare pacient. Înainte de iniţierea tratamentului cu AVAGLIM trebuie efectuată o evaluare clinică adecvată pentru a stabili riscul pacientului de apariţie a hipoglicemiei. AVAGLIM trebuie administrat o dată pe zi, cu puţin înaintea sau în timpul mesei (de obicei, prima masă principală a zilei). Dacă administrarea unei doze este omisă, următoarea doză nu trebuie mărită.

2. Dacă este necesar, doza de rosiglitazonă poate fi mărită după 8 săptămâni. Doza zilnică maximă recomandată este de 8 mg rosiglitazonă şi 4 mg glimepiridă (administrată sub forma unui comprimat de AVAGLIM 8 mg/4 mg, o dată pe zi).

3. Creşterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudenţă, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta

reacţii adverse corelate cu retenţia hidrice.

4. În cazul în care apar simptome de hipoglicemie, pacientul trebuie să revină la terapia asociată şi să ajusteze doza de glimepiridă în funcţie de necesităţi.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandiale (acolo unde este posibil, şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

4. După atingerea şi menţinerea ţintelor terapeutice se va testa posibilitatea menţinerii acestora în condiţiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

IV. Contraindicaţii

Utilizarea AVAGLIM este contraindicată în cazul pacienţilor care prezintă:

- hipersensibilitate la rosiglitazonă, glimepiridă, alte sulfoniluree sau sulfonamide, sau la oricare dintre excipienţi
- insuficienţă cardiacă sau antecedente de insuficienţă cardiacă (clasele NYHA I - IV)
- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST şi IMA ST)
- insuficienţă hepatică
- insuficienţă renală severă, şi anume clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min (inclusiv dializă renală)
- diabet zaharat insulino-dependent
- cetoacidoză diabetică sau comă diabetică.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Deoarece nu este indicată utilizarea AVAGLIM în asociere cu metformina, nu trebuie folosit în cadrul triplei terapii orale a diabetului zaharat.

2. Hipoglicemia

Pacienţii trataţi cu AVAGLIM pot avea un risc crescut de apariţie a hipoglicemiei dependente de doză.

3. Retenţia hidrică şi insuficienţa cardiacă

Tiazolidindionele pot determina retenţie hidrică care poate agrava sau precipita semnele sau simptomele de insuficienţă cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenţie hidrică dependentă de doză. Toţi pacienţii, în special cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină, cei cu risc de insuficienţă cardiacă şi cei cu rezervă cardiacă redusă, trebuie monitorizaţi în privinţa semnelor şi simptomelor de reacţii adverse corelate cu retenţia hidrică, inclusiv creşterea în greutate şi insuficienţa

cardiacă. Dacă apare o deteriorare a statusului cardiac, administrarea rosiglitazonei trebuie întreruptă.

4. Asocierea cu insulina

În studiile clinice a fost observată o incidenţă crescută a insuficienţei cardiace atunci când rosiglitazona este utilizată în asociere cu insulina. Insulina trebuie adăugată terapiei cu rosiglitazonă doar în cazuri excepţionale şi sub monitorizare atentă.

5. Cardiopatia ischemică

Datele disponibile indică faptul că tratamentul cu rosiglitazonă poate fi asociat cu un risc crescut de apariţie a evenimentelor cardiace ischemice. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienţii cu boală cardiacă ischemică şi/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauţie, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la aceşti pacienţi, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

6. Monitorizarea funcţiei hepatice

În cazul tuturor pacienţilor, valoarea enzimelor hepatice trebuie verificată înainte de începerea tratamentului cu AVAGLIM şi apoi periodic, conform raţionamentului medical. Tratamentul cu AVAGLIM nu trebuie instituit la pacienţii care prezintă valori iniţiale crescute ale enzimelor hepatice (ALAT > 2,5 ori limita superioară a valorilor normale) sau orice alt semn de afecţiune hepatică. Dacă în cursul tratamentului cu rosiglitazonă, valorile ALAT sunt > 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, valorile enzimelor hepatice trebuie reevaluate cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT se menţin la valori > 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă se observă apariţia icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.

7. Tulburări oculare

După punerea pe piaţă, au fost raportate apariţii sau agravări ale edemului macular diabetic, cu scăderea acuităţii vizuale, după folosirea tiazolidindionelor, inclusiv a rosiglitazonei.

8. Pacienţii cu insuficienţă renală

Pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată (clearance al creatininei cuprins între 30 şi 80 ml/min) pot avea un risc crescut de apariţie a hipoglicemiei. Se recomandă monitorizarea atentă.

9. Femeile cu cicluri anovulatorii, în perioada de premenopauză

Ca urmare a creşterii sensibilităţii la insulină, reluarea ciclurilor ovulatorii se poate produce la pacientele ale căror cicluri anovulatorii sunt determinate de rezistenţa la insulină.

10. Creşterea în greutate

În cursul studiilor clinice efectuate cu rosiglitazona s-a evidenţiat creşterea în greutate dependentă de doză, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asociere cu insulina. De aceea, greutatea corporală trebuie monitorizată periodic, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenţiei hidrice, care se poate asocia cu insuficienţă cardiacă.

11. Monitorizarea hematologică

Tratamentul cu rosiglitazonă se asociază cu scăderea dependentă de doză a valorilor hemoglobinei. În cazul pacienţilor care prezintă valori mici ale hemoglobinei înainte de

începerea terapiei, în timpul tratamentului cu Avaglim există un risc crescut de apariţie a anemiei. În cursul tratamentului cu AVAGLIM este necesară monitorizarea hematologică periodică (în special a numărului leucocitelor şi trombocitelor).

12. Tulburări osoase

Riscul de fractură (la nivelul piciorului, mâinii şi braţului) trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienţilor trataţi cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

13. Intoleranţa la lactosa

Deoarece comprimatele AVAGLIM conţin lactoză, pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbţie de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

14. Sarcina şi alăptarea Pentru AVAGLIM nu sunt disponibile date clinice sau preclinice privind utilizarea sa la femeile gravide sau în perioada alăptării. De aceea, AVAGLIM nu trebuie utilizat în timpul sarcinii şi alăptării.

VI. Reacţii adverse

Reacţiile adverse sunt prezentate mai jos pentru fiecare substanţă activă, componentă a Avaglim.

Reacţii adverse asociate cu rosiglitaona: tulburări hematologice şi limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie), tulburări metabolice şi de nutriţie (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipemie, creştere în greutate, creşterea apetitului), hipoglicemie, tulburări ale sistemului nervos (ameţeală cefalee, hipoestezie, insomnie), tulburări cardiace (insuficienţă cardiacă, cardiopatie ischemică), tulburări musculo-scheletice (fracturi frecvente).

Reacţii adverse asociate cu glimepirida: tulburări hematologice şi limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie), tulburări gastrointestinale, tulburări metabolice şi de nutriţie (hipoglicemie), tulburări hepatobiliare (tulburări ale funcţiei hepatice, hepatită), afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat (hipersensibilitate cutanată la lumină).

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet.

DCI: EXENATIDUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Exenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2, în asociere cu metformină şi/sau cu derivaţi de sulfoniluree, la pacienţii care nu au realizat control glicemic adecvat.

1. în terapia dublă în asociere cu:

- metformina, la pacienţii cu glicemia insuficient controlată, după cel puţin 3 luni de

respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c > 7%)

- un derivat de sulfoniluree la pacienţii care prezintă intoleranţa la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puţin 3 luni. (valoarea HbA1c > 7%).

2. în terapia triplă

- la pacienţi cu DZ tip 2 la care, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în asociere cu derivaţi de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c > 7%.

3. În orice alt caz în care, în opinia medicului curant, starea clinică a pacientului impune administrarea de exenatidă.

II. Doze şi mod de administrare

Tratamentul cu EXENATIDUM trebuie iniţiat cu 5 micrograme exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi (BID) timp de cel puţin o lună, pentru a îmbunătăţi tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 micrograme BID pentru a îmbunătăţi şi mai mult controlul glicemic.

Dozele mai mari de 10 micrograme BID nu sunt recomandate.

EXENATIDUM se poate administra oricând în perioada de 60 minute dinaintea mesei de dimineaţă şi de seară (sau a celor două mese principale ale zilei, separate printr-un interval de aproximativ 6 ore sau mai mult).

EXENATIDUM nu trebuie administrat după mese. Dacă o injecţie a fost omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză programată.

Fiecare doză trebuie administrată ca injecţie subcutanată în coapsă, abdomen sau partea superioară a braţului.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

IV. Contraindicaţii

1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

2. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

V. Precauţii

1. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance al creatininei 50 - 80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA. La pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei: 30 - 50 ml/min), creşterea dozei de la 5 micrograme la 10 micrograme trebuie aplicată conservator. EXENATIDA nu este recomandat la pacienţii cu nefropatii în stadiu terminal sau cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)

2. Pacienţi cu insuficienţă hepatică - La pacienţii cu insuficienţă hepatică nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA

3. Copii şi adolescenţi - Nu există experienţă la copii şi la adolescenţi sub 18 ani

4. Nu există date adecvate rezultate din utilizarea EXENATIDA la femeile gravide

5. Hipoglicemia - Atunci când se adaugă exenatida la terapia existentă cu metformină, poate fi continuată administrarea dozei curente de metformină, deoarece nu se anticipează risc crescut de hipoglicemie, în comparaţie cu administrarea metforminei în monoterapie. Atunci când exenatida se adaugă la terapia cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul de hipoglicemie

6. Doza de EXENATIDA nu necesită ajustări de la o zi la alta în funcţie de glicemia auto-monitorizată. Cu toate acestea, auto-monitorizarea glicemiei poate deveni necesară, pentru ajustarea dozei sulfonilureelor

7. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 care necesită insulinoterapie din cauza insuficienţei celulelor beta

8. Injectarea intravenoasă sau intramusculară a EXENATIDA nu este recomandată.

VI. Reacţii adverse

Tulburări gastrointestinale. Reacţia adversă cea mai frecvent raportată a fost greaţa. Odată cu continuarea tratamentului, frecvenţa şi severitatea tulburărilor gastrointestinale au scăzut la majoritatea pacienţilor.

Reacţiile la locul injectării. De regulă, aceste reacţii au fost uşoare şi nu au dus la întreruperea administrării EXENATIDEI.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet.

DCI: INSULINUM LISPRO

Humalog NPL este un analog de insulină cu profil al activităţii care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Humalog NPL este constituit din suspensie de protamină a insulinei lispro. Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli)

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Humalog NPL este indicat în tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menţinerea homeostaziei glucozei.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidenţiază nici o reacţie adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătăţii fătului/nou-născutului.

II. Doze şi mod de administrare:

1. Doza de Humalog NPL este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.

2. Humalog NPL se poate administra în asociere cu Humalog. Humalog NPL trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. Humalog NPL nu trebuie administrat intravenos.

3. Administrarea subcutanată trebuie făcută la nivelul braţelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât acelaşi loc să nu fie folosit mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună.

4. Humalog NPL are un profil al activităţii care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acţiunii Humalog NPL este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică.

VIII. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipoglicemia

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul

insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se aşteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obişnuită.

VI. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puţin frecventă.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

DCI: ALGLUCOSIDASUM ALFA

I. Definiţie

Boala Pompe (glicogenoza tip II) este o boală monogenică (cu transmitere autozomal recesivă) a metabolismului glicogenului, datorată deficitului unei hidrolaze acide lizozomale, alfa-glucozidaza, care determină acumulare consecutivă de glicogen în toate ţesuturile indivizilor afectaţi. A fost descrisă în urmă cu 50 ani.

Frecvenţa este diferit raportată în diferite zone geografice, estimarea medie fiind de 1/40.000.

II. Forme clinice

Boala se manifestă printr-un spectru clinic, care are în comun miopatia, de severitate variabilă, dar diferă prin vârsta de debut, implicarea altor organe şi severitatea evoluţiei.

Cea mai severă este forma clasică (generalizată, infantilă), cu debut precoce la vârsta de sugar, caracterizată prin: cardiomegalie, hepatomegalie, hipotonie, cu evoluţie infaustă înaintea vârstei de 2 ani, prin insuficienţă cardio-respiratorie.

Boala Pompe poate debuta şi după vârsta de sugar ("late-onset"), în copilărie, adolescenţă (forma juvenilă) sau chiar la vârsta de adult (din a doua până în a şasea decadă de vârstă) - forma adultă, în care este afectată, în mod esenţial, musculatura scheletică, de obicei fără suferinţă cardiacă. Evoluţia este, în general, lent progresivă (mai rapidă la cei cu debut la vârsta mai mică), conducând la invaliditate şi - prin afectare

musculară proximală - la insuficienţă respiratorie.

Acumularea de glicogen este masivă la nivelul cordului, musculaturii scheletice şi în ficat în forma generalizată şi este mai redusă şi limitată de obicei la musculatura scheletică în forma cu debut tardiv.

Criteriile diagnostice sunt nespecifice şi specifice.

- Criteriile nespecifice:
    - clinic:
        - pentru forma infantilă: hipotonie musculară extremă, cardiomegalie, hepatomegalie şi macroglosie (raportate la: 96%; 95%; 82% şi respectiv 62% dintre pacienţi), cu debut la sugar sau cel târziu până la 2 ani;
        - pentru forma juvenilă: hipotonie musculară, cardiomegalie, hepatomegalie şi macroglosie (raportate la: 100%; 6%; 29% şi respectiv 8% dintre pacienţi, cu debut între 1 - 15 ani;
        - pentru forma adultă: miopatia, hepatomegalia şi macroglosia (raportate la: 100%; 4% şi respectiv 4% dintre pacienţi), cu debut după vârsta de 15 ani.
    - EMG: traseu de tip miogen;
    - Ecocardiografie; EKG;
    - ecografie hepatică (volum hepatic);
    - probe funcţionale respiratorii (la vârsta la care este posibil);
    - enzime serice: PCK, TGP, TGO cu valori crescute;
    - biopsia musculară: conţinut crescut de glicogen.
- Criterii specifice
    - enzimatic: dozarea alfa-glucozidazei în leucocite (sau: fibroblaşti, ţesut muscular). Valoarea acesteia la pacienţii cu forma infantilă este practic nulă; la cei cu debut tardiv, se situează de obicei sub 20% din valoarea martorilor;
    - molecular: analiza ADN pentru decelarea mutaţiilor la nivelul genei alfa-glucozidazei (localizată pe 17q; 20 exoni). Criteriul molecular nu este obligatoriu pentru diagnostic.

III. Tratamentul specific al bolii Pompe, recent disponibil, este un tratament de substituţie enzimatică cu aglucosidasum alfa (preparat comercial Myozyme).

Posologia recomandată este de 20 mg/kg/doză, în perfuzie i.v., la 2 săptămâni interval.

IV. Criteriul de includere în tratament:

- pacienţi simptomatici cu diagnostic confirmat specific (enzimatic); acesta nefiind posibil deocamdată în ţara noastră, se stabileşte prin colaborarea cu laboratoare de profil din străinătate.

V. Monitorizarea tratamentului

- examen fizic;
- enzime musculare;
- ecocardiografie, EKG, ecografie hepatică;

- probe funcţionale respiratorii (la vârsta la care este posibilă efectuarea acestora);
- chestionare de autoevaluare a calităţii vieţii (la vârsta la care este posibil sau prin informaţii furnizate de părinţi).

Singurul pacient din ţara noastră cu glicogenoză tip II (late-onset), diagnosticat specific, este monitorizat în Centrul de Patologie Genetică din Clinica Pediatrie I Cluj.

VI. Criterii de excludere din tratament

- efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale (foarte rare de altfel) sau angioedem (excepţional semnalat);
- lipsa de complianţă la tratament.

VII. Prescriptori: medici în specialitatea: Pediatrie, Genetică Medicală, Medicină Internă.

DCI: RIMONABANTUM

I. Definiţia afecţiunii

Riscul cardiometabolic este definit ca riscul global de a dezvolta DZ tip 2 şi boli cardiovasculare, inclusiv IMA şi accident vascular cerebral.

II. Stadializarea afecţiunii

Criteriile ATP III pentru factorii de risc cardiometabolici:

FACTORI DE RISC CV	PARAMETRII
circumferinţa abdominală crescută	Bărbaţi >/= 102 cm
	Femei >/= 88 cm
Trigliceride crescute	>/= 150 mg/dL (>/= 1.7 mmol/L)
HDL-colesterol scăzut	Bărbaţi < 40 mg/dL (< 1.03 mmol/L)
	femei < 50 mg/dL (< 1.30 mmol/L)
Hipertensiune	TA >/= 130/85 mm Hg
Glicemie a jeun crescută	>/= 110 mg/dL (>/= 6.1 mmol/L)

Pacienţii supraponderali/obezi cu obezitate abdominală şi diabet zaharat de tip 2, necontrolaţi adecvat cu monoterapie cu metformin (sau sulfoniluree) şi cu dislipidemie aterogenă, reprezintă categoria cu cel mai mare risc cardiometabolic.

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

Pacienţii cu vârstă de peste 18 ani, care au cumulativ următorii factori majori de risc cardiometabolic:

- Diabet zaharat tip 2;
- Control glicemic inadecvat sub tratament antidiabetic în monoterapie cu metformin sau sulfoniluree
- Supraponderalitate/obezitate (IMC > 27 kg/mp) cu obezitate abdominală (obiectivată prin circumferinţa taliei de > 88 cm la femei, respectiv > 102 cm la bărbaţi);

- Dislipidemie aterogenă (HDL colesterol scăzut < 40 mg/dl la bărbaţi şi < 50 mg/dl la femei; trigliceride crescute > 150 mg/dl).

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

La pacienţii care întrunesc condiţiile de mai sus se iniţiază şi se continuă tratamentul cu Rimonabant 20 mg/zi. Doza de 20 mg/zi se menţine pe tot parcursul tratamentului.

Efectul maximal apare după 6 luni de tratament continuu.

Întrucât este o condiţie metabolică efectele benefice se menţin pe perioada tratamentului şi se reduc progresiv la oprirea acestuia, până la nivelul iniţial.

Durata maximă de urmărire în studii a fost de 2 ani.

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

Control clinic:

- la o lună (anamneză, examen clinic general care să includă obligatoriu măsurarea circumferinţei taliei şi a greutăţii corporale; în funcţie de aprecierea medicului curant, se poate recomanda la nevoie un consult psihologic/psihiatric pentru a exclude boala depresivă majoră)
- la 3 luni (anamneză, examen clinic general care să includă obligatoriu măsurarea circumferinţei taliei şi a greutăţii corporale; în funcţie de aprecierea medicului curant se poate recomanda la nevoie un consult psihologic/psihiatric pentru a exclude boala depresivă majoră)
- la 6 luni (anamneză, examen clinic general care să includă obligatoriu măsurarea circumferinţei taliei şi a greutăţii corporale; în funcţie de aprecierea medicului curant se poate recomanda la nevoie un consult psihologic/psihiatric pentru a exclude boala depresivă majoră)
- apoi semestrial (anamneză, examen clinic general care să includă obligatoriu măsurarea circumferinţei taliei şi a greutăţii corporale)

Control biologic:

- la fiecare 6 luni (control glicemic, trigliceride, HDL-colesterol, +/- proteina C reactivă).

VI. Criterii de excludere din tratament:

- pacienţii cu boală depresivă majoră în curs şi/sau cu tratament cu antidepresive în curs
- pacienţii supraponderali/obezi fără factori de risc asociaţi

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)

Nu se aplică.

VIII. Prescriptori

Tratamentul va fi iniţiat numai de medicii specialişti endocrinologi, diabetologi, cardiologi, specialişti în medicină internă.

Prescripţia poate fi continuată de medicii de familie.

PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN DIABETUL ZAHARAT

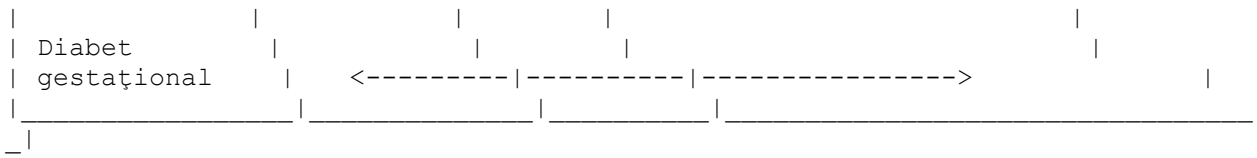
Diabetul zaharat defineşte o tulburare metabolică care poate avea etiopatogenie multiplă, caracterizată prin modificări ale metabolismului glucidic, lipidic şi proteic, rezultate din deficienţa în insulinosecreţie, insulinorezistenţă sau ambele şi care are ca element de definire până în prezent valoarea glicemiei. (OMS-1999).

Clasificarea etiologică a diabetului zaharat (DZ)

Diabet Zaharat tip 1 - autoimun - idiopatic
Diabet Zaharat tip 2 - cu predominanţa insulinorezistenţei asociată cu deficit relativ de insulină - cu predominanţa deficitului secretor asociat cu insulinorezistenţă
Alte tipuri specifice de diabet zaharat (rare)
Diabet Gestaţional (cu debut sau diagnosticat în cursul sarcinii)

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ ŞI STADIALĂ A DIABETULUI

Stadii evolutive	Normoglicemie	Hiperglicemie				
Tipuri de diabet	Glicoreglare normală	Alterarea toleranţei	Diabet zaharat			
		la gluc. Glicemie bazală modificată	Nu necesită insulină	Necesită insulină pentru control	Necesită insulină pentru supravieţuire	
DZ tip 1	<---	----	----	----	----	--->
DZ tip 2	<---	----	----	----	--->	
Alte tipuri specifice	<---	----	----	----	--->	



Întreaga lume se confruntă cu o pandemie de diabet zaharat tip 2, datorată occidentalizării modului de viaţă, îmbătrânirii populaţiei, urbanizării, care au drept consecinţe modificări ale alimentaţiei, adoptarea unui stil de viaţă sedentar şi dezvoltarea obezităţii. Prevalenţa DZ diferă semnificativ în funcţie de populaţia studiată, vârstă, sex, statutul socio-economic şi stilul de viaţă. Predicţiile pentru anul 2025 sunt îngrijorătoare şi conform aprecierilor ADA, prevalenţa DZ va atinge 9%.

Obiectivul protocolului este de a recomanda diabetologilor criteriile cele mai avantajoase din punct de vedere financiar şi care păstrează în acelaşi timp calitatea îngrijirii persoanelor cu diabet zaharat (DZ). Deoarece insulina este utilizată în tratamentul ambelor tipuri de DZ, în cuprinsul protocolului se fac referinţe la utilizarea insulinei atât în DZ de tip 2, cât şi în DZ de tip 1.

DZ tip 2 este caracterizat prin insuficienţa beta-celulară progresivă, rezistenţă la insulină şi creşterea producţiei hepatice de glucoză. Diferitele modalităţi terapeutice reflectă atât acest caracter progresiv cât şi heterogenitatea bolii rezultată, între altele, din asocierea în cote-părţi diferite ale acestor defecte patogenetice principale.

Protocolul sugerează modalităţi generale de abordare terapeutică (farmacologice şi nefarmacologice) în DZ nou descoperit, precum şi pe parcursul istoriei naturale a bolii.

Ţintele terapeutice sunt cele menţionate în ghidurile IDF, ADA şi EASD. Aplicarea lor va fi însă individualizată în funcţie de situaţia clinică, vârstă, prezenţa comorbidităţilor şi de speranţa de viaţă.

Tratamentul nefarmacologic

Scop: modificarea stilului de viaţă.

Se bazează pe educaţie medicală terapeutică, vizând în principal dietoterapia şi efortul fizic.

Tratamentul nefarmacologic este menţinut obligatoriu pe tot parcursul bolii.

Poate fi încercat, ca unică modalitate terapeutică, doar la pacienţii cu forme uşoare de DZ (de exemplu la pacienţii la care după 3 luni de terapie cu metformin, în doze minime, se ating ţintele terapeutice).

Tratamentul farmacologic

Antidiabetice orale:

- în monoterapie
- în terapie combinată

Insulinoterapia

Antidiabeticele orale

1. Monoterapia

Biguanidele sunt prima opţiune terapeutică, de la dg. DZ.

În cazul în care pacientul prezintă intoleranţă la biguanide şi are IMC < 30 kg/mp se indică monoterapie cu sulfonilureice.

Iniţial dozele de biguanide vor fi mici, cu posibilitatea creşterii ulterioare, în funcţie de toleranţă şi răspuns.

Eficienţa tratamentului se evaluează la 1 - 3 luni.

Dacă nu se obţin ţintele terapeutice, în condiţiile complianţei la tratament şi regim alimentar, se poate trece la terapie combinată. În privinţa acesteia, prima opţiune este un sulfonilureic.

2. Terapia orală combinată

Se instituie când:

a. monoterapia orală este ineficientă

b. la pacienţi cu DZ tip 2 nou descoperit, cu glicemie a jeun >/= 240 mg/dL, dar < 300 mg/dL (corpi cetonici urinari absenţi) şi/sau HbA1c >/= 9,0% dar < 10,5%:

- BMI > 25 Kg/mp:

biguanide asociate cu sulfonilureice sau tiazolidindione. Dozele vor fi titrate, în funcţie de răspunsul glicemic, eventual până la atingerea dozelor "maximale".

În cazul în care, sub tratament cu doze maximale în terapie combinată dublă, ţintele glicemice nu pot fi atinse sau menţinute (la pacient compliant), este indicată instituirea insulinoterapiei sau asocierea triplă de ADO.

- BMI < 25 Kg/mp:

dacă simptomatologia nu este pregnantă, se poate institui tratamentul combinat: Sulfonilureic + biguanid până la atingerea dozelor maximale.

Dacă simptomatologia hiperglicemică este pregnantă (sete, poliurie) şi se însoţeşte de scădere ponderală, se poate opta pentru insulinoterapie (de preferat, dar nu obligator, insulină rapidă în trei prize, iniţial). Ulterior, pe parcursul spitalizării tratamentul se poate individualiza prin adoptarea schemei de tratament cu insulină care serveşte cel mai bine sănătatea şi calitatea vieţii pacientului, sau se poate tenta farmacoterapia orală, dacă sunt premise de succes.

În funcţie de comorbidităţi, contraidicaţii sau intoleranţa la ADO, se poate opta de la început pentru tratament cu insulină.

c. glicemia a jeun >/= 300 mg/dL şi/sau HbA1c >/= 10,5%. În această situaţie de obicei spitalizarea este necesară şi, cel puţin iniţial, se impune tratamentul cu insulină. În funcţie de evoluţia ulterioară (echilibrare metabolică rapidă, necesar de insulină în scădere) se poate încerca înlocuirea insulinoterapiei cu farmacoterapie orală.

3. Insulinoterapia

Conform UKPDS, în momentul diagnosticului, pacienţii cu DZ tip 2 prezintă o reducere cu 50% a funcţiei beta-celulară. Ulterior, funcţia beta-celulară continuă să scadă progresiv cu o rată de aproximativ 4% pe an. În consecinţă, mai devreme sau mai târziu, un procent important al bolnavilor cu DZ tip 2 devin insulinonecesitanţi.

În funcţie de anumite stări sau comorbidităţi, insulinoterapia este indicată în:

- sarcină şi lactaţie, intervenţii chirurgicale, boli hepatice sau renale într-o fază evolutivă avansată, stări acute severe.

- pacienţii care nu tolerează ADO sau au contraindicaţii la ADO
- la pacienţii cu terapie orală în doze maximale care, în pofida complianţei la tratament, nu pot atinge ţintele terapeutice.
- la pacienţii cu DZ tip 2 nou descoperit cu glicemia a jeun >/= 300 mg/dL şi/sau HbA1c > 10,5%.
- la pacienţii care, în lipsa altor comorbidităţi, prezintă scădere ponderală progresivă.
- când medicul curant consideră oportun acest lucru.

Iniţierea insulinoterapiei

Opţiunile obişnuite sunt:

- insulină bazală: se foloseşte insulina intermediară sau cu durată de acţiune prelungită (24 ore)
- insulină bifazică
- asociere de insulină bazală cu insulină prandială (cu acţiune rapidă sau scurtă)

La pacienţii cu insuficienţă secundară a terapiei cu ADO, de obicei vârstnici, schema cea mai des utilizată constă în insulină bazală (insulină intermediară sau insulină cu durată lungă de acţiune) administrată la culcare (8 - 10 unităţi iniţial) asociată cu ADO în cursul zilei. Dozele de insulină se titrează pentru obţinerea unei glicemii a jeun < 110 mg/dL în sângele capilar sau < 125 mg/dL în plasma venoasă.

În cazul în care pacientul nu are o secreţie suficientă de insulină endogenă pentru a menţine euglicemia în cursul zilei, se trece la tratament cu 2 injecţii pe zi de insulină intermediară bazală sau premixată (bifazică) sau la o schemă cu injecţii multiple de insulină.

Ţintele terapeutice vor fi adaptate în funcţie de speranţa de viaţă, de comorbidităţi, de posibilităţile pacientului de automonitorizare şi control.

ŢINTELE GLICEMICE

IDF

	Risc scăzut	Risc arterial	Risc microvascular
HbA1c	</= 6,5%	> 6,5%	> 7,5%
Glicemia a jeun şi preprandial: (plasma venoasă) mg/dl	< 110	>/= 110	> 125
Glicemia în sânge Capilar (mg/dl) a jeun:	< 100	>/= 100	>/= 110
postprandial:	< 135	>/= 135	> 160

ADA

HbA1c (similar DCCT): < 7,0%

Glicemie capilară preprandială: 90 - 130 mg/dl

Glicemie capilară postprandială: < 180 mg/dl

RECOMANDĂRI

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie urmărită la intervale regulate, prin determinarea glicemiei bazale, glicemiei postprandiale, HbA1c.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse.

4. La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport eficienţă-cost cât mai bun.

5. După atingerea şi menţinerea ţintelor terapeutice se va testa posibilitatea menţinerii acestora în condiţiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

6. De regulă, tratamentul DZ tip 2 trebuie început cu metformin.

7. Tripla asociere de ADO se va folosi doar în cazuri bine selectate, preferându-se introducerea, în caz de eşec al dublei asocieri de ADO, precoce a insulinoterapiei.

8. Beneficiile specifice ale sulfonilureicelor se datorează şi altor efecte, independente de puterea lor hipoglicemiantă. Deoarece hipoglicemia este mai puţin frecventă în cursul tratamentului cu gliquidona, glipizid, gliclazid sau glimepirid (comparativ cu tratamentul cu glibenclamid), acestea prezintă un avantaj terapeutic la pacienţii vârstnici, vulnerabili la hipoglicemie, cu insuficienţă renală moderată (clearance la creatinină > 60 mg/dl) şi cu risc cardiovascular crescut (nu împiedică precondiţionarea ischemică).

9. Gliquidona, fiind lipsită de eliminare renală, şi glipizida pot fi administrate la pacienţii cu insuficienţă renală cronică moderată.

10. Tratamentul cu sulfonilureice va fi nuanţat în funcţie de situaţiile în care preparate specifice oferă anumite avantaje terapeutice. Dacă criteriul efectului hipoglicemiant este determinant în alegerea sulfonilureicului, atunci se va opta pentru preparatul care, la aceeaşi potenţă, are preţul cel mai redus.

11. Repaglinida, fiind un regulator al glicemiei postprandiale, este indicat la persoanele cu HbA1c < 8.5% - 9,0% deoarece la această categorie de pacienţi hiperglicemia postprandială este principalul contributor la creşterea HbA1c. În cadrul acestei categorii vor fi selectaţi cei la care modul de viaţă nu le permite un număr fix de mese zilnice şi un orar regulat al lor.

12. Tiazolidindionele (TZD): în monoterapie pot fi administrate în terapia persoanelor cu DZ tip 2, supraponderali, cu stigmatele sindromului metabolic, care au intoleranţă la biguanide (sau contraindicaţii) şi la care nu există contraindicaţii pentru TZD. De asemenea, pot fi administrate în asociere cu biguanide dacă monoterapia cu biguanide nu duce la atingerea ţintelor terapeutice, în cazurile indicate. Prezentăm protocol separat.

13. Inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4) ameliorează controlul glicemic prin medierea creşterii valorilor hormonilor endogeni activi. Hormonii endogeni, care includ peptidul 1 glucagon-like (PGL-1) şi polipeptidul insulinotrop dependent de glucoză (PIG), sunt eliberaţi din intestin pe tot parcursul zilei, iar concentraţiile lor cresc ca răspuns la ingestia de alimente. Aceşti hormoni fac parte dintr-un sistem endogen implicat în reglarea fiziologică a homeostaziei glucozei. Când concentraţiile glucozei în sânge sunt

normale sau crescute, PGL-1 şi PIG cresc sinteza şi eliberarea insulinei din celulele beta pancreatice, prin căi de semnalizare intracelulară care implică AMP-ul ciclic. Tratamentul cu PGL-1 sau cu inhibitori ai DPP-4 pe modele animale de diabet zaharat tip 2 a demonstrat îmbunătăţirea răspunsului celulelor beta la glucoză şi stimularea biosintezei şi eliberării insulinei. În cazul unor concentraţii mai mari de insulină, preluarea glucozei în ţesuturi este crescută. În plus, PGL-1 reduce secreţia de glucagon din celulele alfa pancreatice. Concentraţiile reduse de glucagon, împreună cu concentraţiile mai mari de insulină, duc la o producţie hepatică mai redusă de glucoză, determinând scăderea glicemiei. Efectele PGL-1 şi PIG sunt dependente de glucoză, astfel încât atunci când concentraţiile glucozei în sânge sunt mici nu se observă stimularea eliberării de insulină şi supresia secreţiei de glucagon de către PGL-1. Atât pentru PGL-1 cât şi pentru PIG, stimularea eliberării de insulină este intensificată atunci când glucoza creşte peste concentraţiile normale. În plus, PGL-1 nu afectează răspunsul normal al glucagonului la hipoglicemie. Activitatea PGL-1 şi PIG este limitată de enzima DPP-4, care hidrolizează rapid hormonii endogeni în metaboliţi inactivi. Inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 împiedică hidroliza hormonilor endogeni de către DPP-4, crescând astfel concentraţiile plasmatice ale formelor active de PGL-1 şi PIG. Prin creşterea valorilor hormonilor endogeni activi, inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 creşte eliberarea de insulină şi scade valorile de glucagon, într-un mod dependent de glucoză. La pacienţii cu diabet zaharat tip 2 cu hiperglicemie, aceste modificări ale valorilor insulinei şi glucagonului determină scăderea hemoglobinei A_1c (HbA_1c) şi scăderea glicemiei a jeun şi postprandiale. Prezentăm protocol separat.

14. Exenatida este un mimetic al incretinei care manifestă câteva acţiuni antihiperglicemice ale peptidei 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1). Secvenţa de aminoacizi a exenatidei se suprapune parţial cu cea a GLP-1 uman. S-a demonstrat că exenatida activează în vitro receptorul uman GLP-1 mecanismul de acţiune fiind mediat de AMP ciclic şi/sau de alte căi intracelulare de semnalizare. Exenatida creşte, în mod dependent de glucoză, secreţia de insulină din celulele pancreatice beta. Pe măsură ce concentraţiile sanguine ale glucozei scad, secreţia de insulină se reduce. Atunci când exenatida a fost utilizată în asociere numai cu metformina, nu s-a observat creşterea incidenţei hipoglicemiei faţă de asocierea placebo cu metformină, ceea ce s-ar putea datora acestui mechanism insulinotrop dependent de glucoză. Exenatida suprimă secreţia de glucagon, despre care se ştie că este inadecvat crescută în diabetul tip 2. Concentraţiile de glucagon mai mici duc la scăderea producţiei hepatice de glucoză. Cu toate acestea, exenatida nu alterează răspunsul glucagonic normal şi alte răspunsuri hormonale la hipoglicemie. Exenatida încetineşte golirea stomacului, reducând, astfel, rata cu care apare în circulaţie glucoza derivată din alimentele ingerate. Prezentăm protocol separat.

Analogii de insulină

Tratamentul diabetului zaharat cu insuline umane este nefiziologic atât datorită profilului farmacocinetic al acestor insuline cât şi datorită căii de administrare a insulinei (subcutanat). Astfel, toate preparatele de insulină umană presupun administrare preprandială de la minim cu 15 minute - 45 minute în funcţie de preparat, interval adesea

nerespectat de către pacient, fapt ce diminuează convenienţa şi complianţa la tratament, cu consecinţe negative asupra controlului metabolic. De asemenea, variabilitatea, riscul crescut de hipoglicemie (în special nocturnă) şi câştigul ponderal sunt neajunsuri ale tratamentului cu insulină umană, care împiedică tratamentul "agresiv" în vederea obţinerii ţintelor glicemice.

Cu scopul depăşirii acestor limitări ale insulinelor umane, au fost dezvoltaţi şi lansaţi analogii de insulină, care după profilul lor de acţiune sunt: rapizi (prandiali), bazali şi premixaţi (cu acţiune dual㠖).

Analogii de insulină cu acţiune rapidă (Humalog, NovoRapid, Apidra), indiferent de locul injectării subcutanate au o absorbţie mai rapidă, o concentraţie maximă crescută instalată rapid şi o durată de acţiune mai scurtă în comparaţie cu insulina rapidă umană.

Ca atare, oricare analog rapid trebuie administrat, în general, imediat înainte de masă, iar atunci când este necesar, administrarea poate fi imediat după masă.

De asemenea controlul glicemiei post-prandiale este îmbunătăţit cu risc scăzut de hipoglicemie (în special severă şi nocturnă).

Analogii de insulină bazală (Lantus, Levemir) oferă controlul glicemiei bazale pe o durată de 24 de ore, fără vârf pronunţat de acţiune. Variabilitatea şi riscul de hipoglicemie sunt scăzute în comparaţie cu insulinele umane bazale. Ambii analogi bazali pot fi folosiţi atât în tipul 1 de diabet cât şi în tipul 2 (atât în combinaţie cu ADO cât şi ca parte a unei scheme bazal-bolus). Pentru insulina Levemir, avantajul asupra câştigului ponderal a fost demonstrat constant în studiile din diabetul zaharat tip 1 cât şi 2.

Analogii premixaţi de insulină, cu acţiune dual㠖 (Humalog Mix 25, 50 şi NovoMix 30) conţin atât analogul rapid (lispro şi respectiv aspart) în amestecuri fixe de 25, 50 şi respectiv 30% alături de insulina cu acţiune prelungită. Prezenţa analogului rapid (lispro şi respectiv aspart) determină debutul rapid, cu concentraţia maximă atinsă rapid, permiţând administrarea mai aproape de masă (între 0 şi 10 minute înainte/după masă) iar componenta prelungită asigură o durată de acţiune de 24 de ore, mimând cele 2 faze insulinosecretorii fiziologice. Şi aceşti analogi premixaţi pot fi folosiţi atât în tipul 1 de diabet cât şi în tipul 2 (cu sau fără ADO în combinaţie).

Iniţierea insulinoterapiei cu analogi de insulina

Iniţierea insulinoterapiei cu analogi de insulină atât în diabetul zaharat tip 1 cât şi cel tip 2 de face de către medicul diabetolog în urma deciziei acestuia, bazată pe evaluarea complexă a persoanei cu diabet zaharat.

Schimbarea tratamentului insulinic cu insulină umană cu analog de insulină se face de către medicul diabetolog şi este recomandat a se realiza în următoarele situaţii:

1. Orice persoană cu diabet zaharat la care echilibrul metabolic nu este obţinut, în ciuda unui stil de viaţă adecvat (dietă, exerciţiu fizic) şi a unei complianţe crescute la tratament.

2. Variabilitate glicemică crescută în pofida unui stil de viaţă adecvat şi constant.

3. Hipoglicemii recurente sau asimptomatice în ciuda unui stil de viaţă adecvat (dietă, exerciţiu fizic).

4. Stil de viaţă activ, neregulat: copii, adolescenţi, adulţi care prin natura activităţii lor au acest stil de viţă activ, neregulat.

Indicaţii specifice (conform RCP) ale analogilor de insulină la grupuri populaţionale speciale sau la anumite grupe de vârstă

1. Copii, adolescenţi: NovoRapid de la >/= 2 ani, Humalog, Lantus, Levemir de la >/= 6 ani, Humalog NPL >/= 12 an. În cazul în care este preferată mixtura de analog, NovoMix 30 >/= 10 ani Humalog Mix 25, Humalog Mix %0 >/= 12 ani

2. Sarcina: NovoRapid, Humalog, Humalog Mix 25, 50, Humalog NPL

3. Alăptare: NovoRapid, Humalog, Humalog Mix 25, 50, Humalog NPL NovoMix 30

4. Obezitate: Levemir

5. Insuficienţă renală, insuficienţă hepatică asociată: NovoRapid, Humalog, Humalog Mix 25, 50, Humalog NPL

ALTE RECOMANDĂRI

1. Eficienţa terapiei va fi evaluată periodic, la 3 luni sau ori de câte ori este nevoie. Dacă după 3 luni nu există ameliorări semnificative, se evaluează stilul de viaţă şi, dacă este necesar, se trece la o etapă superioară de tratament. Dacă la 3 luni există o tendinţă de ameliorare a controlului metabolic, se întăreşte educaţia şi se continuă etapa terapeutică.

2. Schemele terapeutice vor fi menţinute numai dacă-şi demonstrează superioritatea (cost-eficienţă, calitatea vieţii).

Protocoale terapeutice pentru analogii de insulină cu acţiune rapidă

Protocol terapeutic pentru INSULINA LISPRO (Humalog)

Humalog este un analog de insulină cu acţiune scurtă. Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulina lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Adulţi, copii, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. De asemenea, Humalog este indicat pentru stabilizarea iniţială a diabetului zaharat.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidenţiază nici o reacţie adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătăţii fătului/nou-născutului.

II. Doze şi mod de administrare:

1. Doza de Humalog este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă

cu necesităţile pacientului.

2. Humalog se administrează subcutanat, la nivelul braţelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât să nu se folosească acelaşi loc mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună. Administrat subcutanat, Humalog îşi exercită efectul rapid şi are o durată mai mică de acţiune (2 până la 5 ore), comparativ cu insulina solubilă. Acest debut rapid al acţiunii permite ca o injecţie de Humalog să se administreze foarte aproape în timp de momentul mesei. Debutul mai rapid al acţiunii în comparaţie cu insulina umană solubilă se menţine indiferent de locul injectării. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acţiunii Humalog este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura şi activitatea fizică. Humalog poate fi utilizat în perfuzie continuă subcutanată cu insulina (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină.

3. Humalog poate să fie administrat intravenos, de exemplu pentru controlul glicemiei în timpul cetoacidozei, bolilor acute sau în perioadele intra- şi postoperatorii.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipoglicemia

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

VI. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Humalog sunt în principal

dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puţin frecventă.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

Protocol terapeutic pentru INSULINA ASPART (NovoRapid)

NovoRapid este un analog de insulină cu acţiune scurtă. O unitate de insulină aspart (obţinută prin tehnologie ADN recombinant pe Saccharomyces cerevisiae) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră.

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină aspart

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. NovoRapid (insulină aspart) poate fi utilizat în timpul sarcinii. În timpul alăptării nu există restricţii privind tratamentul cu NovoRapid. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil.

II. Doze şi mod de administrare:

1. Doza de NovoRapid este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului. De regulă, NovoRapid trebuie utilizat în asociere cu insuline cu acţiune intermediară sau prelungită injectate cel puţin o dată pe zi. În mod obişnuit, necesarul individual de insulina pentru adulţi şi copii este de 0,5 - 1,0 U/kg şi zi. În tratamentul corelat cu mesele, 50 - 70% din necesarul de insulină poate fi asigurat de NovoRapid, iar restul de o insulină cu acţiune intermediară sau prelungită.

2. NovoRapid are un debut mai rapid şi o durată mai scurtă a acţiunii decât insulina umană solubilă. Datorită debutului său rapid, NovoRapid trebuie administrat, în general, imediat înainte de masă. Atunci când este necesar, NovoRapid poate fi administrat imediat după masă.

3. NovoRapid se administrează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapsei, în regiunile deltoidiană sau gluteală. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotaţie în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice. Atunci când se injectează subcutanat în peretele abdominal, debutul acţiunii va fi la 10 - 20 minute de la injectare. Efectul maxim se manifestă între 1 şi 3 ore de la administrare. Durata acţiunii este de 3 - 5 ore. Ca şi în cazul celorlalte insuline, durata acţiunii variază în funcţie de doză, locul injectării, fluxul

sanguin, temperatură şi activitatea fizică. Ca şi în cazul altor insuline, administrarea subcutanată la nivelul peretelui abdominal asigură o absorbţie mai rapidă decât din alte locuri de injectare. Totuşi, indiferent de locul injectării, debutul acţiunii este mai rapid decât pentru insulina umană solubilă. NovoRapid poate fi utilizat în perfuzie continuă subcutanată cu insulina (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină. PCSI trebuie administrată în peretele abdominal.

4. De asemenea, dacă este necesar, NovoRapid poate fi administrat intravenos de către personal medical de specialitate.

IV. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulină aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină aspart.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă. La pacienţii care utilizează NovoRapid poate fi necesară creşterea frecvenţei administrărilor sau o modificare a dozelor faţă de insulinele folosite obişnuit. Dacă este necesară ajustarea dozelor, aceasta poate fi făcută la primele doze sau în primele săptămâni sau luni de tratament.

Nu au fost efectuate studii la copii cu vârsta sub 2 ani.

VI. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează NovoRapid sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulina, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă.

Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

Protocol terapeutic pentru INSULINA GLULIZINA (Apidra(R))

Insulina glulizina (Apidra(R)) este un analog de insulină umană cu acţiune rapidă produs prin tehnologia ADN-ului recombinant utilizând tulpini de Escherichia coli. Fiecare ml conţine insulină glulizină 100 Unităţi (echivalent cu 3,49 mg)

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glulizina - Apidra(R)

Adulţi cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze şi mod de administrare

1. Regimul de doze de Apidra trebuie ajustat individual.

2. Apidra(R) trebuie utilizat în regimuri terapeutice care includ o insulină cu durată de acţiune intermediară sau lungă sau analogi de insulină bazală şi poate fi utilizat în asociere cu antidiabetice orale.

3. Apidra trebuie administrat cu puţin timp (0 - 15 min) înainte de masă sau imediat după masă.

4. Apidra trebuie administrată subcutanat în peretele abdominal, coapsă sau muşchiul deltoid sau în perfuzie continuă în peretele abdominal. În cadrul aceleiaşi regiuni (abdomen, coapsă sau muşchi deltoid), locurile injectării şi ale perfuzării trebuie alternate de la o injecţie la alta. Viteza absorbţiei şi, consecutiv, debutul şi durata acţiunii, pot fi influenţate de locul injectării, exerciţiul fizic şi alţi factori. Injectarea subcutanată în peretele abdominal asigură o absorbţie puţin mai rapidă decât de la nivelul altor locuri de injectare.

II. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

În timpul tratamentului cu insulină se recomandă determinări repetate ale glicemiei prin automonitorizare cu scopul de a evita atât hiperglicemia cât şi hipoglicemia. Hipoglicemia poate să apară ca rezultat al unui exces de activitate a insulinei comparativ cu aportul alimentar şi consumul energetic. Nu sunt disponibile date specifice cu privire la supradozajul cu insulină glulizină.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale. O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile. Trecerea unui pacient la un nou tip sau la o altă marcă de insulină trebuie făcută sub supraveghere medicală strictă. Modificări în ceea ce priveşte concentraţia, marca (producătorul), tipul (normală, NPH, lentă etc.), şi/sau metoda de fabricaţie pot determina modificări ale regimului de doze. Poate fi necesară şi ajustarea tratamentului antidiabetic oral asociat.

Nu există date adecvate cu privire la utilizarea insulinei glulizină la femeile gravide. Este necesară prudenţă atunci când medicamentul se prescrie la femei gravide. Este esenţială monitorizarea atentă a glicemiei. Nu se cunoaşte dacă insulina glulizină se excretă în laptele uman, dar, în general, insulina nu se elimină în laptele matern şi nu se absoarbe după administrare orală. Mamele care alăptează pot necesita ajustarea dozei de insulină şi a dietei.

VI. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Apidra sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet sau medici desemnaţi.

Protocoale terapeutice pentru analogii premixaţi

Protocol terapeutic Humalog Mix 25, Humalog Mix 50

Humalog Mix25 este un analog premixat de insulia constituit din soluţie de insulină

lispro 25% şi suspensie de protamină a insulinei lispro 75%. Humalog Mix50 este constituit din soluţie de insulină lispro 50% şi suspensie de protamină a insulinei lispro 50%. - Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulina lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Humalog Mix25, Mix50 sunt indicate pentru tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menţinerea homeostaziei glucozei.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidenţiază nici o reacţie adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătăţii fătului/nou-născutului.

II. Doze şi mod de administrare:

1. Doza de Humalog este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.

2. Humalog Mix25, Mix50 trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. După administrarea subcutanată a Humalog Mix25, Mix50 se observă debutul rapid şi atingerea precoce a activităţii maxime. Aceasta permite ca Humalog Mix25, Mix50 să poată fi administrate foarte aproape de momentul mesei. Durata de acţiune a componentei suspensie de protamină a insulinei lispro (NPL) a Humalog Mix este similară cu aceea a unei insuline bazale (NPH). Acţiunea în timp a oricărei insuline poate să varieze considerabil la persoane diferite sau în diferite perioade de timp la aceeaşi persoană. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acţiunii Humalog Mix este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura şi activitatea fizică.

V. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipoglicemia

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări

patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se aşteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obişnuită.

VI. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puţin frecventă.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet, medici desemnaţi.

Protocol terapeutic pentru INSULINA NovoMix 30

NovoMix 30 este un analog premixat de insulia ce conţine insulina aspart solubilă şi protamin insulină aspart cristalizată în raport de 30/70. O unitate de insulina aspart (obţinută prin tehnologie ADN recombinant în Saccharomyces cerevisiae) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră.

I. Criterii de includere

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 10 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze şi mod de administrare:

1. NovoMix 30 poate fi administrat în monoterapie la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 sau în asociere cu medicamente antidiabetice orale pentru care este aprobată asocierea cu insulină, atunci când acele medicamente antidiabetice orale în monoterapie nu realizează un control glicemic satisfăcător. Pentru pacienţii cu diabet zaharat tip 2, doza iniţială recomandată de NovoMix 30 este de 6 U la micul dejun şi 6 U la cină (masa de seară). De asemenea, pentru administrarea NovoMix 30 o dată pe zi, tratamentul poate fi

iniţiat cu 12 U la cină (masa de seară). Când NovoMix 30 se administrează o dată pe zi, iar doza este mai mare de 30 de unităţi, în general este recomandat să se împartă doza în două părţi şi să se efectueze două administrări.

2. Având la bază rezultate din studii clinice, pentru ajustarea dozei este recomandat următorul ghid. În cazul unei administrări de două ori pe zi, pentru evaluarea dozei de la cină trebuie utilizate valorile glicemiei dinaintea micului dejun, iar pentru evaluarea dozei de dimineaţă, trebuie utilizate valorile glicemiei dinaintea cinei.

Valoarea glicemiei pre-prandial		Ajustarea dozei de NovoMix 30
< 4,4 mmol/l	< 80 mg/dL	-2 U
4,4 - 6,1 mmol/l	80 - 110 mg/dL	0
6,2 - 7,8 mmol/l	111 - 140 mg/dL	+2 U
7,9 - 10 mmol/l	141 - 180 mg/dL	+4 U
> 10 mmol/l	> 180 mg/dL	+6 U

Trebuie utilizate cele mai mici nivele pre-prandiale din ultimele trei zile. Doza nu trebuie crescută dacă a survenit hipoglicemia pe parcursul acestor zile. Ajustarea dozei poate fi făcută o dată pe săptămână până când este atinsă valoarea ţintă HbA_1c.

3. La pacienţii cu diabet zaharat tip 1, necesarul individual de insulină este cuprins obişnuit între 0,5 şi 1,0 Unităţi/kg şi zi şi poate fi asigurat total sau parţial de NovoMix 30. Doza de NovoMix 30 se stabileşte individual, în concordanţă cu nevoile pacientului.

4. NovoMix 30 poate fi administrat pacienţilor vârstnici. Totuşi există o experienţă limitată privind utilizarea NovoMix 30 în asociere cu ADO la pacienţi cu vârsta peste 75 de ani.

5. NovoMix 30 prezintă un debut al acţiunii mai rapid decât insulina umană bifazică şi trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Când este necesar, NovoMix 30 se poate administra la scurt timp după masă.

6. NovoMix 30 se administrează subcutanat în coapsă sau peretele abdominal. Se poate administra, de asemenea, în regiunea fesieră sau deltoidiană. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotaţie în cadrul aceleiaşi regiuni. Ca şi în cazul celorlalte insuline, durata acţiunii variază în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică. NovoMix 30 nu se administrează niciodată intravenos.

7. Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacientului.

8. NovoMix 30 poate fi utilizat la copii şi adolescenţi începând de la vârsta de 10 ani în cazul în care insulina premixată este preferată. Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 9 ani datele clinice sunt limitate. Nu au fost efectuate studii cu NovoMix 30 la copii cu vârsta sub 6 ani.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Posologia inadecvată sau întreruperea tratamentului, îndeosebi în diabetul de tip 1 (diabet zaharat insulino-dependent) duce la hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, condiţii potenţial letale.

Omiterea unei mese sau efortul fizic excesiv, neplanificat poate duce la hipoglicemie. Comparativ cu insulina umană bifazică, NovoMix 30 poate avea un efect mai pronunţat de scădere a glicemiei până la 6 ore după injectare. În funcţie de pacient, poate fi necesară compensarea acestui fenomen prin adaptarea dozei de insulină şi/sau a aportului alimentar.

NovoMix 30 se administrează strict în funcţie de orarul meselor. De aceea, la pacienţii cu afecţiuni concomitente sau trataţi cu alte medicamente care pot întârzia absorbţia alimentelor, trebuie avut în vedere debutul rapid al acţiunii.

Modificări ale concentraţiei, mărcii (producătorul), tipului, speciei şi/sau metodei de fabricaţie) pot face necesară modificarea dozei. La pacienţii trataţi cu NovoMix 30 poate fi necesară modificarea posologiei folosită în cazul insulinei lor uzuale. Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta se poate face de la prima doză sau în timpul primelor săptămâni sau luni de tratament.

Sarcina şi alăptarea. Experienţa clinică privind folosirea insulinei aspart în timpul sarcinii este limitată. Studiile privind efectele asupra reproducerii la animale nu au evidenţiat nici o diferenţă între insulina aspart şi insulina umană în ceea ce priveşte embriotoxicitatea sau teratogenitatea. În timpul alăptării nu există restricţii privind tratamentul cu NovoMix 30. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil. Totuşi, poate fi necesară ajustarea dozei de NovoMix 30.

Asocierea NovoMix 30 cu pioglitazonă trebuie avută în vedere numai după o evaluare clinică a riscului pacientului de dezvoltare a unor semne sau simptome legate de retenţia de lichide. Tratamentul cu NovoMix 30 trebuie iniţiat cu atenţie prin stabilirea treptată a celei mai mici doze necesare atingerii controlului glicemic.

VI. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează NovoMix sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor

produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină şi de aceea, pe durata intensificării dozajului, este necesară o atenţie specială.

Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

Protocoale terapeutice pentru analogii bazali de insulină

Protocol terapeutic pentru INSULINA GLARGIN (LANTUS(R))

Insulina glargin (LantusR) este un analog de insulină umană cu durată lungă de acţiune produs prin tehnologia ADN-ului recombinant pe tulpini de Escherichia coli (K12). Fiecare ml conţine insulină glargin 100 Unităţi (echivalent cu 3,64 mg insulină).

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glargina

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 6 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze şi mod de administrare

1. Lantus(R) trebuie administrat o dată pe zi, oricând în timpul zilei, însă la aceeaşi oră în fiecare zi.

2. La copii cu vârsta de 6 ani sau peste, eficacitatea şi siguranţa Lantus(R) au fost demonstrate numai în cazul în care se administrează seara.

3. În caz de control insuficient al glicemiei sau de tendinţă la episoade hiper- sau hipoglicemice, înainte de a lua în considerare ajustarea dozei, trebuie verificate complianţa pacientului la regimul de tratament prescris, locurile de injectare, corectitudinea tehnicii de injectare şi toţi ceilalţi factori relevanţi.

4. Nu există diferenţe relevante clinic ale concentraţiei plasmatice a insulinei sau ale valorilor glicemiei după injectarea Lantus(R) în regiunea abdominală, deltoidiană sau a coapsei. În cadrul aceleiaşi regiuni, locurile injectării trebuie alternate de la o injecţie la alta.

5. Lantus(R) se administrează pe cale subcutanată.

6. Lantus nu trebuie administrat intravenos. Durata prelungită de acţiune a Lantus(R) este dependentă de injectarea sa în ţesutul subcutanat. Administrarea intravenoasă a dozei uzuale subcutanate poate determina hipoglicemie severă.

7. Dozele şi momentul administrării Lantus(R) trebuie adaptate individual. La pacienţii cu diabet zaharat tip 2, Lantus poate fi administrat şi în asociere cu antidiabetice orale.

Stabilirea dozei de insulina şi a algoritmului de ajustare a acesteia se va face de către medicul specialist diabetolog pentru fiecare pacient în parte în funcţie de necesarul de insulină stabilit pe baza evaluării clinico-biochimice, a obiectivelor de tratament stabilite şi a prezenţei concomitente şi a altor măsuri terapeutice.

Din punct de vedere al regimurilor de titrare a dozei, studiile clinice efectuate în diabetul zaharat tip 2 au evidenţiat două modalităţi practice şi eficiente de ajustare a dozei şi anume:

- Algoritmul Treat-To-Target: Doza de start pentru Lantus(R) (insulina glargina) este de 10 UI/zi şi se ajustează săptămânal în funcţie de media valorilor glicemiei din ultimele 3 zile, obiectivul fiind obţinerea unei glicemii bazale mai mici sau egale cu 100 mg/dL. Ajustarea dozelor se va face conform recomandărilor din tabelul ataşat:

Media glicemiilor bazale determinate prin automonitorizare	Ajustarea dozei de Lantus(R)
> 180 mg/dL	+8 UI
140 - 180 mg/dL	+6 UI
120 - 140 mg/dL	+4 UI
100 - 120 mg/dL	+2 UI

- Algoritmul LANMET: Doza de start pentru Lantus(R) (insulina glargina) este de 10 UI/zi şi se ajustează la fiecare 3 zile, crescând doza cu 2 UI de insulină glargina (+ 2 UI) dacă media glicemiilor din ultimele 3 zile este mai mare de 100 mg/dL.

8. Când se schimbă un regim terapeutic care conţine o insulină cu acţiune intermediară sau de lungă durată cu un regim terapeutic care conţine Lantus(R), pot fi necesare modificarea dozei de insulină bazală şi ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza şi momentul administrării suplimentare de insuline regular sau analogi de insulina cu acţiune rapidă sau doza de antidiabetice orale). Pentru a reduce riscul de hipoglicemie nocturnă sau matinală precoce, pacienţii care au schimbat un regim terapeutic de insulină bazală cu insulină NPH de două ori pe zi, cu un regim terapeutic cu Lantus o dată pe zi, trebuie să reducă doza zilnică de insulină bazală cu 20 - 30% în primele săptămâni de tratament. În timpul primelor săptămâni, această reducere trebuie compensată, cel puţin parţial, prin creşterea dozei de insulină injectată la ora mesei, după această perioadă regimul terapeutic trebuie adaptat în mod individualizat. Ca şi în cazul altor analogi de insulină, pacienţii care necesită doze mari de insulină datorită prezenţei anticorpilor anti-insulină umană pot să manifeste un răspuns la insulină mai bun cu Lantus(R).

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina glargin, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulina, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la insulina glargin sau la oricare dintre excipienţi.

IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Datorită experienţei limitate, eficacitatea şi siguranţa Lantus nu au putut fi stabilite la copii cu vârsta sub 6 ani, la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau la pacienţii cu insuficienţă renală moderată/severă.

Sarcina şi alăptarea. Pentru insulina glargin nu sunt disponibile date clinice din studii controlate privind utilizarea sa la în cursul sarcinii şi alăptării.

VI. Reacţii adverse

Hipoglicemia, în general cea mai frecventă reacţie adversă la tratamentul cu insulină, poate să apară dacă doza de insulină este prea mare în raport cu necesarul de insulină. Momentul apariţiei hipoglicemiei depinde de profilul de acţiune al insulinelor utilizate şi, de aceea, se modifică atunci când se schimbă regimul terapeutic. Datorită furnizării mai prelungite de insulină bazală de către Lantus, este mai puţin de aşteptat o hipoglicemie nocturnă şi mai mult de aşteptat o hipoglicemie matinală precoce. Se recomandă prudenţă deosebită şi sporirea supravegherii glicemiei la pacienţii la care episoadele hipoglicemice pot avea o relevanţă clinică particulară, cum sunt cei cu stenoză semnificativă a arterelor coronare sau a vaselor cerebrale (risc de complicaţii cardiace sau cerebrale ale hipoglicemiei), precum şi la cei cu retinopatie proliferativă, mai ales dacă nu au fost trataţi prin fotocoagulare (risc de amauroză tranzitorie consecutivă hipoglicemiei).

Reacţii la locul injectării. Aceste reacţii includ eritem, durere, prurit, urticarie, edem sau inflamaţie. Cele mai multe reacţii minore la insuline la nivelul locului de administrare se remit, de regulă, în decurs de câteva zile până la câteva săptămâni.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet sau medici desemnaţi.

Protocol terapeutic pentru INSULINĂ DETEMIR (LEVEMIR)

Levemir este un analog de insulină cu acţiune prelungită utilizat ca insulină bazală. O unitate de insulină detemir (obţinută prin tehnologie ADN recombinant pe Saccharomyces cerevisiae) conţine 0,142 mg insulină detemir anhidră. O unitate (U) de insulină detemir corespunde la o unitate internaţională (UI) de insulină umană. Studiile la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 trataţi cu insulină bazală în asociere cu antidiabetice orale au demonstrat că controlul glicemic (HbA_1c) cu Levemir este comparabil cu cel realizat de alte insuline bazale fiind asociat cu o creştere în greutate mai mică.

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina detemir

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 6 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze şi mod de administrare:

1. Tratamentul cu Levemir în asociere cu antidiabetice orale se recomandă a fi iniţiat cu o doză de 10 U sau 0,1 - 0,2 U/kg, administrată o dată pe zi. Doza de Levemir trebuie ajustată în concordanţă cu necesităţile pacientului. Pe baza rezultatelor obţinute din studii, se recomandă următoarea schemă de tratament:

Valorile medii autodeterminate ale glicemiei a jeun	Ajustarea dozei de Levemir
> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+8
9,1 - 10,0 mmol/l (163 - 180 mg/dl)	+6
8,1 - 9,0 mmol/l (145 - 162 mg/dl)	+4
7,1 - 8,0 mmol/l (127 - 144 mg/dl)	+2
6,1 - 7,0 mmol/l (109 - 126 mg/dl)	+2
Pentru o singură determinare a glicemiei	
3,1 - 4,0 mmol/l (56 - 72 mg/dl)	-2
< 3,1 mmol/l (< 56 mg/dl)	-4

2. Când se utilizează ca parte a unei terapii insulinice de tip bolus bazal, Levemir trebuie administrat o dată sau de două ori pe zi, în concordanţă cu necesităţile pacientului. Dozele Levemir trebuie ajustate individual. La pacienţii care necesită două doze zilnice pentru optimizarea controlului glicemiei, doza de seară poate fi administrată seara sau înainte de culcare.

3. Înlocuirea altor insuline cu acţiune prelungită sau intermediară cu Levemir, poate necesita ajustarea dozei şi a momentului administrării. Ca în cazul tuturor insulinelor, monitorizarea atentă a glicemiei este recomandată în timpul înlocuirii şi în timpul primelor săptămâni după aceasta.

4. Poate fi necesară ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza şi/sau momentul administrării antidiabeticelor orale sau a insulinelor cu acţiune scurtă/rapidă asociate).

5. Ca în cazul tuturor insulinelor, la vârstnici şi la pacienţii cu afectare renală sau hepatică, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată şi dozele de insulină detemir ajustate în funcţie de necesităţile individuale.

6. Levemir se administrează subcutanat prin injectare la nivelul coapsei, peretelui abdominal sau regiunii deltoidiene. Ca în cazul insulinelor umane, viteza şi nivelul absorbţiei insulinei detemir pot fi mai mari atunci când se administrează s.c. la nivelul abdomenului sau regiunii deltoidiene, decât atunci când este administrată la nivelul coapsei. Prin urmare, locurile de injectare trebuie schimbate în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice.

III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina detemir, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la insulina detemir sau la oricare dintre excipienţi

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Levemir nu trebuie administrat intravenos, deoarece aceasta poate determina hipoglicemii severe. Trebuie evitată administrarea intramusculară.

2. Dacă Levemir este amestecat cu alte preparate insulinice, profilul de acţiune al uneia sau al ambelor componente se va modifica. Amestecarea Levemir cu analogi de insulină cu acţiune rapidă, de exemplu insulina aspart, are ca rezultat un profil de acţiune cu un efect maxim mai scăzut şi mai întârziat comparativ cu cel al injectării separate. De aceea, amestecarea insulinei cu acţiune rapidă şi a Levemir trebuie evitată.

3. Sarcina şi alăptarea. Nu există experienţă clinică în ceea ce priveşte administrarea de insulină detemir în timpul sarcinii şi alăptării.

VI. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Levemir sunt în principal dependente de doză şi datorate efectului farmacologic al insulinei. Hipoglicemia este o reacţie adversă frecventă. Poate să apară dacă doza de insulina este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacţiile la locul de injectare sunt întâlnite mai frecvent în timpul tratamentului cu Levemir, decât în timpul tratamentului cu insulină umană. Aceste reacţii includ eritem,

inflamare, contuzie, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

Protocol Terapeutic Humalog NPL

Humalog NPL este un analog de insulină cu profil al activităţii care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Humalog NPL este constituit din suspensie de protamină a insulinei lispro. Un ml conţine 100U (echivalent cu 3,5 mg) insulina lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli)

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Humalog NPL este indicat în tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menţinerea homeostaziei glucozei.

Datele de la un număr mare de sarcini expuse nu evidenţiază nici o reacţie adversă a insulinei lispro asupra sarcinii sau asupra sănătăţii fătului/nou-născutului.

II. Doze şi mod de administrare:

1. Doza de Humalog NPL este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.

2. Humalog NPL se poate administra în asociere cu Humalog. Humalog NPL trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. Humalog NPL nu trebuie administrat intravenos.

3. Administrarea subcutanată trebuie făcută la nivelul braţelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât acelaşi loc să nu fie folosit mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună.

4. Humalog NPL are un profil al activităţii care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acţiunii Humalog NPL este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura şi activitatea fizică.

IX. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare

suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipoglicemia

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se aşteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obişnuită.

VI. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Humalog sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puţin frecventă.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

PROTOCOALE TERAPEUTICE TIAZOLINDIONE

Protocoale terapeutice pentru Rosiglitazonum şi Pioglitazonum

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. În monoterapie:

- la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat, şi la care valoarea HbA1c este >/= 7%, deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă au fost aplicate şi respectate de cel puţin 3 luni.

Insulinorezistenţă importantă este sugerată de:

- IMC (indice de masă corporală) >/= 30 kg/mp
- CA (circumferinţa abdominală) > 94 cm la bărbaţi şi > 80 cm la femei
- alte elemente ale sindromului metabolic.

2. În terapie orală dublă, în asociere cu:

- metformin, la pacienţii cu glicemia insuficient controlată, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c >/= 7%)
- un derivat de sulfoniluree la pacienţii care prezintă intoleranţă la metformin sau pentru care metforminul este contraindicat, glicemia fiind insuficient controlată, deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doză maximă tolerată, au fost aplicate de cel puţin 3 luni. (valoarea HbA1c >/= 7%).

3. În terapie orală triplă

- la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă la care, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în asociere cu derivaţi de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c >/= 7%.

4. Pioglitazona este, de asemenea, indicată în combinaţie cu insulina, la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat şi la care HbA1c este >/= 7%, în ciuda măsurilor de modificare a stilului de viaţă şi a administrării unei insulinoterapii în doze adecvate, pe o perioadă de minim 3 luni. Insulina poate fi adăugată terapiei cu rosiglitazona doar în cazuri excepţionale şi sub monitorizare atentă.

5. În orice alt caz în care, în opinia medicului curant, starea clinică a pacientului impune administrarea de tiazolidindione.

II. Doze

Rosiglitazona: 4 mg/zi şi, în caz de neatingere a ţintei (HbA1c < 7%), după 3 luni doza se poate creşte la 8 mg/zi.

Pioglitazona: 15 - 30 mg/zi şi, în caz de neatingere a ţintei după 3 luni (HbA1c < 7%), doza se poate creşte la 45 mg/zi.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandiale (acolo unde este

posibil, şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

4. După atingerea şi menţinerea ţintelor terapeutice se va testa posibilitatea menţinerii acestora în condiţiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

IV. Contraindicaţii

1. hipersensibilitate cunoscută la rosiglitazonă, pioglitazonă sau la oricare dintre excipienţii comprimatului
2. insuficienţă cardiacă NYHA I - IV
3. insuficienţă hepatică
4. afecţiuni hepatice active cu transaminaze > 2,5 x valorile normale
5. sarcină şi alăptare
6. cetoacidoză diabetică, acidoză lactică, comă diabetică hiprosmolară

V. Precauţii

Boala cardiacă ischemică.

Rosiglitazona impune prudenţă la pacienţii cu boală cardiacă ischemică. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienţii cu boală cardiacă ischemică şi/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauţie, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la aceşti pacienţi, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă putând creşte riscul de accidente coronariene acute.

Retenţia hidrică şi insuficienţă cardiacă

TZD (tiazolindionele) pot determina retenţie hidrică care poate exacerba sau declanşa semnele sau simptomele de insuficienţă cardiacă congestivă. Tratamentul cu TZD trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcţiei cardiace. La pacienţii cu risc de insuficienţă cardiacă (infarct în antecedente, CIC) se va începe tratamentul cu doze minime şi se va urmări retenţia de lichide.

Monitorizarea funcţiei hepatice

La toţi pacienţii trebuie măsurate valorile serice ale enzimelor hepatice înaintea începerii tratamentului cu TZD şi ulterior periodic, în funcţie de considerentele clinice. Tratamentul cu TZD nu trebuie iniţiat la pacienţii cu o valoare serică iniţială crescută a enzimelor hepatice (ALT > 2,5 ori peste limita superioară a valorilor normale) sau cu oricare altă manifestare de boală hepatică. Dacă în timpul tratamentului cu TZD ALT este crescut > 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, valoarea enzimelor trebuie recontrolată cât mai curând posibil. În cazul în care valoarea ALT rămâne > 3 ori peste limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt.

Tulburări oculare

Există posibilitatea apariţiei edemului macular la TZD; dacă pacienţii raportează tulburări de vedere se impune consult de specialitate.

Creşterea greutăţii corporale: greutatea pacientului trebuie determinată periodic.

Anemia

Tratamentul cu TZD este asociat cu scăderea hemoglobinei în funcţie de doză. La pacienţii cu valori mici ale hemoglobinei înaintea începerii tratamentului cu TZD, există risc crescut de anemie în timpul administrării medicamentului.

Hipoglicemia

La pacienţii cărora li se administrează TZD în terapie dublă sau triplă cu un derivat de sulfoniluree sau cu insulină există riscul de hipoglicemie în funcţie de doză şi este necesară reducerea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

Tulburări osoase: incidenţă crescută a fracturilor (la nivelul piciorului, mâinii şi braţului) la pacienţii de sex feminin trataţi cu tiazolindione.

Altele

La pacientele cu anovulaţie, datorită scăderii rezistenţei la insulină de TZD este posibilă reluarea ovulaţiei, cu riscul sarcinii. Rosiglitazona trebuie utilizată cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min). Pioglitazona nu impune scăderea dozelor dacă clearance-ul la creatinină este > 4 ml/min). Nu se vor folosi TZD la pacienţii dializaţi. Comprimatele AVANDIA ŞI ACTOS conţin lactoză şi de aceea nu trebuie administrate la pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet.

Protocol terapeutic pentru AVANDAMET

Substanţa activă: fiecare comprimat conţine rosiglitazonă 1, 2 sau 4 mg (sub formă de maleat de rosiglitazonă) şi clorhidrat de metformină 500 mg (corespunzător la metformină 390 mg) sau 1000 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

AVANDAMET este indicat în tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2, în special al pacienţilor supraponderali:

- la care nu poate fi controlată adecvat glicemia prin administrarea de metformină în monoterapie în doză maximă tolerată pe cale orală;

- în terapie orală triplă cu derivaţi de sulfoniluree, la pacienţii cu control glicemic insuficient în ciuda terapiei orale duble cu doza maximă tolerată de metformină şi un derivat de sulfoniluree.

II. Doze şi mod de administrare

Doza uzuală iniţială de AVANDAMET este de 4 mg pe zi rosiglitazonă plus 2000 mg pe zi clorhidrat de metformină. După 8 săptămâni de tratament, doza de rosiglitazonă poate fi crescută la 8 mg pe zi, dacă este necesar un control mai bun al glicemiei. Doza maximă zilnică recomandată de AVANDAMET este de 8 mg rosiglitazonă plus 2000 mg clorhidrat de metformină.

În cazul în care este considerat adecvat clinic, tratamentul cu AVANDAMET poate fi început imediat după tratamentul cu metformină în monoterapie.

Terapia orală triplă (rosiglitazonă, metformină, sulfoniluree)

- Pacienţii trataţi cu metformină şi sulfoniluree: când este cazul, tratamentul cu AVANDAMET poate fi iniţiat la o doză de 4 mg pe zi de rosiglitazonă, cu doza de metformină care să substituie doza deja administrată. Creşterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudenţă, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacţii adverse corelate cu retenţia hidrică.

- Pacienţii care utilizează tripla terapie: când este cazul, AVANDAMET poate substitui rosiglitazona şi metformina deja administrate.

Administrarea AVANDAMET în timpul mesei sau imediat după masă poate reduce simptomele gastro-intestinale asociate cu administrarea metforminei.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandiale (acolo unde este posibil, şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

4. După atingerea şi menţinerea ţintelor terapeutice se va testa posibilitatea menţinerii acestora în condiţiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

IV. Contraindicaţii

AVANDAMET este contraindicat la pacienţii cu:

- hipersensibilitate la rosiglitazonă, clorhidrat de metformină sau la oricare dintre excipienţi

- insuficienţă cardiacă sau antecedente de insuficienţă cardiacă (stadii NYHA I - IV)

- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST şi IMA ST)
- afecţiuni acute sau cronice care pot determina hipoxie tisulară cum sunt:
    - insuficienţă cardiacă sau respiratorie
    - infarct miocardic recent
    - şoc
- insuficienţă hepatică
- intoxicaţie acută cu alcool, alcoolism
- cetoacidoză diabetică sau pre-comă diabetică
- insuficienţă renală sau disfuncţie renală, de exemplu valori ale creatininemiei > 135 micromoli/l la bărbaţi şi > 110 micromoli/l la femei şi/sau clearance al creatininei < 70 ml/min
- afecţiuni acute care au potenţialul de a altera funcţia renală, cum sunt:
    - deshidratare
    - infecţie severă
    - şoc
    - administrare intravasculară a substanţelor de contrast iodate
- alăptare.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Acidoza lactică

Acidoza lactică este o complicaţie metabolică foarte rară, dar severă, care poate să apară datorită acumulării metforminei.

2. Funcţia renală

Deoarece metformina este excretată prin rinichi, valorile creatininemiei trebuie măsurate periodic:

- cel puţin o dată pe an la pacienţii cu funcţie renală normală
- cel puţin de două sau patru ori pe an la pacienţii cu valori ale creatininemiei.

3. Intervenţii chirurgicale

Deoarece AVANDAMET conţine clorhidrat de metformină, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 ore înaintea unei intervenţii chirurgicale programate cu anestezie generală şi, de obicei, nu trebuie reluat mai devreme de 48 ore după aceasta.

4. Administrarea substanţelor de contrast iodate

Administrarea intravasculară a substanţelor de contrast iodate în cadrul examinărilor radiologice poate determina insuficienţă renală. Astfel, datorită substanţei active, metformina, tratamentul cu AVANDAMET trebuie întrerupt înainte de sau la momentul testului şi nu va fi reluat mai devreme de 48 ore, numai după ce funcţia renală a fost reevaluată şi în cazul în care aceasta rămâne normală.

5. Retenţia hidrică şi insuficienţă cardiacă

Tiazolidindionele pot determina retenţie hidrică care poate exacerba sau declanşa semne sau simptome de insuficienţă cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenţie hidrică dependentă de doză. Toţi pacienţii, îndeosebi cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină, dar şi cu sulfoniluree, cei cu risc de insuficienţă cardiacă şi cei cu rezervă cardiacă mică, trebuie monitorizaţi cu privire la

semnele şi simptomele de reacţii adverse corelate cu retenţia hidrică, inclusiv creşterea greutăţii corporale şi insuficienţă cardiacă. Tratamentul cu AVANDAMET trebuie întrerupt dacă survine orice deteriorare a funcţiei cardiace. Utilizarea AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree sau insulină poate determina creşterea riscului de retenţie hidrică şi insuficienţă cardiacă. În luarea deciziei de a începe administrarea AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree trebuie să se ia în considerare terapii alternative. Se recomandă creşterea monitorizării pacientului dacă AVANDAMET este administrat în asociere în special cu insulină, dar şi cu o sulfoniluree.

6. Cardiopatia ischemică

Datele disponibile indică faptul că tratamentul cu rosiglitazonă poate fi asociat cu un risc crescut de apariţie a evenimentelor cardiace ischemice. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienţii cu boală cardiacă ischemică şi/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauţie, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la aceşti pacienţi, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

7. Monitorizarea funcţiei hepatice

La toţi pacienţii, trebuie măsurate enzimele hepatice, înainte de începerea tratamentului cu AVANDAMET şi ulterior, periodic, în funcţie de considerentele clinice. Tratamentul cu AVANDAMET nu trebuie iniţiat la pacienţii cu o valoare iniţială crescută a enzimelor hepatice (ALT > 2,5 ori limita superioară a valorilor normale) sau cu oricare altă manifestare de boală hepatică. Dacă în timpul tratamentului cu AVANDAMET, ALT este crescut până la > 3 ori limita superioară a valorilor normale, valoarea enzimelor trebuie controlată din nou cât mai curând posibil. În cazul în care valoarea ALT rămâne > 3 ori limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă la oricare dintre pacienţi apar simptome sugestive de disfuncţie hepatică, cum sunt greaţa ce nu poate fi explicată prin alte cauze, vărsături, dureri abdominale, fatigabilitate, anorexie şi/sau urină închisă la culoare, trebuie controlate enzimele hepatice. Decizia privind continuarea tratamentului cu AVANDAMET trebuie luată în funcţie de examenul clinic, în aşteptarea rezultatelor analizelor de laborator. Dacă apare icter, tratamentul trebuie întrerupt.

8. Tulburări oculare

Există posibilitatea apariţiei edemului macular la TZD; dacă pacienţii raportează tulburări de vedere se impune consult de specialitate.

9. Creşterea greutăţii corporale

În cadrul studiilor clinice cu rosiglitazonă s-a observat creştere în greutate corelată cu doza, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asociere cu insulina. De aceea greutatea corporală trebuie monitorizată atent, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenţiei hidrice, care se poate asocia cu insuficienţă cardiacă.

10. Anemia

Tratamentul cu rosiglitazonă este asociat cu scăderea valorii hemoglobinei corelată cu doza. La pacienţii cu valori mici ale hemoglobinei înaintea începerii tratamentului, există risc crescut de anemie în timpul administrării AVANDAMET.

11. Hipoglicemia

Pacienţii cărora li se administrează AVANDAMET în asociere cu o sulfoniluree sau

insulină pot prezenta risc de hipoglicemie corelată cu doza. Poate fi necesară creşterea monitorizării pacientului şi reducerea dozei medicamentului asociat.

12. Tulburări osoase

Riscul de fractură (la nivelul piciorului, mâinii şi braţului) trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienţilor trataţi cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

13. Alte precauţii

Ca urmare a ameliorării reactivităţii la insulină, la pacientele cu anovulaţie datorită rezistenţei la insulină, este posibilă reluarea ovulaţiei. Pacientele trebuie avertizate asupra riscului de apariţie a sarcinii. Deoarece comprimatele AVANDAMET conţin lactoză nu trebuie utilizate de pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză.

VI. Reacţii adverse

În continuare, sunt prezentate reacţiile adverse pentru fiecare componentă a AVANDAMET.

Reacţii adverse asociate cu metformină: tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice şi de nutriţie (acidoză lactică, deficit de vitamina B12), tulburări ale sistemului nervos (gust metalic), tulburări hepatobiliare (tulburări ale funcţiei hepatice, hepatită) afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat (urticarie eritem prurit)

Reacţii adverse asociate cu rosiglitazonă: tulburări hematologice şi limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări metabolice şi de nutriţie (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipemie, creştere în greutate, creşterea apetitului), hipoglicemie, tulburări ale sistemului nervos (ameţeală cefalee, hipoestezie, insomnie), tulburări cardiace (insuficienţă cardiacă, cardiopatie ischemică), tulburări musculo-scheletice (fracturi frecvente).

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet.

Protocol terapeutic pentru AVAGLIM

Substanţa activă: fiecare comprimat conţine maleat de rosiglitazonă, echivalent cu rosiglitazonă 4 mg şi glimepiridă 4 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

AVAGLIM este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2, care nu pot obţine un control glicemic suficient cu ajutorul dozelor optime de sulfoniluree administrată în monoterapie, şi pentru care metformina nu este adecvată, datorită contraindicaţiilor sau intoleranţei.

II. Doze şi mod de administrare

1. Tratamentul cu AVAGLIM trebuie individualizat pentru fiecare pacient. Înainte de iniţierea tratamentului cu AVAGLIM trebuie efectuată o evaluare clinică adecvată pentru a stabili riscul pacientului de apariţie a hipoglicemiei. AVAGLIM trebuie administrat o dată pe zi, cu puţin înaintea sau în timpul mesei (de obicei, prima masă principală a zilei). Dacă administrarea unei doze este omisă, următoarea doză nu trebuie mărită.

2. Dacă este necesar, doza de rosiglitazonă poate fi mărită după 8 săptămâni. Doza zilnică maximă recomandată este de 8 mg rosiglitazonă şi 4 mg glimepiridă (administrată sub forma unui comprimat de AVAGLIM 8 mg/4 mg, o dată pe zi).

3. Creşterea dozei de rosiglitazonă la 8 mg pe zi trebuie efectuată cu prudenţă, după o evaluare clinică adecvată în scopul determinării riscului pacientului de a dezvolta reacţii adverse corelate cu retenţia hidrice.

4. În cazul în care apar simptome de hipoglicemie, pacientul trebuie să revină la terapia asociată şi să ajusteze doza de glimepiridă în funcţie de necesităţi.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandiale (acolo unde este posibil, şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

4. După atingerea şi menţinerea ţintelor terapeutice se va testa posibilitatea menţinerii acestora în condiţiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

IV. Contraindicaţii

Utilizarea AVAGLIM este contraindicată în cazul pacienţilor care prezintă:

- hipersensibilitate la rosiglitazonă, glimepiridă, alte sulfoniluree sau sulfonamide, sau la oricare dintre excipienţi
- insuficienţă cardiacă sau antecedente de insuficienţă cardiacă (clasele NYHA I - IV)
- un sindrom coronarian acut (angină instabilă, IMA NonST şi IMA ST)
- insuficienţă hepatică
- insuficienţă renală severă, şi anume clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min (inclusiv dializă renală)
- diabet zaharat insulino-dependent
- cetoacidoză diabetică sau comă diabetică.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Deoarece nu este indicată utilizarea AVAGLIM în asociere cu metformină, nu trebuie folosit în cadrul triplei terapii orale a diabetului zaharat.

2. Hipoglicemia

Pacienţii trataţi cu AVAGLIM pot avea un risc crescut de apariţie a hipoglicemiei dependente de doză.

3. Retenţia hidrică şi insuficienţă cardiacă

Tiazolidindionele pot determina retenţie hidrică care poate agrava sau precipita semnele sau simptomele de insuficienţă cardiacă congestivă. Rosiglitazona poate determina retenţie hidrică dependentă de doză. Toţi pacienţii, în special cei cărora li se administrează concomitent terapie cu insulină, cei cu risc de insuficienţă cardiacă şi cei cu rezervă cardiacă redusă, trebuie monitorizaţi în privinţa semnelor şi simptomelor de reacţii adverse corelate cu retenţia hidrică, inclusiv creşterea în greutate şi insuficienţă cardiacă. Dacă apare o deteriorare a statusului cardiac, administrarea rosiglitazonei trebuie întreruptă.

4. Asocierea cu insulină

În studiile clinice a fost observată o incidenţă crescută a insuficienţei cardiace atunci când rosiglitazona este utilizată în asociere cu insulina. Insulina trebuie adăugată terapiei cu rosiglitazonă doar în cazuri excepţionale şi sub monitorizare atentă.

5. Cardiopatia ischemică

Datele disponibile indică faptul că tratamentul cu rosiglitazonă poate fi asociat cu un risc crescut de apariţie a evenimentelor cardiace ischemice. Sunt disponibile date limitate din studiile clinice la pacienţii cu boală cardiacă ischemică şi/sau boală arterială periferică. De aceea, ca măsură de precauţie, nu este recomandată utilizarea rosiglitazonei la aceşti pacienţi, în special la cei cu simptome de ischemie cardiacă.

6. Monitorizarea funcţiei hepatice

În cazul tuturor pacienţilor, valoarea enzimelor hepatice trebuie verificată înainte de începerea tratamentului cu AVAGLIM şi apoi periodic, conform raţionamentului medical. Tratamentul cu AVAGLIM nu trebuie instituit la pacienţii care prezintă valori iniţiale crescute ale enzimelor hepatice (ALAT > 2,5 ori limita superioară a valorilor normale) sau orice alt semn de afecţiune hepatică. Dacă în cursul tratamentului cu rosiglitazonă, valorile ALAT sunt > 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, valorile enzimelor hepatice trebuie reevaluate cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT se menţin la valori > 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă se observă apariţia icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.

7. Tulburări oculare

După punerea pe piaţă, au fost raportate apariţii sau agravări ale edemului macular diabetic, cu scăderea acuităţii vizuale, după folosirea tiazolidindionelor, inclusiv a rosiglitazonei.

8. Pacienţii cu insuficienţă renală

Pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată (clearance al creatininei cuprins între 30 şi 80 ml/min) pot avea un risc crescut de apariţie a hipoglicemiei. Se recomandă monitorizarea atentă.

9. Femeile cu cicluri anovulatorii, în perioada de premenopauză

Ca urmare a creşterii sensibilităţii la insulină, reluarea ciclurilor ovulatorii se poate produce la pacientele ale căror cicluri anovulatorii sunt determinate de rezistenţa la insulină.

10. Creşterea în greutate

În cursul studiilor clinice efectuate cu rosiglitazonă s-a evidenţiat creşterea în greutate dependentă de doză, care a fost mai mare atunci când s-a utilizat în asociere cu insulina. De aceea, greutatea corporală trebuie monitorizată periodic, dat fiind că aceasta poate fi atribuită retenţiei hidrice, care se poate asocia cu insuficienţă cardiacă.

11. Monitorizarea hematologică

Tratamentul cu rosiglitazonă se asociază cu scăderea dependentă de doză a valorilor hemoglobinei. În cazul pacienţilor care prezintă valori mici ale hemoglobinei înainte de începerea terapiei, în timpul tratamentului cu Avaglim există un risc crescut de apariţie a anemiei. În cursul tratamentului cu AVAGLIM este necesară monitorizarea hematologică periodică (în special a numărului leucocitelor şi trombocitelor).

12. Tulburări osoase

Riscul de fractură (la nivelul piciorului, mâinii şi braţului) trebuie luat în considerare în îngrijirea pacienţilor trataţi cu rosiglitazonă, în special al celor de sex feminin.

13. Intoleranţa la lactosă

Deoarece comprimatele AVAGLIM conţin lactoză, pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbţie de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

14. Sarcina şi alăptarea

Pentru AVAGLIM nu sunt disponibile date clinice sau preclinice privind utilizarea sa la femeile gravide sau în perioada alăptării. De aceea, AVAGLIM nu trebuie utilizat în timpul sarcinii şi alăptării.

VI. Reacţii adverse

Reacţiile adverse sunt prezentate mai jos pentru fiecare substanţă activă, componentă a Avaglim.

Reacţii adverse asociate cu rosiglitazona: tulburări hematologice şi limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări metabolice şi de nutriţie (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, hiperlipemie, creştere în greutate, creşterea apetitului), hipoglicemie, tulburări ale sistemului nervos (ameţeală cefalee, hipoestezie, insomnie), tulburări cardiace (insuficienţă cardiacă, cardiopatie ischemică), tulburări musculo-scheletice (fracturi frecvente).

Reacţii adverse asociate cu glimepirida: tulburări hematologice şi limfatice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie) tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice şi de nutriţie (hipoglicemie), tulburări hepatobiliare (tulburări ale funcţiei hepatice, hepatită) afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat (hipersensibilitate cutanată la lumină)

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va

fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet.

Protocol terapeutic pentru COMPETACT

Substanţa activă: fiecare comprimat conţine pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat) şi clorhidrat de metformină 850 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Competact este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2, mai ales al celor supraponderali, care nu pot obţine un control suficient al glicemiei numai cu doza maxim tolerată de metformină administrată pe cale orală.

II. Doze şi mod de administrare

1. Doza obişnuită de Competact este de 30 mg/zi pioglitazonă plus 1700 mg/zi clorhidrat de metformină (această doză se obţine cu un comprimat de Competact 15 mg/850 mg, administrat de două ori pe zi). Înainte ca pacientului să i se administreze Competact trebuie luată în considerare creşterea treptată a dozei de pioglitazonă (adăugată dozei optime de metformină). Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate lua în considerare trecerea directă de la monoterapia cu metformină la Competact.

2. Administrarea de Competact în timpul mesei sau imediat după aceea poate reduce simptomele gastrointestinale asociate cu metformină.

III. Contraindicaţii

Competact este contraindicat la pacienţii cu:

- Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi
- Insuficienţă cardiacă sau antecedente de insuficienţă cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)
- Boală cronică sau acută, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum ar fi insuficienţă cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, şoc
- Insuficienţă hepatică
- Intoxicaţie acută cu alcool, alcoolism
- Cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică
- Insuficienţă sau disfuncţie renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min).
- Afecţiuni acute cu potenţial de deteriorare a funcţiei renale, cum ar fi:
- Deshidratare
- Infecţie severă
- Şoc
- Administrare intravasculară de substanţe de contrast cu iod
- Alăptare

IV. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Acidoza lactică: acidoza lactică este o complicaţie metabolică foarte rară, dar gravă, care poate apărea în urma acumulării de metformină.

2. Funcţia renală: deoarece metformina este excretată prin rinichi, concentraţiile serice de creatinină trebuie determinate periodic:

- cel puţin o dată pe an la pacienţii cu funcţie renală normală
- cel puţin de două până la patru ori pe an la pacienţii cu concentraţii serice de creatinină la limita superioară a valorilor normale şi la persoanele vârstnice

3. Intervenţia chirurgicală

Deoarece Competact conţine clorhidrat de metformină, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 de ore înainte de o intervenţie chirurgicală la alegerea pacientului, cu anestezie generală, şi de regulă nu trebuie reluat mai devreme de 48 de ore după aceea.

4. Administrarea unei substanţe de contrast care conţine iod

Administrarea intravasculară a unor substanţe de contrast care conţin iod, în cadrul investigaţiilor radiologice, poate determina insuficienţă renală. De aceea, datorită substanţei active metformina, administrarea de Competact trebuie întreruptă înainte de efectuarea analizei respective, sau la momentul efectuării analizei, şi nu trebuie reluată mai devreme de 48 de ore după aceea şi numai după ce funcţia renală a fost reevaluată şi s-a constatat că este normală.

5. Retenţia de lichide şi insuficienţă cardiacă: pioglitazona poate determina retenţie de lichide, care poate exacerba sau precipita insuficienţă cardiacă. Când sunt trataţi pacienţi care au cel puţin un factor de risc pentru dezvoltarea insuficienţei cardiace congestive (de exemplu infarct miocardic în antecedente sau boală arterială coronariană simptomatică), medicii trebuie să iniţieze tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă şi să crească doza gradat. Deoarece insulina şi pioglitazona sunt asociate cu retenţia de lichide, administrarea concomitentă de insulină şi Competact poate creşte riscul de edem. Administrarea de Competact trebuie întreruptă dacă apar orice semne de deteriorare a statusului cardiac.

6. Monitorizarea funcţiei hepatice: se recomandă ca pacienţii trataţi cu Competact să fie periodic monitorizaţi din punct de vedere a valorilor enzimelor hepatice. La toţi pacienţii, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate înainte de începerea tratamentului cu Competact. Tratamentul cu Competact nu trebuie început la pacienţii cu valori iniţiale

crescute ale enzimelor hepatice (ALAT > 2,5 x limita superioară a valorilor normale) sau care prezintă oricare alte semne de boală hepatică. După începerea tratamentului cu Competact, se recomandă ca valorile enzimelor hepatice să fie monitorizate periodic, în funcţie de recomandarea medicului. În cazul în care în timpul tratamentului cu Competact valorile ALAT sunt de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate din nou cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT rămân > 3 x limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. În cazul în care se observă apariţia icterului, tratamentul medicamentos trebuie întrerupt.

7. Creşterea în greutate: în cadrul studiilor clinice efectuate cu pioglitazonă, au existat dovezi de creştere în greutate dependentă de doză, care poate fi datorată acumulării de ţesut adipos şi în unele cazuri asociată cu retenţia de fluide. În unele cazuri creşterea în greutate poate fi un simptom al insuficienţei cardiace; prin urmare, greutatea trebuie ţinută sub supraveghere atentă.

8. Hipoglicemia

Pacienţii cărora li se administrează pioglitazona în dublă asociere cu o sulfoniluree pot prezenta risc de hipoglicemie dependentă de doză şi, o scădere a dozei de sulfoniluree poate fi necesară.

9. Tulburările oculare

S-au raportat cazuri de primă apariţie sau de agravare a edemului macular diabetic cu scăderea acuităţii vizuale la tiazolidinedione, inclusiv pioglitazonă.

10. Ovarele polichistice

Ca urmare a îmbunătăţirii acţiunii insulinei, tratamentul cu pioglitazonă la pacientele cu ovare polichistice poate determina reluarea ovulaţiei.

11. Altele

Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul femeilor cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată. Competact nu trebuie utilizat în timpul sarcinii şi la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode de contracepţie. Nu se cunoaşte dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, Competact nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează.

VI. Reacţii adverse

Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu Competact comprimate; cu toate acestea, s-a demonstrat bioechivalenţa Competact, constând din administrarea concomitentă de pioglitazonă şi metformină. Reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii: tulburări hematologice şi limfatice (anemie), tulburări oculare, tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice şi de nutriţie (creştere în greutate) tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv (artralgie) tulburări renale şi ale căilor urinare (hematurie)

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet.

Protocol terapeutic pentru SITAGLIPTINA (inhibitor dipeptidil-peptidazei 4)

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4) sunt recomandate pentru farmacoterapia DZ tip 2, fiind menţionate atât în consensul ADA/EASD din 2008, cât şi în recomandările ADA 2008. Ghidul pentru tratamentul hiperglicemiei postprandiale elaborat de IDF în 2007 include sitagliptina în lista antihiperglicemiantelor indicate pentru controlul glicemiei postprandiale. Având în vedere absenţa efectelor adverse cardiovasculare, se recomandă utilizarea incretinelor în tratamentul antihiperglicemiant al pacienţilor cu DZ tip 2 şi boala coronariană sau insuficienţă cardiacă.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4) sunt indicaţi în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu metformin, când dieta şi exerciţiul fizic plus metforminul doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat
- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree, când dieta şi exerciţiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat şi când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicaţiilor sau intoleranţei
- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree şi metformin, când dieta şi exerciţiul fizic plus terapia dual cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat
- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu agonişti PPARgamma când dieta şi exerciţiul fizic plus agoniştii PPARgamma în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.

II. Doze şi mod de administrare

Doza de sitagliptina este de 100 mg, o dată pe zi. Se menţine doza de metformin sau de agonist PPARgamma, iar sitagliptinul se administrează concomitent. În cazul în care sitagliptina este administrat în asociere cu o sulfoniluree, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree, pentru a diminua riscul hipoglicemiei. În cazul în care este omisă o doză de sitagliptina, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul îşi aminteşte. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeaşi zi.

III. Monitorizarea tratamentului:

- de către specialist diabetolog, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici şi paraclinici;
- clinic: toleranţa individuală, indici antropometrici, semne/simptome de reacţie alergică, semne/simptome de hipoglicemie, examen clinic complet;
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie a jeun şi postprandială în

funcţie de fiecare caz în parte, HbA1c la iniţierea tratamentului şi la 3 luni, ulterior la schimbarea dozelor sau a schemei de tratament, parametrii lipidici), parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Generale

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu trebuie utilizaţi la pacienţi cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

2. Hipoglicemia în cazul utilizării în asociere cu un alt antidiabetic oral

În studiile clinice în care s-au administrat inhibitori dipeptidil-peptidazei 4 în monoterapie şi în asociere cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin sau pioglitazonă), frecvenţa apariţiei hipoglicemiilor a fost similară cu cele raportate la pacienţii la care s-a administrat placebo. În cazul asocierii inhibitorilor dipeptidil-peptidazei 4 (sitagliptina) cu sulfonilureice se impune reducerea dozei de sulfoniluree.

3. Pacienţi cu insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptina la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance al creatininei [ClCr] > 50 ml/min). La pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă, experienţa din studiile clinice cu sitagliptina este limitată. De aceea, nu este recomandată utilizarea sitagliptinei la acest grup de pacienţi.

4. Pacienţi cu insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată. Sitagliptina nu a fost evaluată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

5. Copii şi adolescenţi

Inhibitorii dipeptidil-peptidazei 4 nu sunt recomandat la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranţa şi eficacitatea medicamentului.

6. Sarcina şi alăptarea

Nu există date adecvate privind utilizarea inhibitorilor dipeptidil-peptidazei 4 la femeile gravide şi în cursul alăptării.

VI. Efecte adverse:

- cefalee;
- susceptibilitate crescută pentru infecţii la nivelul căilor aeriene superioare.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu gliptine va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Medici prescriptori: specialişti în Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice.

Protocol terapeutic pentru Exenatida

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Exenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2, în asociere cu metformină şi/sau cu derivaţi de sulfoniluree, la pacienţii care nu au realizat control glicemic adecvat.

1. În terapia dublă în asociere cu:

- metformina, la pacienţii cu glicemia insuficient controlată, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c > 7%)

- un derivat de sulfoniluree la pacienţii care prezintă intoleranţă la metformină sau pentru care metformină este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivate de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puţin 3 luni. (valoarea HbA1c > 7%).

2. În terapia triplă

- la pacienţi cu DZ tip 2 la care, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în asociere cu derivaţi de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c > 7%.

3. În orice alt caz în care, în opinia medicului curant, starea clinică a pacientului impune administrarea de exenatidă.

II. Doze şi mod de administrare

Tratamentul cu EXENATIDĂ trebuie iniţiat cu 5 micrograme exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi (BID) timp de cel puţin o lună, pentru a îmbunătăţi tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 micrograme BID pentru a îmbunătăţi şi mai mult controlul glicemic.

Dozele mai mari de 10 micrograme BID nu sunt recomandate.

EXENATIDA se poate administra oricând în perioada de 60 minute dinaintea mesei de dimineaţă şi de seară (sau a celor două mese principale ale zilei, separate printr-un interval de aproximativ 6 ore sau mai mult).

EXENATIDA nu trebuie administrat după mese. Dacă o injecţie a fost omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză programată.

Fiecare doză trebuie administrată ca injecţie subcutanată în coapsă, abdomen sau partea superioară a braţului.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandiala (acolo unde este posibil şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în

ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

IV. Contraindicaţii

1 Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

2. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

V. Precauţii

1. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance al creatininei 50 - 80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA. La pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei: 30 - 50 ml/min), creşterea dozei de la 5 micrograme la 10 micrograme trebuie aplicată conservator. EXENATIDA nu este recomandat la pacienţii cu nefropatii în stadiu terminal sau cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).

2. Pacienţi cu insuficientă hepatică - La pacienţii cu insuficientă hepatică nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA.

3. Copii şi adolescenţi - Nu există experienţă la copii şi la adolescenţi sub 18 ani.

4. Nu există date adecvate rezultate din utilizarea EXENATIDA la femeile gravide.

5. Hipoglicemia

Atunci când se adaugă exenatida la terapia existentă cu metformină, poate fi continuată administrarea dozei curente de metformină, deoarece nu se anticipează risc crescut de hipoglicemie, în comparaţie cu administrarea metforminei în monoterapie. Atunci când exenatida se adaugă la terapia cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

6. Doza de EXENATIDA nu necesită ajustări de la o zi la alta în funcţie de glicemia auto-monitorizată. Cu toate acestea, auto-monitorizarea glicemiei poate deveni necesară, pentru ajustarea dozei sulfonilureelor.

7. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 care necesită insulinoterapie din cauză insuficienţei celulelor beta.

8. Injectarea intravenoasă sau intramusculară a EXENATIDA nu este recomandată.

VI. Reacţii adverse

Tulburări gastro-intestinale. Reacţia adversă cea mai frecvent raportată a fost greaţa. Odată cu continuarea tratamentului, frecvenţa şi severitatea tulburărilor gastrointestinale au scăzut la majoritatea pacienţilor.

Reacţiile la locul injectării. De regulă, aceste reacţii au fost uşoare şi nu au dus la întreruperea administrării EXENATIDEI.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet.

Tratamentul complicaţiilor cronice

Complicaţiile cronice microvasculare sunt specifice diabetului zaharat şi apar ca urmare a expunerii îndelungate la hiperglicemie dar şi a unor factori genetici recunoscuţi. Aceste complicaţii includ retinopatia, nefropatia şi neuropatia diabetică. Complicaţiile microvasculare pot apărea atât la pacienţii cu DZ 1 cât şi la cei cu DZ 2, deşi aceştia au în principal, afectare macrovasculară, cauza principală de deces fiind infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral. Durata de evoluţie a diabetului zaharat şi nivelul controlului glicemic sunt elementele determinante în apariţia şi progresia complicaţiilor cronice.

Protocol terapeutic pentru MILGAMMA N

Substanţa activă: o capsulă moale conţine benfotiamină 40 mg, clorhidrat de piridoxină 90 mg, cianocobalamină 250 micrograme.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:
Afecţiuni de diferite etiologii ale sistemului nervos periferic, de exemplu afecţiuni inflamatorii şi dureroase ale nervilor periferici, polineuropatie diabetică şi alcoolică, paralizie de nerv facial, nevralgie de trigemen, sindroame radiculare, sindrom cervico-brahial, erizipel şi altele. Se recomandă şi în cazurile de convalescenţă prelungită şi în geriatrie.

II. Doze şi mod de administrare
Doza recomandată este de o capsulă moale de 3 - 4 ori. În cazuri mai puţin severe şi în cazul unei ameliorări semnificative se recomandă reducerea dozei la 1 - 2 capsule moi zilnic. Capsulele moi se administrează întregi, după mese, cu puţin lichid.

III. Contraindicaţii
Hipersensibilitate la oricare dintre componenţii produsului.
Tumori maligne.

IV. Atenţionări şi precauţii speciale
Utilizarea la pacienţii cu psoriazis trebuie să fie bine întemeiată deoarece vitamina B12 poate agrava manifestările cutanate.
Interacţiuni cu alte produse medicamentoase. Dozele terapeutice de vitamina B6 pot reduce eficacitatea L-Dopa. Alte interacţiuni au fost observate cu izoniazida, D-penicilamina şi cicloserina.
Sarcina şi alăptarea
Administrarea unor doze zilnice de până la 25 mg vitamină B6 în timpul sarcinii şi alăptării nu determină reacţii adverse. Datorită faptului că o capsulă moale Milgamma N

conţine de 90 mg se recomandă evitarea utilizării acestuia în sarcină şi în timpul alăptării.

V. Reacţii adverse

În cazuri izolate, pot să apară reacţii de hipersensibilitate (erupţii cutanate, urticarie, şoc). Datorită conţinutului mare de glicerol pot să apară cefalee, iritaţie gastrică şi diaree.

Protocol terapeutic pentru THIOGAMMA(R) 600 oral

Substanţa activă: un comprimat filmat conţine acid alfa-lipoic 600 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Thiogamma 600 oral este indicat pentru tratamentul tulburărilor senzitive din polineuropatia diabetică.

II. Doze şi mod de administrare

La adulţi, în cazul tulburărilor senzitive din polineuropatie diabetică, doza recomandată este de 600 mg acid alfa-lipoic (un comprimat filmat Thiogamma 600 oral) pe zi.

Modul şi durata de administrare

Medicamentul poate fi administrat independent de mese, cu suficient lichid.

(Deoarece acidul alfa-lipoic interacţionează cu alimentele, se recomandă administrarea medicamentului a jeun, pentru a îmbunătăţi absorbţia).

Deoarece polineuropatia diabetică este o boală cronică, poate fi necesar tratament cronic. Decizia asupra fiecărui caz trebuie să aparţină medicului care tratează pacientul.

III. Contraindicaţii

Thiogamma 600 oral este contraindicat la pacienţii cu hipersensibilitate cunoscută la acid alfa-lipoic sau la oricare dintre excipienţii produsului.

IV. Atenţionări şi precauţii speciale

La copii şi adolescenţi nu se recomandă tratamentul cu Thiogamma 600 oral, deoarece nu există experienţă clinică pentru aceste grupe de vârstă. Deoarece nu sunt disponibile date cu privire la siguranţa administrării Thiogamma 600 oral în timpul sarcinii, se recomandă ca pacienta, după apariţia sarcinii, să nu continue să utilizeze Thiogamma 600 oral decât la recomandarea medicului. Nu se cunoaşte dacă acidul alfa-lipoic se excretă în laptele matern. De aceea, Thiogamma 600 oral nu trebuie administrat niciodată în timpul alăptării.

Interacţiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacţiuni

Nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă a Thiogamma 600 oral poate diminua efectului cisplatinei. Efectul insulinei şi antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei crescute, poate fi potenţat. De aceea, se recomandă un control glicemic repetat, mai ales la începutul terapiei cu acid alfa-lipoic. În cazuri izolate, poate fi necesară scăderea dozei de insulină, respectiv de antidiabetice orale, pentru a evita apariţia

hipoglicemiilor.

În timpul tratamentului cu Thiogamma 600 oral este contraindicat consumul de alcool etilic, deoarece alcoolul etilic şi metaboliţii acestuia scad efectul terapeutic al acidului alfa-lipoic.

V. Reacţii adverse

Până în prezent nu s-au raportat reacţii adverse după administrarea de preparate medicamentoase care conţin acid alfa-lipoic. Totuşi, reacţiile adverse care sunt cunoscute că apar după administrare intravenoasă nu poate fi exclusă cu certitudine în relaţia administrării acestor comprimate filmate. Ocazional, după administrarea rapidă în perfuzie pot să apară cefalee, dispnee, care ulterior dispar spontan. La locul de puncţie sau sistemic, pot să apară reacţii alergice cu urticarie şi erupţii cutanate locale sau chiar şoc. În cazuri izolate, după administrarea intravenoasă a medicamentului, s-au observat crampe musculare, diplopie, purpură şi trombocitopatii. În cazuri izolate, datorită creşterii utilizării glucozei, pot să apară hipoglicemii.

Protocol terapeutic Pregabalin (Lyrica)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Lyrica este indicată pentru tratamentul durerii neuropate periferice şi centrale la adulţi.

II. Doze şi mod de administrare

Doza variază între 150 şi 600 mg pe zi administrată în 2 sau 3 prize. Lyrica poate fi administrată cu sau fără alimente. Tratamentul cu pregabalin se iniţiază cu 150 mg pe zi. În funcţie de răspunsul individual şi de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 3 până la 7 zile şi, dacă este necesar, până la doza maximă de 600 mg pe zi, după încă un interval de 7 zile.

III. Atenţionări şi precauţii speciale

1. Administrarea la pacienţi cu insuficienţă renală: Reducerea dozei la pacienţii cu afectarea funcţiei renale trebuie individualizată în concordanţă cu clearance-ul creatininei Pregabalinul se elimină în mod eficace din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). Pentru pacienţii hemodializaţi, doza zilnică de pregabalin trebuie ajustată pe baza funcţiei renale. În completarea dozei zilnice, trebuie administrată o doză suplimentară imediat după fiecare 4 ore de şedinţă de hemodializă (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1. Ajustarea dozării pregabalinului pe baza funcţiei renale

Clearance-ul creatininei (CL_cr) (ml/min)	Doza totală de pregabalin*)	Regimul de dozare

	Doza de iniţiere (mg/zi)	Doza maximă (mg/zi)	
>/= 60	150	600	BID sau TID
>/= 30 - < 60	75	300	BID sau TID
>/= 15 - < 30	25 - 50	150	O dată pe zi sau BID
< 15	25	75	O dată pe zi
Suplimentarea dozei după hemodializă (mg)			
	25	100	Doza unică +

TID = divizată în trei prize, BID = divizată în două prize

*) Doza totală de pregabalin (mg/zi) trebuie divizată în funcţie de regimul de administrare, exprimat în mg/doză

+ Doza suplimentară este unică

2. Administrare la pacienţi cu insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

3. Administrare la copii şi adolescenţi: Lyrica nu se recomandă copiilor cu vârsta sub 12 ani şi adolescenţilor (cu vârste cuprinse între 12 - 17 ani), deoarece datele disponibile privind siguranţa şi eficacitatea sunt insuficiente.

4. Administrare la vârstnici (cu vârsta peste 65 ani): La pacienţii vârstnici este necesară reducerea dozei de pragabalin din cauza scăderii funcţiei renale.

IV. Reacţii adverse

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate au fost ameţeală şi somnolenţă. Reacţiile adverse au fost, de obicei, de intensitate uşoară până la moderată.

V. Criterii de limitare a tratamentului:

Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Deoarece există date limitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, pregabalin trebuie utilizat cu precauţie la aceşti pacienţi. Nu sunt disponibile date suficiente privind întreruperea tratamentului cu medicamente antiepileptice administrate concomitent atunci când s-a realizat controlul convulsiilor cu pregabalin, şi care să susţină monoterapia cu pregabalin.

În conformitate cu practica clinică actuală, unii pacienţi diabetici care au câştigat în greutate în timpul tratamentului cu pregabalin pot necesita ajustarea medicaţiei hipoglicemiante.

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea pregabalinului de către femeile gravide.

Protocol terapeutic Sulodexid (Vessel Due F)

Sulodexidul prezintă o acţiune antitrombotică marcantă atât la nivel arterial cât şi venos. Această acţiune este datorată inhibării dependente de doza a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferenţa cu trombină rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influenţată. De asemenea, acţiunea antitrombotică este susţinută de inhibarea aderării plachetare şi de activarea sistemului fibrinolitic tisular şi circulator. Sulodexide normalizează parametrii alteraţi ai vâscozităţii sanguine, această acţiune se manifestă în special prin scăderea concentraţiilor plasmatice ale fibrinogenului.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Sulodexide este indicat în:

- prevenţia şi stoparea complicaţiilor diabetului: nefropatia diabetică, retinopatia diabetică şi piciorul diabetic. Prin administrarea de sulodexide poate fi evitată amputarea piciorului diabetic şi se poate opri evoluţia retinopatiei şi nefropatiei diabetice,
- TVP (tromboza venoasă profundă) şi în prevenţia recurentei trombozei,
- ameliorarea semnificativă a factorilor de risc pentru afecţiunile vasculare şi progresia bolii vasculare, recurenta unor episoade ischemice fatale şi nonfatale,
- tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice (BOAP, eng. PAOD), şi în alte patologii care pot fi considerate ca o consecinţă a unui proces aterosclerotic,
- tratamentul simptomatic al claudicaţiei intermitente sau în tratamentul durerii de repaus, cât şi în tratamentul unei leziuni ischemice,
- tratamentul insuficienţei cronice venoase şi ulcerelor ale picioarelor. Sulodexide este capabil să amelioreze semnele clinice şi simptomele şi, în particular, este capabil să accelereze vindecarea ulcerului, când se combină cu terapia compresivă.

Nu există date disponibile în literatura de specialitate, privind variaţia eficacităţii sulodexide în relaţie cu profiluri specifice de pacient. Din studiile existente rezultă că eficacitatea sulodexide nu depinde de vârstă, sexul pacientului şi nici de severitatea bolii, administrarea sulodexide fiind benefică pentru toate aceste categorii de pacienţi.

II. Doze şi mod de administrare

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

Capsulele moi se administrează oral, la distanţă de mese.

Soluţie injectabilă: doza recomandată este de 600 ULS (o fiolă soluţie injectabilă Vessel Due F) pe zi, administrată intramuscular sau intravenos.

În general, este indicat să se înceapă tratamentul cu soluţia injectabilă Vessel Due F şi, după 15 - 20 zile de tratament, să se continue cu capsule moi Vessel Due F timp de 30 - 40 zile. Ciclul terapeutic complet se va repeta cel puţin de două ori pe an.

Posologia şi frecvenţa administrării dozelor pot fi modificate la indicaţiile medicului.

Datorită toleranţei deosebite şi a procentului foarte redus al efectelor secundare (sub

1%), nu sunt date publicate ce ar recomanda scăderea dozelor, faţă de dozele recomandate uzual.

Tratamentul cu sulodexide este un tratament de lungă durată, fiind destinat unor afecţiuni cronice şi de prevenţie a complicaţiilor diabetului.

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

Sulodexide-ul prezintă acţiune antitrombotică marcantă, atât la nivel arterial, cât şi venos. Această acţiune este datorată inhibării, dependente de doză, a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferenţa cu trombină rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influenţată. Astfel că, în ciuda proprietăţilor antitrombotice, Sulodexide nu prezintă efecte secundare hemoragice, când este administrat oral şi are un risc hemoragic redus comparativ cu alţi glicozaminogligani terapeutici (GAGi, ca de ex. heparina şi heparina cu greutate moleculară mică) când se administrează pe cale parenterală, probabil ca o consecinţă a unei interacţiuni mai reduse cu antitrombina III şi a inhibiţiei simultane a cofactorului II al heparinei, obţinându-se o inhibiţie semnificativă a trombinei cu o anti-coagulare sistemică minimă.

Monitorizarea parametrilor sistemici ai hemocoagulării nu este necesară la dozele sugerate şi terapia combinată cu medicamente potenţial hemoragice (ca acidul acetilsalicilic, NSAIDS etc.) este mult mai sigură.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la sulodexide, heparină, alte produse de tip heparinic sau la oricare dintre excipienţii produsului.

Diateză şi boli hemoragice.

V. Reacţii adverse

Conform sumarului caracteristicilor produsului reacţiile adverse apar ocazional:

Capsule moi: tulburări gastro-intestinale cum sunt greaţă, vărsături şi epigastralgii.

Soluţie injectabilă: durere, senzaţie de arsură şi hematom la locul injectării. De asemenea, în cazuri rare, pot să apară fenomene de sensibilizare cu manifestări cutanate sau la alte nivele.

VI. Prescriptori

Deoarece se adresează unei patologii vaste (patologie vasculară cu risc de tromboză), prescriptorii sunt: diabetologi (piciorul diabetic, nefropatia diabetică, retinopatia diabetică, arteriopatia diabetică) internişti (prevenţia recurentei trombozei venoase profunde, insuficienţa venoasă cronică, ulcere de gambă) nefrologi (nefropatia diabetică) cardiologi (boala ocluzivă arterială periferică, TVP) dermatologi (ulcerul de gambă, piciorul diabetic) chirurgie vasculară - angiologi, flebologi (ulceraţii gambiere) ortopezi - arteripatie diabetică oftalmologi (tromboza vaselor retiniene - retinopatie diabetică) hematologi (monitorizarea reologiei sângelui şi hemodinamică, factorilor de risc pentru afecţiunile vasculare şi progresia bolii vasculare).

PROTOCOL PENTRU PROFILAXIA ŞI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR

Tromboembolismul venos (TEV), cu cele 2 forme clinice, tromboză venoasă profundă (TVP) şi embolie pulmonară (EP), reprezintă o complicaţie frecventă atât la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale majore (orice intervenţie chirurgicală cu durata de peste 30 minute) cât şi la cei cu afecţiuni medicale cu un grad redus de imobilizare.

I. Pacienţii eligibili pentru profilaxia şi tratamentul TEV sunt:

1. Pacienţii cu chirurgie ortopedică majoră

Chirurgia ortopedică majoră (artroplastiile de şold şi de genunchi, chirurgia fracturilor şoldului, chirurgia tumorală, politraumatismele, intervenţiile prelungite cu bandă hemostatică, imobilizările ghipsate ale membrelor inferioare etc.) este grevată de un risc important de complicaţii tromboembolice.

Profilaxia complicaţiilor tromboembolice este obligatorie:

a. după artroplastia de şold;

b. după artroplastia de genunchi;

c. după fracturi de şold (de col femural, pertrohanteriene, subtrohanteriene etc.) operate;

d. după chirurgia spinală în cazul utilizării abordului anterior sau a coexistenţei altor factori de risc (vârstă, neoplazie, deficite neurologice, tromboembolism în antecedente etc.) stabiliţi de medicul specialist;

e. în leziunile traumatice izolate ale membrelor, mai ales a celor inferioare, imobilizate, dacă coexistă alţi factori de risc (evaluare individuală);

f. în chirurgia artroscopică, la pacienţi cu factori de risc suplimentari sau după intervenţii prelungite sau complicate;

g. în chirurgia tumorală.

2. Pacienţii oncologici supuşi intervenţiilor chirurgicale, cu risc foarte mare după chirurgie abdominală/belvină majoră, în perioada de după externare (volum tumoral rezidual mare, istoric de tromboembolism în antecedente, obezitate), precum şi pacienţii neoplazici care au recurenta de tromboembolie venoasă.

3. Pacienţii cu boli neurologice care asociază paralizii la membrele inferioare sau imobilizare cu durată prelungită reprezintă (accidentul vascular ischemic acut este principala afecţiune neurologică care produce deficite motorii prelungite), faza de recuperare după traumatisme medulare acute.

4. Alte situaţii: gravide cu trombofilii şi istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic şi antecedente de avort recurent - patologie ginecologică, contraindicaţii la anticoagulante orale, tratament TEV ambulator etc.

II. Tratament (doze, perioada de tratament):

Tip HGMM	Indicaţii autorizate	Doze	Durata

	în trombo-profilaxie	recomandate	
Dalteparinum	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală	2500 UI/zi - risc moderat; 5000 UI/zi - risc mare	Durata medie e de 5 - 7 zile; până când pacientul se poate mobiliza
	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică.	5000 UI/zi	Durata medie e de 5 - 7 zile;
	Profilaxia trombozelor la pacienţii constrânşi la limitarea mobilizării datorită unor afecţiuni medicale acute.	5000 UI/zi	Durata medie este de 12 până la 14 zile în cazul pacienţilor cu mobilitate restricţionată
Enoxaparinum	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală	20 mg/zi - risc moderat; 40 mg/zi - risc mare	Durata medie e de 7 - 10 zile;
	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică.	40 mg/zi	Durata medie e de 7 - 10 zile;
	Profilaxia tromboembolismului venos la pacienţii imobilizaţi la pat datorită unor afecţiuni medicale acute, inclusiv insuficienţă cardiacă, insuficienţă respiratorie, infecţiile severe şi bolile reumatismale.	40 mg/zi	Minimum 6 zile şi va fi continuat până la mobilizarea completă a pacientului
Nadroparinum	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală	0,3 ml/zi	Durata medie e de 7 - 10 zile;
	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică.	0,3 ml şi/sau 0,4 ml şi/sau 0,6 ml/zi în funcţie de greutatea pacientului şi de momentul operator	Durata medie e de 7 - 10 zile;
Reviparinum	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală	0,25 ml/zi - risc moderat;	Durata medie e de 7 - 14 zile;

	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică.	0,6 ml/zi	Durata medie e de 7 - 14 zile;
Tinzaparinum	Profilaxia bolii trombo-	3500 UI/zi	Durata medie 7 - 10 zile

Durata tromboprofilaxiei prelungite este următoarea:

1. Pacienţii cu chirurgie ortopedică majoră

Pentru pacienţii la care s-a efectuat o artroplastie de şold, de genunchi sau o intervenţie pentru o fractură de şold se recomandă continuarea profilaxiei ambulator (profilaxie prelungită), până la 28 - 35 zile. Tratamentul profilactic început postoperator în spital, trebuie continuat şi ambulatoriu, după externarea pacientului, până la 35 de zile de la operaţie. De asemenea, în toate cazurile cu indicaţie de profilaxie a complicaţiilor tromboembolice, chiar dacă se internează o zi sau nu se internează, se va face tratamentul profilactic ambulator.

2. Pacienţii oncologici:

a. La pacienţii cu risc foarte înalt, tromboprofilaxia cu HGMM se poate prelungi până la 40 de zile după operaţie;

b. În tratamentul pacienţilor cu TEV confirmat pentru a preveni recurenta, se preferă HGMM anticoagulantelor orale, pentru minim 6 luni.

3. Pacienţii cu boli neurologice imobilizaţi

a. La pacienţii cu factori de risc pentru TEV şi mobilitate restricţionată se recomandă doze profilactice de HGMM atâta timp cât riscul persistă;

b. În timpul fazei de recuperare după traumatismele medulare acute se recomandă profilaxie prelungită cu HGMM (2 - 4 săptămâni minim).

4. Alte situaţii:

a. gravide cu trombofilii şi istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic şi antecedente de avort recurent - patologie ginecologică - vezi Boala tromboembolică în sarcină şi lehuzie (www.ghiduriclinice.ro)

b. Pentru pacienţii cu tromboză venoasă profundă ghidurile recomandă tratament cu HGMM în ambulator (5 zile), urmat de tratament anticoagulant oral.

III. Monitorizarea tratamentului

Heparinele cu greutate moleculară mică nu au nevoie de monitorizarea factorilor de coagulare în cursul tratamentului. În caz de complicaţie hemoragică medicul de familie va întrerupe tratamentul şi va trimite de urgenţă pacientul la medicul specialist.

IV. Criterii de excludere din tratament:

a. stări hemoragice;

b. insuficienţă renală severă, definită printr-un clearance al creatininei < 20 ml/min.

V Reluarea tratamentului

Dacă în cursul tratamentului sau după oprirea lui apar semne clinice de tromboflebită profundă sau de embolie pulmonară tratamentul va fi reluat de urgenţă, în spital, cu doze terapeutice (nu profilactice).

VI. Prescriptori

Medicamentele vor fi prescrise iniţial de către medicul specialist, urmând ca acolo unde este cazul prescrierea să fie continuată de către medicul de familie.

DCI: CLOPIDOGRELUM

Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.): Pacienţi cu vârstă > 18 ani, cu una din următoarele condiţii patologice:

- Pacienţi cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST;
- Pacienţi cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q);
- Pacienţi care fac o recidivă de AVC ischemic sau AIT, fiind deja sub tratament cu aspirină;
- Pacienţi cu AVC ischemic/AIT în antecedente care au avut şi un sindrom coronarian acut în ultimul an;
- Pacienţi cu AVC ischemic/AIT care concomitent au cel puţin şi boala coronariană documentată clinic şi/sau boala arterială periferică documentată clinic - situaţie în care tratamentul cu Clopidogrel este indicat de prima intenţie indiferent dacă pacientul era sau nu cu tratament cu aspirină;
- Pacienţi cu stenoză carotidiană semnificativă cu embolii multiple (obiectivate clinic şi/sau prin examen Doppler) preintervenţional sau dacă o procedură intervenţională nu este posibil de efectuat;
- Pacienţii cu alergie/intoleranţă la aspirină.

Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament) - Clopidogrelul trebuie administrat în doză de 75 mg zilnic, în priză unică, cu sau fără alimente.

La pacienţii cu sindrom coronarian acut:

- Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q), tratamentul cu clopidogrel trebuie iniţiat cu o doză de încărcare unică, de 300 mg şi apoi continuat cu o doză de 75 mg o dată pe zi (în asociere cu acid acetilsalicilic (AAS) 75 - 325 mg pe zi);
- Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST: clopidogrelul trebuie administrat în doză unică de 75 mg pe zi, pentru început sub formă de doză de încărcare, în asociere cu AAS şi cu sau fără trombolitice. La pacienţii cu vârstă peste 75 de ani, tratamentul cu clopidogrel trebuie iniţiat fără doză de încărcare.

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate) - Tratamentul cu clopidogrel nu necesită monitorizare.

Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii medicamentului.
- Insuficienţă hepatică severă.
- Leziune hemoragică evolutivă, cum sunt ulcerul gastro-duodenal sau hemoragia intracraniană.
- Alăptare.

Prescriptori - Medicamentele vor fi prescrise iniţial de către medicul specialist (cardiologie, medicină internă), ulterior prescrierea va fi continuată de către medicul de familie, în doza şi pe durata indicate de către medicul specialist.

DCI: EPOETINUM BETA

Indicaţii

Tratamentul anemiei (hemoglobina sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%).

Tratament

Ţinta tratamentului

Ţinta tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 11 şi 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% şi a feritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

Doze, cale de administrare

1. Doza iniţială este de 150 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7 g/dL şi de 100 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mare de 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, de trei ori pe săptămână.
2. Ajustarea dozei se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:
   a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;
   b. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 25%;
   c. dacă Hb creşte cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.
3. După atingerea Hb ţintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de iniţiere). Administrarea se face de preferinţă pe cale subcutanată, de 1 - 3 ori pe săptămână.

4. Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL. Tratamentul cu epoetinum este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 10^9/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.

2. Indicele de saturare transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC ÎN PREVENŢIA SECUNDARĂ DUPĂ AVC ISCHEMICE

- În prevenţia primară singurul antitrombotic recomandat, numai la femei în vârstă de peste 45 de ani care nu au risc crescut de hemoragie cerebrală şi au o toleranţă bună gastrointestinală, este acid acetilsalicilic cu doze cuprinse între 100 - 300 mg/zi. Ea este contraindicată la bărbaţi peste 45 de ani datorită riscului de AVC hemoragice

- Se recomandă deasemenea acid acetilsalicilic în doze antigregante la pacienţii cu fibrilaţie atrială în vârstă de peste 65 de ani, dacă nu au indicaţie de anticoagulant oral sau anticoagularea orală este contraindicată

- În prevenţia secundară se recomandă ca toţi pacienţii care au avut un AIT sau AVC ischemic constituit să primească tratament antitrombotic (clasa I nivel A)

- Tratamentul antitrombotic este antiagregant sau anticoagulant în funcţie de afecţiunea de bază

a) tratamentul anticoagulant oral (cu INR 2.0 - 3.0) este recomandat pentru AVC cardioembolic asociat cu fibrilaţie atrială sau nu

b) tratamentul anticoagulant oral după un AVC ischemic noncardioembolic este recomandat în următoarele situaţii specifice:

- ateroame de crosă aortică, anevrisme fusiforme de arteră bazilară, disecţii de artere

cervicale, prezenţa foramenului ovale patent asociat fie cu tromboza de vene profunde fie cu anevrisme de sept atrial (indicaţie clasa IV şi buna practică clinică)

- în situaţiile de mai sus dacă anticoagularea orală este contraindicată se recomandă asocierea de acid acetilsalicilic în doză mică cu dipiridamol cu eliberare prelungită (AGGRENOX) (indicaţie clasa IV şi buna practică clinică)

c) în toate situaţiile în care nu este indicată anticoagularea orală, este indicată terapia antiagregantă plachetară (evidenţa nivel I clasa A):

- acid acetilsalicilic 75 - 325 mg/zi sau
- atunci când este disponibilă, poate fi prescrisă ca medicaţie de prima alegere pentru reducerea riscului de recurentă a accidentului vascular cerebral combinaţia (acid acetilsalicilic 50 mg + dipiridamol ER 200) x 2/zi (evidente nivel I clasa A) sau
- clopidogrel 75 mg/zi
    - la pacienţii cu scor de risc vascular crescut (cu dovezi de afectare vasculară în teritoriul cerebral şi cel puţin un alt teritoriu vascular noncerebral) indicaţia de prima intenţie este de clopidogrel 75 mg/zi
    - în cazul unei recurente vasculare (cerebrale sau nu) sub tratament cu acid acetilsalicilic se recomandă clopidogrel 75 mg/zi
    - la pacienţii care au angină instabilă sau IMA non-Q în ultimul an asociat cu AVC ischemic se recomandă asociere acid acetilsalicilic + clopidogrel 75 mg/zi timp de 9 luni după care continuă pe termen îndelungat clopidogrel 75 mg/zi în terapie unică (clasa I nivel A)
    - la pacienţii cu angioplastie cu stenting recent pe arterele cervicocerebrale se recomandă asociere acid acetilsalicilic + clopidogrel 75 mg/zi timp de 9 luni după care continuă pe termen îndelungat clopidogrel 75 mg/zi în terapie unică (clasa I nivel A)
- pacienţii cu stenoze semnificative hemodinamic de artere cervicocerebrale trebuie să primească asociere acid acetilsalicilic + clopidogrel 75 mg/zi şi imediat înainte de angioplastie cu stentare

* Deşi nici unul dintre ghidurile menţionate nu are o indicaţie specifică, la pacienţii cu AVC ischemice care din diferite motive nu pot primi nici unul din regimurile terapeutice antitrombotice menţionate mai sus, se poate utiliza SULODEXIDUM în doză de 250 ULS de 2 ori pe zi în administrare orală.

** Se recomandă ca la toţi pacienţii cu sechele motorii severe după un AVC ischemic, cu risc crescut de tromboză venoasă profundă sau TEP să se administreze o heparină cu greutate moleculară mică (evidente nivel I clasa A)

DCI: EPOETINUM ALFA

Indicaţii

Tratamentul anemiei (hemoglobina sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%).

Tratament

Ţinta tratamentului

Ţinta tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 11 şi 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% şi a feritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

Doze, cale de administrare

1. Doza iniţială este de 150 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7 g/dL şi de 100 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mare de 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, de trei ori pe săptămână.

2. Ajustarea dozei se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:

a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;

b. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 25%;

c. dacă Hb creşte cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb ţintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de iniţiere). Administrarea se face de preferinţă pe cale subcutanată, de 1 - 3 ori pe săptămână.

4. Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL. Tratamentul cu epoetinum este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 10^9/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.

2. Indicele de saturare transferinei şi feritină serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul

anemiei este inclus în serviciul de dializă.

DCI: DARBEPOETINUM ALFA

Indicaţii

Tratamentul anemiei (hemoglobina sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%).

Tratament

Ţinta tratamentului

Ţinta tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 11 şi 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% şi a feritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

Doze, cale de administrare

1. Doza iniţială este de 0,45 mcg/kg pe săptămână, dacă Hb > 7 g/dL şi 0,6 mcg/kg pe săptămână, dacă Hb < 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, odată pe săptămână.

2. Ajustarea dozei se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:

a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;

b. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 25%;

c. dacă Hb creşte cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb ţintă, doza de darbepoetinum alfa trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de iniţiere). Administrarea se face pe cale subcutanată sau intravenoasă, odată la două săptămâni.

4. Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL. Tratamentul cu darbepoetinum alfa este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 10^9/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.

2. Indicele de saturare transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu darbepoetin alfa.

Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru darbepoetinum alfa, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

#M4

MEDICAŢIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE CRONICE

DCI: FILGRASTIM

Indicaţii

- Utilizarea filgrastim pentru susţinerea terapiei antivirale la doze optime

Tratament

Doze

- Se începe administrarea de filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile consecutiv dacă granulocitele scad la 1.000 mm^3.

- Gr: 750 - 1.000 mm^3:

- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;

- doză întreagă de interferon.

- Gr: 500 - 750 mm^3:

- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;

- reducerea dozei de interferon conform protocolului.

- Gr: < 500 mm^3:

- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;

- întreruperea interferonului conform protocolului.

Monitorizare

Monitorizarea se realizează prin identificarea săptămânală a numărului de granulocite.

#M3

PROTOCOL TERAPEUTIC SULODEXIDUM (B014I)

Sulodexide prezintă o acţiune antitrombotică marcantă atât la nivel arterial cât şi venos.

De asemenea, acţiunea antitrombotică este susţinută de inhibarea aderării plachetare şi de activarea sistemului fibrinolitic tisular şi circulator. Sulodexide

normalizează parametrii alteraţi ai vâscozităţii sanguine, această acţiune se manifestă în special prin scăderea concentraţiilor plasmatice ale fibrinogenului.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Sulodexide este indicat în:

- prevenţia şi stoparea complicaţiilor diabetului: nefropatia diabetică, retinopatia diabetică şi piciorul diabetic. Prin administrarea de Sulodexide poate fi evitată amputarea piciorului diabetic şi se poate opri evoluţia retinopatiei şi nefropatiei diabetice,

- tromboza venoasă profundă (TVP) şi în prevenţia recurenţei TVP,

- ameliorarea semnificativă a factorilor de risc pentru afecţiunile vasculare şi progresia bolii vasculare, recurenţa unor episoade ischemice fatale şi nonfatale,

- tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice (BOAP), şi în alte patologii care pot fi considerate ca o consecinţă a unui proces aterosclerotic,

- tratamentul simptomatic al claudicaţiei intermitente/tratamentul durerii de repaus,

- tratament al unei leziuni ischemice,

- tratamentul insuficienţei cronice venoase (IVC) în oricare din stadiile CEAP (CO, C1, C2, C3, C4, C5, C6). Sulodexide este capabil să amelioreze semnele clinice şi simptomele şi, în particular, este capabil să accelereze vindecarea ulcerului, când se combină cu terapia compresivă.

Nu există date disponibile în literatura de specialitate, privind variaţia eficacităţii Sulodexide în relaţie cu profiluri specifice de pacient. Din studiile existente rezultă că eficacitatea Sulodexide nu depinde de vârstă, sexul pacientului şi nici de severitatea bolii, administrarea Sulodexide fiind benefică pentru toate aceste categorii de pacienţi.

II. Doze şi 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 distanţă de mese.

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

În general, este indicat să se înceapă tratamentul cu soluţia injectabilă Sulodexide şi, după 15 - 20 zile de tratament, să se continue cu capsule moi Sulodexide timp de 30 - 40 zile. Ciclul terapeutic complet se va repeta cel puţin de două ori pe an.

Posologia şi frecvenţa administrării dozelor pot fi modificate la indicaţiile medicului.

Datorită toleranţei deosebite şi a procentului foarte redus al efectelor secundare (sub 1%), nu sunt date publicate ce ar recomanda scăderea dozelor, faţă de dozele recomandate uzual.

Tratamentul cu Sulodexide este un tratament de lungă durată, fiind destinat unor afecţiuni cronice şi de prevenţie a complicaţiilor diabetului.

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

Acţiunea antitrombotică este datorată inhibării, dependente de doză, a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferenţa cu trombina rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influenţată. Astfel că, în ciuda proprietăţilor antitrombotice, Sulodexide nu prezintă efecte secundare hemoragice, când este administrat oral şi are un risc hemoragic redus comparativ cu alţi glicozaminogligani terapeutici (GAGi, ca de ex. heparina şi heparina cu greutate moleculară mică) când se administrează pe cale parenterală, probabil ca o consecinţă a unei interacţiuni mai reduse cu antitrombina III şi a inhibiţiei simultane a cofactorului II al heparinei, obţinându-se o inhibiţie semnificativă a trombinei cu o anti-coagulare sistemică minimă.

Monitorizarea parametrilor sistemici ai hemocoagulării nu este necesară la dozele sugerate şi terapia combinată cu medicamente potenţial hemoragice (ca acidul acetilsalicilic, NSAIDS etc.) este sigură.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la Sulodexide, heparină, alte produse de tip heparinic sau la oricare dintre excipienţii produsului. Diateza şi boli hemoragice.

V. Reacţii adverse

Conform sumarului caracteristicilor produsului reacţiile adverse apar ocazional:

Capsule moi: tulburări gastro-intestinale cum sunt greaţă, vărsături şi epigastralgii.

Soluţie injectabilă: durere, senzaţie de arsură şi hematom la locul injectării. De asemenea, în cazuri rare, pot să apară fenomene de sensibilizare cu manifestări cutanate sau la alte nivele.

VII. Iniţierea tratamentului

Deoarece se adresează unei patologii vaste (patologie vasculară cu risc de tromboză) medicii care iniţiază tratamentul sunt toţi specialiştii care diagnostichează şi tratează boli vasculare cu risc de tromboză.

VIII. Continuarea tratamentului

Continuarea tratamentului se face de către medicul de familie. Medicul specialist emite prima reţetă, alături de scrisoarea medicală, eliberată în condiţiile legii, necesară medicului de familie, pentru a continua tratamentul cu Sulodexide.

#B

DCI: EPTACOG ALFA ACTIVATUM

I. Definiţia afecţiunii:

Hemofilia congenitală este o afecţiune hematologică, caracterizată prin absenţa unuia dintre factorii coagulării: FVIII (hemofilie A) sau FIX (hemofilie B). Afectează aproape în exclusivitate numai sexul masculin şi este întâlnită în toate clasele socio-economice, demografice sau etnice. În aproape o treime din cazurile de hemofilie

nu există un istoric familial al bolii şi se presupune că este datorată unei mutaţii genetice spontane.

Incidenţa hemofiliei congenitale este de 1: 5,000 băieţi nou-născuţi şi se estimează că în lume sunt aproximativ 350,000 persoane cu hemofilie severă sau moderată, de tip A sau B.

Apariţia anticorpilor este una dintre cele mai serioase complicaţii ale terapiei de substituţie la pacienţii cu hemofilie congenitală.

Inhibitorii sunt anticorpi anti FVIII sau FIX, care reduc dramatic efectul hemostatic al concentratelor de FVIII sau FIX, astfel încât tratamentul devine ineficient.

Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienţii cu forme severe de boală şi duc la creşterea mortalităţii şi morbidităţii.

II. Stadializarea afecţiunii:

Incidenţa inhibitorilor este de aproximativ 15 - 30% la pacienţii cu hemofilie A, iar în hemofilia B incidenţa inhibitorilor este mai scăzută (aproximativ 5%). Într-un studiu danez, mortalitatea pacienţilor cu hemofilie şi inhibitori a fost de 5,3 ori mai mare decât cea a pacienţilor fără inhibitori.

Fără acces la tratament, hemofilia este o afecţiune letală.

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

NovoSeven(R) este indicat pentru tratamentul episoadelor de sângerare şi pentru prevenirea sângerării legată de proceduri invazive sau intervenţii chirurgicale la următoarele grupuri de pacienţi:

- pacienţi cu hemofilie ereditară şi valori ale inhibitorilor factorilor de coagulare VIII sau IX într-un titru > 5 UB
- pacienţi cu hemofilie ereditară la care se aşteaptă un răspuns anamnestic intens la administrarea de factor VIII sau IX
- pacienţi cu hemofilie dobândită

indiferent de vârstă sau sex (în cazul hemofiliei dobândite).

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

a. Hemofilia A sau B cu inhibitori sau cu răspuns anamnestic crescut

Episoade de sângerări uşoare sau moderate (inclusiv tratamentul la domiciliu)

Iniţierea precoce a tratamentului s-a dovedit eficace în tratarea sângerărilor articulare uşoare sau moderate, musculare şi cutaneo-mucoase. Se pot recomanda două regimuri de dozaj:

- două până la trei injecţii a câte 90 micrograme/kg administrate la intervale de trei ore; dacă este necesară continuarea tratamentului, poate fi administrată o doză suplimentară de 90 micrograme/kg;
- o singură injecţie cu 270 micrograme/kg.

Durata tratamentului la domiciliu nu trebuie să depăşească 24 de ore.

Episoade de sângerări severe

Doza iniţială recomandată este de 90 micrograme/kg şi poate fi administrată în drum

spre spital în cazul pacienţilor trataţi în mod uzual. Dozele următoare variază în funcţie de tipul şi severitatea hemoragiei. Un episod hemoragie major poate fi tratat timp de 2 - 3 săptămâni sau mai mult, dacă se justifică din punct de vedere clinic.

Proceduri invazive/intervenţii chirurgicale

Imediat înainte de intervenţie trebuie administrată o doza iniţială de 90 micrograme/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore şi apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 ore, în funcţie de tipul intervenţiei efectuate şi de starea clinică a pacientului. Pacienţii supuşi unor intervenţii chirurgicale majore pot fi trataţi timp de 2 - 3 săptămâni până la obţinerea vindecării.

Dozajul la copii:

Copiii au clearance-ul mai rapid decât adulţii, de aceea pot fi necesare doze mai mari de rFVIIa pentru a se obţine concentraţii plasmatice similare celor de la adulţi.

b. Hemofilia dobândită

Doze şi intervalul dintre doze

NovoSeven trebuie administrat cât mai curând posibil după debutul sângerării. Doza iniţială recomandată, administrată injectabil intravenos în bolus, este de 90 micrograme/kg. Intervalul iniţial dintre doze trebuie să fie de 2 - 3 ore. Odată obţinută hemostaza, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv, la fiecare 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

V. Monitorizarea tratamentului: (parametrii clinico-paraclinici, periodicitate)

Nu este necesară monitorizarea tratamentului cu NovoSeven. Severitatea sângerării şi răspunsul clinic la administrarea de NovoSeven trebuie să orienteze dozele necesare. S-a dovedit că după administrarea de rFVIIa timpul de protrombină (TP) şi timpul de tromboplastină parţial activată (aPTT) se scurtează, însă nu s-a demonstrat o corelaţie între TP, aPTT şi eficacitatea clinică a rFVIIa.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare, cum sunt intoleranţa la fructoză, sindromul de malabsorbţie a glucozei sau insuficienţa zaharazei-izomaltazei, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Hipersensibilitatea cunoscută la substanţa activă, la excipienţi, sau la proteine de şoarece, hamster sau bovine poate fi o contraindicaţie la utilizarea NovoSeven.

- reacţii adverse:

Din experienţa acumulată după punerea pe piaţă a medicamentului, reacţiile adverse sunt rare (< 1/1000 doze standard). După analiza pe clase de organe, aparate şi sisteme, frecvenţa raportărilor reacţiilor adverse după punerea pe piaţă a medicamentului, incluzând reacţiile grave şi mai puţin grave au inclus: reacţii alergice, evenimente trombotice arteriale, evenimente trombotice venoase, (la pacienţii predispuşi la asemenea afecţiuni) etc.

- co-morbidităţi

În stări patologice în care factorul tisular poate fi exprimat mai mult decât se consideră a fi normal, tratamentul cu NovoSeven ar putea asocia un risc potenţial de

dezvoltare a evenimentelor trombotice sau de inducere a coagulării intravasculare diseminate (CID). Astfel de situaţii pot include pacienţi cu boală aterosclerotică avansată, sindrom de zdrobire, septicemie sau CID.

- non-responderi

NovoSeven este tratamentul de elecţie pentru persoanele cu hemofilie congenitală cu inhibitori datorită eficacităţii sale crescute, debutului rapid de acţiune şi siguranţei virale. Studiile au demonstrat o eficacitate de 92% în primele 9 ore de la administrare pentru doza de 90 micrograme/kg şi de 90.5% pentru doza unică de 270 micrograme/kg.

Iniţierea precoce a tratamentului creşte eficacitatea NovoSeven.

- non-compliant - nu este cazul

Doza unică de NovoSeven(R) de 270 mcg/kg creşte complianţa la tratament, scade necesitatea administrărilor intravenoase multiple, duce la conservarea patului venos. Reducerea numărului de injecţii duce şi la îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor.

VII. Reluare tratament: (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)

- nu este cazul

VIII. Prescriptori:

- medici hematologi
- medici specialişti cu competenţă în hematologie
- medici de terapie intensivă

COMISIA DE HEMATOLOGIE ŞI TRANSFUZII A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

DCI: DIOSMINUM

DEFINIŢIE ŞI EPIDEMIOLOGIE

Insuficienţa Venoasă Cronică este caracterizată de simptome şi semne instalate ca rezultat al alterărilor structurale şi funcţionale ale venelor.

Simptomele caracteristice sunt senzaţia de picior greu, senzaţia de picior obosit, crampele predominant nocturne, durerea, pruritul, senzaţia de arsură sau senzaţia de picior umflat.

Semnele includ telangiectazii, vene reticulare, vene varicoase, edemul, modificările trofice cutanate cum ar fi: lipodermatoscleroza, dermatita, pigmentarea şi în stadiile evolutive finale - ulceraţia.

TRATAMENT

Tratamentul Insuficienţei Venoase Cronice este complex, se face în funcţie de stadiul bolii şi include terapia medicamentoasă (sistemică sau locală), terapia compresivă, terapia locală a ulcerului venos, scleroterapia, terapia endovasculară şi tratamentul chirurgical.

Tratamentul Insuficienţei Venoase Cronice se stabileşte funcţie de stadiul bolii, după

următorul protocol:

1. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP COs

Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite:

- pacienţi fără semne palpabile sau vizibile de Insuficienţă Venoasă Cronică dar cu simptome caracteristice: durere, senzaţie de picior greu, senzaţie de picior umflat, crampe musculare, prurit, iritaţii cutanate şi oricare alte simptome atribuabile Insuficienţă Venoasă Cronică.

Modalităţi terapeutice:

- schimbarea stilului de viaţă;
- tratament sistemic: diosmina (450 mg) + hesperidina (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenţie elastică în funcţie de fiecare caz în parte.

2. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C1

Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite:

- pacienţi cu telangiectazii (venule intradermice confluate şi dilatate cu diametrul mai mic de 1 mm) sau vene reticulare (vene subdermice dilatate, cu diametrul între 1 şi 3 mm, tortuoase).

Modalităţi terapeutice:

- schimbarea stilului de viaţă;
- tratament sistemic: diosmina (450 mg) + hesperidina (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte;
- scleroterapie.

3. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C2

Descrierea pacienţilor conform clasificării CEAP revizuite:

- pacienţi cu vene varicoase - dilataţii venoase subcutanate mai mari de 3 mm diametru în ortostatism. Acestea pot să implice vena safenă, venele tributare safenei sau venele nonsafeniene. Au cel mai frecvent un aspect tortuos.

Modalităţi terapeutice:

- schimbarea stilului de viaţă;
- tratament sistemic: diosmina (450 mg) + hesperidina (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte;
- scleroterapie;
- tratament chirurgical*).

---

*) Tehnica va fi selectată în funcţie de fiecare caz în parte şi în funcţie de dotarea şi experienţa centrului medical.

4. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C3

Descrierea pacientului în conformitate cu clasificarea CEAP revizuită:

- pacienţi cu edeme - definite ca şi creşterea perceptibilă a volumului de fluide la nivelul pielii şi ţesutului celular subcutanat, evidenţiabil clinic prin semnul godeului. De

cele mai multe ori edemul apare în regiunea gleznei dar se poate extinde la picior şi ulterior la nivelul întregului membru inferior.

Modalităţi terapeutice:

- schimbarea stilului de viaţă;

- tratament sistemic: diosmina (450 mg) + hesperidina (50 mg) mieronizată - 2 tablete zilnic, tratament cronic;

- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte.

5. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C4

Descrierea pacientului conform clasificării CEAP revizuite:

C4a - pacienţi care prezintă:

- pigmentaţia - colorarea brun închis a pielii datorită extravazării hematiilor. Apare cel mai frecvent în regiunea gleznei dar se poate extinde către picior, gambă şi ulterior coapsă.

- Eczema: dermatita eritematoasă care se poate extinde la nivelul întregului membru inferior. De cele mai multe ori este localizată în apropierea varicelor dar poate apărea oriunde la nivelul membrului inferior. Este cel mai frecvent consecinţa Insuficienţei Venoase Cronice, dar poate să fie şi secundară tratamentelor locale aplicate.

C4b - pacienţi care prezintă:

- Lipodermatoscleroza: fibroza postinflamatorie cronică localizată a pielii şi ţesutului celular subcutanat, asociată în unele cazuri cu contractură a tendonului Ahilean. Uneori este precedată de edem inflamator difuz, dureros. În acest stadiu pretează la diagnostic diferenţial cu limfangita, erizipelul sau celulita. Este un semn al Insuficienţei Venoase Cronice foarte avansate.

- Atrofia albă: zone circumscrise de tegument atrofie, uneori cu evoluţie circumferenţială, înconjurate de capilare dilatate şi uneori de hiperpigmentare.

Modalităţi terapeutice:

- schimbarea stilului de viaţă;

- tratament sistemic: diosmina (450 mg) + hesperidina (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic, tratament cronic;

- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte.

6. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C5, 6

Definirea tipului de pacient conform cu clasificarea CEAP revizuită:

C5 - ulcer venos vindecat

C6 - ulcer venos activ - leziune ce afectează tegumentul în totalitate, cu substanţa care nu se vindecă spontan. Apare cel mai frecvent la nivelul gleznei.

Modalităţi terapeutice:

- schimbarea stilului de viaţă;

- tratament sistemic: diosmina (450 mg) + hesperidina (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic, tratament cronic;

- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte;

- tratament topic local*);

- tratament antibiotic sistemic**).

---

*) Tratamentul topic local va fi ales în concordanţă cu fiecare caz în parte.

**) Tratamentul antibiotic local este de evitat datorită riscului de selectare a unei flore bacteriene rezistente sau plurirezistente la antibiotice. Se recomandă administrarea de antibiotice sistemice în prezenţa unor dovezi bacterilogice de infecţie tisulară cu streptococ beta-hemolitic.

TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC PENTRU PROTEZELE VALVULARE

Toţi pacienţii cu proteză valvulară mecanică necesită tratament anticoagulant cronic, în doza diferită în funcţie de locul protezei şi de alţi factori de risc pentru trombembolism prezenţi. Se recomandă asocierea aspirinei în doza mică 80 - 100 mg/zi atât pentru a scădea şi mai mult riscul de trombembolism cât şi pentru a scădea mortalitatea prin alte boli cardiovasculare.

Tratamentul anticoagulant la pacienţii cu proteză valvulară mecanică

	Acenocumarolum INR 2 - 3	Acenocumarolum INR 2,5 - 3,5	Aspirină 50 - 100 mg
Primele 3 luni după inserţia protezei		+	+
După primele 3 luni			
Valvă aortică	+		+
Valvă aortică + risc*		+	+
Valvă mitrală		+	+
Valvă mitrală + risc*		+	+

fibrilaţie atrială cronică, disfuncţie VS severă, antecedente de trombembolism, status hipercoagulabil

Tratamentul anticoagulant la pacienţii cu proteză valvulară biologică

	Acenocumarolum INR 2 - 3	Acenocumarolum INR 2,5 - 3,5	Aspirină 50 - 100 mg
Primele 3 luni după inserţia protezei		+	+
După primele 3 luni			
Valvă aortică			+
Valvă aortică + risc*	+		
Valvă mitrală			+

Valvă mitrală + risc* fibrilaţie atrială cronică, disfuncţie VS severă, antecedente de trombembolism, status hipercoagulabil	+	+

Tratamentul complicaţiilor embolice în cursul unei terapii cronice anticoagulante adecvate*1)

Se va creşte doza de tratament antitrombotic:

INR 2-3	se creşte doza anticoagulantului la INR 2,5 - 3,5
INR 2,5- 3,5	se creşte doza anticoagulantului la INR 3,5 - 4,5
Nu este Aspirină în tratament	se iniţiază Aspirină 80 - 100 mg/zi
Anticoagulant + Aspirină 80 - 100 mg/zi	se creşte doza de Aspirină la 325 mg/zi
Aspirină 80 - 100 mg/zi	se creşte doza de Aspirină la 325 mg/zi şi/sau se iniţiază anticoagulantul oral cu INR 2 - 3

DCI: HEMOFILIE

I. Definiţia afecţiunii

Hemofilia A se defineşte ca o stare patologică congenitală, transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorului VIII (f VIII).

Hemofilia B (boala Christmans) este o afecţiune congenitală, transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza scăzută sau anormală a factorului IX. Se deosebesc 3 variante principale: CRM+ sau B+, în care anticorpii autologi identifică antigenul f IX, CRM- sau B- (antigenul f IX absent) şi CRM-R (în care reducerea antigenului este proporţională cu reducerea activităţii f IX).

Boala von Willebrand este o afecţiune congenitală transmisă autosomal dominant, foarte rar autosomal recesiv, cu expresivitate variată a genei, caracterizată prin deficitul cantitativ sau calitativ al factorului von Willebrand (FvW), glicoproteină cu greutate moleculară (GM) mare, ce joacă un rol esenţial în faza precoce a hemostazei, dar şi în procesul de coagulare.

II. Stadializarea afecţiunii

6 - 30% sau 0,06 - 0,24 UI - hemofilie uşoară

1 - 5% sau 0,01 - 0,05 UI - hemofilie moderată
< 1% sau < 0,01 UI - hemofilie severă

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

Nu există criterii de vârstă, sex sau parametri clinico-paraclinici. Toţi bolnavii care sângerează necesită tratament şi în conformitate cu datele actuale, toţi ar necesita o substituţie profilactică.

Conform datelor Federaţiei Mondiale de Hemofilie (WFH) şi ale Consorţiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferenţe notabile ale incidenţei hemofiliei, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Incidenţa bolii este de 20 - 25 bolnavi la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populaţia totală. În medie, 80% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A, iar 20% de hemofilia B. Proporţia formelor severe (FVIII/IX sub 1%) este pentru hemofilia A de 50 - 70%, iar pentru hemofilia B, de 30 - 50%. Înrudită cu ele este boala von Willebrand, cu o prevalenţă de aproximativ 1% din populaţie. Deci, în România ar trebui să existe aproximativ 2000 - 2200 bolnavi cu hemofilie şi un număr de cel puţin 4000 - 6000 de bolnavi cu boală von Willebrand.

Pentru a putea aprecia mai exact dimensiunea problemei în România, s-a realizat Registrul Naţional de Hemofilie, datele înregistrate până în prezent nefiind definitive. Totuşi, plecând de la ideea că bolnavii înregistraţi până la ora actuală reprezintă majoritatea bolnavilor care necesită tratament, se pot folosi aceste date preliminare pentru stabilirea necesităţilor de moment. Conform datelor înregistrate până în prezent, în ţara noastră sunt:

- 1266 de bolnavi cu hemofilie, din care 1114 cu hemofilie A (HA) - reprezentând 88,05% din cazuri, iar 152 cu hemofilie B (HB); dintre aceştia, 729 bolnavi au forme severe de hemofilie, 668 bolnavi cu HA (60%) şi 61 cu HB (40%)
- 253 bolnavi cu boală von Willebrand (BvW); dintre aceştia, 45 au forme severe de BvW (FVIII sub 1%)
- numărul bolnavilor cu vârsta cuprinsă între 1 - 18 ani este de 262 bolnavi cu hemofilie (20,71%) şi 73 cu BvW (28,71%)
- numărul bolnavilor cu hemofilie severă şi vârsta cuprinsă între 1 - 18 ani, care necesită profilaxie primară a accidentelor hemoragice este de 183, respectiv 168 cu HA şi 16 cu HB
- numărul real al bolnavilor cu HA severă cu inhibitori în titru mare nu este cunoscut la scară naţională, numărul estimat fiind de circa 80.

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

Tratamentul accidentelor hemoragice:

a) la bolnavii fără inhibitori:

- hemofilie A - FVIII - 25 - 80 UI/kg/zi, deci, asigurând un minimum de 2.500 UI/bolnav/an
- hemofilie B - FIX - 25 - 80 UI/kg/zi
- boala von Willebrand - FVIII îmbogăţit cu FvW (25 - 50 UI/kg/zi) +/- acid

tranexamic +/- DDAVP

b) la bolnavii cu inhibitori:

- rFVII - 70 - 98 micrograme/kg doză, repetat la 2 - 3 ore sau
- complex activat protrombinic 75 UI/kg la 12 ore.

Asistenţa ortopedică +/- chirurgicală şi recuperatorie în cazul artropatiilor cronice invalidante sau cu risc invalidant.

c) Prevenţia primară a accidentelor hemoragice la bolnavii cu forme severe de hemofilie cu vârsta cuprinsă între 1 - 18 ani - 183 bolnavi, 168 cu hemofilie A şi 16 cu hemofilie B

- pentru HA - FVIII 25 UI/kg/administrare, de 3 ori/săptămână
- pentru HB - FIX 25 UI/kg/administrare, de 2 ori/săptămână

La o greutate medie de 30 kg, necesarul anual de concentrate de factori ai coagulării este de:

- pentru HA (25 UI x 30 kg x 3 administrări/săptămână x 54 săptămâni) = 120.000 UI/bolnav/an = 20.160.000 UI/an FVIII
- pentru HB (25 UI x 30 kg x 2 administrări/săptămână x 54 săptămâni) = 80.000/bolnav/an = 1.280.000 UI/an FIX

d) Necesarul substitutiv în caz de intervenţii chirurgicale şi ortopedice

Principii ale terapiei substitutive în chirurgia bolnavilor cu hemofilie

Necesar/zi de operaţie	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Chirurgie mare	Chirurgie mică	Chirurgie mare	Chirurgie mică
prima zi				
nivel dorit (% VIII)	50 - 150	40 - 50	50 - 150	40 - 50
doză iniţială (UI/kg)	50 - 60	25 - 40	60 - 70	30 - 40
doză de întreţinere (UI/kg)	25 - 30	20 - 30	30 - 40	20 - 30
interval (h)	4 - 6	4 - 8	8 - 12	8 - 12
a 2 - 7-a zi postoperator				
nivel dorit (% VIII)	40 - 60	30 - 50	40 - 60	30 - 50
doză de întreţinere (UI/kg)	20 - 40	15 - 20	30 - 40	15 - 20
interval (h)	4 - 8	6 - 12	12 - 24	24
a 8-a zi postoperator				
nivel dorit (% VIII)	15 - 25		15 - 25	
doză de întreţinere (UI/kg)	10 - 15		10 - 20	
interval (h)	12 - 24		24 - 48	

|_____|_____|_____|_____|_____|

e) Necesarul de substituţie specifică pentru recuperarea locomotorie

Având în vedere statusul de handicap locomotor al persoanelor cu hemofilie, acestea au nevoie de recuperare locomotorie.

Terapia substitutivă este obligatorie în toată perioada recuperării cu 25 - 50 UI/kg/zi de FVIII/respectiv IX.

f) Alegerea preparatelor substitutive pentru hemofilia A, hemofilia B şi boala von Willebrand

Preparatele recomandate în condiţiile optime de cost-eficienţă sunt:

- produse (FVIII/IX) derivate plasmatice - la majoritatea bolnavilor
- produse recombinante

* la copiii anterior netrataţi (PUPs) +/-

* la cei anterior netrataţi cu plasmă/crioprecipitat +/- la cei care deşi au făcut tratament cu produse native de plasmă sau produse derivate din plasmă nu au fost infectaţi cu virusuri hepatitice, HIV, CMV

* în regimul acestora de profilaxie

V. Monitorizarea tratamentului (parametri clinico-paraclinici şi periodicitate)

Monitorizarea clinico-biologică şi radiologică a bolnavilor, în conformitate cu recomandările Comisiei de Experţi a Comunităţii Europene:

- control anual al concentraţiei de FVIII/IX, vW
- control anual al inhibitorilor sau de mai multe ori în caz de schimbarea produsului de substituţie sau a unei situaţii clinice sugestive
- odată/an în absenţa complicaţiilor (HCV, HBV -Ag, Ac, AcHBc, HIV 1, 2, inhibitori, ALAT, bilirubina, factor VIII/IX, infecţii);
- multianual în funcţie de necesităţi, pentru cazurile cu complicaţii

VI. Criterii de excludere din tratament:

- reacţii adverse |
- co-morbidităţi | nu este cazul
- non-responder |
- non-compliant |

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)

- nu este cazul

VIII. Prescriptori

Medici hematologi - acreditaţi de Centrul Clinic de Hemofilie din Centrele Universitare (Bucureşti, Timişoara, Craiova, Constanţa, Iaşi, Cluj, Tg. Mureş, Oradea, Arad, Sibiu, Braşov, Galaţi).

#M4

DCI: GINGKO BILOBA

Indicaţii

- Sindroamele demenţiale de severitate uşoară/moderată (din boala Alzheimer sau demenţe mixte - de cauză vasculară şi neurodegenerativă)

Doze şi mod de administrare:

- Doza obişnuită este de 120 mg extract standardizat de Gingko biloba (3 comprimate/zi) în timpul mesei.

- Picături orale soluţie - 1 doză de 1 ml/40 mg de extract de Gingko de 3 ori/zi diluat în apă în timpul meselor

Prescriptori

Medici aparţinând specialităţilor: neurologie, psihiatrie şi geriatrie.

Medicii de familie pot să prescrie aceste medicamente în tratament cronic doar pe baza unei scrisori medicale de la un medic aparţinând uneia dintre cele 3 specialităţi menţionate, iar scrisoarea medicală trebuie reînnoită cel puţin anual.

#B

DCI: ALPROSTADILUM

I. Definiţia afecţiunii:

Arteriopatia obliterantă cronică a membrelor inferioare - evoluţia progresivă către obliterarea arterelor cu constituirea sindromului de ischemie cronică periferică, determinată de diferite boli de sistem, variate din punct de vedere etiopatogenic, morfopatologic şi clinic.

ARTERIOPATII DE TIP DEGENERATIV:

- arteriopatia aterosclerotică - dezvoltarea de leziuni ateromatoase la nivelul intimei, segmentare, necircumferenţială
- arteriopatia senile - predomină scleroza şi depunerile de calciu, fiind circumferenţiale
- arteriopatia diabetică - macroangiopatia asociată des cu mediocalcinoza
- microangiopatia - afectează venule, capilare, arteriole

ARTERIOPATII DE TIP INFLAMATOR:

- Trombangeita Obliterantă (BOALA Buerger)
- panvasculita de etiologie necunoscută
- interesează arterele şi venele la indivizi tineri 20 - 40 ani
- apare la mari fumători, de sex masculin
- evoluează inexorabil spre necroza extremităţilor

II. Stadializarea afecţiunii:
Stadiul I: alterarea perfuziei tisulare fără semne clinice sau acuze subiective
Stadiul II: alterarea perfuziei însoţită de claudicaţie intermitentă;
Stadiul III: durere ischemică de repaus;
Stadiul IV: ulceraţie ischemică, necroză, gangrene.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.), pentru tratamentul medical vasodilatator:
Pacienţii diagnosticaţi cu Arteriopatie obliterantă cronică a membrelor inferioare, stadiile II - IV după clasificarea Fontaine, care au membrul inferior viabil şi la care procedeele de revascularizare sunt imposibile, au şanse de succes reduse, au eşuat anterior sau, mai ales, când singura opţiune rămasă este amputaţia.

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament) medical vasodilatator prostaglandine (Aiprostadil)

NOTĂ:
Administrarea se face în spital, sub supraveghere medicală. Soluţia trebuie administrată imediat după reconstituire.

Administrare intravenoasă:

Doza recomandată este de 40 |_|g alprostadil (2 fiole Vasaprostan 20), diluată în 50 - 250 ml soluţie salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore. Această doză se administrează de două ori pe zi, în perfuzie intravenoasă.

Alternativ, se poate administra o doză de 60 |_|g alprostadil (3 fiole Vasaprostan 20), diluată în 50 - 250 ml soluţie salină izotonă,
La pacienţii cu insuficienţă renală (clearance-ul creatininei > 1,5 mg/dl),

tratamentul trebuie început cu o doză de 10 |_|g alprostadil (1/2 fiolă Vasaprostan 20), diluată în 50 ml soluţie salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore, de două ori pe zi. În funcţie de evoluţia clinică, doza poate fi crescută în 2 - 3 zile la doza uzuală

recomandată (40 |_|g alprostadil).
Administrare intraarterială: (de excepţie)!

Doza recomandată este de 10 |_|g alprostadil (1/2 fiolă Vasaprostan 20), diluată în 50 ml soluţie salină izotonă, administrată în perfuzie intraarterială pe o perioadă de 60 - 120 minute, cu ajutorul unei pompe de perfuzat. Dacă este

necesar, mai ales în prezenţa necrozelor, doza poate fi crescută la 20 |_|g alprostadil (o fiolă Vasaprostan 20), atât timp cât toleranţa pacientului este satisfăcătoare. Această doză se administrează o dată pe zi, în perfuzie intraarterială.

Dacă perfuzarea intraarterială se va realiza printr-un cateter a demeure, se recomandă o doză de 0,1 - 0,6 ng/kg şi minut, administrată cu pompa de perfuzare pe o perioadă de 12 ore (echivalentul a 1/4 - 1 1/2 fiole de Vasaprostan), în funcţie de

toleranţă şi de gravitatea afecţiunii.

Administrare intravenoasă şi intraarterială:

Volumul lichidian perfuzat pacienţilor cu insuficienţă renală şi celor care datorită unei afecţiuni cardiace prezintă riscuri, trebuie restricţionat la 50 - 100 ml pe zi, iar perfuzia trebuie realizată prin pompă de perfuzare.

După 3 săptămâni de tratament, trebuie evaluat beneficiul tratamentului cu Vasaprostan 20. Dacă pacientul nu răspunde la tratament, administrarea de Vasaprostan 20 trebuie întreruptă. Durata tratamentului nu trebuie să depăşească 4 săptămâni.

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

Pacienţii care primesc Vasaprostan 20,în special cei cu tendinţă la dureri intense, insuficienţă cardiacă, edeme periferice sau insuficienţă renală (clearance-ul creatininei > 1,5 mg/dl) trebuie atent monitorizaţi pe durată fiecărei administrări. Trebuie efectuat frecvent controlul funcţiei cardiace (monitorizarea tensiunii arteriale, a frecvenţei cardiace şi a echilibrului hidric) şi, dacă este necesar, monitorizarea greutăţii, măsurarea presiunii centrale venoase şi monitorizare ecocardiografică. Pentru a evita apariţia simptomelor de hiperhidratare, volumul de Vasaprostan 20 perfuzat nu trebuie să depăşească 50 - 100 ml pe zi (pompă de perfuzat), iar timpul de perfuzat trebuie respectat întocmai. Înainte de externarea pacientului trebuie stabilizată funcţia cardiovasculară.

Vasaprostan 20 trebuie administrat de către medici cu experienţă în tratarea arteriopatiei obliterante cronice a membrelor inferioare şi care sunt familiarizaţi cu monitorizarea funcţiei cardiovasculare, în unităţi specializate.

În caz de apariţie a reacţiilor adverse se recomandă scăderea ratei de perfuzie sau întreruperea administrării.

Vasaprostan 20 conţine lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Prudenţă la pacienţii care utilizează concomitent alte vasodilatatoare sau anticoagulante.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Hipersensibilitate la alprostadil sau la oricare dintre excipienţi.

Disfuncţii cardiace cum sunt insuficienţă cardiacă clasa III şi IV (conform clasificării NYHA), aritmie cu modificări hemodinamice relevante, boală coronariană insuficient controlată, stenoză şi/sau insuficienţă mitrală şi/sau aortică. Istoric de infarct miocardic în ultimele şase luni.

Edem pulmonar acut sau istoric de edem pulmonar la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Boală pulmonară cronică obstructivă severă (BPCO) sau boală pulmonară veno-oduzivă (BPVO). Infiltrat pulmonar diseminat.

Insuficienţă hepatică.

Tendinţă la sângerare cum este cea existentă la pacienţii cu ulcer gastric şi/sau duodenal activ sau la cei cu politraumatisme.

Vasaprostan 20 nu trebuie administrat femeilor gravide sau celor care alăptează.

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)

După prima cură de 3 - 4 săptămâni, conform studiilor, 46% dintre pacienţi au conversie de la stadiile III - IV la stadiul II. Se recomandă monitorizarea pacienţilor la fiecare 6 luni sau mai repede dacă este nevoie. Pentru acei pacienţi care avansează din nou spre stadiile III - IV se recomandă reluarea terapiei de 3 - 4 săptămâni. Există evidenţe clinice foarte bune pentru repetarea curelor de 3 - 4 săptămâni de până la 4 ori.

VIII. Prescriptori - iniţierea se face de către medici de specialitate din Clinica universitară.

DCI: IVABRADINUM

Ivabradina, ca medicament bradicardizant pur fără alte efecte, este indicat în prezent în toate stările cu tahicardie sinusală simplă şi în angina pectorală de efort stabilă la pacienţi care au contraindicaţii sau reacţii adverse la terapia cu beta-blocante sau care răspund nesatisfăcător la această terapie. Protocoalele sunt identice în ambele situaţii.

Tratamentul se începe cu doza de 2 x 5 mg/zi şi în funcţie de efectul clinic şi cel asupra frecvenţei cardiace (care se recomandă a nu se scădea sub 50 bătăi/min.) doza se creşte la 2 x 7,5 mg/zi. Pacienţii hipertiroidieni pot primi de la început această doză. Ivabradina se poate asocia cu medicaţia beta-blocantă cu aceeaşi observaţie ca frecvenţa cardiacă să nu scadă sub 50 bătăi/min.

ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI (OMACOR)

INDICAŢIE

- post-infarct pentru scăderea riscului de moarte subită şi în dislipidemiile cu hipertrigliceridemie.

Post-infarct Miocardic: 1 g/zi (o capsulă) pe termen nedefinit

În hipertrigliceridemii: 2 - 4 g/zi pe termen nedefinit

DCI: VALSARTAN/CANDESARTAN CILEXETIL

Definiţia afecţiunii:

Diagnosticul de Insuficienţă Cardiacă Cronică (ICC) se bazează pe evaluarea clinică, ce pleacă de la antecedentele pacientului, examenul fizic şi investigaţiile paraclinice adecvate. Conform Ghidului European de Diagnostic şi Tratament al Insuficienţei Cardiace Cronice (2005), componentele esenţiale ale ICC sunt reprezentate de un sindrom în care pacienţii trebuie să prezinte: simptome de IC, în special dispnee şi astenie, în repaus sau în timpul activităţii fizice şi edeme gambiere, precum şi semne obiective de disfuncţie cardiacă în repaus (preferabil ecocardiografice); dacă există dubii, diagnosticul este sprijinit de apariţia unui răspuns la tratamentul adecvat.

Insuficienţa cardiacă poate fi descrisă prin referire la ventriculul interesat (stânga sau dreapta) sau la faza afectată a ciclului cardiac (sistolică sau diastolică).

Clasificarea în IC stânga sau dreapta ţine cont de ventriculul afectat iniţial. În IC stânga, produsă de obicei de hipertensiune arterială sau de un infarct miocardic în ventriculul stâng (VS), simptomatologia legată de congestia pulmonară poate predomină la început. În IC stânga, simptomatologia legată de staza în circulaţia sistemică (edeme periferice, hepatomegalie, ascita, efuziuni pleurale) predomină în faza iniţială. Deoarece sistemul circulator este unul închis, IC ce afectează un ventricul îl va interesa şi pe celălalt în final. De fapt, cea mai frecventă cauză de IC dreapta este IC stânga.

Cea mai frecvent utilizată este clasificarea în IC sistolică şi diastolică. În IC sistolică, este afectată ejecţia sângelui. În timpul sistolei, ventriculii nu se contractă cu o forţa suficientă pentru a învinge presiunea arterială (presarcină mare). Ca urmare, volumul de sânge pompat este prea mic, iar fracţia de ejecţie este redusă. Deseori, IC sistolică duce la cardiomiopatie dilatativă. În IC diastolică, nu se realizează o umplere normală a ventriculilor în diastolă, fie din cauza relaxării prea lente, ca în cardiomiopatia restrictivă, fie din cauza îngroşării anormale a pereţilor ventriculari, ca în hipertrofia ventriculară. În cele mai multe cazuri, IC sistolică şi diastolică coexistă la acelaşi pacient.

Stadializarea afecţiunii:

New York Heart Association (NYHA) a realizat un sistem de clasificare funcţională, pe baza simptomatologiei şi a nivelului activităţii fizice, în relaţie cu calitatea vieţii pacientului:

- Clasa I: pacienţii au boala cardiacă, dar nu prezintă niciun disconfort în timpul activităţilor fizice obişnuite;
- Clasa a II-a: pacienţii prezintă o uşoară limitare a activităţilor fizice;
- Clasa a III-a: pacienţii prezintă o limitare marcată a activităţilor fizice, din cauza bolii;
- Clasa a IV-a: pacienţii nu pot efectua nicio activitate fizică fără un anume grad de disconfort. Aceştia prezintă simptomatologie de disfuncţie cardiacă, inclusiv în repaus.

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

Ghidul European de Diagnostic şi Tratament al Insuficienţei Cardiace Cronice (2005) recomandă administrarea Blocanţilor Receptorilor Angiotensinei II (BRA) la următoarele categorii de pacienţi:

- disfuncţie asimptomatică a VS: BRA indicaţi în caz de intoleranţă la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA);
- ICC simptomatică (NYHA II): BRA indicaţi cu sau fără IECA;
- ICC agravată (NYHA III - IV): BRA indicaţi cu sau fără IECA;
- ICC în stadiu terminal (NYHA IV): BRA indicaţi cu sau fără IECA.

În România, informaţiile de prescriere ale BRA autorizaţi pentru tratamentul pacienţilor cu ICC prevăd administrarea la următoarele categorii:

Candesartan cilexetil: Pacienţi cu IC şi insuficienţă funcţională sistolică a VS (fracţie de ejecţie a VS </= 40%), ca tratament adjuvant la tratamentul cu IECA sau atunci când tratamentul cu IECA nu este tolerat.

Valsartan: Tratament simptomatic la pacienţi cu IC, când nu pot fi utilizaţi IECA, sau ca tratament adjuvant al IECA, când nu pot fi utilizate beta-blocante.

II. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Candesartan cilexetil: Doza iniţială recomandată de candesartan cilexetil este de 4 mg, o dată pe zi. Creşterea treptată a acestei doze până la atingerea dozei ţintă de 32 mg, o dată pe zi, sau a celei mai mari doze tolerate se efectuează prin dublarea dozei la intervale de cel puţin 2 săptămâni.

Nu este necesară ajustarea dozei iniţiale la pacienţii vârstnici sau la pacienţii cu hipovolemie, insuficienţă renală sau insuficienţă hepatică uşoară până la moderată.

Tratament asociat

Se poate administra candesartan cilexetil în asociere cu alte tratamente ale insuficienţei cardiace, inclusiv cu IECA, beta-blocante, diuretice sau glicozide digitalice sau cu asocieri ale acestor medicamente.

Valsartan: Doza iniţială recomandată de valsartan este de 40 mg, administrată de 2 ori pe zi. Creşteri ale dozei la 80 mg şi 160 mg de 2 ori pe zi trebuie făcute la intervale de cel puţin 2 săptămâni, până la administrarea celei mai mari doze tolerate de către pacient. Trebuie avută în vedere reducerea dozelor diureticelor administrate în asociere. Doza zilnică maximă administrată în cadrul studiilor clinice este de 320 mg, administrată fracţionat.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici sau la pacienţii cu insuficienţă renală (clearance al creatininei > 10 ml/min).

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată, fără colestază, doza de valsartan nu trebuie să depăşească 80 mg.

Tratament asociat

Valsartan poate fi administrat în asociere cu alte medicamente pentru insuficienţă cardiacă. Cu toate acestea, administrarea concomitentă cu un IECA şi un beta-blocant nu este recomandată.

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

Ghidul European de Diagnostic şi Tratament al Insuficienţei Cardiace Cronice (2005) recomandă următoarele măsuri pentru monitorizarea pacienţilor cu ICC:

- folosirea unei echipe pluri-disciplinare;
- urmărire atentă, prima evaluare la 10 zile după externare;
- stabilirea planului de tratament la externare;
- creşterea accesului la îngrijirile de sănătate;
- optimizarea tratamentului cu ajutorul ghidurilor;
- evaluare precoce a semnelor şi simptomelor (de ex. prin monitorizare la distanţă);
- regim diuretic flexibil;
- educaţie şi consiliere intensive;
- urmărire în spital sau în ambulator;
- atenţie la strategiile comportamentale;
- creşterea complianţei.

IV. Criterii de excludere din tratament:

Candesartan cilexetil:

- hipersensibilitate la candesartan cilexetil sau la oricare dintre excipienţii Atacand;
- sarcină şi alăptare;
- insuficienţă hepatică severă şi/sau colestază;
- copii şi adolescenţi cu vârsta mai mică de 18 ani.

Valsartan:

- hipersensibilitate la valsartan sau la oricare dintre excipienţii Diovan;
- insuficienţă hepatică severă, ciroza biliară şi colestază;
- insuficienţă renală severă (clearance creatinina < 10 ml/min) şi pacienţi care efectuează dializă;
- sarcină şi alăptare;
- eficacitatea şi siguranţa nu au fost stabilite la copii şi adolescenţi (< 18 ani).

V. Reluare tratament (condiţii) - neaplicabil.

VI. Prescriptori: Iniţierea tratamentului se efectuează de către medici specialişti cardiologi.

DCI: IRBESARTANUM

Definiţii

1) Boala cronică de rinichi diabetică este definită ca:

a. Microalbuminurie sau macroalbuminurie (> 300 mg albumină/24 ore sau mg albumină/g creatinină) + retinopatie diabetică (+/- HTA +/- reducerea eRFG);

sau

b. Microalbuminurie + durată a diabetului zaharat (DZ) de tip 1 mai mare de 10 ani (+/- HTA +/- reducerea eRFG).

2) Microalbuminuria este definită prin eliminarea de albumină între 30 - 300 mg/24 ore sau 20 - 200 micrograme/minut sau între 20 - 200 mg/g creatinină la bărbat şi 30 - 300 mg/g creatinină la femeie, dacă 2 determinări din 3 sunt pozitive în interval de 6 luni, în absenţa infecţiilor urinare, a DZ dezechilibrat, HTA necontrolate şi a insuficienţei cardiace.

Indicaţii

Irbesartanum este indicat în tratamentul de primă linie al Bolii cronice de rinichi diabetice cu: microalbuminurie asociată sau nu cu HTA şi eRFG > 60 mL/min sau macroalbuminurie asociată cu HTA şi eRFG > 30 mL/min.

Tratament

Obiective

a. Dispariţia/reducerea/reducerea progresiei microalbuminuriei spre

macroalbuminurie;

b. Reducerea macroalbuminuriei cu 50% după 6 luni;

c. Reducerea degradării funcţiei renale.

Doze

300 mg/zi, în priză unică.

Întreruperea tratamentului

Este indicată numai în caz de efecte adverse: creşterea cu > 30% a creatininei serice faţă de valoarea bazală, în absenţa altor cauze de hipoperfuzie renală, este sugestivă probabil de stenoză semnificativă de arteră renală şi impune evaluare şi tendinţa la hiperkaliemie, necorectată prin regim sau medicaţii asociate.

Lipsa de răspuns a microalbuminuriei (lipsa normalizării sau evoluţia spre macroalbuminurie) sau a macroalbuminuriei (scăderea cu 50% a proteinuriei la 6 luni) nu impune oprirea terapiei ci asocierea altor mijloace antiproteinurice (inhibitori ai enzimei de conversie a angioteninei, antialdosteronice).

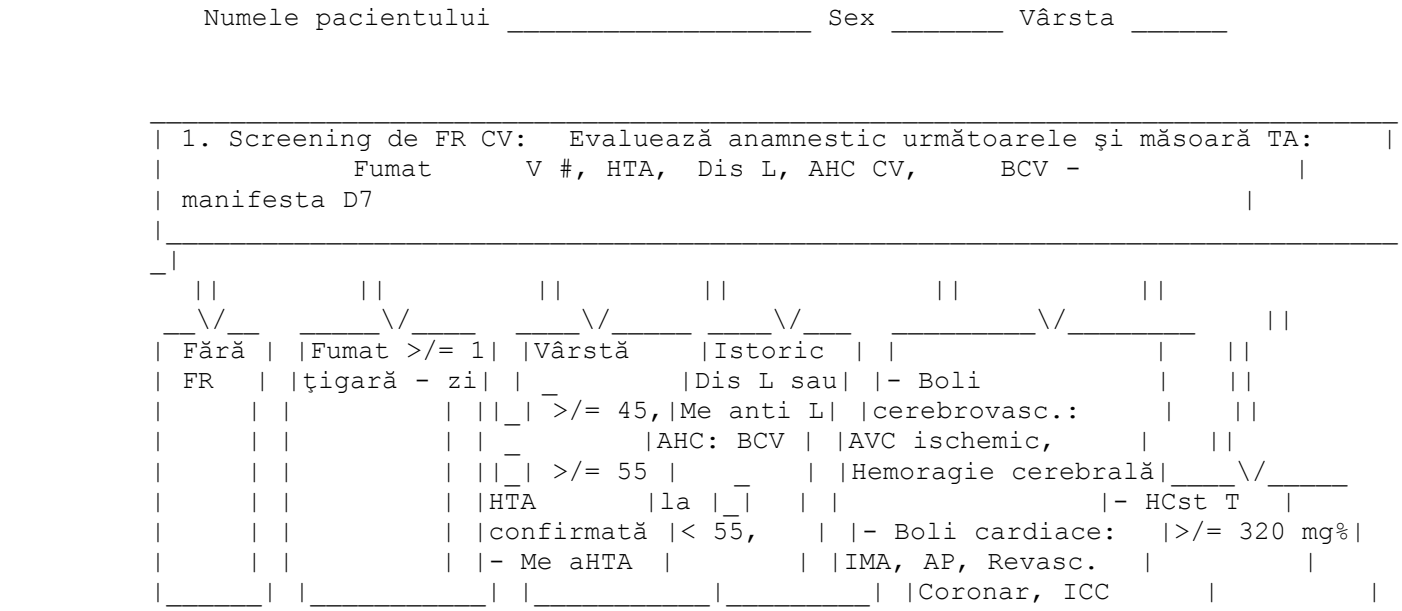
Monitorizare

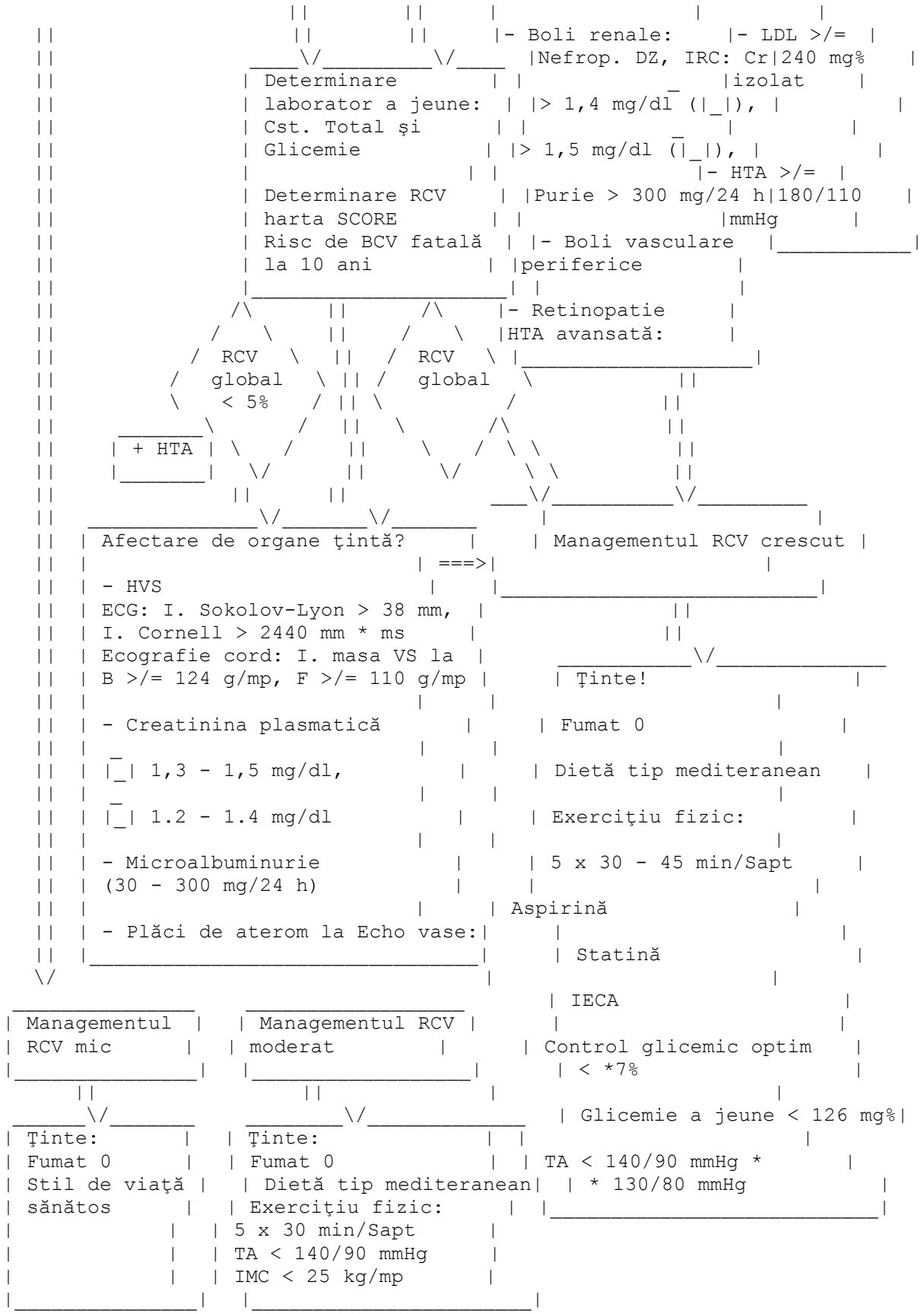
La bolnavii aflaţi sub tratament vor fi monitorizate lunar, în primele trei luni şi apoi trimestrial: microalbuminuria (determinare în spot urinar: raport albumină/creatinină urinară) sau macroalbuminuria (determinare cantitativă), eRFG (determinarea creatininei serice) şi potasiul seric.

Prescriptori

Medici nefrologi şi diabetologi.

Evaluarea riscului cardiovascular global şi managementul riscului - Algoritm




Determinare laborator a jeune: Cst. Total şi Glicemie
Determinare RCV harta SCORE Risc de BCV fatală la 10 ani
RCV global < 5%
+ HTA
Afectare de organe ţintă?
- HVS
ECG: I. Sokolov-Lyon > 38 mm, I. Cornell > 2440 mm * ms
Ecografie cord: I. masa VS la B >/= 124 g/mp, F >/= 110 g/mp
- Creatinina plasmatică
1,3 - 1,5 mg/dl,
1.2 - 1.4 mg/dl
- Microalbuminurie (30 - 300 mg/24 h)
- Plăci de aterom la Echo vase:
Boli renale: Nefrop. DZ, IRC: Cr
> 1,4 mg/dl (♂), > 1,5 mg/dl (♀),
Purie > 300 mg/24 h
Retinopatie
HTA avansată:
Management RCV crescut
Ţinte!
Fumat 0
Dietă tip mediteranean
Exerciţiu fizic: 5 x 30 - 45 min/Sapt
Aspirină
Statină
IECA
Control glicemic optim
< *7%
Glicemie a jeune < 126 mg%
TA < 140/90 mmHg *
* 130/80 mmHg
LDL >/= 240 mg% izolat
>/= 180/110 mmHg
Management RCV mic
Ţinte: Fumat 0 Stil de viaţă sănătos
Management RCV moderat
Ţinte: Fumat 0 Dietă tip mediteranean Exerciţiu fizic: 5 x 30 min/Sapt TA < 140/90 mmHg IMC < 25 kg/mp

Protocol de prescriere a medicamentelor hipolipemiante

Justificare:

Există o relaţie directă între reducerea nivelului colesterolului plasmatic şi a riscului cardiovascular

- O reducere cu 10% a Cst T se însoţeşte de o reducere cu 25% a incidenţei bolii coronariene după 5 ani
- O reducere cu 40 mg a Cst LDL determină o reducere de 20% a evenimentelor cardiovasculare
- Scăderea LDL Cst se corelează cu un risc scăzut de AVC ischemice

Managementul dislipidemiilor

Principiul de bază în managementul dislipidemiilor - nevoia de a lua decizii în funcţie de Riscul Cardiovascular Global - RCVG (utilizând hărţile SCORE) şi de a interveni asupra tuturor factorilor de risc cardiovascular: fumat, exerciţiu fizic, dietă, controlul TA.

Ţintele tratamentului

	Populaţia generală	Subiecţi cu risc foarte înalt	
		Bolnavi cu boala cardiovasculară aterosclerotică manifestă DZ	
		Asimptomaticii + FR multipli pt. a dezvolta boala cardiovasculară cu RCV > 5%	
		Cei cu 1 FR la nivel înalt	
		HCst familială - Cst T > 320, LDL Cst > 240	
		Optim	Ideal
Cst T	< 190 mg/dl (< 5 mmol/l)	< 175 mg/dl (4.5 mmol/l)	< 155 mg/dl (4 mmol/l)
LDL Cst	< 115 mg/dl (3 mmol/l)	< 100 mg/dl (2.5 mmol/l)	< 80 mg/dl (2 mmol/l)

Chiar dacă aceste ţinte nu pot fi atinse, se are în vedere reducerea RCVG prin toate căile amintite.

Valorile HDL respectiv ale TG trebuie folosite în alegerea strategiei terapeutice.

Mijloacele terapeutice medicamentoase

Statinele sunt medicamente sigure şi uşor de mânuit. Cel mai sever efect advers este miopatia şi extrem de rar, rabdomioliza, situaţii în care administrarea medicamentelor trebuie oprită.

Fibraţii scad trigliceridele şi cresc HDL colesterolul, şi într-o mai mică măsură decât statinele, reduc Cst T şi LDL Cst. Sunt utile în tratamentul dislipidemiei la pacienţii cu HDL Cst scăzut, TG crescute.

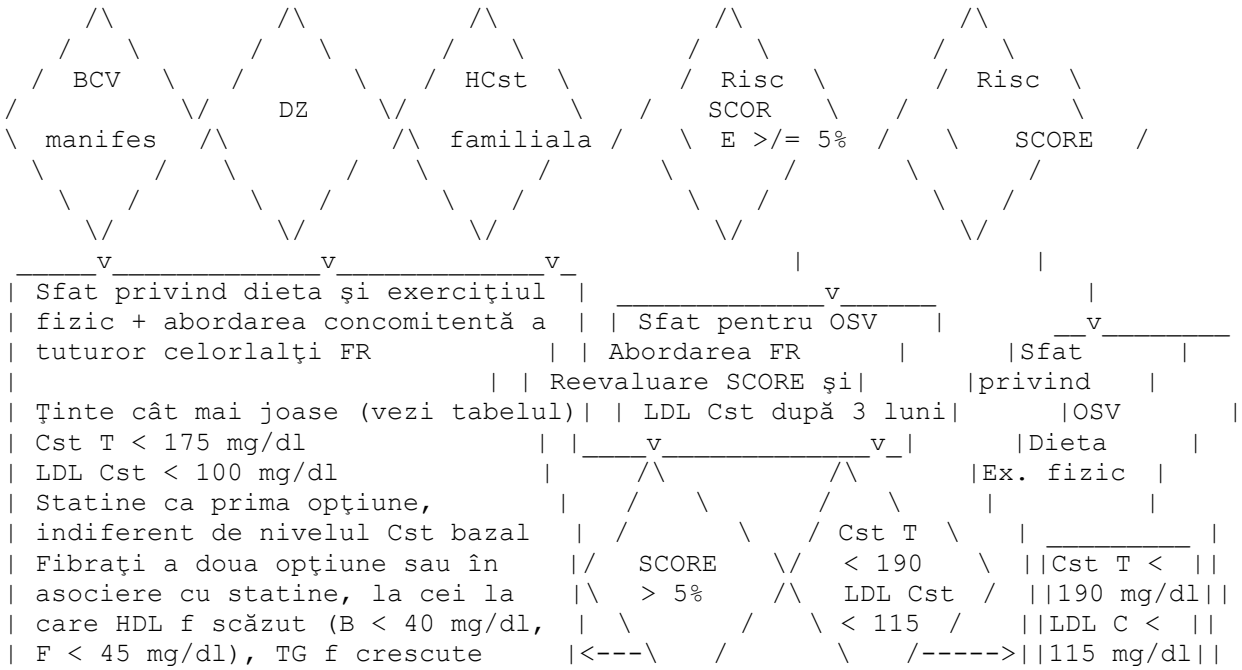
Monoterapia cu fibraţi nu poate fi susţinută ca terapie de prima linie la pacienţii cu diabet, dar pot fi administraţi la cei cu HDL scăzut în mod persistent, sau la cei cu nivele foarte înalte de TG, pentru diminuarea riscului de pancreatită.

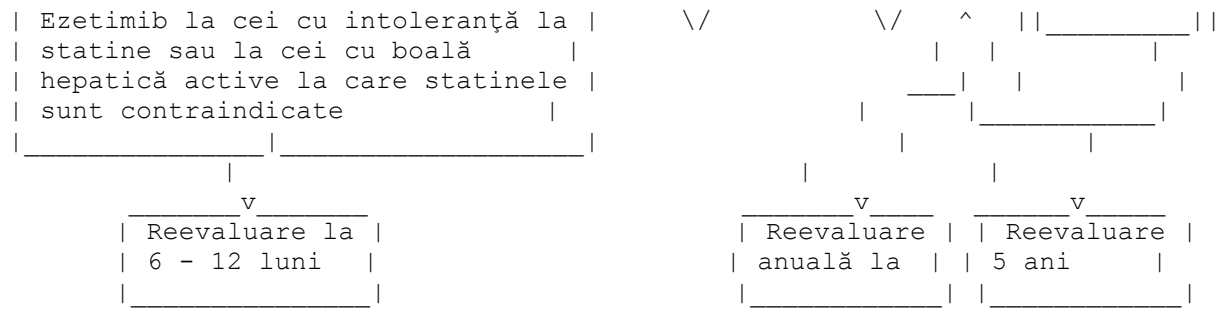
Ezetimibul, un inhibitor al absorbţiei colesterolului din intestinul subţire, are efect redus de scădere a HDL Cst, dar pot fi administraţi la pacienţii cu BCV sau RCV înalt şi boala activă de ficat, când statinele şi fibraţii sunt contraindicaţi sau la pacienţii cu intoleranţă la statine. Principala indicaţie a ezetimibului rămâne administrarea în tratament combinat cu statine, la pacienţii cu risc CV foarte înalt şi la care tratamentul cu statine sau statine şi fibraţi, concomitent cu dieta şi exerciţiul fizic, nu asigură atingerea nivelelor ţintă.

Chiar şi la cei la care terapia medicamentoasă se iniţiază de la început, intervenţiile privind optimizarea stilului de viaţă (OSV) - dieta şi exerciţiul fizic, trebuie susţinute, pe tot parcursul monitorizării pacientului.

Algoritm

Pacienţii cu boala cardiovasculară manifestă, DZ tip 1 sau 2 sau dislipidemie severă (ex. cei cu Hipercolesterolemie familială) au deja risc înalt. Pentru toţi ceilalţi, estimarea RCVG se face utilizând hărţile de risc SCORE.





Sursa bibliografică

European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2007 - European Guidelines on cardiovascular disease prevention în clinical practice Fourth Joint Task Force

DCI: SILDENAFILUM, BOSENTANUM

Hipertensiunea pulmonară la copil este o problemă importantă de sănătate publică în prezent, în România, iar subgrupul hipertensiunii pulmonare secundare bolilor cardiace congenitale este potenţial curabil în majoritatea cazurilor. Datorită diagnosticării tardive a bolilor cardiace congenitale (care adesea se însoţesc în evoluţie de hipertensiune pulmonară), incidenţa hipertensiunii pulmonare în populaţia pediatrică este extrem de mare, însă există încă, până la un anume moment în decursul evoluţiei, posibilitatea operării malformaţiei cardiace şi, în consecinţă, de dispariţie/ameliorare a hipertensiunii pulmonare. Având în vedere durata evoluţiei acestei hipertensiuni pulmonare, este necesară terapia ei medicamentoasă, înainte şi o perioada după operaţie, pentru a face posibile aceste corecţii chirurgicale tardive.

Etiologia sa este multiplă:

A. secundară (malformaţii cardiace congenitale sau dobândite, colagenoze etc.)

B. idiopatică (hipertensiunea pulmonară idiopatică)

A. Din categoria pacienţilor cu malformaţii cardiace congenitale şi care dezvolta hipertensiune pulmonară secundară deosebim trei categorii aparte:

1. Malformaţiile cardiace congenitale simple cu sunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară (defect septal atrial, defect septal ventricular, canal arterial persistent etc.)

Deoarece nu există o reţea de cardiologie pediatrică, numeroşi copii rămân nediagnosticaţi şi nu sunt operaţi la timp, dezvoltând hipertensiune pulmonară.

Hipertensiunea pulmonară fixă, ireversibilă, face imposibilă corecţia chirurgicală a acestor copii.

Pentru a aprecia posibilitatea efectuării corecţiei chirurgicale la un copil cu malformaţie cardiacă congenitală şi hipertensiune pulmonară, aceşti copii trebuie testaţi invaziv, prin cateterism cardiac, pentru a aprecia rezistenţele lor pulmonare (test care se realizează în laboratoarele de angiografie specializate din ţară), utilizând vasodilatatoare de tipul oxidului nitric sau ilomedin. Ulterior, dacă testele arată că sunt încă operabili

(rezistente vasculare pulmonare RVP, valori moderat crescute), necesită tratament vasodilatator pulmonar, în vederea scăderii rezistenţelor pulmonare, pentru a asigura postoperator o evoluţie bună. În perioada postoperatorie, unii dintre ei necesită continuarea terapiei vasodilatatoare pulmonare, în condiţiile în care rezistenţele pulmonare se menţin crescute pe o perioadă de timp. Medicamentele care există pe piaţa farmaceutică românească şi au proprietăţi vasodilatatoare pulmonare sunt: Sildenafilum şi Bosentanum. Terapia pregătitoare preoperatorie se administrează pe o perioadă de 2 - 3 luni, în timp ce în postoperator se menţine tratamentul maximum 6 luni, - total 8 - 9 luni de terapie vasodilatatoare pre- şi postoperatorie, pentru a putea beneficia de tratament chirurgical în bune condiţii şi a fi complet vindecaţi la finele acestui tratament.

2. Malformaţii cardiace congenitale la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonară fixă, ireversibilă.

Pacienţii la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonară ireversibilă, cu rezistenţe vasculare pulmonare prohibitive, nereactive la testul vasodilatator, pacienţi cianotici, cu sunt dreapta-stânga, cunoscuţi ca având sindromul Eisenmenger, sunt pacienţi care au două opţiuni terapeutice: transplantul cord-plămân (intervenţie care nu se practica în România încă, este extrem de costisitoare şi leagă practic pacientul de spital asigurând o supravieţuire în medie de 10 ani, conform datelor din literatură) şi terapia vasodilatatoare care ameliorează condiţiile de viaţă şi asigură o supravieţuire de aproximativ 20 - 30 de ani fără intervenţii invazive.

3. O a treia categorie de pacienţi o constituie copiii cu malformaţii cardiace congenitale complexe: transpoziţia de mari vase, trunchiul arterial comun şi cei cu fiziologie a malformaţiilor cardiace tip ventricul unic, anastomoze cavo-pulmonare. Această categorie abia începe să devină o problemă, în condiţiile în care în România asemenea operaţii de corecţie a acestor leziuni se fac de cel mult 5 - 6 ani. În următorii ani ne vom confrunta cu problemele ridicate de aceşti pacienţi, atât în patologia pediatrică, dar mai ales în cea a adultului (pentru că aceşti copii, operaţi pentru malformaţii cardiace congenitale complexe vor deveni adolescenţi sau adulţi cu necesităţi particulare de îngrijire, dar mai ales de urmărire).

4. Pacienţii cu hipertensiune pulmonară idiopatică sunt mult mai rari în perioada copilăriei decât la vârsta adultă. Evoluţia şi prognosticul lor este mult mai sever decât al pacienţilor cu sindrom Eisenmenger; necesită terapie continuă, iar speranţa de viaţă este sub 2 ani.

A. PENTRU COPII:

CRITERII DE INCLUDERE ŞI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

- Grupa de vârstă 0 - 18 ani;
- Malformaţii cardiace congenitale cu sunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară cu rezistenţe pulmonare vasculare crescute, reactive la testul vasodilatator;
- Sindrom Eisenmenger;
- Malformaţiile cardiace congenitale complexe de tip ventricul unic şi anastomozele

cavo-pulmonare, cu creşterea presiunii în circulaţia pulmonară;

- Hipertensiunea pulmonară idiopatică.

- se estimează un număr de aproximativ 15 bolnavi cu malformaţie cardiacă congenitală şi hipertensiune pulmonară secundară, operabili şi care necesită tratament vasodilatator de pregătire a patului vascular şi un număr de aproximativ 10 pacienţi care necesită tratament timp îndelungat;

- durata tratamentului este de 8 - 9 luni: 2 - 3 luni preoperator şi 6 luni postoperator, cu reexplorare hemodinamică la 6 luni postoperator;

- în cazul sindromului Eisenmenger sau a hipertensiunii pulmonare idiopatice: terapie pe toată durata vieţii; estimăm un număr de 10 bolnavi pediatrici cu necesitate de terapie vasodilatatoare pe durată nelimitată;

- necesitatea dispensarizării acestor pacienţi.

- TRATAMENTUL CU SILDENAFILUM:

- Iniţierea tratamentului: urmărirea funcţiei renale, hepatice, testul de mers de 6 minute (la pacienţii care se pretează la efectuarea acestui test având în vedere grupa de vârstă, afecţiunea cardiacă), examen fund de ochi pentru depistarea retinitei pigmentare (administrat cu precauţie);

- Pacienţii sunt reevaluaţi lunar din punct de vedere clinic, biologic, ecocardiografic şi terapeutic în vederea creşterii progresive a dozei de Sildenafilum şi pentru depistarea eventualelor efecte adverse;

- După 2 - 3 luni de tratament se repeta explorarea hemodinamică invazivă în vederea determinării rezistenţelor vasculare pulmonare şi stabilirii indicaţiei de corecţie chirurgicală;

- La pacienţii cu indicaţie de corecţie chirurgicală se va continua în perioada postoperatorie tratamentul cu Sildenafilum timp de 6 luni după care pacientul se reexplorează hemodinamic. În cazul în care rezistenţele vasculare pulmonare sunt normale, se va sista tratamentul. Persistenţa RVP crescute impune continuarea tratamentului vasodilatator pulmonar pe toată durata vieţii.

- TRATAMENT CU BOSENTANUM:

- Iniţierea tratamentului cu Bosentanum: doza terapeutică în funcţie de greutatea corporală, se va administra în 2 prize.

- Evaluarea periodică clinică, biologică, ecocardiografică: se urmăresc probele hepatice (hepatotoxicitatea - efectul advers cel mai frecvent raportat), hemoglobina, hematocrit

DURATA TRATAMENTULUI ŞI DOZELE TERAPEUTICE:

- Tratamentul cu Sildenafilum:

- Durata tratamentului preoperator în vederea pregătirii patului vascular pulmonar: 2 - 3 luni, urmat de explorare hemodinamică invazivă. Doza iniţială este de 0.25 mg/kg/doza în 4 prize, cu creşterea progresivă a dozei la 0.5 mg/kc/doza şi ulterior la 1 mg/kg/doza în 4 prize;

- La pacienţii cu indicaţie de corecţie chirurgicală, se va continua tratamentul cu Sildenafilum în medie 6 luni postoperator, cu repetarea explorării hemodinamice invazive, doza de administrare fiind de 1 mg/kg/doza în 4 prize. Dacă la 6 luni postoperator RVP determinate invaziv sunt normale se va sista tratamentul. Dacă leziunile vasculare pulmonare progresează în ciuda tratamentului chirurgical şi vasodilatator pulmonar (după cele 6 luni de tratament postoperator) pacientul necesită tratament vasodilatator pulmonar (Bosentanum) pe toată durata vieţii.

- Tratament cu Bosentanum:

- La pacienţii cu malformaţii cardiace congenitale şi hipertensiune pulmonară secundară, durata tratamentului este în funcţie de reactivitatea patului vascular pulmonar, în medie între 9 - 12 luni;

- La pacienţii cu malformaţii cardiace congenitale şi hipertensiune pulmonară secundară, la care după tratamentul vasodilatator pulmonar în vederea pregătirii patului vascular pulmonar, rezistenţele vasculare pulmonare sunt crescute, contraindicând corecţia chirurgicală - tratament pe toată durata vieţii;

- La pacienţii la care postoperator rezistenţele vasculare pulmonare se menţin crescute, se va continua tratamentul pe toată durata vieţii - terapie vasodilatatoare pulmonară unică sau asociată;

- La pacienţii cu sindrom Eisenmenger şi hipertensiune pulmonară idiopatică tratamentul se va administra pe toată durata vieţii;

- Având în vedere grupa de vârstă pediatrică, administrarea Bosentanumului se face raportat la greutatea corporală. La pacienţii cu greutate sub 20 kg, doza este de 31.25 mg în 2 prize; între 20 - 40 kg doza este de 62,5 mg în 2 prize; la copiii cu greutate peste 40 kg doza este de 125 mg în 2 prize;

- La pacienţii cu rezistenţe vasculare pulmonare prohibitive se va continua tratamentul vasodilatator pulmonar pe toate durata vieţii.

CONTRAINDICAŢII AL TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:

- Hipersensibilitatea la unul din componentele produsului
- Sarcina
- Administrarea concomitentă cu ciclosporina (Bosentanum)
- Insuficienţa hepatică (Bosentanum)
- Boala pulmonară veno-ocluzivă

ADMINISTRARE CU PRECAUŢIE A TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:

- Hipertensiunea arterială sistemică
- Retinita pigmentară (Sildenafilum)
- Ischemie miocardică, aritmii
- Malformaţii ale penisului sau patologii care predispun la priapism (leucemie, milelom multiplu, siclemie) (Sildenafilum)

Administrare concomitentă de nitraţi, vasodilatatoare sistemice

MEDICI PRESCRIPTORI:

Prescrierea medicaţiei precum şi dispensarizarea se recomandă a fi făcute în următoarele centre:

- Institutul de Boli Cardiovasculare şi Transplant Tg. Mureş - Clinica Cardiologie Pediatrică: Prof. Univ. Dr. Rodica Toganel
- Centrul Inimii Cluj Napoca - Clinica Chirurgie Cardiovasculară, Secţia Cardiologie Pediatrică: Dr. Simona Oprita
- Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii <<Louis Turcanu>> Timişoara: Conf. Dr. Gabriela Dor

B. PENTRU ADULŢI:

CRITERII DE INCLUDERE

Vor fi eligibile pentru program următoarele categorii de bolnavi cu HTAP:

1) idiopatică/familială

2) asociată cu colagenoze

3) asociată cu defecte cardiace cu sunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular (DSV), defect septal atrial (DSA), canal arterial persistent (PCA).

- Condiţii suplimentare obligatorii faţă de bolnavii din lista de mai sus:

1) vârsta între 18 şi 70 ani;

2) pacienţi cu HTAP aflaţi în clasa funcţională II - IV NYHA;

3) pacienţii la care cateterismul cardiac drept evidenţiază o PAPm > 35 mm Hg şi PAPs > 45 mmHg, presiune capilară pulmonară < 15 mmHg;

4) pacienţii a căror distanţă la testul de mers de 6 minute efectuat iniţial este > 100 metri şi < de 450 metri;

5) pacienţii trebuie să fie incluşi în Registrul Naţional de Hipertensiune Arterială Pulmonară.

CRITERII DE EXCLUDERE:

- pacienţii cu HTAP secundară unor entităţi nespecificate în criteriile de includere şi în indicaţiile ghidului de tratament.
- pacienţii cu boli cardiace congenitale altele decât cele precizate la criteriile de includere.
- pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară.
- pacienţi care prezintă patologii asociate severe, cu speranţa de supravieţuire mică (neoplasme, insuficienţă renală cronică severă, insuficienţă hepatică severă).
- pacienţii care prezintă contraindicaţii legate de medicamentele vasodilatatoare utilizate.
- pacienţii cu alergie sau intoleranţă cunoscută la medicamentele vasodilatatoare utilizate.

DURATA TRATAMENTULUI

Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieţii pacientului sau până la îndeplinirea condiţiilor de întrerupere a tratamentului.

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM

Pacient, 20 mg x 3/zi

Din totalul de 100 pacienţi trataţi estimăm un număr de 60 pacienţi cu Sildenafilum în monoterapie şi 15 pacienţi cu biterapie orală cu Bosentanum, finanţaţi anual în total 75 pacienţi sub terapie cu Sildenafil.

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM:

a. Iniţierea tratamentului cu Sildenafilum

Tratamentul cu Sildenafilum se iniţiază în doze terapeutice, (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creştere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

b. Creşterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenţei ameliorării sau agravării clinice.

c. Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum.

d. Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

i. Decesul pacientului.

ii. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicaţiei medicale,

iii. Decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranţei la tratament.

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

pacient adult, 125 mg x 2/zi

Din totalul de 100 pacienţi adulţi trataţi estimăm un număr de 25 pacienţi cu Bosentanum în monoterapie şi 15 pacienţi cu biterapie orală finanţaţi anual, în total 40 pacienţi adulţi sub terapie cu Bosentanum.

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

Iniţierea tratamentului cu Bosentanum

i. Tratamentul cu Bosentanum se iniţiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de 2 ori pe zi la interval de 12 ore) faţă de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioada de 1 lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranţei hepatice bune se creşte doza de Bosentan la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de 2 ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare 2 săptămâni pentru primele 6 săptămâni şi ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentan.

Bosentanum şi funcţia hepatică

i. Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) între 3 şi 5 ori faţă de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la 2 săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza iniţială de administrare a Bosentan.

ii. Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) între 5 şi 8 ori faţă de maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la 2 săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentan.

iii. Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) la peste 8 ori faţă de maximă normală a testului.

Terapie asociată cu Sildenafilum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Bosentanum.

Oprirea tratamentului cu Bosentanum:

i. Decesul pacientului

ii. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicaţiei medicale

iii. Decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranţei la tratament

iv. Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ŞI BOSENTANUM ÎN ASOCIERE

pacient adult: sildenafilum 20 mg x 3/zi şi bosentanum 125 mg x 2/zi

Din totalul de 100 pacienţi trataţi estimăm un număr de 15 pacienţi cu biterapie orală finanţaţi anual.

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ŞI BOSENTANUM

Iniţierea tratamentului cu Bosentanum

i. Tratamentul cu Bosentanum se iniţiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de 2 ori pe zi la interval de 12 ore) faţă de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioada de 1 lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranţei hepatice bune se creşte doza de Bosentan la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de 2 ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare 2 săptămâni pentru primele 6 săptămâni şi ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum şi funcţia hepatică

i. Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creşterii

valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) între 3 şi 5 ori faţă de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la 2 săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza iniţială de administrare a Bosentanum.

ii. Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) între 5 şi 8 ori faţă de maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la 2 săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.

iii. Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la 2 determinări succesive) la peste 8 ori faţă de maxima normală a testului.

Oprirea tratamentului Bosentanum

i. Decesul pacientului

ii. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentan, contrar indicaţiei medicale

iii. Decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentan în cazul intoleranţei la tratament sau rezoluţia criteriilor de indicaţie a tratamentului

iv. Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentan datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.

Iniţierea tratamentului cu Sildenafilum

i. Tratamentul cu Sildenafilum se iniţiază în doze terapeutice, (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creştere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

Creşterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenţei ameliorării sau agravării clinice.

Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum.

Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

i. Decesul pacientului.

ii. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafil, contrar indicaţiei medicale,

iii. Decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranţei la tratament.

MEDICI PRESCRIPTORI

Medicamentul poate fi prescris de către una din cele 4 Comisii formate din medici pneumologi, cardiologi, reumatologi, sub auspiciile Programului Naţional de Tratament al Hipertensiunii Arteriale Pulmonare din cadrul Programului Naţional de Boli Rare, în 4 centre importante medicale din ţară: Bucureşti, Iaşi, Cluj şi Timişoara.

DCI: DERMATOCORTICOIZI

1. Introducere

- dermatocorticoizii reprezintă cea mai utilizată clasă de medicamente în dermatologie fiind indicaţi în majoritatea dermatozelor inflamatorii acute, subacute sau cronice.

- dermatocorticoizii sunt glucocorticoizi formulaţi farmacologic pentru administrare topică. Au în comun structura cortizolului. Anumite modificări structurale aduse moleculei de cortizol determină apariţia unui efect terapeutic antiinflamator.

- testul de vasoconstricţie permite clasificarea dermatocorticoizilor în funcţie de potenţă [1]

- dezvoltarea industriei farmaceutice a condus la apariţia a numeroase preparate cortizonice de uz topic, diferite atât ca potenţă (patru clase de potenţă) cât şi ca formă de prezentare (soluţie, cremă, unguent). Accesibilitatea nelimitată de prescripţia dermatologică şi efectele imediate spectaculoase au determinat utilizarea abuzivă, nejudicioasă, mai ales a dermatocorticoizilor superpotenţi. Pe termen lung consecinţele acestei abordări terapeutice s-au dovedit defavorabile prin reacţiile adverse locale şi/sau sistemice ale topicelor cortizonice (ex. atrofie, telangiectazii).

- diversitatea dermatocorticoizilor comercializaţi la ora actuală precum şi riscurile majore pe care le implică folosirea lor neadecvată fac necesară stabilirea unor principii generale de utilizare a acestei clase de medicamente.

- prezentul ghid are la bază "Consensul naţional privind utilizarea dermatocorticoizilor" elaborat de liderii de opinie ai dermatologiei româneşti [2]

2. Clasificarea dermatocorticoizilor (după Societatea Română de Dermatologie)

- clasa I - dermatocorticoizi cu potenţă scăzută
    - hidrocortizon acetat
- clasa II - dermatocorticoizi cu potenţă medie
    - flumetazon pivalat
    - fluocortolon caproat
    - triamcinolon acetonid
- clasa III - dermatocorticoizi cu potenţă mare
    - fluocinolon acetonid
    - halometazon monohidrat
    - budesonid
    - betametazon dipropionat
    - hidrocortizon butirat
    - fluticazon propionat
    - metilprednisolon aceponat
    - mometazon furoat
- clasa IV - dermatocorticoizi superpotenţi
    - clobetazol propionat

3. Dermatocorticoizi cu potenţă scăzută (clasa I)

- indicaţi în tratamentul afectărilor cutanate cu componentă inflamatorie discretă, pentru aplicaţii pe zone extrem de sensibile sau pe suprafeţe corporale întinse.

- reacţiile adverse sunt minore dar şi efectul lor terapeutic este modest.

4. Dermatocorticoizi cu potenţă medie (clasa II)

- sunt reprezentaţi în principal de substanţe cu moleculă fluorurată.
- diferenţa de potenţă semnificativă între topicele cortizonice de clasă III şi II le face pe acestea din urmă inferioare din punct de vedere al eficacităţii terapeutice, în condiţiile în care prezenţa atomilor de fluor determină frecvent reacţii adverse locale ireversibile [3], [4].

5. Dermatocorticoizi cu potenţă mare (clasa III)

- reprezintă indicaţia de elecţie în tratamentul majorităţii dermatozelor inflamatorii.
- pot fi utilizaţi în monoterapie, chiar de la debutul tratamentului sau în continuarea aplicaţiilor de dermatocorticoizi superpotenţi.
- este recomandată folosirea preparatelor de clasă III fără moleculă fluorurată (mometazon furoat, metilprednisolon aceponat, hidrocortizon butirat) care prezintă reacţii adverse minime.
- raportul eficienţă/reacţii adverse este maxim în cazul dermatocorticoizilor de nouă generaţie (mometazon furoat, fluticazon propionat, metilprednisolon aceponat)

6. Dermatocorticoizi superpotenţi (clasa IV)

- se administrează de către medicul de specialitate dermato-venerologie în tratamentul dermatozelor severe doar pe perioade foarte scurte de timp (maxim 10 zile, pe suprafeţe corporale relativ reduse şi în special pentru zonele recalcitrante la terapie).
- după amorsarea efectelor inflamatorii iniţiale este recomandabilă folosirea dermatocorticoizilor nefluoruraţi de potenţă III sau I pentru evitarea apariţiei reacţiilor adverse.
- utilizarea îndelungată, pe suprafeţe corporale întinse a dermatocorticoizilor superpotenţi determină efecte secundare negative importante, atât sistemice (secundare absorbţiei transcutanate: supresia glandelor suprarenale, depresia imunitară, afectarea oculară, încetinirea creşterii şi favorizarea infecţiilor secundare), cât şi cutanate (atrofie, vergeturi, telangiectazii, acnee, foliculite). Acestea din urmă, adesea ireversibile, sunt din ce în ce mai des întâlnite, deoarece pacienţii nu sunt corect informaţi sau achiziţionează preparatele fără prescripţie medicală.
- pacienţii trebuie să fie corect informaţi despre riscurile aplicării abuzive ale acestor medicamente.

7. Selecţia dermatocorticoidului

- alegerea vehiculului
    - unguentul - eficacitate mare, se administrează pentru tratamentul leziunilor cronice (hiperkeratozice, lichenificate, fisurate). Greu acceptat cosmetic.
    - crema - se administrează pentru tratamentul leziunilor subacute şi acute. Este acceptată cosmetic. Are în compoziţie conservanţi posibil sensibilizanţi.
    - loţiunea, spray-ul, gelul - acceptabilitate cosmetică maximă, indicate pentru tratamentul leziunilor acute şi al zonelor păroase. Conţin alcool sau propilen glicol care pot determina senzaţie de arsură la aplicare.
- tipul leziunii
    - leziuni acute, tegumente subţiri - se preferă dermatocorticoizi nefluoruraţi clasa (III)

- leziuni cronice, tegumente groase - se preferă dermatocorticoizi clasa III eventual IV

- tegumentele sensibile (faţă, pliuri) necesită administrarea de dermatocorticoizi cu profil de siguranţă ridicat (clasa III nefluoruraţi)

8. Administrarea dermatocorticoidului

- dermatocorticoidul se administrează topic singur şi nu în combinaţie cu un alt preparat cortizonic (pe o reţetă nu se pot afla 2 preparate cortizonice de clasă III fără moleculă fluorurată)

- cantitatea de dermatocorticoid administrată este în conformitate cu sistemul "unităţii falangiene") - Anexă

- suprafaţa maximă pe care poate fi administrat dermatocorticoidul este de 30%.

ANEXA 1

Sistemul unităţii falangiene

O unitate falangiană echivalează cu aproximativ 2,5 cm sau 0,5 g de preparat topic (cremă sau unguent). Pentru tratamentul corect se recomandă următoarele cantităţi, suficiente pentru acoperirea diferitelor regiuni ale corpului.

regiunea	3 - 6 luni	1 - 2 ani	3 - 5 ani	6 - 10 ani	adult
faţă şi gât	1 FTU	1,5 FTU	1,5 FTU	2 FTU	2,5 FTU
torace anterior	1 FTU	2 FTU	3 FTU	3,5 FTU	7 FTU
torace posterior (+ fese)	1,5 FTU	3 FTU	3,5 FTU	5 FTU	7 FTU
membru superior - mână	1 FTU	1,5 FTU	2 FTU	2,5 FTU	3 FTU 1 FTU
membru inferior - picior	1,5 FTU	2 FTU	3 FTU	4,5 FTU	6 FTU 2 FTU

N.B.

Cantitatea maximă de dermatocorticoizi administrată corect - 30% din suprafaţa corporală - este de 2 tuburi de medicament săptămânal.

DCI: CABERGOLINUM

Prolactinoamele reprezintă cele mai frecvente adenoame secretante hipofizare, având o incidenţă de 6 la 100 000 cazuri; reprezintă o cauză importantă de hipogonadism şi infertilitate. Raportul pe sexe este 20:1 în favoarea femeilor în cazul microprolactinoamelor şi de 1:1 în cazul macroprolactinoamelor.

Cel mai frecvent prolactinoamele au o evoluţie lentă, sunt monoclonale şi apar ca leziune hipofizară singulară.

Scopul principal al terapiei prolactinoamelor este obţinerea unei funcţii gonadice normale prin normalizarea valorilor prolactinei şi controlul masei tumorale. De primă intenţie se utilizează terapia medicamentoasă (cu agonişti dopaminergici D2), chirurgia şi

radioterapia hipofizară rămânând ca alternative terapeutice în cazul eşecului terapiei medicamentoase.

Cabergolinum este un derivat de ergot provenit din secara cornută cu afinitate crescută pentru receptorii dopaminergici D2. Afinitatea sa in vivo pentru aceşti receptori este crescută datorită timpului de înjumătăţire lung (de cea 65 ore) şi datorită unei localizări prelungite la nivel hipofizar. Are o bună eficienţă atât în normalizarea valorilor prolactinei, cât şi în scăderea dimensiunilor tumorale, mai ales a macroprolactinoamelor.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU CABERGOLINUM

1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu cabergolinum

A. Pacienţi cu macroprolactinoame certificate prin următoarele două criterii: adenoame hipofizare cu diametrul maxim >/= 1 cm la evaluarea CT sau RMN şi valori ale prolactinei serice >/= 100 ng/ml (2120 mUI/ml).

B. Pacienţi cu prolactinoame indiferent de dimensiuni rezistente la tratamentul cu bromocriptină - rezistenţa fiind definită ca lipsa normalizării valorilor prolactinei şi/sau lipsa scăderii diametrului tumoral maxim cu peste 30% sub tratament cu bromocriptină în doze de maxim 20 mg/zi, administrate timp de 6 luni.

C. Pacienţi cu prolactinoame indiferent de dimensiuni care au dovedit intoleranţă (datorită reacţiilor adverse) la terapia cu bromocriptină.

D. Paciente cu prolactinoame indiferent de dimensiuni care doresc o sarcină, până la obţinerea acesteia.

E. Adenoamele cu secreţie mixtă de GH şi prolactină, dovedită prin imunohistochimie sau prin valori crescute ale prolactinei seric preoperator, dar care răspund pozitiv după 6 luni de terapie cu cabergolină în doze maxime de 4 mg/săptămână.

F. Pacienţi cu acromegalie care nu răspund la dozele maxime de analogi de somatostatin, ca terapie adjuvantă la aceştia.

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu cabergolină (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

A. Caracteristici clinice prolactinom (manifestări de hipogonadism, eventuale semne de compresie tumorală sau de insuficienţă hipofizară), certificate obligatoriu de următoarele două criterii:

a. Valori ale prolactinei serice bazale >/= 100 ng/ml sau valori ale prolactinei serice mai mari decât limita superioară a laboratorului dar mai mici de 100 ng/ml, cu excluderea altor cauze de hiperprolactinemie funcţională:

- sarcină: anamneză, test de sarcină/dozarea hCG
- medicamentoasă - prin anamneză completă; întreruperea administrării medicaţiei timp de 72 ore ar trebui să se asocieze cu normalizarea valorilor PRL
- insuficienţă tiroidiană sau sindromul ovarelor polichistice (prin dozări hormonale specifice);
- insuficienţă hepatică sau renală severe;
- prezenţa macroprolactinei (dozare PRL după prealabila precipitare cu polietilenglicol);

- sindromul de izolare hipofizară prin leziuni infiltrative, tumorale, postradioterapie, postchirurgie etc.

b. Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau MRI, pentru localizare (intraselară/cu expansiune extraselară), dimensiuni: diametre maxime - cranial, transversal.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicaţiilor (susţinute prin documente anexate), a terapiei urmate şi a contraindicaţiilor terapeutice (susţinute prin documente anexate).

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

- Biochimie generală: glicemie, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinina
- Dozări hormonale: gonadotropi + Estradiol (sex feminin) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (sex masculin).
- Ecografie utero-ovariană cu sondă endovaginală/transabdominală (în funcţie de caz) la femeile de vârstă fertilă pentru aprecierea statusului reproductiv.
- În cazul macroprolactinoamelor:
    - GH bazal sau IGF1, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m., fT4, TSH
    - Ex. oftalmologie: ex. FO, câmp vizual

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă (având prioritate cei tineri) şi de:

a) dimensiunile adenomului şi eventuala compresie exercitată asupra structurilor adiacente cu apariţia complicaţiilor neurooftalmice (apreciate prin CT sau RMN şi examen oftalmologie)

b) existenţa insuficienţei hipofizare asociate;

c) dorinţa de concepţie în cazul pacientelor de vârstă reproductivă.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU PROLACTINOM ÎN TRATAMENT CU CABERGOLINUM

Tratamentul cu cabergolinum se va administra pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu cabergolinum (a se vedea punctul 1.1).

Medicaţia va fi prescrisă de medicul specialist endocrinolog. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Acest preparat se administrează pe cale orală în două prize pe săptămână, la interval de 3 zile, cu creşterea progresivă a dozelor până la obţinerea unui răspuns terapeutic adecvat sau până la apariţia reacţiilor de intoleranţă.

Doza iniţială este de 0,5 mg (1 comprimat)/săptămână, administrat în două prize la interval de 3 zile, urmând să se crească progresiv în funcţie de controlul simptomatologiei şi al secreţiei tumorale până la o doză maximă de 4 mg/săptămână administrată în două prize.

Durata tratamentului va fi de minim 1 an în cazul răspunsului terapeutic adecvat.

Tratamentul cabergolinum poate fi întrerupt după minim 2 ani în care valorile prolactinei au fost în mod repetat normale cu condiţia ca examenul RMN să constate dispariţia completă a adenomului hipofizar; după întreruperea tratamentului se va continua monitorizarea valorilor prolactinei - dacă apar valori patologice se va reface imagistica hipotalamo-hipofizară.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU CABERGOLINUM

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu cabergolină vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog, numit mai jos medic evaluator.

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

A. În primul an de tratament la 3, 6 şi 12 luni pentru stabilirea dozei eficace de terapie şi monitorizarea reacţiilor adverse la tratament.

Evaluările vor cuprinde evaluarea simptomatologiei, dozarea valorilor prolactinei şi în funcţie de caz a celorlalţi tropi hipofizari, ecografia utero-ovariană pentru aprecierea funcţiei reproductive.

Evaluarea imagistică se va face în funcţie de dimensiuni şi de prezenţa complicaţiilor neurooftalmice fie la interval de 6 luni, fie la interval de 1 an.

B. După stabilirea dozei minime de cabergolină care menţin în limite normale valorile prolactinei serice evaluările hormonale se pot face la intervale de 6 luni, iar cele imagistice la interval de 1 an (cu excepţia adenoamelor cu complicaţii neurooftalmice care pot fi evaluate prin CT sau RMN la intervale de 6 luni).

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- Valori normale ale prolactinei
- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu peste 50% din dimensiunile iniţiale

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

- Simptomatologie controlată
- Valori normale ale prolactinei
- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu maxim 30% din dimensiunile iniţiale

C. Criterii de control terapeutic minim:

- Simptomatologie controlată
- Scăderea valorilor prolactinei dar fără normalizarea lor (cu menţinerea lor < 2 x normal)
- Dimensiuni constante sau în regresie ale adenomului hipofizar

3. Criterii de ineficientă terapeutică:

- Menţinerea insuficienţei gonadice
- Valori ale PRL > 2 x normal
- Dimensiuni constante sau evolutive ale adenomului hipofizar

4. Procedura de avizare a terapiei:

La iniţierea terapiei cu cabergolină avizul de principiu al comisiei de la nivelul Casei Judeţene de Asigurări de Sănătate (CJAS) va fi dat pentru un an de tratament cu doza de 2 mg/săptămână, administrate în câte 2 prize la interval de 3 zile.

A. În funcţie de evaluările efectuate la fiecare 3 luni medicul evaluator poate cere CJAS modificarea dozei, atât în sensul creşterii, cât şi în sensul scăderii sale, astfel încât să se administreze doza minim eficace.

B. Medicul evaluator este obligat să transmită CJAS pentru informare după primele 6 luni de tratament evaluările de la 3 şi 6 luni, iar la sfârşitul primului an de tratament evaluările de la 9 luni şi 12 luni.

C. Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu cabergolină, ineficienţa acestuia (punctul IV.3) sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare va transmite imediat Comisiei CJAS decizia de întrerupere a terapiei.

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM

- Pacienţi cu contraindicaţii la tratamentul cu cabergolinum: pacienţii cu valvulopatii moderat-severe demonstrate ecografic înainte de iniţierea tratamentului;
- Pacienţi cu prolactinoame care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A, B sau C după o perioadă de tratament de 6 luni cu o doză maximă de 4 mg cabergolinum/săptămână;
- Adenoamele hipofizare cu secreţie mixtă de GH şi PRL care nu au răspuns prin normalizarea valorilor PRL după 6 luni de tratament cu cabergolină în doză maximă de 4 mg/săptămână;
- Sarcina apărută în timpul tratamentului, cu excepţia pacientelor cu macroprolactinoame care au dovedit intoleranţă severă la tratamentul cu bromocriptină; tratamentul se va întrerupe în momentul pozitivării testului de sarcină, cabergolina fiind înlocuită cu bromocriptină;
- Apariţia reacţiilor adverse la tratament;
- Valvulopatiile moderate-severe constatate în timpul terapiei cu cabergolină;
- Hiperprolactinemia la pacientele cu cicluri menstruale normale sau la menopauză, cu condiţia să aibă microprolactinom;
- Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare.

Prescriptori: medici endocrinologi, cu respectarea prevederilor prezentului protocol, iar la recomandarea acestora pot continua prescripţia şi medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

COMISIA DE DIABET ŞI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

DCI: ESTRADIOLUM VALERAT + DIENOGEST/COMBINAŢII

Combinaţii

Menopauza, etapa fiziologică a procesului de sexualizare, a fost definită de Organizaţia Mondială a Sănătăţii ca fiind acel moment în timp în care apare oprirea definitivă a menstrelor ca urmare a pierderii activităţii foliculare ovariene; este practic un diagnostic retrospectiv, confirmat convenţional după un an de amenoree, iar o valoare a FSH peste 40 mUI/ml este diagnostică. Vârsta medie de instalare se situează la 50 de ani, variabilă în funcţie de factori multipli, deşi simptomele ce reflectă declinul activităţii ovariene încep de obicei cu 5 ani anterior menopauzei.

Simptomatologia menopauzei constă în amenoree secundară definitivă, manifestări vaso-motorii, modificări involutive şi de troficitate la nivelul pielii, mucoaselor, sânului şi aparatului urinar, diminuarea masei osoase cu apariţia osteoporozei, boli cardio-vasculare, modificări psihice şi alte fenomene asociate.

Obiectivele terapiei constau în ameliorarea sau amendarea fenomenelor vegetative, magnitudinea răspunsului fiind direct proporţională cu doza agentului terapeutic utilizat, ameliorarea simptomelor determinate de fenomenele de atrofie şi prevenţia/tratarea osteoporozei şi reducerea riscului de fractură.

Terapia cu preparate estrogenice constituie cel mai eficient tratament pentru simptomatologia de tip vaso-motor; se pot utiliza în acest scop toate formele de preparate estrogenice şi pe orice cale de administrare.

În cazul simptomelor vulvo-vaginale sau urinare, terapia locală este cea mai potrivită; sunt disponibile creme sau ovule cu estrogeni care au un grad de absorbţie sistemică însă aceasta este de aproximativ o pătrime din cel care corespunde administrării orale a unei doze similare.

De asemenea, administrarea estrogenilor scade în mod cert turnoverul osos şi previne pierderea de masa osoasă, reducând riscul de osteoporoză şi de fractură.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu agenţi terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate

A. Paciente cu menopauza timpurie (sub 40 de ani) indusă chirurgical, medicamentos sau radic;

B. Femeia în perioada de postmenopauză care survine unei menopauze normal instalate în primii 5 ani după instalare pentru:

- tratarea simptomelor vaso-motorii moderate/severe asociate menopauzei care nu răspund la alte tipuri de terapie;

- simptome moderate/severe de atrofie vulvo-vaginală; se utilizează preparate intravaginale dacă tratamentul este ţintit pentru simptome vulvo-vaginale;

- prevenţia osteoporozei de postmenopauză; dacă indicaţia este strict doar pentru osteoporoză se utilizează preparatele nonestrogenice.

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu agenţi terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate

(evaluări nu mai vechi de 6 luni):

A. anamneză şi examen clinic;

B. examen ginecologic;

C. investigaţii paraclinice:

- examene biochimice incluzând obligatoriu glicemie, transaminaze, profil lipidic;
- examen Babes-PapaNicolau;
- mamografie bilaterală;
- evaluarea densităţii minerale osoase - examen DXA - în prezenta factorilor de risc pentru osteoporoză sau la cele cu fracturi de fragilitate.
- evaluare endometrială prin ecografie transvaginală;
- investigarea tulburărilor de coagulare.

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu agenţi terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate:

- determinarea nivelului de FSH; o valoare peste 40 mUI/ml este diagnostica pentru menopauză; o valoare de peste 10 - 12 mUI/ml în ziua 3 a ciclului menstrual la femei în perimenopauză indică o rezervă ovariană diminuată.
- consult cardiologie cu EKG.

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL CNAS A TRATAMENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă (având prioritate cei cu menopauză precoce de diverse cauze) şi de intensitatea simptomelor vaso-motorii, la pacientele fără răspuns la terapiile alternative nonestrogenice.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

Tratamentul cu agenţi terapeutici estrogenici - terapia combinată se va administra pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic (a se vedea punctul 1.1). Medicaţia va fi prescrisă de medicul specialist endocrinolog. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Când se foloseşte terapia combinată, medicul poate opta pentru administrarea secvenţială sau continuă a progestativului; cea mai obişnuită schemă terapeutică este cea secvenţială de mimare a secreţiei şi a raportului estro-progesteronic normal, care constă în administrarea a 0.625 mg de Estrogeni Conjugati sau Estradiol micronizat sau valerat 1

mg (sau doze echivalente din alţi produşi) cu Medroxiprogesteron acetat 5 mg 14 zile/lună. Se mai pot administra în acelaşi regim de 14 zile/lună - Progesteron micronizat 200 mg/zi sau Norethindronul 0.7 mg/zi.

Regimurile terapeutice continue constau în administrarea zilnică a unei combinaţii estro-progestative fără pauza caracteristică regimurilor secvenţiale. Dozele de estrogeni sunt aceleaşi cu cele menţionate anterior, în timp ce administrarea continuă a progestativelor permite şi utilizarea unor doze mai mici (2.5 mg Medroxiprogesteron, 100 mg Progesteron micronizat, 0.35 mg Norethindrone, Ciproteron acetat 1 mg). Beneficiul major al acestui tip de administrare este absenţa sângerărilor lunare, datorită atrofiei endometriale indusă de efectul continuu al progesteronului.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu agenţi terapeutici estrogenici vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog.

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

- clinica - în cazul tulburărilor vaso-motorii - prima vizită la 3 luni, apoi bianual;
- examen ginecologic - bianual;
- examene de laborator - examene biochimice incluzând obligatoriu glicemie, transaminaze, profil lipidic
    - iniţial la 3 luni, apoi bianual;
- DXA în cazul osteoporozei - la minim 2 ani de tratament;
- mamografie bilaterală - anual;
- evaluare endometrială prin ecografie transvaginală - bianual.
- examen Babes-PapaNicolau - anual.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

- ameliorarea tulburărilor de tip vaso-motor şi de troficitate

3. Criterii de ineficientă terapeutică:

- menţinerea simptomatologiei de tip vegetativ şi atrofie
- scăderea densităţii minerale osoase sau apariţia de fracturi de fragilitate

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

- Pacienţi cu contraindicaţii la tratamentul cu agenţi terapeutici estrogenici:
    - cancer de sân prezent, trecut, suspect;
    - alte boli maligne estrogen-sensibile cunoscute/suspecte;
    - sângerare genitală nediagnosticată;
    - hiperplazie endometrială netratată;
    - trombo-embolism venos - tromboza venoasă sau embolie pulmonară sau AHC de boli trombo-embolice;

- boala trombo-embolică arterială recentă sau activă - angina, infarct miocardic;
- HTA netratată;
- Boala hepatică activă;
- Dislipidemie severă;
- Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau excipienţi;
- Porfiria cutanea tarda.
- Litiaza biliară - poate fi agravată de terapie;
- Migrena cu aură.

- Paciente la mai mult de 5 ani de la instalarea menopauzei.
- Durata terapiei peste 5 ani.
- Intervenţiile chirurgicale, mai ales cele care presupun o imobilizare prelungită necesită întreruperea terapiei cu 4 săptămâni anterior intervenţiei.
- Apariţia reacţiilor adverse la tratament;
- Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare.

Prescriptori: Medici endocrinologi şi ginecologi, cu respectarea protocolului actual.

COMISIA DE DIABET ŞI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

DCI: FOLLITROPINUM ALFA

I. Definiţia afecţiunii:

Infertilitate: absenţa concepţiei după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundităţii lunare în populaţia generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se aşteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

INDICAŢII ALE ADMINISTRĂRII DE GONADOTROPI ÎN FUNCŢIE DE CLASIFICAREA DISFUNCŢIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producţie de estrogeni endogeni.

Nivel de prolactină normal.

Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hiopogonadotrop)

Indicaţie terapeutică: administrarea de prima intenţie de FSH şi LH

OMS Grup II: Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, disfuncţii ale ciclului menstrual, deficienţe ale fazei luteale. Producţie endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

Indicaţie terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat.

II. Stadializarea afecţiunii:

Afecţiune cronică

Indicaţiile tratamentului:

1. Disfuncţii ovulatorii:

- Oligoovulaţia (ovulaţii rare, neregulate)
- Anovulaţia (ovulaţie absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
- Deficienţe ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH şi LH. Administrarea concomitentă de FSH şi LH, tratament de prima intenţie.

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

- Vârsta: minimă 18 ani
- Sex: feminin şi masculin

Parametri clinico-paraclinici:

- Absenţa afecţiunilor care contraindică sarcina
- Absenţa infecţiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu PapaNicolau - normal
- Culturi sterile din col şi sperma partenerului
- Uter şi cel puţin o trompă permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

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

Femei care nu au ovulaţie şi au cicluri menstruale neregulate sau nu au menstruaţie deloc

Follitropinum alfa se administrează zilnic. Dacă există ciclu menstrual, tratamentul trebuie să înceapă în primele 7 zile ale ciclului.

Un protocol obişnuit începe cu 75 - 150 UI FSH în fiecare zi. Aceste doze pot fi crescute cu 37,5 - 75 UI la 7 sau, mai bine, la 14 zile, dacă este necesar, pentru a obţine un răspuns adecvat, dar nu excesiv. Doza maximă zilnică nu trebuie să depăşească 225 UI FSH. Dacă nu se va observa un răspuns după 4 săptămâni de tratament, acest ciclu trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se va prescrie un tratament cu doze iniţiale mai mari decât în ciclul abandonat.

Când a fost obţinut un răspuns optim, se administrează o singură injecţie cu alt medicament (hCG) la 24 - 48 ore după ultima injecţie cu folitopinum alfa. Se recomandă contact sexual în ziua respectivă şi în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obţine un răspuns excesiv, se întrerupe tratamentul şi nu se mai administrează hCG.

Pentru ciclul următor se va prescrie o doză mai mică decât în ciclul anterior.

Femei care nu au ovulaţie, nu au menstruaţie deloc şi au fost diagnosticate cu deficit de FSH/LH

Follitropinum alfa se administrează zilnic simultan cu lutropina alfa injectabilă. Un protocol comun de administrare începe cu 75 - 150 UI lutropina alfa împreună cu 75 UI

de lutropina alfa.

În funcţie de răspunsul individual, se poate creşte doza de Folitropinum alfa cu 37,5 - 75 UI la un interval de 7 - 14 zile.

Dacă nu se observă un răspuns ovarian, ciclul trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se poate prescrie un tratament care să înceapă cu o doză mai mare de follitropinum alfa decât în ciclul abandonat.

Când răspunsul optim a fost obţinut, trebuie administrată o singură injecţie de hCG la 24 - 48 ore după ultima injecţie de follitropinum alfa şi lutropina alfa. Pacienta trebuie să aibă contact sexual în ziua respectivă şi în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obţine un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit şi hCG nu se va mai administra.

Tratamentul poate reîncepe în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât în cel precedent.

Bărbaţi infertili cu deficite hormonale

Folitropinum alfa se prescrie, de obicei, în doze de 150 UI de 3 ori pe săptămână în combinaţie cu hCG timp de minimum 4 luni. Dacă nu răspund la tratament după această perioadă, tratamentul poate continua cel puţin 18 luni.

SCHEMA DE TRATAMENT CU FOLLITROPINUM ALFA LA FEMEI:

1. Administrare de FSH 75 - 150 UI în zilele: 3, 4, 5, 6, 7 ale ciclului

2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant aproximativ 14 mm)

În cazul unui răspuns prezent:

3. Se menţine doza de 75 - 150 UI FSH în zilele 8, 9 ale ciclului

4. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aproximativ 17 mm)

5. Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 10 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI în zilele 8, 9, 10 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aproximativ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 11 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI în zilele 11, 12, 13 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 14 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aproximativ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 15 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Poate fi acceptată extinderea duratei de tratament în orice ciclu până la 4 săptămâni.

Dacă nu s-a obţinut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

În cazul obţinerii unui răspuns excesiv:

Tratamentul trebuie oprit, ne se mai administrează hCG.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât cel anterior.

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

Parametrii clinici:

Evaluarea cuplului:

a. Anamneză ambilor parteneri:

1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilităţii, metode de contracepţie utilizate şi durată de timp, stil de viaţă (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiţie fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiaţii sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecţiuni genetice, afecţiuni maligne.

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare şi evoluţia lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecţii pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieţii sexuale (disfuncţii sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreţie de mucus, conizaţie, elecrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecţioase şi vaccinări.

4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupaţia (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecţii (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcţia sexuală (frecvenţa coitului, erecţie/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc şansele de succes ale tratamentului

c. Depistarea apariţiei situaţiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

Parametrii paraclinici:

1. Investigaţii paraclinice ce trebuiesc efectuate înaintea începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigaţii generale:

Examen clinic general: înălţime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucogramă

Grupa sanguină

Screening pentru Hepatita B şi HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani

Testarea imunităţii la rubeolă, eventual varicelă
Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului
Monitorizarea ovulaţiei
Ecografie genitală
B. Investigaţii suplimentare în funcţie de patologia individuală:
Analize hormonale: TSH. Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B
Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria
Histerosalpingografia
Laparascopie
Investigaţii imunologice
Investigaţii genetice
Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului
Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreţie vaginală

INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:

A. Ecografie transvaginală
Periodicitate: în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului
Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.
- Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r- hCG, pentru declanşarea ovulaţiei
- Se recomandă raport sexual la 24 şi 48 ore după administrarea de hCG

* Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

Se urmăreşte ecografic:
a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulaţiei)
b. evaluarea numărului şi mărimii foliculilor ovarieni
2. Analize hormonale:
- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 şi 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv
- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650 - 3300 pmol/l)
Analize hormonale suplimentare:
- Determinarea pick-ului LH de seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/I şansa de succes este redusă)
- Temperatura bazală

EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:
Estradiolul plasmatic

normal > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml)

dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare

Prezenţa mai mult de 3 foliculi preovulatorii cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

- reducerea dozei de FSH
- amânarea administrării de hCG (coasting)
- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susţinerea luteală)
- se poate face reducţie foliculară

EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Debut: imediat postovulator

Forma uşoară:

- discomfort abdominal
- creştere în greutate
- distensie abdominală uşoară
- ovare de 5 - 8 cm diametru

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor şi a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

Forma medie:

- greaţă, vomă, durere abdominală
- dispnee
- distensie abdominală, ascită moderată
- ovare < 12 cm diametru

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor şi a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

Forma severă:

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată
- hemoconcentraţie, hipovolemie, oligurie
- insuficienţă renală, tromboembolism, ruptură ovariană

Conduita terapeutică:

- spitalizare, monitorizare clinică şi paraclinică

- reechilibrare hidroelectrolitică
- administrare de albumină şi heparină
- prudenţă deosebită în administrarea de diuretice
- paracenteză, toracocenteză

3. Criterii de eficienţă a tratamentului (criterii de maturare foliculară):

Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

4. Factori de risc:
- vârsta tânără
- masa corporală redusă
- sindromul ovarelor polichistice
- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml
- dezvoltarea a numeroşi foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

VI. Criterii de excludere din tratament:

1. Reacţii adverse:

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienţi

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

2. Co-morbidităţi:
- carcinom ovarian, uterin sau mamar
- tumori ale hipotalamusului şi hipofizei
- creşterea dimensiunilor ovarului sau apariţia chisturilor nedatorată bolii ovariene polichistice
- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută
- malformaţii incompatibile cu sarcina ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina
- insuficienţă primară ovariană

3. Sarcina şi alăptarea

4. Menopauza

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariţiei unei reacţii adverse, tratamentul cu follitropinum alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcţie de răspunsul individual al pacientei.

VIII. Prescriptori

Medici specialişti ginecologi şi endocrinologi, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.

COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

DCI: GANIRELIXUM

I. Definiţia afecţiunii

Infertilitate: absenţa concepţiei după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundităţii lunare în populaţia generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se aşteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

II. Tip de tratament

Inseminare Intrauterină cu Stimulare Ovariană

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

Condiţia esenţială - integritate anatomică şi funcţională a trompelor uterine.

Ganirelixum se foloseşte împreună cu FSH - hormon foliculostimulant uman recombinant pentru prevenirea descărcărilor premature de hormon luteinizant (LH) la femeile la care se efectuează stimulare ovariană.

Infertilitate neexplicată

Infertilitate datorată ostilităţii cervicale

Endometrioza uşoară

Infertilitate datorată anticorpilor antispermatici

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

Ganirelixum este folosit pentru a preveni vârful secretor (descărcarea prematură de LH) la pacientele la care se efectuează stimularea ovariană. Stimularea ovariană cu FSH poate începe în ziua a 2-a sau a 3-a a ciclului. Ganirelixum (0.25 mg) se injectează subcutanat o dată pe zi, începând cu ziua a 6-a a administrării de FSH.

Începerea administrării de ganirelixum poate fi amânată în absenţa maturării foliculare, totuşi experienţa clinică se bazează pe începerea tratamentului cu ganirelixum în ziua a 6-a administrării de FSH. Ganirelixum şi FSH trebuie administrate aproximativ în acelaşi timp. Cu toate acestea, produsele nu trebuie amestecate şi folosite locuri diferite de injectare.

Ajustările dozei de FSH trebuie să se facă pe baza numărului şi mărimii de foliculi în curs de maturare, şi nu bazat pe valorile estradiolului circulant.

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat până în ziua în care sunt prezenţi suficienţi foliculi de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropină corionică umană. Din cauza timpului de înjumătăţire a produsului ganirelixum, intervalul dintre 2 injecţii precum şi intervalul între ultima injecţie şi injecţia de hCG nu trebuie să depăşească 30 de ore, astfel poate apărea o descărcare prematură de LH. Prin urmare, atunci când se injectează ganirelixum dimineaţa, tratamentul trebuie continuat de-a lungul perioadei cu gonadotropină, inclusiv

în ziua declanşării ovulaţiei. Când se injectează ganirelixum după masă, ultima injecţie trebuie administrată în după amiaza anterioară zilei declanşării ovulaţiei.

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

Recomandăm o doză de 5 fiole/lună, cu posibilitatea compensării a 3 cicluri lunare

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat până în ziua în care sunt prezenţi suficienţi foliculi de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropină corionică umană.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Hipersensibilitate la substanţa activă.

Tumori de ovar

Hemoragii vaginale nediagnosticate

Insuficienţă ovariană primară

Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice

Malformaţii ale organelor genitale incompatibile cu sarcina

Fibroame uterine incompatibile cu sarcina

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipersensibilitate de hormonul GnRH

Insuficienţa moderată sau severă a funcţiei hepatice

Sarcină sau alăptare.

- Co-morbidităţi:

Reacţii adverse:

Ganirelixum poate provoca o reacţie cutanată locală la locul injectării (în principal eritem, cu sau fără edem).

În studii clinice, la o ora după injectare, incidenţa a cel puţin o reacţie locală cutanată, moderată sau severă, pe ciclu de tratament, a fost de 12% la pacientele tratate cu ganirelixum şi 25% la pacientele tratate cu un agonist de GnRH administrat subcutanat. Reacţiile locale dispar în general în 4 ore după administrare. Starea de rău a fost raportată la 0.3% din pacienţi.

Profil Non-responder:

Vârsta > 40 ani

Istoric de răspuns ovarian slab anterior

Istoric de chirurgie ovariană

AFC redus, volum ovarian redus

Estradiol scăzut E2 sub 50 pg/mol

Nivel înalt de FSH în ziua a 3-a cm (peste 20 IU/L)

Nivel scăzut de inhibină B (sub 45 PG/MI)

Nivel scăzut de AMH - anticorpi antimulerieni (0.2 - 0.5 ng/ml)

Non-compliant:

Nu este cazul.

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

4 cicluri de tratament

VIII. Prescriptori

Medicii specialişti ginecologi cu competenţă în tratamentul infertilităţii. Tratamentul necesită aprobarea comisiilor de la nivelul Caselor Judeţene de Asigurări de Sănătate.

COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

DCI: LEVONORGESTRELUM

I. Definiţia afecţiunii

Indicaţii Mirena: menoragie idiopatică

II. Stadializarea afecţiunii

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum este recomandat în cazul în care cavitatea uterină nu este deformată, astfel încât inserţia sistemului intrauterin să se facă în condiţii optime iar posibilitatea expulziei sistemului să fie diminuată la minimum.

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

Femei cu menoragie idiopatică: femei care prezintă sângerări menstruale funcţionale care depăşesc 80 de ml cantitativ şi 7 zile ca durată.

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

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum necesită o singură administrare la 5 ani. Acesta eliberează în mod constant din rezervorul de pe braţul vertical al sistemului intrauterin 20 micrograme de levonorgestrelum, care asigură timp de cinci ani efectul terapeutic antimenoragie.

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

Menoragia se poate monitoriza prin numărul de tampoane utilizate (un tampon normal reţine 5 ml sânge) şi prin nivelurile hemoglobinei serice la intervale de 3 - 4 luni.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse:

Reacţiile adverse sunt mai dese în timpul primei luni de la inserare şi se răresc cu timpul. Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate sunt tulburările menstruale. Următoarele reacţii adverse raportate în ordinea frecvenţei au fost: cefalee (rar migrenă), dureri în etajul abdominal inferior, dureri de spate, afectări cutanate (de exemplu, acnee, rash şi prurit), secreţii vaginale, dureri ale sânilor, vaginite, depresii sau alte modificări

ale dispoziţiei, greaţă şi edeme. Ocazional s-au raportat alte reacţii adverse: creştere în greutate, alopecie sau seboree, hirsutism, meteorism. Reacţii adverse similare au fost raportate când sistemul intrauterin cu levonorgestrelum a fost folosit pentru terapia de substituţie hormonală în combinaţie cu preparate estrogenice.

Cele mai frecvente reacţii adverse la sistemul intrauterin cu levonorgestrelum constau în modificări ale sângerării menstruale cum sunt: mici sângerări, scurtarea sau prelungirea perioadei menstruale, sângerări neregulate, oligomenoree, amenoree, hemoragii abundente, dureri de spate şi dismenoree.

Media zilelor cu sângerări mici scade gradat de la 9 la 4 zile în timpul primelor 6 luni de folosire. Procentajul femeilor care prezintă sângerare prelungită (> 8 zile) scade de la 20% la 3% în timpul primelor 3 luni de utilizare. În studiile clinice, în timpul primului an de utilizare, 17% dintre femei au prezentat amenoree cu durată de cel puţin 3 luni.

Când este folosit în combinaţie cu terapia de substituţie hormonală cu preparate estrogenice, pacientele aflate în perioada de instalare a menopauzei prezintă sângerări mici sau neregulate în primele luni de tratament. Sângerările scad în intensitate devenind minime în timpul primului an şi 30 - 60% din paciente nu prezintă deloc sângerări.

În cazul eşecului tratamentului contraceptiv, se poate instala o sarcină ectopică. Afecţiuni inflamatorii pelvine, care pot fi grave, pot să apară la pacientele care utilizează sistemul intrauterin cu levonorgestrelum, dar incidenţa acestora este mică. Dispozitivul sau părţi din el pot perfora peretele uterin. Se pot dezvolta foliculi măriţi (chisturi ovariene funcţionale), care pot fi diagnosticaţi la aproximativ 12% din femeile care folosesc sistemul intrauterin cu levonorgestrelum.

- Co-morbidităţi/Contraindicaţii

Hipersensibilitate la levonorgestrelum sau la oricare dintre componenţii produsului; sarcină sau suspiciune de sarcină; afecţiuni inflamatorii pelvine acute sau cronice; infecţii ale tractului genital inferior; endometrită postpartum; avort septic în ultimele 3 luni; cervicită; displazie cervicală; cancer cervical sau uterin; hemoragie uterină de etiologie nediagnosticată; anomalii uterine congenitale sau dobândite incluzând fibroame care deformează cavitatea uterină; condiţii asociate cu creşterea sensibilităţii la infecţii; afecţiuni hepatice acute sau tumori hepatice.

- Non-responder
- Nu este cazul
- Non-compliant
- Vedeţi reacţii adverse

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum se administrează o dată la cinci ani. Se poate repeta inserţia imediat după extragerea celui anterior.

VIII. Prescriptori

Medicul specialist de obstetrică - ginecologie, cu aprobarea comisiilor de la nivelul Caselor Judeţene de Asigurări de Sănătate.

DCI: LUTROPINA ALFA

I. Definiţia afecţiunii:

Infertilitate: absenţa concepţiei după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundităţii lunare în populaţia generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se aşteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

Indicaţii ale stimulaţiei ovariene în infertilitate:

1. Disfuncţii ovulatorii:

- Oligoovulaţia (ovulaţii rare, neregulate)
- Anovulaţia (ovulaţie absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
- Deficienţe ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit de FSH şi LH. Administrarea concomitentă de FSH şi LH, tratament de prima intenţie.

INDICAŢII DE ADMINISTRARE DE GONADOTROPI ÎN FUNCŢIE DE CLASIFICAREA DISFUNCŢIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producţie de estrogeni endogeni. Nivel de prolactină normal. Nivel

FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hiopogonadotrop)

Indicaţie terapeutică: administrarea de prima intenţie de FSH şi LH

OMS Grup II: Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, disfuncţii ale ciclului menstrual, deficienţe ale fazei luteale. Producţie endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

Indicaţie terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat.

II. Stadializarea afecţiunii:

Afecţiune cronică

Indicaţiile tratamentului:

Lutropina alfa, în asociere cu hormon foliculostimulant (FSH), este recomandat pentru stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficienţe de LH şi FSH.

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

- Vârsta: minimă 18 ani
- Sex: feminin

Parametri clinico-paraclinici:

- Absenţa afecţiunilor care contraindică sarcina

- Absenţa infecţiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu PapaNicolau - normal
- Culturi sterile din col şi sperma partenerului
- Uter şi cel puţin o trompă permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

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

La femeile cu deficienţă de LH şi FSH, obiectivul tratamentului cu lutropina alfa în asociere cu FSH este de a dezvolta un singur folicul de Graaf matur, din care ovulul va fi eliberat după administrarea de gonadotropină umană corionică (hCG). Lutropina alfa trebuie administrată sub forma unor injecţii zilnice, concomitent cu FSH. Pentru această indicaţie, toată experienţa clinică de până acum cu lutropina alfa a fost obţinută în administrare concomitentă cu folitropină alfa.

Lutropina alfa se administrează subcutanat. Pulberea trebuie reconstituită imediat înainte de administrare, prin dizolvare cu solvent.

Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, prin măsurarea dimensiunilor foliculului prin ecografie şi a răspunsului estrogenic. Regimul terapeutic recomandat începe cu 75 UI lutropina alfa (un flacon) zilnic, împreună cu 75 - 150 UI FSH.

Dacă se consideră adecvată creşterea dozei de FSH, doza trebuie ajustată preferabil, la intervale de 7 - 14 zile, prin creşteri de 37,5 - 75 UI. Este posibilă extinderea duratei stimulării în orice ciclu de tratament până la 5 săptămâni.

După obţinerea răspunsului optim, după 24 - 48 ore de la ultima injecţie cu lutropina alfa şi FSH trebuie administrată o injecţie unică cu 5000 - 10000 UI hCG. Se recomandă ca pacienta să aibă raport sexual în ziua respectivă şi în ziua următoare administrării de hCG.

Deoarece lipsa substanţelor cu activitate luteotropă (LH/hCG) după ovulaţie poate duce la o insuficienţă prematură a corpului galben, poate fi luată în considerare şi susţinerea fazei luteale.

Dacă se obţine un răspuns excesiv, tratamentul trebuie întrerupt, iar hCG nu se va administra. În ciclul următor, tratamentul trebuie reînceput cu o doză mai mică de FSH decât în ciclul anterior.

SCHEMA DE TRATAMENT CU LUTROPINA ALFA

1. Administrare de FSH 75 - 150 UI şi 75 UI lutropina alfa în zilele: 3, 4, 5, 6, 7 ale ciclului

2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant aproximativ 14 mm)

În cazul unui răspuns prezent:

3. Se menţine doza de 75 - 150 UI FSH şi 75 UI lutropina alfa în zilele 8, 9 ale ciclului

4. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aproximativ 17 mm)

5. Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 10-a a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI şi se menţine doza de 75 UI de lutropina alfa în zilele 8, 9, 10 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua a 10-a a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aproximativ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 11-a a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI şi se menţine doza de 75 UI de lutropina alfa în zilele 11, 12, 13 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua a 14-a a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aproximativ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 15-a a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Poate fi acceptată extinderea duratei de tratament în orice ciclu până la 5 săptămâni.

Dacă nu s-a obţinut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

În cazul obţinerii unui răspuns excesiv:

Tratamentul trebuie oprit, ne se mai administrează hCG.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât cel anterior.

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

Parametrii clinici:

Evaluarea cuplului:

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilităţii, metode de contracepţie utilizate şi durata de timp, stil de viaţă (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiţie fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiaţii sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecţiuni genetice, afecţiuni maligne.

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare şi evoluţia lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecţii pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieţii sexuale (disfuncţii sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreţie de mucus, conizaţie, elecrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecţioase şi vaccinări.

4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupaţia (sedentarism, iradiere, mediu

toxic), infecţii (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazină, alcool, nicotină), funcţia sexuală (frecvenţa coitului, erecţie/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc şansele de succes ale tratamentului

c. Depistarea apariţiei situaţiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

Parametrii paraclinici:

1. Investigaţii paraclinice ce trebuiesc efectuate înaintea începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigaţii generale:

Examen clinic general: înălţime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucogramă

Grupa sanguină

Screening pentru Hepatita B şi HIV

Frotiu cervico-vaginal

Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani

Testarea imunităţii la rubeolă, eventual varicelă

Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului

Monitorizarea ovulaţiei

Ecografie genitală

B. Investigaţii suplimentare în funcţie de patologia individuală:

Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B

Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria

Histerosalpingografia

Laparascopie

Investigaţii imunologice

Investigaţii genetice

Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului

Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreţie vaginală

INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:

A. Ecografie transvaginală

Periodicitate: în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.

- Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se

administrează hCG sau r- hCG pentru declanşarea ovulaţiei

- Se recomandă raport sexual la 24 şi 48 ore după administrarea de hCG

* Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

Se urmăreşte ecografic:

a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulaţiei)

b. evaluarea numărului şi mărimii foliculilor ovarieni:

2. Analize hormonale:

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 şi 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv
- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650 - 3300 pmol/l)

Analize hormonale suplimentare:

- Determinarea pick-ului LH de seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/I şansa de succes este redusă)
- Temperatura bazală

EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Estradiolul plasmatic

normal > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml)

dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare

Prezenţa mai mult de 3 foliculi preovulatorii cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

- reducerea dozei de FSH
- amânarea administrării de hCG (coasting)
- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susţinerea luteală)
- se poate face reducţie foliculară

EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Debut: imediat postovulator

Forma uşoară:

- discomfort abdominal

- creştere în greutate
- distensie abdominală uşoară
- ovare de 5 - 8 cm diametru
Conduita terapeutică:
- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor şi a raportului sexual
- administrare de analgetice orale
Forma medie:
- greaţă, vomă, durere abdominală
- dispnee
- distensie abdominală, ascită moderată
- ovare < 12 cm diametru
Conduita terapeutică:
- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor şi a raportului sexual
- administrare de analgetice orale
Forma severă:
- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată
- hemoconcentraţie, hipovolemie, oligurie
- insuficienţă renală, tromboembolism, ruptură ovariană
Conduita terapeutică:
- spitalizare, monitorizare clinică şi paraclinică
- reechilibrare hidroelectrolitică
- administrare de albumină şi heparină
- prudenţă deosebită în administrarea de diuretice
- paracenteză, toracocenteză
3. Criterii de eficienţă a tratamentului (criterii de maturare foliculară):
Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm
Estradiol > 150 pg/ml/folicul
4. Factori de risc:
- vârsta tânără
- masa corporală redusă
- sindromul ovarelor polichistice
- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml
- dezvoltarea a numeroşi foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

VI. Criterii de excludere din tratament:
1. Reacţii adverse:
Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienţi
Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

2. Co-morbidităţi:

- carcinom ovarian, uterin sau mamar
- tumori active, netratate ale hipotalamusului şi hipofizei
- creşterea dimensiunilor ovarului sau apariţia chisturilor nedatorată bolii ovarelor polichistice
- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută
- malformaţii incompatibile cu sarcina ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina

3. Sarcina şi alăptarea

4. Menopauza

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariţiei unei reacţii adverse, tratamentul cu lutropin alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcţie de răspunsul individual al pacientei.

VIII. Prescriptori

Medici specialişti ginecologi şi endocrinologi, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.

COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

DCI: TIBOLONUM

Menopauza reprezintă încetarea ciclurilor menstruale şi simptomatologia ei este consecinţa deficitului estrogenic prin declinul funcţiei hormonale ovariene.

Vârsta de apariţie a menopauzei este de 47 - 55 ani (în medie 51 de ani).

Simptomatologia menopauzei cuprinde:

- simptome vasomotorii (apar la cca. 75% dintre femei): valuri de căldură, palpitaţii, tulburări de somn, cefalee
- simptome neuropsihice: astenie, iritabilitate, depresie, dificultate de concentrare
- simptome urogenitale: uscăciune vaginală, dispareunie, scăderea libido, infecţii recurente de tract urinar, incontinenţă urinară
- simptome cardiovasculare: creşterea incidenţei bolii coronariene, alterarea profilului lipidic cu creşterea colesterolului total şi a LDL colesterolului şi scăderea HDL cholesterol
- osteoporoza şi fracturi de fragilitate.

Cel mai important factor de risc pentru pierderea de masă osoasă este menopauza care prin deficitul estrogenic duce la creşterea resorbţiei osoase; femeile pierd în cursul

vieţii cca. 50% din osul trabecular şi 30% din osul cortical, iar jumătate se pierde în primii 10 ani de menopauză. Fracturile osteoporotice (radius, vertebre, şold) reprezintă o cauză importantă de mortalitate şi morbiditate.

Indicaţii terapeutice:

- tulburări vasomotorii de menopauză (climax simptomatic)
- profilaxia tulburărilor trofice genito-urinare
- prevenirea osteoporozei

Se administrează femeilor cu menopauză recent instalată (1 - 4 ani), durata tratamentului este de 1 - 2 ani.

Tibolonum se administrează oral, în doză de 2,5 mg/zi (un comprimat pe zi).

Evaluarea iniţială include:

- istoric familial/personal de: neoplasm mamar, hiperplazie endometrială, tromboflebită
- examen clinic
- TA
- Glicemie, TGO, TGP
- examen ginecologic
- mamografie
- ecografie utero-ovariană (endometru)
- EKG, examen cardiologie

Monitorizarea tratamentului se va face anual cu: mamografie, examen ginecologic, ecografie endometru (grosime endometru).

Criterii de excludere din tratament: istoric familial/personal de neoplazii estrogeno-dependente (sân, endometru), icter, hipertensiune arterială, migrene-cefalee severă, tromboembolism, sângerări vaginale.

Contraindicaţiile terapiei cu tibolonum:

- tumori estrogeno-dependente (sân, endometru)
- HTA
- Diabet zaharat
- Astm bronşic
- Lupus eritematos systemic
- Epilepsie
- Migrenă/cefalee severă
- Otoscleroză
- Sechele AVC, BCI
- Boli hepatice

Prescriptori: medici endocrinologi şi ginecologi, iar la recomandarea acestora pot continua prescripţia şi medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

COMISIA DE DIABET ŞI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

DCI: FOLLITROPINUM BETA

I. Definiţia afecţiunii

Anovulaţie cronică (inclusiv sindromul ovarelor polichistice)

II. Stadializarea afecţiunii

Nu e cazul.

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

Disfuncţii hipotalamo-pituitare OMS - 2

- Amenoree/oligomenoree
- FSH prezent/scăzut
- Prolactină normală
- Ovar polichistic

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

Există mari variaţii inter şi intraindividuale ale răspunsului ovarelor la gonadotropinele exogene. Acest lucru face imposibilă stabilirea unei scheme uniforme de dozare. Stabilirea unei scheme de dozare necesită ecografie foliculară şi monitorizarea concentraţiilor plasmatice de estradiol.

Trebuie avut în vedere că în medie doza de FSH eliberată de către stilou este cu 18% mai mare comparativ cu o seringă convenţională, de aceea când se schimbă de la seringă la stilou, pot fi necesare mici ajustări ale dozei pentru a preveni administrarea unei doze prea mari.

O schemă de tratament secvenţial se recomandă să înceapă cu administrarea zilnică de 50 IU Puregon, cel puţin 7 zile, până la 14 zile.

Recomandăm 14 fiole/lună, maxim 3 cicluri lunare

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

Anovulaţia cronică:

Dacă nu există nici un răspuns ovarian după 7 zile, doza zilnică este crescută treptat până când creşterea foliculară şi/sau concentraţiile plasmatice de estradiol indică un răspuns farmacodinamic adecvat. Este considerată optimă o creştere zilnică a concentraţiilor plasmatice de estradiol de 40 - 100%. Apoi se menţine doza zilnică până când se obţin condiţiile preovulatorii.

Condiţiile preovulatorii se obţin atunci când există dovada ultrasonografică a unui folicul dominant de cel puţin 18 mm diametru şi/sau sunt atinse concentraţiile plasmatice

de estradiol de 300 - 900 picograme/ml (1000 - 3000 pmol/l).

De obicei sunt suficiente 7 - 14 zile de tratament pentru atingerea acestui stadiu. În acest moment se întrerupe administrarea de follitropinum beta şi ovulaţia poate fi indusă prin administrarea de gonadotropină corionică umană (HCG).

Doza zilnică trebuie scăzută dacă numărul foliculilor care răspund la tratament este prea mare sau concentraţiile plasmatice de estradiol cresc prea repede, de exemplu mai mult decât dublarea zilnică a concentraţiilor plasmatice de estradiol timp de 2 sau 3 zile. Deoarece foliculii de peste 14 mm pot duce la sarcină, prezenţa unor foliculi preovulatori multipli care depăşesc 14 mm semnalează riscul unei sarcini multiple. În acest caz, administrarea de HCG trebuie întreruptă, iar sarcina trebuie evitată pentru a preveni o sarcină multiplă.

VI. Criterii de excludere din tratament:
Hipersensibilitate la substanţa activă.
Tumori de ovar
Hemoragii vaginale nediagnosticate
Insuficienţă ovariană primară
Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice
Malformaţii ale organelor genitale incompatibile cu sarcina
Fibroame uterine incompatibile cu sarcina

- Co-morbidităţi:
Reacţii adverse:

Reacţii locale la locul injectării, cum ar fi hematom, roşeaţă, edem local, mâncărime, majoritatea fiind uşoare şi trecătoare. S-au remarcat foarte rar, reacţii generalizate incluzând eritem, urticarie, erupţie cutanată şi prurit. În cazuri foarte rare, ca şi la alte gonadotrofine tratamentul poate fi asociat cu trombembolii.

3% din femei pot dezvolta OHSS.

- Profil Non-responder:
Vârsta > 40 ani
Istoric de răspuns ovarian slab anterior
Istoric de chirurgie ovariană
AFC redus, volum ovarian redus
Estradiol scăzut E2 sub 50 pg/mol
Nivel înalt de FSH în ziua a 3-a cm (peste 20 IU/L)
Nivel scăzut de inhibina B (sub 45 PG/MI)
Nivel scăzut de AMH - anticorpi antimulerieni (0.2 - 0.5 ng/MI)

- Non-compliant:
Nu este cazul.

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe

o durată de timp limitată
4 cicluri de tratament

VIII. Prescriptori
Medici specialişti ginecologi şi endocrinologi, cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.

COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

DCI: SOLIFENACINUM SUCCINAT

I. Definiţia afecţiunii
Vezica hiperactivă (OAB-overactive bladder) este o afecţiune complexă caracterizată prin imperiozitate micţională însoţită sau nu de incontinenţă urinară, asociată de obicei cu polachiurie şi nocturie, în absenţa infecţiei sau a altei patologii dovedite (definiţie ICS - Societatea Internaţională de Continenţă).

II. Stadializarea afecţiunii

TIP	SIMPTOME PREZENTE
Vezica hiperactivă "uscată"	Imperiozitate micţională, de obicei asociată cu polachiurie şi/sau nocturie
Vezica hiperactivă "umedă"	Imperiozitate micţională, de obicei asociată cu polachiurie şi/sau nocturie, plus Incontinenţă urinară
Vezica hiperactivă cu incontinenţă urinară predominant prin urgenţă	Imperiozitate micţională, de obicei asociată cu polachiurie şi/sau nocturie, plus Incontinenţă mixtă având ca şi componentă principală incontinenţa urinară prin urgenţă
Vezica hiperactivă cu incontinenţă urinară predominant prin stress	Imperiozitate micţională, de obicei asociată cu polachiurie şi/sau nocturie, plus

	Incontinenţă mixtă având ca şi componentă principală incontinenţa urinară de stress
Incontinenţa urinară de stress	Incontinenţa urinară la efort, sau după strănut sau tuse

Abrams & Wein. Urology 2000; 55 (5 Suppl): 1 - 2

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

Tratamentul simptomatic al incontinenţei de urgenţă şi/sau frecvenţei crescute şi urgenţei micţiunilor, aşa cum pot apărea la pacienţii de sex feminin şi masculin cu sindromul vezicii urinare hiperactive.

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

Doze şi mod de administrare

Doze

Adulţi inclusiv vârstnici

Doza recomandată este de 5 mg solifenacinum succinat o dată pe zi. La nevoie, doza poate fi mărită la 10 mg solifenacinum succinat o dată pe zi.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea la copii nu au fost încă stabilite. Din acest motiv, solifenacinum succinat nu trebuie utilizat la copii.

Populaţii speciale

Pacienţi cu insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (clearance al creatininei > 30 ml/min). Pacienţii cu insuficienţă renală severă trebuie trataţi cu prudenţă (clearance creatinină </= 30 ml/min) şi nu vor primi mai mult de 5 mg o dată pe zi.

Pacienţi cu insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară nu este necesară ajustarea dozei. Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 - 9) vor fi trataţi cu precauţie fără a depăşi 5 mg o dată pe zi.

Inhibitori potenţi ai citocromilor P450 3A4

Doza maximă de solifenacinum succinat se limitează la 5 mg pe zi în cazul tratamentului simultan cu ketoconazol sau alţi inhibitori potenţi ai CYP3A4 în doze terapeutice, de exemplu ritonavir, nelfinavir, itraconazol.

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

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puţin 4 săptămâni.

Rezultatele studiilor clinice au arătat un raport favorabil de eficacitate şi tolerabilitate pentru Solifenacinum atât în tratamentul pe termen scurt, cât şi în tratamentul de lungă durată, (ref Con Keller, LindaCardozo, Christopher Chapple, Francois Haab, Arwin Ridder: Improved Quality of life in patients with overactive bladder symptoms treated with solifenacin, 2005 BJU International/95, 81 - 85.)

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Contraindicaţii

Solifenacinum este contraindicat la

- Pacienţii cu retenţie urinară, tulburări severe gastro-intestinale (incluzând megacolonul toxic), miastenia gravis, glaucomul cu unghi îngust şi la pacienţi cu risc pentru afecţiunile de mai sus.

- Pacienţi cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii medicamentului.

- Pacienţi sub hemodializă

- Pacienţi cu insuficienţă hepatică severă

Pacienţi cu insuficienţă renală severă sau cu insuficienţă hepatică moderată, aflaţi în tratament cu un inhibitor potent ai CYP3A4, de exemplu: ketoconazol

- Reacţii adverse

Ca urmare a efectului farmacologic al solifenacinului, acesta poate produce reacţii adverse anticolinergice, în general uşoare până la moderate. Frecvenţa reacţiilor adverse anticolinergice este dependentă de doză.

Cea mai frecventă reacţie adversă raportată este uscăciunea gurii. Acesta a apărut la 11% din pacienţii trataţi cu 5 mg o dată pe zi şi la 22% din pacienţii trataţi cu 10 mg o dată pe zi, comparativ cu 4% în cazul pacienţilor trataţi cu placebo. Severitatea reacţiei a fost în general uşoară şi nu a dus decât ocazional la oprirea tratamentului. În general, complianţa la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) şi aproximativ 90% din pacienţii trataţi cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

Tabelul de mai jos indică informaţiile obţinute cu solifenacinum succinat în studii clinice.

Clasificarea MedDRA pe sisteme şi organe	Comune > 1/100, < 1/10	Neobişnuite > 1/1000, < 1/100	Rare > 1/10000, < 1/1000
Gastro-intestinale	Constipaţie Greaţă Dispepsie Durere abdominală	Reflux gastro-esofagian Uscăciunea gâtului	Obstrucţia colonului Impastarea fecalelor

Infecţii şi infestări	Infecţii de tract urinar	Cistite	
Sistem nervos	Somnolenţă	Disgeuzie	
Tulburări oculare	Vedere înceţoşată	Uscăciune oculară	
Tulburări generale şi la locul de administrare	Oboseală	Edemul membrului inferior	
Tulburări toracice, respiratorii şi mediastinale	Uscăciune nazală		
Tulburări dermatologice şi subcutanate	Piele uscată		
Tulburări renale şi urinare	Dificultăţi micţionale	Retenţie urinară	

Pe parcursul dezvoltării clinice nu au fost observate reacţii alergice. Totuşi, apariţia reacţiilor alergice nu poate fi exclusă.

- Co-morbidităţi

Atenţionări şi precauţii speciale

Înainte de începerea tratamentului cu solifenacinum succinat, trebuie evaluate alte cauze ale micţiunilor frecvente (insuficienţă cardiacă sau afecţiune renală). În cazul infecţiei urinare, se va iniţia un tratament antibacterian adecvat.

Solifenacinum succinat se administrează cu precauţie la pacienţii cu:

- risc crescut de retenţie urinară prin obstrucţie subvezicală semnificativă clinic.
- tulburări obstructive gastro-intestinale.
- risc de motilitate gastro-intestinală scăzută.
- insuficienţă renală severă (clearance al creatininei </= 30 ml/min), dozele nu vor depăşi 5 mg la aceşti pacienţi.
- insuficienţă hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 la 9), dozele nu vor depăşi 5 mg la aceşti pacienţi.
- administrarea concomitentă a unui inhibitor potent al CYP3A4, de exemplu ketoconazol.

- hernie hiatală/reflux gastroesofagian, pacienţi sub tratament cu medicamente care exacerbează esofagita (cum ar fi bifosfonaţi).

- neuropatie autonomă.

Siguranţa şi eficacitatea nu au fost încă stabilite la pacienţi cu etiologie neurogenică a hiperactivităţii detrusorului.

Pacienţilor cu probleme de intoleranţă ereditară la galactoză, deficit de Lapp lactază sau tulburări în absorbţia glucozei-galactozei nu li se va indica acest produs.

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puţin 4 săptămâni.

Sarcina şi alăptarea

Sarcina

Nu există date disponibile de la femei însărcinate în timpul tratamentului cu solifenacinum. Studiile la animale nu indică efecte directe nocive asupra fertilităţii, dezvoltării embrionare şi fetale sau asupra naşterii. Riscul potenţial la om este necunoscut. Ca urmare, se recomandă precauţie în administrarea la gravide.

Alăptare

Nu există date despre excreţia Solifenacinului în laptele matern. La şoareci, solifenacinum şi/sau metaboliţii săi au fost excretaţi în lapte, determinând o incapacitate de a supravieţui dependentă de doză. Ca urmare, utilizarea solifenacinum succinat se evită în timpul alăptării.

- Non-respondenţi

Nu există date clinice.

- Non-complianţi

În general, complianţa la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) şi aproximativ 90% din pacienţii trataţi cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

Referinţă: Rezumatul Caracteristicilor Produsului Vesicare 5 mg şi 10 mg

VII. Prescriptori

Medicii specialişti ginecologi, urologi şi uroginecologi cu respectarea protocolului actual, iar la recomandarea acestora pot continua prescripţia şi medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

DCI: TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM SUCCINAT

Indicaţii

Tolterodina şi Solifenacin fac parte din arsenalul terapeutic de primă linie, folosit în tratamentul medicamentos în caz de vezică urinară hiperactivă cu simptome de incontinenţă urinară, frecvenţă crescută a micţiunilor şi incontinenţă prin imperiozitate. De asemenea sunt indicate ca şi terapie complementară în tratamentul vezicii neurologice şi enurezis nocturn.

Tratament

Doze

- Tolterodinum

Pentru comprimatele cu eliberare rapidă se administrează oral 2 mg de două ori pe zi. Doza poate fi redusă la 1 mg de două ori pe zi funcţie de răspunsul individual şi toleranţă. Pentru capsulele cu eliberare prelungită se administrează oral 4 mg o dată pe zi, doză ce poate fi redusă la 2 mg o dată pe zi. Capsulele se înghit întregi asociate cu lichide. În caz de reducere semnificativă a funcţiei renale sau hepatice nu se administrează mai mult de 1 mg de două ori pe zi în cazul comprimatelor cu eliberare rapidă şi nu mai mult de 2 mg o dată pe zi pentru capsulele cu eliberare prelungită.

- Solifenacinum

Doza zilnică recomandată este de 5 mg/zi. Dacă această doză este bine tolerată, aceasta poate fi crescută până la 10 mg/zi. Comprimatele de solifenacin se înghit întregi, asociate cu lichide. Pentru pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică, doza zilnică nu trebuie să depăşească 5 mg/zi.

DCI: PREDNISONUM

Indicaţii

Prednisonum este recomandat ca:

1. terapie de linia I în sindromul nefrotic primitiv (proteinurie > 3.5 g/24 ore; albumine serice < 3 g/dL), eRFG > 30 mL/min şi diagnostic anatomo-histologic precizat al leziunii renale [nefropatia glomerulară membranoasă (GM), nefropatia cu leziuni glomerulare minime (NLGM), glomerulocleroza focală şi segmentară (GSFS) sau glomerulonefrita membrano-proliferativă (GNMP)].

2. terapie medicamentoasă de linia I în sindromul nefritic [hematurie (hematii dismorfe) superioară leucocituriei, cilindrurie (cilindri hematiei, granuloşi) +/- reducerea eRFG +/- HTA +/- edeme] din:

a. Glomerulonefrite rapid progresive (GNRP) documentate clinic, paraclinic (sindrom nefritic + reducerea rapidă a eRFG >/= 50% în trei luni) şi anatomopatologic (formare de semilune > 60% dintre glomerulii examinaţi) şi:

i. Sindrom Goodpasture - anticorpi anti-membrană bazală glomerulară circulanţi (ELISA >/= 2 UI/mL) sau imunofluorescenţă indirectă;

ii. Vasculite pauciimune - anticorpi circulanţi anti-mieloperoxidază (>/= 6 UI/mL) şi sau anti-proteinaza C (>/= 9 UI/mL).

iii. Glomerulonefrite prin complexe imune: NIgA, nefropatie lupică; glomerulonefrita crioglobulinemică.

b. Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA (NgIgA) documentată histologic, cu:

i. proteinurie > 1 g/24 ore şi eRFG > 60 mL/min, în ciuda terapiei antiproteinurice

sau

ii. degradare rapidă a funcţiei renale (reducerea eRFG > 15% pe an).

c. Nefropatie glomerulară lupică [(cel puţin 4 dintre criteriile ARA) + (anticorpi antinucleari >/= 1:80 şi/sau anti-dsDNA >/= 30 UI/mL) + sindrom nefritic/nefrotic] clasele III, IV sau V [documentate histopatologic, conform clasificării ISN/RPS].

d. Glomerulonefrita membrano-proliferativă (documentată histopatologic - tip I) crioglobulinemică (crioglobuline +/-; factor reumatoid >/= 30 UI/mL; C4 < 0.2 g/dL) asociată infecţiei cu virusul hepatitei C (titruri > 100 ARN VHC copii/mL anticorpi anti-VHC) cu:

i. degradare rapidă a funcţiei renale (reducerea eRFG > 15% pe an)

sau

ii. sindrom nefrotic.

Tratament

Ţinta tratamentului

1. În funcţie de răspunsul la terapie al sindromului nefrotic, sunt definite: remisiunea completă (proteinuria scade la < 0.2 g/24 ore şi albumina serică creşte > 3.5 g/dL); remisiunea parţială (proteinuria rămâne între 0.2 - 3.4 gr/24 ore sau scade cu > 50% faţă de valoarea iniţială); recăderea (reapariţia proteinuriei după ce remisia completă a durat > 1 lună); recăderi frecvente (mai mult de 2 recăderi în 6 luni); corticorezistenţa (persistenţa proteinuriei după 4 luni administrarea de prednison, în doză de 1 mg/kg corp-zi) şi corticodependenţă (reapariţia proteinuriei nefrotice la scăderea sau oprirea tratamentului cortizonic). Ţinta tratamentului este remisiunea completă sau parţială.

2. Remisia sindromului nefritic: reducerea hematuriei, proteinuriei şi stoparea reducerii/redresarea eRFG.

Doze

1.A) Nefropatia cu leziuni glomerulare minime

Prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 8 săptămâni (terapie de linia I). Dacă se obţine remisiune completă, doza se reduce cu 0.2 - 0.5 mg/kg corp lună, până la oprire.

În caz de lipsă de răspuns (fără remisiune sau remisiune parţială), corticodependenţă sau recăderi frecvente sau contraindicaţii (sau reacţii adverse) pentru corticoizi, se adaugă cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (terapie de linia a II-a). Dacă se obţine remisiune, se opreşte.

În caz de lipsă de răspuns (fără remisiune sau remisiune parţială), corticodependenţă sau recăderi frecvente sau contraindicaţii (sau reacţii adverse) pentru corticoizi sau cyclophosphamidum, se adaugă ciclosporinum maximum 5 mg/kg corp zi (greutate

"uscată"), po, 3 luni (terapie de linia a
III-a). Dacă se obţine răspuns, scade doza de ciclosporinum după 3 luni şi continuă cu doza redusă 12 - 24 luni (poate fi necesară biopsie renală la 12 luni pentru excluderea nefrotoxicităţii ciclosporinei, dacă există creşteri ale creatininei serice > 30% faţă de valoarea de bază). Lipsa de răspuns la 6 luni impune întreruperea administrării (ciclosporinum şi prednisonum).

1.B) Nefropatia glomerulară membranoasă

Prednisonum 0.5 mg/kg corp zi, po, 27 zile, în lunile 1, 3 şi 5 asociat cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp zi, 30 zile, în lunile 2, 4, 6 (terapie de linia a II-a), indicată dacă proteinuria este 4 - 8 g/24 ore şi eRFG > 60 mL/min stabil la 6 şi 12 luni, în ciuda terapiei de linia I [inhibitori ai enzimei de conversie +/- blocanţi ai receptorilor angiotensinei, diuretice (saluretice +/- anti-aldosteronice), inhibitori ai HMGT, 6 luni)] sau proteinurie > 8 g/24 ore şi/sau scăderea eRFG, la 6 şi 12 luni. Dacă se obţine răspuns, se opreşte.

În cazul lipsei de răspuns, de recăderi frecvente sau contraindicaţii (corticoizi sau cyclophosphamidum), se adaugă ciclosporinum 3 - 4 mg/kg corp zi, po, 6 luni (terapie de linia a III-a). Dacă nu există răspuns (reducerea proteinuriei cu mai puţin de 50%), se întrerupe ciclosporinum şi se administrează terapie de linia I. Dacă se obţine remisiune completă, se
continuă ciclosporinum 3 - 4 luni, apoi se opreşte. Dacă se obţine remisiune parţială (reducerea proteinuriei cu > 50%) se continuă ciclosporinum 12 - 24 luni sau nedefinit, în funcţie de răspuns.

1.C) Glomeruloscleroză focală şi segmentară

Prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 16 săptămâni (terapie de linia I). Dacă se obţine remisiune completă, doza se reduce cu 0.2 - 0.5 mg/kg corp lună, până la oprire.

În caz de lipsă de răspuns, corticodependenţă sau corticointoleranţă, se adaugă cyclophosphamidum, 2 - 3 mg/kg corp zi, po, 3 luni (terapie de linia a II-a). Dacă se obţine răspuns, se continuă 6 luni.

În caz de lipsă de răspuns, corticodependenţă sau intoleranţă (corticoizi, ciclofosfamidă), se adaugă ciclosporinum maximum 5 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (terapie de linia a III-a). Dacă se obţine răspuns, se scade doza de ciclosporină după 3 luni şi continuă cu doza redusă 12 - 24 luni (poate fi necesară biopsie renală la 12 luni pentru excluderea nefrotoxicităţii
ciclosporinei, dacă există creşteri ale creatininei serice > 30% faţă de valoarea de bază). Lipsa de răspuns la 6 luni impune întreruperea administrării.

2.A) Sindrom Goodpasture

Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), durată totală 6 luni, asociat cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni.

2.B) Vasculite pauciimune

Terapie de linia I: (i) Atac: Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni. (ii) Întreţinere: Prednisonum 10 mg/zi, 24 luni,

în asociere cu azathioprinum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scăderea după 12 luni, 24 luni în total.

Terapie de linia a II-a (în cazul lipsei de răspuns, recăderi, efecte adverse ale corticoterapiei sau citotoxicelor): Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu Rituximabum, 1000 mg, perfuzie iv, la 2 săptămâni, 2 prize.

2.C) Glomerulonefrite prin complexe imune cu evoluţie subacută

Terapie de linia I: (i) Atac: Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni. (ii) Întreţinere: Prednisonum 10 mg/zi, 24 luni, în asociere cu azathioprinum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scăderea după 12 luni, 24 luni în total.

2.D) Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA (NIgA)

Terapie de linia I (indicată în NIgA + eRFG > 60 mL + proteinurie > 0.5 g/24 ore): inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei +/- blocanţi receptori angiotensină 1 +/- diuretice, cu monitorizare [(dacă proteinuria scade sub 0.5 g/24 ore, se continuă nedefinit, cu monitorizare trimestrială (PA, eRFG;
proteinurie; sediment urinar)].

Terapie de linia a II-a (indicată dacă proteinuria nu scade sub 1 g/24 ore, după 3 luni de terapie de linia I şi în NIgA + eRFG > 60 mL + proteinurie > 1.0 g/24 ore): metilprednisolon 1 g iv/zi, 3 zile, în lunile 1, 3, 5 + prednisonum 0.5 mg/kg corp în zile alterne, 6 luni.

Terapia de linia a III-a (indicată dacă proteinuria nu scade sub 1 g/24 ore, după 6 luni de terapie de linia a II-a sau la scăderea eRFG): prednisonum 0.5 mg/kg corp-zi, în asociere cu cyclophosphamidum 2 mg/kg corp-zi, 3 luni, apoi azathioprinum, 2 mg/kg corp zi, 2 ani.

2.E) Nefropatie lupică clasele III şi IV

Terapie de linia I: prednisonum 1 mg/kg corp-zi, 3 luni, apoi scădere treptată până la 6 luni în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi, 3 luni sau puls iv 500 mg la 2 săptămâni, 3 luni. Terapie de linia a II-a [indicată de lipsă de răspuns (persistenţa activităţii nefropatiei: hematurie microscopică, proteinurie > 1 g/24 ore) la Terapia de linia I) sau de efecte adverse ale cyclophosphamidum]: prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu rituximabum, 1000 mg, perfuzie iv, la 2 săptămâni, 2 prize.

2.F) Glomeruloferită crioglobulinemică secundară infecţiei cu virusul hepatitei C

Terapie de linia I: prednisonum 0.5 mg/kg corp-zi (precedat de puls cu metilprednisolon), cu scădere treptată până la 3 - 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi, 3 - 6 luni, urmat de tratament antiviral (vezi Tratamentul infecţiei cu virusul hepatitei C).

Terapie de linia a II-a [indicată de lipsă de răspuns (persistenţa activităţii nefropatiei: hematurie microscopică, proteinurie > 1 g/24 ore) la Terapia de linia I) sau de efecte adverse ale cyclophosphamidum]: prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu rituximabum, 1000 mg,

perfuzie iv, la 2 săptămâni, 2 prize.

Monitorizare

La bolnavii aflaţi sub tratament vor fi monitorizate lunar:

1. proteinuria (determinare cantitativă);
2. sedimentul urinar (hematurie);
3. eRFG (determinarea creatininei serice);
4. albuminele serice;
5. hemogramă;
6. glicemie;
7. +/- nivelurile serice ale ciclosporinum.

Prescriptori

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu prednisonum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

DCI: CINACALCET HIDROCLORID

Indicaţii

Cinacalacet hidroclorid este recomandat în BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia a treia a hiperparatiroidismului sever, în cazuri selecţionate:

1. iPTH peste 300 pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive în interval de 3 luni;
2. absenţa corectării iPTH sub tratamentul cu calcitriolum/alfacalcidolum sau imposibilitatea continuării terapiei cu aceştia datorită hipercalcemiei (calcemie totală corectată > 10.2 mg/dL) şi hiperfosfatemiei (> 5.5 mg/dL) recurente chiar după reducerea calciului în dializant, optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei şi reducerea dozelor;
3. calcemie totală corectată >/= 8,4 mg/dL;
4. aluminemie < 20 micrograme/L sau între 20 - 60 micrograme/L, dacă testul la desferioxamină este negativ.

Tratament

Ţinta tratamentului

Controlul hiperparatiroidismului sever (vezi mai sus) şi a valorilor calciului şi fosfaţilor serici (vezi mai sus).

Doze

Doza de iniţiere: 30 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în timpul meselor sau imediat după masă.

Doza de întreţinere: între 30 - 180 mg/zi şi trebuie individualizată (uzual 60 - 90 mg/zi).

Ajustarea dozei: se face la 2 - 4 săptămâni prin creşterea secvenţială a dozei cu câte 30 mg până la atingerea valorilor recomandate ale iPTH (150 - 300 pg/mL), fără apariţia

hipocalcemiei: 30 mg/zi -> 30 mg x 2/zi -> 90 mg/zi -> 60 mg x 2/zi -> 90 mg x 2/zi, în funcţie de:

1. în funcţie de calcemie (clinic şi paraclinic):

a. calcemie totală corectată > 8,4 mg/dL - doza de cinacalcet este menţinută sau crescută pentru a atinge obiectivul terapeutic de reducere a iPTH;

b. calcemie totală corectată între 7,5 - 8,4 mg/dL şi/sau apariţia semnelor clinice de hipocalcemie - se reduce doza cinacalcet cu 30 mg/zi, se adaugă sau se cresc dozele sărurilor de calciu, se creşte concentraţia calciului în dializant la 3,5 mEq/L (1,75 mmol/L), se adaugă sau se cresc dozele derivaţilor vitaminei D (dacă fosfatemia este < 5,5 mg/dL şi produsul fosfo-calcic < 55 mg^2/dL^2). Dacă persistă semnele clinice de hipocalcemie şi reducerea calcemiei totale corectate după aceste măsuri terapeutice, va fi întreruptă temporar administrarea cinacalcet;

c. calcemie totală corectată sub 7,5 mg/dL - se întrerupe temporar administrarea cinacalcet. După creşterea calcemiei > 8,4 mg/dL şi dispariţia semnelor clinice de hipocalcemie, administrarea cinacalcet poate fi reluată cu doza imediat inferioară celei pe care o urma bolnavul în momentul incidentului.

2. în funcţie de nivelul iPTH seric:

a. între 150 - 300 pg/mL - se menţine aceeaşi doză;

b. peste 300 pg/mL - se creşte doza cinacalcet treptat, cu câte 30 mg/zi la 2 - 4 săptămâni interval, până la atingerea obiectivului terapeutic, fără apariţia hipocalcemiei;

c. sub 150 pg/mL - se întrerupe administrarea cinacalcet.

Întreruperea administrării

Este recomandată în caz de:

1. Hipocalcemie (calcemia totală corectată sub 7,5 mg/dL).

2. Hipocalcemie (calcemie totală corectată între 7,5 - 8,4 mg/dL) cu semne clinice persistente de hipocalcemie.

3. iPTH sub 150 pg/mL.

4. Neresponsivitate la cinacalcet:

a. persistenţa iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de cinacalcet şi utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;

b. apariţia complicaţiilor clinice ale hiperparatiroidismului sever (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului muşchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

Monitorizare

1. Calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia totală corectată) - săptămânal în fazele de iniţiere şi ajustare a dozei, apoi lunar;

2. Fosfatemie şi produs fosfo-calcic - săptămânal în fazele de iniţiere şi ajustare a dozei, apoi lunar;

3. iPTH - lunar în fazele de iniţiere şi ajustare a dozei, apoi trimestrial;

4. Aluminemie - anual.

Prescriptori

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu cinacalcet hidrocloric va fi efectuată de către medicii nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru cinacalcet hidrocloric, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă.

DCI: CETRORELIXUM

I. Definiţia afecţiunii:

Infertilitate: absenţa concepţiei după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundităţii lunare în populaţia generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se aşteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

Indicaţii ale stimulaţiei ovariene în infertilitate:

1. Disfuncţii ovulatorii:
- Oligoovulaţia (ovulaţii rare, neregulate)
- Anovulaţia (ovulaţie absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
- Deficienţe ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH şi LH. Administrarea concomitentă de FSH şi LH, tratament de primă intenţie.

CLASIFICAREA DISFUNCŢIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producţie de estrogeni endogeni.

Nivel de prolactină normal. Nivel

FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hiopogonadotrop)

Indicaţie terapeutică: administrarea de prima intenţie de FSH şi LH

OMS Grup II: Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, disfuncţii ale ciclului menstrual, deficienţe ale fazei luteale. Producţie endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

II. Stadializarea afecţiunii:

Afecţiune cronică

Indicaţiile tratamentului:

Prevenirea ovulaţiei premature la pacientele aflate în perioada stimulării ovariene.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.).
- Vârsta: minimă 18 ani
- Sex: feminin

Parametri clinico-paraclinici:
- Absenţa afecţiunilor care contraindică sarcina
- Absenţa infecţiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu PapaNicolau - normal
- Culturi sterile din col şi sperma partenerului
- Uter şi cel puţin o trompă permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

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

Cetrorelixum 0,25 mg se administrează injectabil subcutanat în peretele abdominal inferior.

Prima administrare de cetrorelixum 0,25 mg trebuie efectuată sub supravegherea unui medic şi în condiţii ce permit instituirea de urgenţă a tratamentului în cazul apariţiei reacţiilor alergice/pseudoalergice. Următoarea injecţie poate fi autoadministrată dacă pacienta este avertizată asupra semnelor şi simptomelor care pot indica hipersensibilitatea, consecinţele acesteia şi necesitatea unei intervenţii medicale imediate.

Conţinutul unui flacon (0,25 mg cetrorelixum) se administrează injectabil o dată pe zi, la interval de 24 ore, fie dimineaţa, fie seara. După prima administrare se recomandă ţinerea sub observaţie a pacientei timp de 30 minute pentru siguranţa că nu apar reacţii alergice/pseudoalergice. Măsurile de tratament în cazul unor astfel de situaţii trebuie să fie disponibile urgent.

Administrarea matinală: Tratamentul cu cetrorelixum 0,25 mg trebuie început în ziua a 5-a sau a 6-a a stimulării ovariene (aproximativ la 96 până la 120 ore după iniţierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante şi se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine inclusiv în ziua de inducere a ovulaţiei.

Administrarea de seară: Tratamentul cu cetrorelixum 0,25 mg trebuie început în ziua a 5-a a stimulării ovariene (aproximativ la 96 ore până la 108 ore după iniţierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante şi se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine până în seara precedentă zilei de inducere a ovulaţiei.

Numărul de cicluri de tratament este variabil în funcţie de răspunsul individual la tratament al pacientei.

SCHEMA DE TRATAMENT CU ANTAGONIŞTI GnRH (CETRORELIXUM):

1. Administrare de FSH 150 UI în zilele: 2, 3, 4, 5, 6 ale ciclului
2. Administrare de antagonist GnRH (Cetrorelixum): 0,25 mg în ziua 5 sau 6 a ciclului (în funcţie de ora administrării)
3. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8

mm, foliculul dominant aproximativ 14 mm)

4. Administrare de FSH 225 UI şi 0,25 mg Cetrorelixum/zi în zilele (5), 6, 7, 8, 9 ale ciclului

5. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 10 mm, foliculul dominant > 17 mm)

6. Administrare hCG 10000 UI în ziua a 10-a ciclului

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

Parametrii clinici:

Evaluarea cuplului:

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilităţii, metode de contracepţie utilizate şi durata de timp, stil de viaţă (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiţie fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiaţii sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecţiuni genetice, afecţiuni maligne.

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare şi evoluţia lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecţii pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieţii sexuale (disfuncţii sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreţie de mucus, conizaţie, elecrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecţioase şi vaccinări.

4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupaţia (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecţii (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazină, alcool, nicotină), funcţia sexuală (frecvenţa coitului, erecţie/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc şansele de succes ale tratamentului

c. Depistarea apariţiei situaţiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

Parametrii paraclinici:

1. Investigaţii paraclinice ce trebuiesc efectuate înaintea începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigaţii generale:

Examen clinic general: înălţime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

Hemoleucogramă

Grupa sanguină

Screening pentru Hepatita B şi HIV
Frotiu cervico-vaginal
Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani
Testarea imunităţii la rubeolă, eventual varicelă
Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului
Monitorizarea ovulaţiei
Ecografie genitală

B. Investigaţii suplimentare în funcţie de patologia individuală:
Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B
Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria
Histerosalpingografia
Laparascopie
Investigaţii imunologice
Investigaţii genetice
Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului
Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreţie vaginală

INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:

A. Ecografie transvaginală
Periodicitate: în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului
Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al folicului > 14 mm.
- Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r- hCG, pentru declanşarea ovulaţiei
- Se recomandă raport sexual a doua zi după administrarea de hCG

* Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

Se urmăreşte ecografic:
a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulaţiei)
b. evaluarea numărului şi mărimii foliculilor ovarieni

2. Analize hormonale:
- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 şi 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv
- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650 - 3300 pmol/l)
Analize hormonale suplimentare:
- Determinarea pick-ului de LH seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/I şansa

de succes este redusă)
- Temperatura bazală

EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Estradiolul plasmatic
normal > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml)
dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare
Prezenţa mai mult de 3 foliculi preovulatori cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

- reducerea dozei de FSH
- amânarea administrării de hCG (coasting)
- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susţinerea luteală)
- se poate face reducţie foliculară

EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Debut: imediat postovulator
Forma uşoară:
- discomfort abdominal
- creştere în greutate
- distensie abdominală uşoară
- ovare de 5 - 8 cm diametru
Conduita terapeutică:
- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor şi a raportului sexual
- administrare de analgetice orale
Forma medie:
- greaţă, vomă, durere abdominală
- dispnee
- distensie abdominală, ascită moderată
- ovare < 12 cm diametru
Conduita terapeutică:
- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor şi a raportului sexual

- administrare de analgetice orale

Forma severă:

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată
- hemoconcentraţie, hipovolemie, oligurie
- insuficienţă renală, tromboembolism, ruptură ovariană

Conduita terapeutică:

- spitalizare, monitorizare clinică şi paraclinică
- reechilibrare hidroelectrolitică
- administrare de albumină şi heparină
- prudenţă deosebită în administrarea de diuretice
- paracenteză, toracocenteză

3. Criterii de eficienţă a tratamentului (criterii de maturare foliculară):

Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm

Estradiol > 150 pg/ml/folicul

4. Factori de risc:

- vârstă tânără
- masă corporală redusă
- sindromul ovarelor polichistice
- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml
- dezvoltarea a numeroşi foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

VI. Criterii de excludere din tratament:

1. Reacţii adverse:

Hipersensibilitate la substanţa activă sau orice analog structural de GnRH, hormoni peptidici sau oricare dintre excipienţi

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

2. Co-morbidităţi: Paciente cu afecţiuni renale sau hepatice moderate sau severe

3. Sarcina şi alăptarea

4. Menopauza

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariţiei unei reacţii adverse, tratamentul cu cetrorelixum este reluat la următorul ciclu de tratament în aceleaşi condiţii de prescriere.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcţie de răspunsul individual al pacientei.

VIII. Prescriptori

Medici specialişti ginecologi, endocrinologi cu aprobarea comisiilor de la nivelul

Caselor Judeţene de Asigurări de Sănătate.

COMISIA DE OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

#M3

PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ACROMEGALIE (H005E)

GHID DE DIAGNOSTIC

Acromegalia este o boală rară, caracterizată prin hipersecreţie de hormon de creştere (growth hormone, GH), cu multiple complicaţii cardiovasculare, metabolice şi care netratată scurtează durata vieţii pacienţilor. Incidenţă anuală estimată la 4 - 6 cazuri la un milion de locuitori. În peste 95% din cazuri se datorează unui adenom hipofizar cu celule somatotrofe şi rareori se datorează unor tumori extrahipofizare care secretă GHRH (de exemplu, pancreatice).

Criterii de diagnostic:

1. examen clinic endocrinologic: semne şi simptome de activitate a bolii: hiperhidroza, artralgii, astenie, cefalee, extremităţi în curs de lărgire şi semne date de expansiunea tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficienţă hipofizară etc.;

2. determinarea hormonului de creştere (GH) în cursul probei de toleranţă orală la glucoză (OGTT) sau GH seric bazal, minim 4 determinări la interval de 4 ore;

3. determinarea insuline-like growth factor (IGF1) cu referinţă faţă de grupele de vârstă şi sex din România conform standardelor elaborate de centrul care coordonează Programul Naţional de Tumori Endocrine din România;

4. imagistica - rezonanţa 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 şi se certifică prin GH nesupresibil sub 1 ng/ml în cursul OGTT şi IGF1 crescut pentru vârstă şi sex (vezi punctul 3 anterior). În cazul pacienţilor cu diabet zaharat, în loc de OGTT se calculează media/24 h a GH bazal; o valoare peste 2,5 ng/ml este sugestivă de acromegalie activă cu risc crescut pentru complicaţii.

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

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

Diagnosticul de certitudine este cel histopatologic, cu imunohistochimia care

evidenţiază celulele somatotrofe.

Complicaţii

1. Provocate de de excesul de GH şi IGF1: cardiovasculare (hipertensiune arterială - HTA, cardiomiopatie secundară, aritmii, valvulopatii, insuficienţă 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 macroadenoamelor hipofizare

Prognostic: pacienţii cu acromegalie netratată au o mortalitate crescută de 2 - 4 ori faţă de populaţia 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 hipersecreţiei de GH şi normalizarea nivelelor IGF-1,

c. prevenirea sau corectarea complicaţiilor pentru a asigura o durată de viaţă egală cu a populaţiei generale.

Metode terapeutice:

1. chirurgia tumorii hipofizare

2. tratamentul medicamentos (de scădere a secreţiei de GH, de scădere a IGF1)

3. radioterapia hipofizară

Mijloace de tratament:

1. Chirurgia hipofizară transsfenoidală este tratamentul de elecţie pentru microadenomele şi macroadenoamele hipofizare secretante de GH neinvazive (fără extensie în sinusul cavernos sau osoasă), cu diametrul maxim sub 2 cm şi atunci când tumora determină simptome compresive, în absenţa contraindicaţiilor.

Chirurgia transfrontală este foarte rar indicată.

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

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

Contraindicaţiile chirurgiei sunt cardiomiopatia severă cu insuficienţa cardiacă sau boala respiratorie severă.

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

a) Agoniştii dopaminergici (bromocriptina, cabergolina). Monoterapia cu cabergolină s-a dovedit a fi eficace la mai puţin de 10% dintre pacienţi. Indicaţii:

- când pacientul preferă medicaţia orală

- la pacienţi cu nivele mult crescute ale prolactinei şi/sau nivele GH şi IGF-1 modest crescute

- ca terapie adiţională la agoniştii de somatostatin la pacienţii parţial responsivi la o doză maximală

Există dovezi că tratamentul cu doze mari de cabergolină pe perioade lungi de timp sunt asociate cu apariţia disfuncţiilor valvulare cardiace. Deşi la pacienţii care primesc dozele convenţionale din tumorile hipofizare nu s-au găsit valvulopatii, se recomandă ca pacienţii să fie monitorizaţi prin efectuarea de ecocardiografie.

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

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

Efecte adverse: balonarea şi crampele abdominale în primele luni de tratament. Frecvent apar multiplii calculi biliari mici şi nămol biliar dar rar se produce colecistită, scăderea secreţiei de insulină cu agravarea diabetului la unii dintre pacienţi. Au existat câteva cazuri de pancreatită.

c) Antagonistul receptorului de GH (pegvisomant) - este o metodă de tratament de linia a patra. Acţionează prin blocarea receptorilor periferici de GH, ca urmare, pentru monitorizarea eficienţei tratamentului se foloseşte IGF1. Eficienţa după 1 - 4 ani de tratament este de 62 - 78% din pacienţi administrat ca monoterapie sau în combinaţie cu un agonist de somatostatin. Este indicat la pacienţii cu niveluri persistent crescute de GH şi IGF-1 în pofida tratamentului maximal cu alte modalităţi terapeutice.

Efecte adverse: anomalii ale funcţiei hepatice şi creşterea tumorii (< 2% din pacienţi).

3. Radioterapia hipofizară este o metodă de a treia linie terapeutică; este indicată la:

- pacienţii la care nu s-a obţinut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie şi tratament medicamentos în doză maximă timp de 6 luni;

- pacienţi la care nu s-a obţinut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie şi tratament medicamentos în doză maximă timp de 6 luni şi contraindicaţii la chirurgie;

- pacienţi cu contraindicaţii la tratamentul medicamentos.

Radioterapia convenţională (radioterapia fracţionată conformaţională sau radioterapia stereotactică) poate diminua nivelul GH şi normaliza IGF-1 la peste 60% din pacienţi, 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 convenţională este radioterapia focală în doză unică

cu ajutorul Gamma Knife sau Cyber Knife, cu rate de remisiune în investigaţie, între 29 şi 60%. Radiochirurgia este preferată atunci când tumora are volum mai mic.

Complicaţiile radioterapiei: insuficienţă hipofizară, nevrită optică, complicaţii cerebrovasculare, riscul apariţiei unor tumori secundare.

PROTOCOL DE APLICARE A METODELOR TERAPEUTICE

Principii - Indicaţii

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

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

Dacă răspunsul este parţial, după 6 luni de tratament din care 3 luni cu doza maximă, se recomandă tratamentul chirurgical. Dacă medicaţia şi chirurgia nu normalizează producţia de GH şi IGF1, se adaugă radioterapia supravoltată sau radiochirurgia.

3. În cazul tumorilor cu sindrom neurooftalmic, apoplexie hipofizară sau hipertensiune intracraniană, chirurgia se practică cu prioritate.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL ACROMEGALIEI

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

1. Categorii de pacienţi eligibili

Pacientul prezintă acromegalie în evoluţie şi se încadrează în una din următoarele situaţii:

A. Pacienţi cu macroadenoame hipozare cu diametrul de peste 2 cm, macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică.

B. Postoperator, în condiţiile menţinerii criteriilor de acromegalie activă, indiferent de mărimea tumorii restante.

C. Pacienţi operaţi şi iradiaţi, nevindecaţi după dublă terapie

D. Postiradiere, în primii 15 ani după radioterapie în condiţii de contraindicaţie chirurgicală motivată medical şi specificată în dosarul pacientului. Pacienţii din această categorie pot beneficia de tratament cu analogi de somatostatină în situaţia menţinerii contraindicaţiei pentru intervenţia chirurgicală, contraindicaţie motivată medical în dosarul pacientului.

Pacienţii care au depăşit 10 ani de la ultima iradiere hipofizară vor fi reevaluaţi în

vederea terapiei chirurgicale de primă intenţie, după care pot deveni eligibili pentru tratament cu analogi de somatostatină.

2. Evaluarea minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

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

a. Supresia GH în hiperglicemia provocată (se adm. p.o. 75 g glucoză)

data	*0 min*	*30 min*	*60 min*	*120 min*
Glicemie				
GH				

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

b. IGF1. O valoare crescută susţine diagnosticul de acromegalie activă. O valoare normală a IGF1 seric, în condiţiile unui GH nesupresibil în hiperglicemie nu exclude eligibilitatea la tratament. O valoare crescută a IGF1 în condiţiile unui GH normal în OGTT nu asigură un diagnostic de certitudine, nici includerea în tratamentul medicamentos.

c. Curba de GH seric în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) va înlocui la pacienţii cu diabet testul de supresie la hiperglicemie provocată. Media GH pe 24 ore >/= 2.5 ng/ml se consideră acromegalie activă.

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

N.B. Absenţa restului tumoral la examenul imagistic postoperator în condiţiile criteriilor a., b. şi c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicaţiilor (susţinute prin documente anexate), a terapiei urmate şi a contraindicaţiilor terapeutice (susţinute prin documente anexate).

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) sunt necesare în dosarul pacientului pentru a preveni şi evidenţia complicaţiile şi a indica medicaţia adjuvantă.

- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienţii diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină

- Dozări hormonale: prolactină, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m. fT4, TSH, gonadotropi + Estradiol (la femei de vârstă fertilă) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (la bărbaţi).

- Ex oftalmologic: FO, câmp vizual

- Electrocardiograma (EKG)
- Ecografie colecist

4. Evaluări suplimentare pentru depistarea eventualelor complicaţii (nu sunt obligatorii pentru includerea în program, dar au importanţă pentru prioritizarea accesului la terapia gratuită, atunci când CJAS o cer):
- Consult cardiologic clinic, echocardiografie - criterii pentru complicaţiile cardiovasculare
- Colonoscopie - criteriu pentru depistarea şi tratarea polipilor colonici cu potenţial malign
- Polisomnografie cu şi fără respiraţie sub presiune (CPAP) - criterii pentru depistarea şi tratarea apneei de somn

POSOLOGIE

LANREOTIDA (SOMATULINE PR)

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.
Acest preparat se administrează în doză de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile. În condiţii de eficienţă scăzută la această doză, se va administra 1 fiolă (30 mg) intramuscular la 7 zile. Creşterea ritmului de administrare se va face după evaluarea de după primele 3 luni la cererea medicului curant.

OCTREOTID LAR (SANDOSTATIN LAR)

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.
Se recomandă începerea tratamentului cu doza de 20 mg Sandostatin LAR administrat la intervale de 4 săptămâni (28 zile), timp de 3 luni. În condiţii de eficienţă scăzută la această doză, se va administra 1 fiolă (30 mg) intramuscular la 28 zile. Creşterea ritmului de administrare se va face după evaluarea de după primele 3 luni la cererea medicului curant.
Pentru pacienţii cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentraţiile de GH sub 1 microgram/l şi 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 şi experienţa necesară se recomandă ca înainte de a începe tratamentul cu agonist de somatostatină să se efectueze un test de supresie cu octreotid (măsurarea hormonului somatotrop - GH orar, timp de 6 ore, după

octreotid 100 micrograme sc) (vezi Clin Endocrinol - Oxford - 2005, 62, 282 - 288). Această testare este opţională.

MONITORIZAREA ACROMEGALILOR ÎN TIMPUL TERAPIEI CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

Monitorizarea va fi efectuată de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară, numit mai jos medic evaluator.

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

În primul an de tratament: la 3 şi 6 luni pentru stabilirea dozei eficace de terapie şi monitorizarea reacţiilor adverse la tratament, apoi evaluări anuale.

Evaluările vor cuprinde:

- GH bazal (minim 4 probe la 4 ore interval), IGF1 seric, glicemie a jeun şi hemoglobina glicozilată (la pacienţii 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 şi analize curente

După 3 ani de tratament fără întrerupere, medicaţia cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenţa bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate cele din evaluarea iniţială, cu menţiunea că GH va fi măsurat în cursul probei de toleranţă orală la glucoză.

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 în OGTT

- IGF1 normal pentru vârstă şi sex (valorile normale pentru populaţia din România vor fi stabilite de unitatea sanitară responsabilă la nivel naţional de programul de sănătate publică pentru endocrinologie şi tumori endocrine)

B. Criterii pentru răspuns parţial (incomplet)

- Simptomatologie controlată

- GH mediu bazal peste 2,5 ng/ml, dar care s-a redus cu peste 50% faţă 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 iniţială

3. Criterii de ineficienţă terapeutică:

- Simptomatologie specifică de acromegalie evolutivă sau

- GH nesupresibil în timpul testului OGTT ale căror valori nu s-au redus cu peste 50% faţă 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% faţă de cele înregistrate înainte de tratament la media profilului GH pe 24 ore

- IGF1 crescut, care nu s-a redus cu > 50% din valoarea iniţială (apreciată cu aceeaşi metodă de dozare după acelaşi standard)

- Masa tumorală hipofizară evolutivă

La iniţierea terapiei cu analog de somatostatin avizul de principiu al comisiei Casei Naţionale 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 parţial, se va cere Comisiei CNAS avizul pentru administrarea dozei maxime: lanreotid 30 mg i.m. la 7 zile sau octreotid LAR 30 mg i.m. la 4 săptămâni.

a. Dacă la evaluarea de 3 sau 6 luni sunt îndeplinite criteriile de eficienţă terapeutică optimă, pacientul va continua cu aceeaşi doză până la 3 ani, cu avizul Comisiei CNAS. El va fi evaluat la 12 luni, apoi anual, pentru aprecierea siguranţei tratamentului.

b. Dacă la evaluarea de 6 luni nu sunt îndeplinite criteriile de eficienţă terapeutică optimă după 3 luni de doză maximă de tratament cu analog de somatostatină, medicul curant are obligaţia de a propune o măsură terapeutică suplimentară (chirurgie, radioterapie sau blocant de receptor pentru GH, după caz). În caz contrar, terapia cu analogi de somatostatină 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 somatostatină, sunt îndeplinite criteriile de ineficienţă terapeutică, tratamentul va fi întrerupt. Medicul evaluator poate cere avizarea unui alt mijloc terapeutic, având obligaţia de a transmite imediat documentaţia justificativă către comisia Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate care, după analiza acesteia, va emite sau nu decizia de întrerupere sau schimbare a medicaţiei. Până la obţinerea aprobării Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, pacientul va rămâne pe schema anterioară de tratament.

d. După 3 ani de tratament fără întrerupere, medicaţia cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenţa bolii active. Reevaluarea de la 3 ani va cuprinde toate evaluările iniţiale (GH va fi măsurat în cursul probei de toleranţă orală la glucoză).

e. Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu lanreotida sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare, va transmite imediat comisiei Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate decizia de întrerupere a terapiei.

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

- Pacienţi care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică optimă după 6 luni de tratament (din care 3 luni cu doză maximă) şi cărora nu li s-a efectuat o metodă terapeutică antitumorală complementară

- Pacienţi care au criterii de ineficienţă terapeutică

- Pacienţi cu acromegalie neoperată care au beneficiat 6 luni de tratament cu analog de somatostatin care are eficienţă parţială (răspuns incomplet); li se va recomanda chirurgie hipofizară. După efectuarea tratamentului chirurgical pacienţii pot deveni eligibili conform condiţiilor de includere.

- Apariţia reacţiilor adverse sau contraindicaţiilor la tratamentul cu analog de somatostatin (trebuie documentate şi comunicate comisiei Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate în cazul acordării de tratament gratuit)

- Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare sau comunicarea deficitară a rezultatelor monitorizării către comisia Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, atrage scoaterea din programul de gratuitate a acordării medicaţiei.

CATEGORII DE PACIENŢI ELIGIBILI PENTRU TRATAMENTUL CU BLOCANŢI DE RECEPTOR AL GH: PEGVISOMANT

1. Pacienţii cu acromegalie în evoluţie, operaţi, supuşi radioterapiei, care au primit (incluşi în programul CNAS) tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului de mai sus)) şi nu au îndeplinit criteriile de eficienţă a tratamentului cu analogi de somatostatină (conform aceluiaşi protocol)

2. Pacienţii cu acromegalie în evoluţie, deşi au fost operaţi, supuşi radioterapiei, care nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină.

Aceşti pacienţi pot beneficia de tratament cu pegvisomant pe o perioadă de maxim 5 ani, dar fără a depăşi 10 ani de la terminarea radioterapiei. Evaluarea obligatorie pentru tratamentului cu pegvisomant (Somavert) este aceeaşi cu aceea pentru tratamentul cu analogi de somatostatin, plus dovezile încadrării în indicaţia 1 sau 2 menţionată 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 funcţie de concentraţia serică de IGF-I. Concentraţia serică a IGF-I trebuie măsurată la fiecare 4 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creşterea cu câte 5 mg/zi, (sau scăderea dozei) pentru a aduce şi menţine concentraţia serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta şi sexul pacientului şi pentru menţinerea unui răspuns terapeutic optim.

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

Criteriile de eficacitate terapeutică a pegvisomant (Somavert)

Pacienţii vor fi îndrumaţi 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 creşterea dozei de Somavert cu 5 mg/zi, în paliere lunare, pentru a menţine concentraţia serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta şi sexul pacientului şi pentru menţinerea unui răspuns terapeutic optim.

b) Determinări ale transaminazelor (AST, ALT), criteriu de excludere din tratament.

B. La fiecare 6 luni:

a) Imagistica - rezonanţă magnetică nucleară sau tomografie computerizată hipofizară, pentru supravegherea volumului tumoral;

b) IGF1 (insulin-like growth factor 1) - criteriu de eficienţă

c) Examen oftalmologic: câmp vizual (câmpimetrie computerizată) şi acuitate vizuală pentru supravegherea complicaţiilor neurooftalmice, fund de ochi

d) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinină, fosfatemie, pentru complicaţiile metabolice.

C. Anual, în plus faţă de investigaţiile de la punctul B:

a) Analize hormonale pentru pentru depistarea insuficienţei hipofizare: LH şi FSH seric, cortizol, TSH şi T4 liber, testosteron/estradiol

b) Consult cardiologic clinic, EKG, opţional echocardiografie pentru complicaţiile de cardiomiopatie

Criteriile de excludere din programul terapeutic cu pegvisomant (Somavert)

1. Creşterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel iniţial +/- apariţia complicaţiilor oftalmologice/neurologice.

2. Creşterea titrului transaminazelor la peste 3 ori valoarea maximă a normalului.

3. Lipsa normalizării pentru vârstă şi sex a IGF1 seric după 6 luni de tratament cu doza maximă (determinare efectuată cu o metodologie şi standarde ale valorilor populaţiei din România stabilite de unitatea sanitară responsabilă la nivel naţional de programul de sănătate publică de endocrinologie şi tumori endocrine).

4. Lipsa de complianţă a pacientului/personalului medical la monitorizarea tratamentului.

5. Pacienţi cu acromegalie activă care nu au dovezi ale ineficacităţii terapiei cu analogi de somatostatină.

ASPECTE ORGANIZATORICE INSTITUŢIONALE

Diagnosticul şi schema de tratament a unui bolnav acromegal se face de către un serviciu de endocrinologie dintr-un spital, prin explorări în condiţii de internare. Alegerea metodelor terapeutice, a secvenţei în care se aplică şi a monitorizării eficienţei terapiei este responsabilitatea unităţii sanitare şi a medicilor implicaţi direct în îngrijirea bolnavilor.

Selectarea bolnavilor pentru tratamentul cu analogi de somatostatin sau cu blocanţi de receptori de GH de tip Pegvisomant aparţine medicului curant endocrinolog, care va respecta recomandările din ghidurile de consens diagnostic şi terapeutic avizate de

Ministerul Sănătăţii din România. Toţi acromegalii care sunt incluşi în programul de tratament medicamentos gratuit al CNAS vor fi incluşi în baza de date naţională a pacienţilor cu tumori endocrine (bază de date în responsabilitatea Institutului Naţional de Endocrinologie C.I. Parhon).

Medicul endocrinolog are responsabilitatea completării fişei pacientului cu datele specifice de evaluare efectuate într-o clinică universitară, urmăririi şi controlării curei, având permisiunea de a ajusta doza terapeutică, cu obligaţia de a înştiinţa CNAS şi CJAS în cazul pacienţilor care primesc acest tratament gratuit prin Asigurările Sociale. Efectuarea tratamentului se face de regulă în ambulator, sub supravegherea medicului de familie.

Medicul curant endocrinolog completează fişa pacientului în două exemplare, după care înmânează un exemplar către Comisia de Specialitate CNAS prin intermediul CJAS care are în evidenţă pacientul respectiv. Medicul curant este direct răspunzător de corectitudinea datelor înscrise, şi va ataşa epicriza foii de observaţie a serviciului de endocrinologie care a internat pacientul, şi buletinele de analize autorizate pentru explorările efectuate ambulator.

Comisia de experţi a CNAS analizează fişa pacientului şi comunică decizia trimiţând câte un exemplar din recomandarea aprobată către CJAS care are obligaţia de a o transmite atât pacientului cât şi medicului endocrinolog curant. Aprobarea dosarului asigură începerea curei şi continuarea acesteia pe perioada recomandată conform protocolului, dacă nu intervin elemente susceptibile să o întrerupă (vezi criterii de excludere).

Pe baza aprobării, medicul curant stabileşte doza şi modul de administrare al medicamentului. Iniţierea tratamentului care va fi prescris sub formă de reţetă fără contribuţie personală, se va face exclusiv de medicul endocrinolog. Doar la iniţierea tratamentului pacientul sau reprezentantul legal al acestuia se va prezenta la CJAS sau CASMB, în vederea comunicării numelor farmaciilor care vor onora prescripţia 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 clinică universitară, pentru evaluarea eficienţei tratamentului. Clinica universitară va verifica includerea pacientului acromegal aflat sub tratament medicamentos antitumoral în baza de date naţională a pacienţilor cu tumori endocrine (bază de date în responsabilitatea Institutului Naţional 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 său de familie medicului endocrinolog curant, clinicii universitare care a evaluat eficienţa tratamentului şi comisiei CNAS. În cazul unor controverse profesionale privind indicaţia şi continuarea tratamentului, asocierea cu alte metode terapeutice, situaţii neprevăzute etc. expertiza profesională endocrinologică va fi efectuată de unitatea sanitară desemnată de Ministerul Sănătăţii ca responsabilă de Programul Naţional pentru Tumori Endocrine.

Tratamentul comorbidităţilor are un impact important asupra calităţii vieţii şi

mortalităţii.

Tratamentul eficace al hipersecreţiei GH/IGF-1 va controla aceste comorbidităţi în proporţie variabilă, dar unele pot persista chiar şi după controlul biochimic al acromegaliei (iar unele se pot ameliora chiar dacă nu se obţine controlul biochimic). Toate complicaţiile trebuie diagnosticate şi tratate activ, indiferent de controlul GH şi IGF-1.

Adaptat după ghidurile de consens european/internaţional:

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 neureoendocrine (TNE) afectează celulele sistemului neuroendocrin difuz, care secretă o mare varietate de peptide şi 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 şi timus.

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

TNE pot fi împărţite după tipul secreţiei endocrine şi/sau după potenţialul malign.

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

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

Strategiile terapeutice pentru TNE includ: rezecţia chirurgicală a tumorii, chemoembolizarea arterei hepatice, chimioterapia citotoxică, terapia cu analogi de somatostatin, imunoterapia (ex. interferon). Noi agenţi terapeutici (aflaţi în studii privind eficacitatea) includ radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină şi chimioterapia cu inhibitori de receptori tirozin-kinazici.

Rezecţia chirurgicală a tumorii trebuie efectuată de câte ori tumora este localizată. Tratamentul cu analogi de somatostatină (Lanreotid, Octreotid) reprezintă un tratament pentru controlul simptomatologiei clinice produsă de secreţia aminelor biogene şi pentru reducerea nivelului unor markeri hormonali; are efect limitat în reducerea volumului tumoral, şi aceasta la tumorile bine/moderat diferenţiate, care prezintă receptori de somatostatin sensibili. Profilul de siguranţă al acestor medicamente este foarte bun, sunt bine tolerate. Există cazuri rezistente la tratament.

I. CRITERII DE DIAGNOSTIC

1. Clinica

Prezenţa sindromului carcinoid (flush, diaree, obstrucţie bronşică, cianoză cutanată) sau alte manifestări clinice (durere abdominală, obstrucţie intestinală, sindrom Cushing, acromegalie) sau asimptomatic

2. Criterii biochimice umorale

Markerii umorali biochimici pozitivi:

2.a. markeri umorali generali: cromogranina A, serotonina şi 5-HIAA cu sensibilitate maximă; HCG_(alfa,beta), NSE, PP, tachikinina cu sensibilitate mai mică.

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

3. Histopatologia cu imunohistochimie

3.a. imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A, sinaptofizină, NSE (Enolaza Neuronspecifica) şi pentru receptori hormonali SST_(1-5), pentru hormoni gastro enteropancreatici: VIP, gastrină, insulină, glucagon sau pentru serotonină, dopamină

3.b. index de proliferare (agent nuclear KI-67)

4. Imagistica

De regulă în momentul apariţiei sindromului clinic carcinoid, tumora este în fază metastatică.

Metodele de localizare tumorală pot fi CT, RMN, echoendoscopie digestivă, bronhoscopia, scintigrama osoasă (dacă exista simptomatologie*)*

O metodă cu specificitate mai mare o reprezintă scintigrafia tip Octreoscan (cu radionucleizi, analogi ai somatostatinei, liganzi ai receptorilor pentru somatostatină), ca şi tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu trasori selectivi cum ar fi 11C-5HTP; aceasta poate detecta mase tumorale mai mici de 0,3 cm. PET cu 18FDG este utilă uneori în identificare TNE slab diferenţiate, anaplazice.

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

Ghid diagnostic

- Caracteristici clinice ale sindromului carcinoid sugerează diagnosticul şi de regulă, apar la pacienţii cu metastaze hepatice multiple.

- Niveluri crescute de cromogranina A +/- serotonina şi acid 5 hidroxi-indol acetic (5-HIAA) cu 3DS peste media laboratorului susţin diagnosticul de TNE funcţionale. Nivel crescut seric al hormonilor imunoreactivi specifici pancreatici, gastrici, medulosuprarenali, ai celulelor C tiroidiene sau paraneoplazici.

- Confirmarea imagistică a tumorii primare şi/sau a metastazelor (diagnostic CT, RMN, echoendoscopia), scintigrafia tip Octreoscan sau PET cu radiotrasori specifici, permite localizarea tumorii primare şi a metastazelor.

- Diagnostic histopatologic de TNE cu imonohistochimie pozitivă pentru cromogranina A, sinaptofizină, NSE şi index de proliferare KI-67 certifică diagnosticul de TNE şi trebuie însoţit de precizarea histopatologică a gradului de diferenţiere (slab, moderat sau bun). Aceasta permite o clasificare corelată cu răspunsul la terapie şi cu prognosticul bolii.

- Tumori neuroendocrine cu secreţii hormonale specifice. Teste diagnostice specifice se aplică pentru insulinoame, gastrinoame, feocromocitoame, carcinoame medulare tiroidiene, cu evidenţierea hormonului produs în exces în sânge (prin imunodozări) sau în ţesutul tumoral (imunohistochimic).

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

- tumori neuroendocrine bine diferenţiate
  - funcţionale
  - nefuncţionale
- carcinom neuroendocrin bine diferenţiat
  - funcţionale
  - nefuncţionale
- carcinom neuroendocrin slab diferenţiat
- tumori mixte endocrine-exocrine
- mase de tip tumoral

GHID TERAPEUTIC

Obiectivele

Controlul simptomatologiei, reducerea volumului tumoral şi a metastazelor cu ameliorarea calităţii vieţii şi prelungirea supravieţuirii.

Metode terapeutice:

A. Chirurgia radicală sau citoreducţională a tumorii primare şi metastazelor.

B. Tratament medical cu analogi de somatostatină (Lanreotid, Octreotid LAR etc.)

C. Chimioterapia sistemică cu variate combinaţii

Terapia oncologică ţintită cu inhibitori ai receptorilor tirozinkinazici şi proteinkinaze.

D. Radioterapia externă pentru metastazele osoase şi cerebrale.

E. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină: Indiu-DTPA-octreotid, Ytriu90 - DOTATOC şi Luteţiu177-DOTA-octreotat

F. Tratamentul locoregional al metastazelor prin embolizarea sau chemoembolizarea arterei hepatice, radiofrecvenţa, alcoolizare

G. Tratament medical imunologic cu Interferon

Protocol de tratament

Principii

1. Rezecţia chirurgicală radicală sau citoreducţională a tumorii primare şi metastazelor este indicaţia primară, utilă în orice moment al evoluţiei bolii.

2. Tratamentul chimioterapic este indicat pentru TNE slab diferenţiate anaplazice, cu celule mici; există mai multe cercetări clinice în desfăşurare privind eficienţa inhibitorilor de receptor tirozinkinazic.

Se poate asocia cu analogi de somatostatină, dacă prezintă elemente clinice de sindrom carcinoid clinic manifest, pentru care analogii de somatostatin devin terapie adjuvantă.

3. Tratamentul cu analogi de somatostatină controlează eficient simptomatologia clinică şi nivelul hormonal dar este mai puţin eficient în reducerea volumului tumoral; se poate administra după tratamentul chirurgical sau în absenţa acestuia, în scop adjuvant, dacă sd. carcinoid este clinic manifest.

4. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină este disponibilă în prezent doar în centre europene de referinţă.

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

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

- Diagnostic histopatologic de tumoră neuroendocrină bine/moderat diferenţiată (carcinoid sau nefuncţională) şi carcinom neuroendocrin bine/moderat diferenţiat (carcinoid sau nefuncţională) cu imonohistochimie pozitivă cromogranină A, sinaptofizină, NSE şi index de proliferare KI-67, şi cu tumora prezentă sau metastaze prezente postoperator.

- Prezenţa elementelor clinice de sindrom carcinoid şi unul dintre markerii serici crescuţi (cromogranina A +/- serotonina serică sau 5-HIAA urinari).

- Niveluri crescute de cromogranină A şi/sau serotonină în plasmă şi 5-HIIA în urină şi diagnostic histopatologic de TNE bine/moderat diferenţiată.

- Tumoră neuroendocrină slab diferenţiată cu condiţia să fie însoţită de elemente clinice de sindrom carcinoid (şi confirmate de un marker seric cu nivel crescut).

- Tumorile neuroendocrine diferenţiate, funcţionale, cu secreţii hormonale specifice (gastrină, insulină, catecolamine, ACTH like, calcitonină) care pe lângă tratamentul specific acestor tumori (în funcţie de hormonul secretat şi histochimia specifică), vor necesita şi o corecţie a unui sindrom clinic carcinoid asociat (cu serotonina serică crescută) sau care au receptori pentru somatostatin demonstraţi în masa tumorală.

III. Criterii de eficacitate terapeutică:
Control optim (la 3 luni de tratament)
E. controlul siptomatologiei clinice de sindrom carcinoid
F. normalizarea valorilor cromograninei A +/- serotonină serică şi 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 concentraţiilor cromograninei A şi 5-HIAA

IV. Criterii de ineficienţă terapeutică (la 3 luni de tratament)
a) simptomatologie persistentă (sd. carcinoid) sau fără ameliorarea
b) markeri serici care nu scad faţă de valoarea iniţială (+/- 20%)

V. Posologie
A. Lanreotid (Somatulin) 30 mg i.m. de două ori pe lună, cu posibilitatea creşterii 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 lună
C. Somatuline Autogel 120 mg - soluţie injectabilă subcutan profund în regiunea gluteală, cu eliberare prelungită, conţine acetat de lanreotidă, asigurând injectarea s.c. a 120 mg lanreotidă. Doza iniţială recomandată este de 60 - 120 mg s.c. lanreotidă administrată la interval 28 de zile.
Ţinând cont de variabilitatea sensibilităţii tumorilor la analogii de somatostatină, este recomandat să se înceapă tratamentul cu injecţii test de analogi de somatostatină cu acţiune scurtă (Somatostatin 100 micrograme x 3/zi subcutan), pentru a evalua calitatea răspunsului (simptome legate de tumora carcinoidă, secreţii tumorale) şi toleranţa.
Doza iniţială este de o injecţie de Lanreotid 30 mg intramusculară la fiecare 14 zile sau Octreotid LAR (sandostatin LAR) 20 mg, i.m. o dată pe lună. În cazul unui răspuns insuficient după 3 luni, apreciat după simptomele clinice şi umorale, frecvenţa poate creşte la maxim o injecţie de Lanreotid 30 mg i.m. la fiecare 7 zile sau Sandostatin LAR 30 mg i.m. o dată pe lună.
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 eficacităţii, reacţiilor adverse şi 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 Naţional de Tumori Endocrine de la Institutul Naţional de Endocrinologie, abilitat de către Ministerul Sănătăţii.

Perioadele de timp la care se face monitorizarea:

- după trei luni de tratament cu un analog de somatostatină la doza recomandată de medicul curant

- dacă se menţine controlul terapeutic, cel puţin satisfăcător, cu preparatul şi doza recomandată anterior, reevaluarea se face la împlinirea unui an de tratament

- dacă preparatul şi doza recomandată de medicul curant nu este eficientă la 3 luni, se poate recomanda creşterea dozei dar nu peste doza maximă din ghid, cu reevaluare după alte 3 luni

- dacă după doza maximă de analog de somatostatin administrată 3 luni se constată ineficienţa terapiei, tratamentul se întrerupe

VII. Procedura de avizare a terapiei:

La iniţierea terapiei cu analog de somatostatină avizul de principiu al comisiei CNAS va fi dat pentru 6 luni de tratament, dintre care 3 luni cu doza iniţială (vezi Posologia şi Monitorizare).

a) Dacă medicul evaluator nu constată necesitatea creşterii 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 gratuit cu analogi de somatostatin).

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

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

VIII. Criterii de întrerupere a terapiei

- absenţa controlului terapeutic satisfăcător după 3 luni de tratament cu doza maximă (persistenţa sindromului clinic carcinoid şi a nivelurilor nesupresate a markerilor umorali)

- apariţia reacţiilor adverse severe sau a contraindicaţiilor

- lipsa de complianţă la tratament şi monitorizare

- decesul pacientului

IX. Medicii curanţi (prescriptori) sunt medicii endocrinologi şi/sau oncologi şi/sau

gastroenterologi.

#B

DCI: OCTREOTIDUM*)

#CIN

***)** *Menţionăm că, în tabelul de la începutul anexei nr. 1, poziţia nr. 64, corespunzătoare protocolului terapeutic OCTREOTIDUM (H008E), a fost abrogată prin art. I pct. 3 din Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 461/477/2010 (**#M3**). Considerăm că, prin abrogarea acestei poziţii, a fost abrogat în mod implicit şi protocolul terapeutic OCTREOTIDUM (H008E).*

#B

CRITERIILE DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC ŞI ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE PENTRU PACIENŢII CU ACROMEGALIE

Acromegalia este o boală rară, cu o incidenţă anuală estimată la 4 - 6 cazuri la un milion de locuitori. Se caracterizează prin hipersecreţie de hormon de creştere (growth hormone, GH) şi în peste 95% din cazuri se datorează unui adenom hipofizar cu celule somatotrope, care la aproximativ 80% din pacienţi este un macroadenom (cu diametru peste 10 mm). Acromegalia este o boală cronică, lent progresivă, insidioasă, adesea diagnosticul ei fiind făcut tardiv, după câţiva ani de evoluţie, ceea ce favorizează apariţia complicaţiilor metabolice, cardiovasculare, neurologice, oncologice, care scad calitatea şi durata vieţii şi cresc costurile serviciilor medicale adiacente. Tratamentul chirurgical în macroadenoamele hipofizare înscrie o rată a vindecării de sub 50%, iar radioterapia hipofizară este urmată de un răspuns lent atingând valori acceptabile de GH la doar 60% din pacienţi după 10 ani de la tratament. Aceasta cu preţul unor reacţii adverse notabile (insuficienţă hipofizară la peste 50%, nevrită optică 5%). În perioada de constituire a efectelor radioterapiei sau dacă acestea nu au fost cele aşteptate este necesar un control medicamentos al bolii. Terapia cu analogi de somatostatină (ex. octreotid, lanreotidă) este unanim acceptată pentru tratamentul tuturor pacienţilor cu acromegalie activă, care nu au beneficiat de chirurgie sau radioterapie curativă sau au comorbidităţi ce contraindică terapia chirurgicală de primă intenţie. Tratamentul cu octreotid - Sandostatin LAR este foarte eficace în controlul hipersecreţiei de GH şi la peste 20% din pacienţi înregistrează şi scăderea semnificativă a volumului tumoral. Profilul de siguranţă al acestor medicamente este de asemeni foarte bun, iar rezistenţa completă la tratament este apreciată la < 10%.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU SANDOSTATIN LAR

1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu Sandostatin LAR

Pacientul prezintă acromegalie în evoluţie şi se încadrează în una din următoarele

situaţii:

A. Pacienţi operaţi şi iradiaţi în primii 10 ani după radioterapie. Pacienţii din această categorie, nevindecaţi după dubla terapie pot beneficia de tratament cu octreotidum (Sandostatin LAR) fără a depăşi 10 ani de la terminarea radioterapiei. Pacienţii care au depăşit 10 ani de la ultima iradiere hipofizară vor fi evaluaţi şi trataţi prin radiochirurgie stereotaxică sau reoperaţi, după care pot deveni eligibili pentru tratament cu Sandostatin LAR.

B. Postoperator, în condiţiile contraindicaţiilor majore pentru radioterapie, documentate în dosarul pacientului. Pacienţii din această categorie pot beneficia de tratament cu Sandostatin LAR pe durata menţinerii contraindicaţiei pentru radioterapie dacă s-a dovedit eficienţa terapiei cu Sandostatin LAR.

C. Postoperator, la pacienţii tineri, de vârstă fertilă, fără insuficienţă gonadotropă postoperatorie, la care radioterapia ar putea induce infertilitate. Pacienţii din această categorie pot beneficia de tratament cu Sandostatin LAR până la vârsta de 29 de ani, indiferent de vârsta la care au fost operaţi sau pe o perioadă de 5 ani*1) postchirurgical, dacă au fost operaţi la o vârsta mai mare de 24 de ani.

D. Postiradiere, în primii 10 ani după radioterapie în condiţii de inoperabilitate stabilite medical şi specificate în dosarul pacientului. Pacienţii din această categorie pot beneficia de tratament cu Sandostatin LAR fără a depăşi 10 ani de la terminarea radioterapiei în situaţia menţinerii contraindicaţiei pentru intervenţia chirurgicală. Pacienţii care au depăşit 10 ani de la ultima iradiere hipofizară vor fi evaluaţi şi trataţi prin radiochirurgie stereotaxică sau reoperaţi, după care pot deveni eligibili pentru tratament cu Sandostatin LAR.

E. Preoperator: pacienţi cu macroadenoame hipofizare fără compresie pe structurile neurologice de vecinătate. Pacienţii din această categorie pot beneficia de tratament cu Sandostatin LAR maxim 6 luni preoperator, pentru reducerea volumului tumoral şi îmbunătăţirea condiţiilor de operabilitate.

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu Sandostatin LAR (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

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

a. Supresia GH în hiperglicemia provocată (se adm. p.o. 75 g glucoză)

	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Glicemie					
GH					

Interpretare: în acromegalie nu apare supresia GH < 1 ng/ml (metode RIA clasice) sau GH < 0.4 ng/ml (cu metode de dozare ultrasensibile IRMA)

b. IGF1. O valoare crescută susţine dg. de acromegalie activă. O valoare normală a IGF1, în condiţiile unui GH nesupresibil în hiperglicemie nu exclude eligibilitatea la

tratament.

c. Curba de GH seric în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) poate înlocui la pacienţii cu diabet testul de supresie la hiperglicemie provocată. La acromegali GH este detectabil în toate probele. La normal GH este < 0.4 ng/ml (metode RIA clasice) în cel puţin 2 probe.

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

N.B.

Absenţa restului tumoral la ex. CT postoperator în condiţiile criteriilor a. b. şi c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicaţiilor (susţinute prin documente anexate), a terapiei urmate şi a contraindicaţiilor terapeutice (susţinute prin documente anexate).

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU SANDOSTATIN LAR

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă, având prioritate cei tineri şi de prezenţa a cel puţin una dintre complicaţiile specifice acromegaliei (cardiovasculare, respiratorii, metabolice) documentate prin:

a) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, fosfatemie, transaminaze, - criterii pentru complicaţiile metabolice.

b) Consult cardiologic clinic, echocardiografie şi EKG - criterii pentru complicaţiile cardiovasculare

c) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) şi acuitate vizuală - criterii pentru complicaţiile neurooftalmice

d) Polisomnografie cu şi fără respiraţie sub presiune (CPAP) - criterii pentru depistarea şi tratarea apneei de somn

e) Colonoscopie criteriu pentru depistarea şi tratarea polipilor coloniei cu potenţial malign

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU ACROMEGALIE ÎN TRATAMENT CU SANDOSTATIN LAR

Terapia cu Sandostatin LAR se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Sandostatin LAR.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu doză de 20 mg Sandostatin LAR

administrat la intervale de 4 săptămâni, timp de 3 luni.

Ajustările ulterioare ale dozei trebuie să se bazeze pe nivelele de GH şi IGF-1 (conform protocolului) şi pe evaluarea simptomatologiei caracteristice acromegaliei.

Pentru pacienţii la care, după o perioadă de 3 luni de tratament cu Sandostatin LAR, nu există un control clinic (simptomatologie) şi un control al parametrilor GH, IGF-1, doza poate fi crescută la 30 mg administrată la intervale de 4 săptămâni.

Pentru pacienţii cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentraţiile de GH sub 1 microgram/l şi cu nivele normalizate de IGF-1 la doză de 20 mg la interval de 4 săptămâni timp de 3 luni se poate reduce doza la 10 mg Sandostatin LAR la interval de 4 săptămâni.

În special la acest grup, la care se administrează o doză mică de Sandostatin LAR se recomandă o monitorizare atentă a controlului adecvat al concentraţiilor de GH şi IGF-1 şi a evoluţiei semnelor şi/sau simptomelor de acromegalie.

În centrele de endocrinologie care au dotarea şi experienţa necesară se recomandă ca înainte de a începe tratamentul cu Sandostatin LAR să se efectueze un test de supresie cu octreotid (măsurarea hormonului somatotrop - GH orar, timp de 6 ore, după octreotid 100 micrograme sc). Această testare este opţională.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU SANDOSTATIN LAR

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu Sandostatin LAR vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară, numit mai jos medic evaluator.

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

A. În primul an de tratament la 3, 6 şi 12 luni pentru stabilirea dozei eficace de terapie şi monitorizarea reacţiilor adverse la tratament.

Evaluările vor cuprinde valori ale GH şi IGF1 (efectuate în aceleaşi condiţii ca la evaluarea iniţială), glicemie a jeun şi hemoglobină glicozilată (la pacienţii diabetici) şi ecografie de colecist (obligatorie la fiecare 6 luni pe toată durata tratamentului). Dacă doza eficientă pentru controlul bolii a fost stabilită la 3 luni, evaluarea la 6 luni va viza doar reacţiile adverse la tratament: glicemie a jeun şi hemoglobina glicozilată şi ecografie de colecist.

B. La începutul fiecărui an nou de tratament: se va întrerupe Sandostatin LAR timp de 3 luni şi se va face o evaluare imediat după această perioadă de pauză pentru a demonstra persistenţa bolii active. Această evaluare va cuprinde toţi parametrii obligatorii de la iniţierea terapiei (atât cei de evaluare minimă cât şi cei de evaluare complementară)

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- GH în OGTT < 1 ng/ml (RIA) sau 0.4 ng/ml (IRMA) sau media GH profil pe 24 h

< 2.5 ng/ml

- IGF1 normal

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

- Simptomatologie controlată
- GH în OGTT nesupresibil
- media GH profil pe 24 ore < 2.5 ng/ml
- IGF1 normal

A. Criterii pentru eficienţa terapeutică minimală

- Simptomatologie controlată
- GH în OGTT nesupresibil sau media GH profil pe 24 ore > 2.5 ng/ml, dar care s-au redus cu peste 50% faţă de cele înregistrate înainte de tratament la nadirul GH în OGTT sau la media profilului GH pe 24 ore.

3. Criterii de ineficienţă terapeutică:

- Simptomatologie evolutivă
- GH nesupresibil sau media GH profil pe 24 ore > 2.5 ng/ml, ale căror valori nu s-au redus cu peste 50% faţă de cele înregistrate înainte de tratament la nadirul GH în OGTT sau la media profilului GH pe 24 ore.
- Tumora hipofizară evolutivă
- Complicaţii evolutive ale acromegaliei sub tratament

Se va considera ineficienţă terapeutică în condiţiile lipsei de ameliorare a criteriilor menţionate după 3 luni de terapie combinate între Sandostatin LAR 30 mg/lună + Cabergolină 4 mg/săptămână.

4. Procedura de avizare a terapiei:

La iniţierea terapiei cu Sandostatin LAR avizul de principiu al comisiei CNAS va fi dat pentru un an de tratament cu doză de 20 mg (1 fiolă Sandostatin LAR) la 30 zile.

a) Dacă medicul evaluator nu constată necesitatea modificării acestei doze la 3 luni de tratament, reevaluările din primul an de tratament (la 3, 6 şi 12 luni) împreună cu cea de la 15 luni (după 3 luni de pauză) vor fi trimise imediat după evaluarea de la 15 luni într-un dosar unic comisiei CNAS care va reaviza anual tratamentul cu Sandostatin LAR.

b) Dacă medicul evaluator constată la evaluările de 3 şi 6 luni necesitatea modificării dozei el are obligaţia de a transmite imediat documentaţia justificativă către Comisia CNAS care, după analiza acesteia, va emite sau nu decizia de modificare a schemei terapeutice. Până la obţinerea aprobării CNAS, pacientul va rămâne pe schema anterioară de tratament.

c) Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu Sandostatin LAR sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare va transmite imediat Comisiei CNAS decizia de întrerupere a terapiei.

5. Evaluarea rezultatului terapeutic anual şi decizia de a continua sau opri acest tratament se va face după criteriile Consensului de diagnostic al acromegaliei evolutive (vezi parametrii de evaluare obligatorie). Reavizarea anuală se va face în condiţiile criteriilor de eficacitate terapeutică A, B sau C şi a persistenţei bolii active după 3 luni de la întreruperea tratamentului cu Sandostatin LAR.

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROGRAMUL CNAS A TRATAMENTULUI CU SANDOSTATIN LAR

- Pacienţi care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A, B sau C
- Pacienţi care au criterii de ineficienţă terapeutică
- Pacienţi cu acromegalie neoperată care au beneficiat 6 luni de tratament cu Sandostatin LAR şi nu au contraindicaţii pentru chirurgie hipofizară. După efectuarea tratamentului chirurgical pacienţii pot deveni eligibili conform condiţiilor de includere.
- Pacienţi cu acromegalie şi secreţie mixtă de GH şi prolactină care nu au dovezi ale ineficacităţii terapiei cu cabergolină în doze de minim 4 mg/saptămână, cel puţin 3 luni.

Aceşti pacienţi pot deveni eligibili pentru tratamentul cu Sandostatin LAR, după un trial ineficace la cabergolină, în condiţiile protocolului prezent.

- Apariţia reacţiilor adverse sau contraindicaţiilor la tratamentul cu Sandostatin LAR documentate şi comunicate Comisiei CNAS. Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare sau comunicarea deficitară a rezultatelor monitorizării către Comisia CNAS.

Prescriptori: medici endocrinologi, cu respectarea protocolului actual şi cu aprobarea comisiei de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate.

COMISIA DE DIABET ŞI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

DCI: SOMATROPINUM

Bolile creşterii şi dezvoltării au o mare capacitate de influenţare a opiniei publice tocmai prin impactul lor emoţional conjugat cu caracterul lor foarte vizibil precum şi cu prevalenţa lor considerabilă în cadrul patologiei cronice generale a copilului. Tulburările de creştere staturală prin deficit reprezintă statistic cel puţin 2.5% din populaţia infantilă 3 - 16 ani. Cifra procentuală este mare, chiar foarte mare şi ascunde o cohortă impresionantă de frustrări şi de suferinţă pură din partea celor de la care societatea este pregătită cel mai puţin să suporte - copiii. Desigur nici frustrările părinţilor nu pot fi neglijate după cum nici cheltuielile pe care societatea le face pentru compensarea diferitelor handicapuri rezultate din neaplicarea măsurilor (tratamentelor) necesare nu pot fi nici ele neglijate.

SCOPUL TRATAMENTULUI CU rhGH LA COPII

- Promovarea în termen scurt a unei creşteri liniare compensatorii la hipostaturali
- Promovarea creşterii lineare în termen lung la hipostaturali
- Atingerea potenţialului genetic şi familial propriu fiecărui individ; atingerea înălţimii finale a populaţiei normale, dacă este posibil
- Asigurarea securităţii terapeutice

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREŞTERE

1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu rhGH

1.1. Terapia cu rhGH (somatropinum) este indicată la copiii cu deficienţă demonstrabilă de hormon de creştere (STH), deficienţă demonstrabilă prin investigaţii biochimice, hormonale şi auxologice. Sindromul Russell Silver este considerat o deficienţă de STH cu trăsături particulare şi are aceeaşi indicaţie de principiu. Următoarele aserţiuni merită luate în consideraţie în scopul maximizării beneficiului terapeutic:

- Deficitul statural trebuie să fie peste 2.5 SD
- Vârsta osoasă trebuie să fie peste 2 ani întârziere
- Copilul (în general peste 3 ani) trebuie să aibă 2 teste negative ale secreţiei GH (insulină, arginină-GHRH, clonidină, glucagon-propranolol) sau 1 test negativ şi o valoare a IGF I în ser < 50 ng/ml.

1.2. Terapia cu rhGH (somatropinum) este recomandabilă de asemenea copiilor cu sindrom Turner şi sindrom Noonan (TS şi TN). Următoarele aserţiuni merită luate în consideraţie în scopul maximizării beneficiului terapeutic:

- diagnosticul şi tratamentul la vârstă cât mai mică (nu înainte de 3 ani de vârstă, totuşi)
- introducerea la o vârstă adecvată a terapiei cu hormoni sexuali la vârsta pubertăţii.

1.3. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă la copiii prepuberi cu insuficienţă renală cronică cu condiţia să aibă:

- status nutriţional optim
- anomaliile metabolice minimizate, filtratul glomerular peste 25 ml/min
- terapia steroidă redusă la minim.

1.4. Terapia cu rhGH (somatropin) la copiii mici pentru vârsta gestaţională (SGA, MVG) este indicată (are licenţa EMEA) şi este parte a acestui ghid. Terapia se administrează la copiii care:

- Au greutatea la naştere < 2500 g (m) sau < 2000 g (f) sau lungime < 2.5 SD sub media nou-născuţilor la termen
- Au la 4 ani o statură < 2.5 SD
- Au vârsta osoasă mai mică decât vârsta
- Au IGF I sub 100 ng/ml

1.5. Terapia cu rhGH (somatropinum) la copiii cu hipotrofie staturală idiopatică se administrează la copiii care:

- Au o statură < 3 SD
- Au vârsta osoasă mai mică decât vârsta cu 2 ani
- Au IGF I sub 100 ng/ml

1.6. Terapia cu rhGH (somatropinum) trebuie reevaluată şi, în mod obişnuit, întreruptă în caz de scădere a vitezei de creştere în primul an sub 50% faţă de pretratament.

Terapia trebuie în mod normal stopată la atingerea înălţimii finale. Problemele

persistente şi necorectabile de aderenţă la tratament trebuie considerate parte a procesului de reevaluare.

1.7. Consideraţii tehnice

- Standardele antropometrice recomandate sunt ale lui A Prader et al, Helv Paediatr Acta, 1989.
- Aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959.
- Valoarea limită (cutoff) pentru GH în cursul testelor este de 7 ng/ml inclus
- Viteza de creştere la care se recomandă reevaluarea este < 5 cm/an

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu rhGH (evaluări nu mai vechi de 3 luni):

- criterii antropometrice
- radiografie pumn mână nondominantă pentru vârsta osoasă;
- dozare IGF I;
- dozare GH după minim 2 teste de stimulare (insulină, arginină-GHRH, clonidină, glucagon-propranolol).

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

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

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU SOMATROPINUM LA COPIII CU DEFICIENŢĂ STATURALĂ

Deficienţa staturală produce invaliditate permanentă dacă nu este tratată. În această situaţie "prioritizarea" este inacceptabilă din punct de vedere etic, după normele europene. În cazuri de forţă, pacienţii cu deficienţă de hormon somatotrop trebuie să rămână în tratament în orice caz iar în rândurile lor ar trebui să primească tratament cei cu întârzierile staturale cele mai mari (4 - 6 deviaţii standard sub media vârstei).

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A COPIILOR CU DEFICIENŢĂ STATURALĂ

Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie iniţiată şi monitorizată, în toate circumstanţele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copii. Continuarea tratamentului poate fi asigurată printr-un protocol de share-care cu un medic de familie agreat.

Se administrează în injecţii subcutanate zilnice 25 - 75 mcg/kg corp somatropină biosintetică (Norditropin, Genotropin, Nutropin) până la terminarea creşterii (vezi mai

sus), apariţia stopului statural (idem) sau apariţia efectelor adverse serioase (vezi prospectele).

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU rhGH (SOMATROPINUM)

Evaluarea şi reevaluarea pacienţilor se face de către un medic specialist dintr-o clinică universitară de Endocrinologie (Bucureşti, Craiova, Constanţa, Iaşi, Tg. Mureş, Cluj, Timişoara) numit de către manageri evaluator. Eficacitatea se apreciază la interval de 3 luni după:

- criteriul auxologic (viteza de creştere) care trebuie să fie cel puţin 50% mai mare decât înainte de tratament;
- criteriul de laborator (valoare IGF mai mare de 100 ng/ml, hemogramă, biochimie);
- clinic (efecte adverse).

Rezultatul reevaluării poate fi:

- Ajustarea dozei zilnice
- Oprirea temporară sau definitivă a tratamentului.

Procedura de avizare

Medicul evaluator trimite CJAS propunerea pentru avizul de principiu pentru 1 an de tratament. În caz pozitiv, emite scrisoarea medicală de implementare pentru 3 luni a tratamentului de către medicul de familie la care se presupune că este arondat. După 3 luni, pacientul revine la evaluator pentru aprecierea eficacităţii şi monitorizare. Ciclul se repetă.

Prescriptori: medici endocrinologi, cu aprobarea comisiilor de la nivelul Caselor Judeţene de Asigurări de Sănătate.

COMISIA DE DIABET ŞI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

OCTREOTIDUM*)

#CIN

***)** *Menţionăm că, în tabelul de la începutul anexei nr. 1, poziţia nr. 66, corespunzătoare protocolului terapeutic OCTREOTIDUM (H010C), a fost abrogată prin art. I pct. 3 din Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 461/477/2010 (**#M3**). Considerăm că, prin abrogarea acestei poziţii, a fost abrogat în mod implicit şi protocolul terapeutic OCTREOTIDUM (H010C).*

#B

I. Definiţia afecţiunii

Tumori neuroendocrine gastro-entero-pancreatice (GEP/NET):
- tumori carcinoide cu prezenţa sindromului carcinoid
- VIPom
- glucagonom
- gastrinom/sindrom Zollinger-Ellison
- insulinom
- tumori secretante de factor de eliberare a hormonului de creştere (GRF)

II. Stadializarea afecţiunii
Tumori neuroendocrine gastro-entero-pancreatice (GEP/NET)

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)
Pacienţi de ambele sexe, cu diagnostic confirmat (clinic, paraclinic şi anatomo-patologic) de tumoră neuroendocrină gastro-entero-pancreatică funcţională.
Din punct de vedere clinic este necesară prezenţa simptomatologiei specifice fiecărui tip de tumoră, astfel:
- Tumori carcinoide cu caracteristici de sindrom carcinoid: flushing cutanat şi diaree
- VIP-om: diaree secretorie severă
- Glucagonom: eritem necrolitic migrator
- Gastrinom/sindrom Zollinger-Ellison: ulcer peptic, diaree
- Insulinom: hipoglicemie
- Tumori secretante de factor de eliberare a hormonului de creştere (GRF): simptomatologie asemănătoare acromegaliei.
Evaluările paraclinice ale markerilor biologici tumorali efectuate sunt, de asemenea, specifice fiecărui tip de tumoră, astfel:
- Tumori carcinoide cu caracteristici de sindrom carcinoid: serotonină plasmatică, cromogranină A plasmatică şi acid 5-hidroxiindolacetic urinar (24 ore)
- VIP-om: VIP plasmatic
- Glucagonom: glucagon plasmatic
- Gastrinom/sindrom Zollinger-Ellison: gastrină plasmatică
- Insulinom: insulină plasmatică
- Tumori secretante de factor de eliberare a hormonului de creştere (GRF): GH plasmatic şi IGF-1 plasmatic.
Confirmarea masei tumorale se poate face prin TC sau IRM (localizare şi dimensiuni). De asemenea, masa tumorală poate fi evidenţiată şi prin test Octreoscan, atunci când astfel de evaluare este disponibilă.

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)
Pacienţii controlaţi adecvat prin tratament subcutanat cu Sandostatin
Se recomandă începerea tratamentului prin administrarea dozei de 20 mg Sandostatin LAR, la intervale de 4 săptămâni. Tratamentul subcutanat cu Sandostatin trebuie continuat cu doza anterioară eficace timp de 2 săptămâni după prima injectare a Sandostatin LAR.

Pacienţi netrataţi anterior cu Sandostatin

Se recomandă începerea tratamentului prin administrare subcutanată a dozei de 0,1 mg Sandostatin, de 3 ori pe zi, pentru o scurtă perioadă (aproximativ 2 săptămâni) pentru a se evalua răspunsul şi tolerabilitatea sistemică la octreotidă, înaintea iniţierii tratamentului cu Sandostatin LAR aşa cum este descris anterior.

La pacienţii ale căror simptome şi markeri biologici sunt bine controlaţi după 3 luni de tratament, doza poate fi redusă la 10 mg Sandostatin LAR la intervale de 4 săptămâni.

La pacienţii ale căror simptome sunt numai parţial controlate după 3 luni de tratament, doza poate fi crescută la 30 mg Sandostatin LAR la intervale de 4 săptămâni.

În timpul tratamentului cu Sandostatin LAR se recomandă ca în zilele în care simptomele asociate tumorilor neuroendocrine gastro-entero-pancreatice se intensifică să se administreze suplimentar subcutanat Sandostatin în dozele utilizate anterior tratamentului cu Sandostatin LAR. Acest lucru apare mai ales în primele 2 luni de tratament, până la atingerea concentraţiilor terapeutice de octreotidă.

Utilizarea la pacienţii cu insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Sandostatin LAR.

Utilizarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Sandostatin LAR.

Utilizarea la vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de Sandostatin LAR.

Utilizarea la copii

Experienţa referitoare la administrarea Sandostatin LAR la copii este foarte limitată.

Perioada de tratament

Nedeterminată, în condiţiile în care există beneficiu terapeutic manifest şi nu apar reacţii adverse grave.

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

La 2 săptămâni după începerea tratamentului subcutanat cu Sandostatin (pentru pacienţii netrataţi anterior cu octreotidă)

- determinarea valorilor markerilor biologici tumorali pentru evaluarea răspunsului terapeutic
- evaluarea profilului tolerabilitate sistemică la administrarea de octreotidă

La 3 luni după începerea tratamentului cu Sandostatin LAR

- determinarea valorilor markerilor biologici tumorali pentru evaluarea răspunsului terapeutic la administrarea de Sandostatin LAR în funcţie de care se menţine, se reduce sau se creşte doza administrată
- evaluarea profilului tolerabilitate sistemică la administrarea de octreotidă

La intervale de 6 luni după menţinerea/modificarea dozei

- determinarea valorilor markerilor biologici tumorali pentru evaluarea răspunsului terapeutic la administrarea de Sandostatin LAR în funcţie de care se menţine, se reduce sau se creşte doza administrată
- examinare imagistică pentru evidenţierea masei tumorale

- evaluarea profilului tolerabilitate sistemică la administrarea de octreotidă

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse

Reacţii adverse grave determinate de tratament care fac imposibilă continuarea acestuia.

- Co-morbidităţi

N/A

- Non-responder

Lipsa completă a beneficiului terapeutic în cazul administrării dozei maxime prescrise

- Non-compliant

N/A

VII. Reluare tratament (condiţii) - N/A

VIII. Prescriptori

Medici specialişti oncologie medicală

Medici specialişti endocrinologi

DCI: SOMATROPINUM

I. Definiţia afecţiunii

Sindromul Prader-Willi (SPW) este o afecţiune genetică definită prin: hipotonie neonatală cu marcate dificultăţi alimentare şi deficit de creştere în primele luni de viaţă, dismorfie facială caracteristică, hipostatură, extremităţi mici, obezitate cu debut în copilărie, hipogonadism, retard mintal uşor/moderat şi comportament particular.

II. Stadializarea afecţiunii

Sindromul Prader Willi evoluează practic în 2 etape mari:

- Prima etapă caracterizată prin hipotonie marcată şi dificultăţi la alimentare (copilul necesitând frecvent gavaj), care duc la creştere insuficientă; etapa este limitată la primele luni de viaţă până la un an;

- A doua etapă debutează de obicei în jurul vârstei de un an şi constă în creşterea apetitului cu consum exagerat de alimente care duce la apariţia unei obezităţi marcate. Dezvoltarea psiho-motorie este uşor/moderat întârziată.

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

Hipersensibilitatea la somatotropină sau la oricare dintre excipienţii produsului contraindică începerea medicaţiei cu hormon de creştere.

Diagnosticul de SPW trebuie confirmat prin teste genetice adecvate.

Tratamentul cu hormon de creştere la pacienţii cu SPW este indicat a fi început după vârsta de 2 ani.

Boala afectează în mod egal ambele sexe şi tratamentul se face la fel la băieţi şi la fete.

Se recomandă ca tratamentul să fie introdus după realizarea unui bilanţ: dozarea hormonului de creştere, măsurarea IGF-1, înregistrarea unui traseu polisomnografic.

La pacienţii cu deficit izolat de STH instalat în copilărie (fără manifestări de boală hipotalamo-hipofizară sau antecedente de iradiere craniană), trebuie recomandate două teste în dinamică, exceptându-i pe cei cu concentraţie mică de IGF-1 (scorul deviaţiei standard < 2) la care se poate efectua un singur test. Valorile limită ale testului în dinamică trebuie să fie stricte.

În sindromul Prader-Willi tratamentul nu este indicat la copiii cu un ritm de creştere mai mic de 1 cm pe an, dar şi la cei la care cartilajele de creştere sunt deja închise.

La pacienţii adulţi cu SPW, experienţa privind tratamentul de lungă durată este limitată.

Dacă se instalează diabetul zaharat, se întrerupe administrarea de hormon de creştere.

Nu se recomandă începerea tratamentului în apropierea debutului pubertăţii.

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

GENOTROPIN(R) 16 UI (5,3 mg); GENOTROPIN(R) 36 UI (12 mg) - Somatropinum

Dozele şi schema de administrare trebuie să fie individualizate.

Somatropin se administrează injectabil, subcutanat, iar locul administrării trebuie schimbat pentru a preveni lipoatrofia.

În SPW tratamentul duce la îmbunătăţirea creşterii şi a compoziţiei organismului (raportului masă musculară/ţesut gras) la copii.

În general, se recomandă doza de 0,035 mg somatotropină/kg/zi sau 1 mg somatotropină/mp/zi. Doza zilnică nu trebuie să depăşească 2,7 mg somatotropină.

Dozele recomandate la copii

Indicaţie	Doza zilnică în mg/kg	Doza zilnică în mg/mp
Sindromul Prader-Willi la copii	0,035	1

Tratamentul cu hormon de creştere se recomandă în general până la închiderea cartilajelor de creştere

Somatropin nu trebuie amestecat cu alte medicamente şi trebuie reconstituit numai cu ajutorul solventului furnizat.

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

Monitorizarea tratamentului se realizează prin evaluare periodică (la 3 luni), cu

aprecierea creşterii şi dozarea GH.

În caz de miozită (foarte rar), se administrează o formă de Somatropin fără meta-cresol.

Somatotropina poate induce rezistenţă la insulină şi, la anumiţi pacienţi, hiperglicemie. De aceea, pacienţii trebuie supravegheaţi pentru a se evidenţia o eventuală intoleranţă la glucoză.

La pacienţii cu diabet zaharat manifest, instituirea tratamentului cu somatotropina poate necesita ajustarea terapiei antidiabetice.

Se recomandă insistent testarea funcţiei tiroidiene după începerea tratamentului cu somatotropina şi după modificările dozei.

În cazul deficitului de hormon de creştere secundar tratamentului afecţiunilor maligne, se recomandă urmărirea atentă a semnelor de recidivă a neoplaziei.

Copiii care şchiopătează în timpul tratamentului cu somatotropină trebuie examinaţi clinic privitor la posibile deplasări ale epifizelor la nivelul şoldului.

Dacă apar cefalee severă/recurentă, tulburări de vedere, greaţă şi/sau vărsături, se recomandă examinarea fundului de ochi pentru evidenţierea unui eventual edem papilar.

La pacienţii cu risc crescut pentru diabet zaharat (de exemplu, antecedente heredo-colaterale de diabet zaharat, obezitate, rezistenţă severă la insulină, acanthosis nigricans) trebuie efectuat testul de toleranţă la glucoză orală.

Doza optimă a hormonului de creştere trebuie verificată la fiecare 6 luni.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Somatropin nu trebuie utilizat dacă există semne de activitate tumorală; tratamentul antitumoral trebuie definitivat înaintea începerii terapiei cu Somatropin.

Somatropin nu trebuie utilizat pentru stimularea creşterii la copiii cu nucleii de creştere epifizari închişi.

Pacienţii cu afecţiuni acute severe, cu complicaţii survenite după intervenţii chirurgicale pe cord deschis, intervenţii chirurgicale abdominale, politraumatisme, insuficienţă respiratorie acută sau stări similare, nu trebuie trataţi cu Somatropin.

Tratamentul cu Somatropin trebuie întrerupt în condiţiile efectuării transplantului renal.

Tratamentul cu Somatropin trebuie întrerupt dacă apare sarcina.

VII. Prescriptori

Tratamentul cu Somatropin este indicat a fi prescris de medicii din specialităţile Genetică Medicală, Pediatrie sau Endocrinologie.

DCI: PEGVISOMANTUM*)

#CIN

***)** *Menţionăm că, în tabelul de la începutul anexei nr. 1, poziţia nr. 68, corespunzătoare protocolului terapeutic PEGVISOMANTUM (H012E), a fost abrogată prin art. I pct. 3 din Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de*

*Asigurări de Sănătate nr. 461/477/2010 (**#M3**). Considerăm că, prin abrogarea acestei poziţii, a fost abrogat în mod implicit şi protocolul terapeutic PEGVISOMANTUM (H012E).*

#B

Acromegalia este o maladie cronică debilitantă severă cu o incidenţă anuală raportată de 3 - 4 cazuri la 1 milion de locuitori (AACE Guidelines, anexa 1). Morbiditatea şi mortalitatea asociate acromegaliei se datorează consecinţelor metabolice derivate din hipersecreţia de GH cât şi efectelor directe exercitate de adenom.

Examenul clinic clasic la pacienţii cu acromegalie în stadiu avansat evidenţiază accentuarea/deformarea faciesului, îngroşarea buzelor, creşterea în dimensiune a mandibulei (protruzie) şi distanţarea (spaţierea) dinţilor. Se mai descrie o creştere accentuată a extremităţilor (nas, mâini etc.).

Gravitatea bolii este determinată de următoarele tulburări sistemice:

- Cardiovasculare (hipertrofie cardiacă, sindrom hiperkinetic, afectarea ventriculului stâng, disfuncţie diastolică, hipertensiune arterială, patologie coronară)
- Metabolice (diabet)
- Articulare (artropatie hipertrofică prin creşterea cartilajelor şi a ţesutului sinovial, sindrom de tunel carpian)
- Hiperhidroză
- Sindromul apneei în somn
- Polipoza colonului la 30% din bolnavii cu acromegalie

Aceste tulburări pot fi prevenite în condiţiile instituirii precoce a unui tratament eficient.

Rata mortalităţii la pacienţii cu acromegalie se menţine ridicată, fiind de 2 - 4 ori mai mare comparativ cu populaţia generală şi se datorează în special complicaţiilor cardiovasculare. Terapia ce normalizează nivelul IGF-I (principalul marker biologic monitorizat în acromegalie) reduce riscul apariţiei acestor complicaţii, rata mortalităţii scăzând la un nivel comparabil cu cea din populaţia generală.

Tratamentul acromegaliei constă în:

- Chirurgie hipofizară - tratament de primă intenţie - are o rată de curabilitate a bolii de sub 50% în cazul macroadenoamelor hipofizare, şi până la 80% în microadenoame
- Terapia medicamentoasă - a doua linie terapeutică - include 3 grupe terapeutice:
    - Analogii de somatostatin: octreotid/lanreotid realizează controlul adecvat al simptomelor clinice şi al nivelelor de GH şi IGF1 la circa 70% din pacienţi
    - Agonişti dopaminergici (cabergolină/bromocriptină) controlează boala la mai puţin de 15% din pacienţi
    - Antagonişti ai hormonului de creştere uman, grup reprezentat de Pegvisomant (Somavert). Acesta este un analog al hormonului de creştere uman, modificat genetic pentru a fi blocant al receptorilor hormonului de creştere, inhibând astfel acţiunea acestuia. Studiile clinice au evidenţiat o eficienţă remarcabilă la 97% din pacienţii trataţi pe o perioadă de 12 luni sau mai mult, nivelurile de IGF-1 atingând valori normale, în condiţii bune de siguranţă şi tolerabilitate

- Radioterapia, considerată în prezent a treia treaptă terapeutică în acromegalie (AACE Guidelines, anexa 1), are o rată de curabilitate a bolii de circa 30% la 10 ani, cu preţul unor efecte secundare notabile: panhipopituitarism la 50% din cazuri, apariţia unor tumori cerebrale secundare, arterită cerebrală radică, leziuni ale nervilor cranieni.

I. CRITERIILE DE INCLUDERE A PACIENŢILOR ÎN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU PEGVISOMANT (SOMAVERT):

1. Pacienţii cu acromegalie în evoluţie care au fost incluşi în programul CNAS de tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului CNAS pentru tratamentul cu Lanreotide) şi nu au îndeplinit criteriile de eficienţă a tratamentului (conform aceluiaşi protocol) în terapie simplă sau combinată cu analogi de somatostatină şi cabergolină.

2. Pacienţii cu acromegalie în evoluţie care nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină (în cadrul şi conform aceluiaşi Protocol CNAS)

Aceşti pacienţi pot beneficia de tratament cu pegvisomant pe o perioadă de maxim 5 ani, dar fără a depăşi 10 ani de la terminarea radioterapiei.

Criteriul de iradiere hipofizară nu se impune pacienţilor tineri operaţi de vârstă fertilă, fără insuficienţă gonadotropă post operatorie, la care radioterapia ar putea induce infertilitate (vezi punctul C Criterii de includere în tratamentul cu Lanreotide).

Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu pegvisomant (Somavert) evaluări nu mai vechi de 6 luni:

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

a) Supresia GH în hiperglicemia provocată (se adm. p.o. 75 g glucoză)

	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Glicemie					
GH					

Interpretare: în acromegalie nu apare supresia GH < 1 ng/ml (metode RIA clasice) sau GH < 0.4 ng/ml (cu metode de dozare ultrasensibile IRMA)

b) IGF1. O valoare crescută susţine dg. de acromegalie activă. O valoare normală a IGF1, în condiţiile unui GH nesupresibil în hiperglicemie nu exclude eligibilitatea la tratament.

c) Curba de GH serie în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) poate înlocui la pacienţii cu diabet testul de supresie la hiperglicemie provocată. La acromegali GH este detectabil în toate probele. La normal GH este < 0.4 ng/ml în cel puţin 2 probe.

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

N.B.

Absenţa restului tumoral la ex. CT postoperator în condiţiile criteriilor a. b. şi c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicaţiilor (susţinute prin documente anexate), a terapiei urmate şi a contraindicaţiilor terapeutice (susţinute prin documente anexate).

Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu lanreotide:

- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienţii diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină;
- Dozări hormonale: prolactina, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m. fT4, TSH, gonadotropi + Estradiol (la femei de vârstă fertilă) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (la bărbaţi);
- Ex. Oftalmologie: ex. FO, câmp vizual.

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL CNAS A TRATAMENTULUI CU PEGVISOMANT (SOMAVERT)

Pacienţi eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă, având prioritate cei tineri şi de prezenţa a cel puţin una din complicaţiile specifice acromegaliei (cardiovasculare, respiratorii, metabolice, endocrine) documentate prin:

a) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, fosfatemie, transaminaze, - criterii pentru complicaţiile metabolice.

b) Consult cardiologic clinic, echocardiografie şi EKG - criterii pentru complicaţiile cardiovasculare.

c) Analize hormonale pentru insuficienţă adenohipofizară şi a glandelor endocrine hipofizo-dependente: LH şi FSH seric, cortizol, TSH şi T4 liber, testosteron/estradiol - criterii de complicaţii endocrine;

d) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) şi acuitate vizuală - criterii pentru complicaţiile neurooftalmice;

e) Polisomnografie cu şi fără respiraţie sub presiune (CPAP) - criterii pentru depistarea şi tratarea apneei de somn;

f) Colonscopie criteriu pentru depistarea şi tratarea polipilor coloniei cu potenţial malign.

SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU ACROMEGALIE ÎN TRATAMENT CU PEGVISOMANT (SOMAVERT)

Terapia cu pegvisomant se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Somavert. Pegvisomant va fi păstrat ca tratament asociat până la constatarea eficienţei radioterapiei.

Trebuie administrată subcutanat o doză de încărcare de 80 mg pegvisomant, sub supraveghere medicală. Apoi, Somavert 10 mg reconstituit în 1 ml apă pentru preparate injectabile trebuie administrat subcutanat, o dată pe zi.

Ajustarea dozei trebuie făcută în funcţie de concentraţia serică de IGF-I. Concentraţia serică a IGF-I trebuie măsurată la fiecare 4 - 6 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creşterea cu câte 5 mg/zi, pentru a aduce şi menţine concentraţia serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta şi sexul pacientului şi pentru menţinerea unui răspuns terapeutic optim.

Doza maximă nu trebuie să depăşească 30 mg/zi.

III. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU PEGVISOMANT (SOMAVERT)

Evaluarea rezultatului terapeutic şi decizia de a continua sau opri acest tratament se va face după criteriile Consensului de diagnostic al acromegaliei evolutive. În acest scop, pacienţii vor fi îndrumaţi 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 creşterea dozei de Somavert cu câte 5 mg/zi, în paliere lunare, pentru a menţine concentraţia serică de IGF-I în limitele normale pentru vârsta şi sexul pacientului şi pentru menţinerea unui răspuns terapeutic optim.

b) Determinări ale transaminazelor (AST, ALT), criteriu de excludere din tratament.

B. La fiecare 6 luni:

a) Imagistica - rezonanţă magnetică nucleară sau tomografie computerizată hipofizară, pentru supravegherea volumului tumoral;

b) IGF1 (insulin-like growth factor 1) - criteriu de eficienţă

c) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) şi acuitate vizuală pentru supravegherea complicaţiilor neurooftalmice

c) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinină, fosfatemie, pentru complicaţiile metabolice.

C. Anual, în plus faţă de investigaţiile de la punctul B:

a) Analize hormonale pentru funcţia adenohipofizară şi a glandelor endocrine hipofizodependente: LH şi FSH seric, cortizol, TSH şi T4 liber, testosteron/estradiol

b) Consult cardiologic clinic, EKG, opţional echocardiografie pentru complicaţiile de cardiomiopatie

D. La 3 - 5 ani, în plus faţă de evaluările anuale:

a) Colonoscopie pentru depistarea şi tratarea polipilor/cancerului de colon

b) Polisomnografie pentru depistarea şi tratarea apneei de somn

IV. CRITERIILE DE EXCLUDERE A PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU PEGVISOMANT (SOMAVERT)

1. Creşterea volumului tumoral hipofizar +/- apariţia complicaţiilor

oftalmologice/neurologice

2. Creşterea titrului transaminazelor la peste 3 ori valoarea maximă a normalului

3. Ineficienţa terapeutică

4. Lipsa de complianţă a pacientului/personalului medical la monitorizarea tratamentului.

5. Pacienţi cu acromegalie şi care nu au dovezi ale ineficacităţii terapiei combinate cu analogi de somatostatină şi cabergolină în doze de minim 4 mg/săptămână, cel puţin 3 luni.

ASPECTE ORGANIZATORICE INSTITUŢIONALE

Personal

Selectarea bolnavilor trataţi cu Pegvisomant aparţine medicului curant specialist endocrinolog, care are şi responsabilitatea urmăririi şi controlării curei, având permisiunea de a ajusta doza terapeutică în funcţie de evaluările lunare. Medicul specialist endocrinolog are obligaţia de a înştiinţa CNAS şi CJAS de modificările dozelor prescrise în urma evaluărilor. Efectuarea tratamentului se face în ambulator, sub supravegherea medicului de familie.

Fişa pacientului este documentul care ilustrează toate acţiunile întreprinse în cadrul tratamentului cu Pegvisomant. Aceasta este întocmită de către medicul curant specialist endocrinolog care va înregistra datele specifice de evaluare a eficacităţii tratamentului.

Medicul curant specialist endocrinolog completează fişa pacientului în două exemplare, după care înmânează un exemplar către Comisia de Specialitate CNAS prin intermediul CJAS judeţene din raza administrativ teritorială în care îşi are domiciliul pacientul. Medicul curant este direct răspunzător de corectitudinea datelor înscrise. Iniţierea şi monitorizarea tratamentului aprobat reprezintă sarcina sa exclusivă.

Comisia de specialitate a CNAS analizează fişa pacientului şi comunică decizia trimiţând câte un exemplar din recomandarea aprobată către CJAS care are obligaţia de a o transmite atât pacientului cât şi medicului specialist endocrinolog curant. Aprobarea dosarului asigură începerea curei şi continuarea acesteia pe perioada recomandată conform protocolului, dacă nu intervin elemente susceptibile să o întrerupă (vezi punctul IV criterii de excludere).

Pe baza aprobării, medicul curant stabileşte doza şi modul de administrare al medicamentului. Iniţierea tratamentului care va fi prescris sub formă de reţetă fără contribuţie personală, se va face exclusiv de medicul specialist endocrinolog. Doar la iniţierea tratamentului pacientul sau reprezentantul legal al acestuia se va prezenta la CJAS sau CASMB, în vederea comunicării numelor farmaciilor care vor onora prescripţia cu pegvisomant.

Medicul de familie va continua tratamentul cu pegvisomant în ambulatoriu, conform scrisorii medicale primită din partea medicului specialist endocrinolog, urmând să îndrume pacientul către o clinică universitară, pentru evaluarea tratamentului lunar în primele 6 luni, apoi semestrial.

Orice modificare în schema terapeutică, inclusiv întreruperea tratamentului, va fi

comunicată în scris medicului specialist endocrinolog şi comisiei CNAS.

Prin complicaţiile redutabile pe care le produce, această boală afectează semnificativ speranţa de viaţă şi calitatea vieţii bolnavilor de acromegalie. Tratamentul cu Somavert (pegvisomant) în acromegalie, în regim de gratuitate, ar putea înlesni accesul pacienţilor la medicaţie şi ar reprezenta o soluţie terapeutică eficientă pentru acest grup restrâns de bolnavi.

Acestea sunt motivele pentru care susţinem introducerea Somavert (pegvisomant) în regim de gratuitate, cu consecinţe şi asupra îmbunătăţirii actului medical în acest domeniu, element pe care îl considerăm esenţial în condiţiile actuale ale stării de sănătate a populaţiei.

#M4

DCI: IMUNOGLOBULINA NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARĂ

I. Utilizare în condiţii de spitalizare de scurtă durată într-o secţie de neurologie

Indicaţii

- Tratamentul de consolidare a remisiunii în neuropatiile imunologice cronice (polineuropatii inflamatorii cronice demielinizante, neuropatia motorie multifocală, neuropatiile paraproteinemice, paraneoplazice, vasculitice)

- Tratamentul de consolidare a remisiunii în miopatiile inflamatorii cronice (polimiozita, dermatomiozita) la pacienţii cu efecte adverse sau fără beneficiu din partea terapiei cu corticosteroizi

- Tratamentul pacienţilor cu miastenia gravis rapid progresivă, pentru echilibrare înainte de timectomie

- Tratamentul afecţiunilor paraneoplazice ale sistemului nervos central şi al encefalitei Rasmussen

Doza: 1 - 2 g/kg corp/cură

Durata curei: 2 - 5 zile

Repetiţia curelor la 4 - 6 săptămâni

II. Utilizare în condiţii de spitalizare în secţia de neurologie sau terapie intensivă neurologică

Indicaţii

- Tratamentul poliradiculonevritei acute Guillain Barre

- Tratamentul decompensărilor acute ale neuropatiilor cronice demielinizante autoimune

- Tratamentul acut al crizei miastenice

Doza: 2 g/kg corp/cură

Durata curei: 5 zile

#B

DCI: RIBAVIRINUM

Indicaţii

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie virală cu virusul hepatitei C, cu replicare activă (titruri > 100 ARN VHC copii/mL), cu eRFG > 50 mL/min.

Tratament

Ţinta

Reducerea titrului sau titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil.

Doze

Ribavirinum, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

Stadiul BCR	Ribavirinum
1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)	800 - 1200 mg în două doze
3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min)	400 - 800 mg (Nu este recomandată când eRFG < 50 mL/min)
5 (eRFG < 15 mL/min)	Nu este recomandată

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Prescriptori

Medici specialişti nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

DCI: PEGINTERFERONUM ALFA 2B

Indicaţii

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ţinta

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

Doze

Peginterferonum alfa 2b, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

Stadiul BCR	Peginterferonum alfa 2b
1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)	1,5 mcg/kg - săpt., s.c.
3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min)	1 mcg/kg - săpt., s.c.
5 (eRFG < 15 mL/min)	1 mcg/kg - săpt., s.c.

În infecţia cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

În infecţia cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) iniţial la 4 luni (titru copii AdN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori

Medici specialişti nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

DCI: PEGINTERFERONUM ALFA 2A

Indicaţii

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ţinta

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

Doze

Peginterferonum alfa 2a, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

Stadiul BCR	Doza Peginterferonum alfa 2a
1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)	180 mcg/săpt., s.c.
3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min)	135 mcg/săpt., s.c.
5 (eRFG < 15 mL/min)	135 mcg/kg - săpt., s.c.

În infecţia cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

În infecţia cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) iniţial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori

Medici specialişti nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

DCI: LAMIVUDINUM

Indicaţii

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic şi infecţie virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ţinta
Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

Doze
Lamivudinum, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

	eRFG (mL/min)				
	>/= 50	30 - 50	10 - 29	< 10	HD
Lamivudina	100 mg p.o. la 24 ore	100 mg iniţial, apoi 50 mg, p.o. la 24 ore	100 mg iniţial, apoi 25 mg, p.o. la 24 ore	35 mg iniţial, apoi 15 mg, p.o. la 24 ore	35 mg iniţial, apoi 10 mg, p.o. la 24 ore

După 4 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv şi nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

Monitorizare
Răspunsul la terapia anti-virală iniţial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariţia rezistenţei impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum, entecavirum).

Prescriptori
Medici specialişti nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

DCI: INTERFERONUM ALFA 2B

Indicaţii
Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie cu virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ţinta
Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

Doze

Interferonum alfa 2b, în doză de 35 milioane unităţi/săptămână.
În infecţia cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

Monitorizare
Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) iniţial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori
Medici specialişti nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

DCI: INTERFERONUM ALFA 2A

Indicaţii
Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie cu virusul virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ţinta
Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

Doze
Interferonum alfa (2a, 2b), în doză de 4.5 milioane unităţi x 3/săptămână.
În infecţia cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

Monitorizare
Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) iniţial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori
Medici specialişti nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

DCI: ENTECAVIRUM

Indicaţii
Pacienţii cu nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă,

glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic şi infecţie virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ţinta
Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

Doze
Entecavirum, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

	eRFG (mL/min)				
	>/= 50	30 - 50	10 - 29	< 10	HD
Entecavirum	0.5 mg p.o. la 24 ore	0.25 mg p.o. la 24 ore	0.15 mg p.o. la 24 ore	0.05 mg p.o. la 24 ore	Administrare după HD
Entecavirum (la non-responsivi la lamivudina)	1 mg p.o. la 24 ore	0.5 mg p.o. la 24 ore	0.3 mg p.o. la 24 ore	0.1 mg p.o. la 24 ore	Administrare după HD

După 4 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv şi nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

Monitorizare
Răspunsul la terapia anti-virală iniţial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni. Apariţia rezistenţei impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum dipivoxilum).

Prescriptori
Medici specialişti nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS.

DCI: ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM

Indicaţii
Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic

şi infecţie virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ţinta
Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

Doze
Adefovirum dipivoxilum, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

	eRFG (mL/min)				
	>/= 50	30 - 50	10 - 29	< 10	HD
Adefovir	10 mg p.o. la 24 ore	10 mg p.o. la 48 ore	10 mg p.o. la 72 ore	?	10 mg p.o. la 7 zile

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv şi nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

Monitorizare
Răspunsul la terapia anti-virală iniţial la 3 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariţia rezistenţei impune utilizarea altui anti-viral (entecavirum).

Prescriptori
Medici specialişti nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS.

DCI: CASPOFUNGINUM

Indicaţii
- sepsis cu scor Carmeli 2 sau 3
- neutropenia febrilă

Evaluarea riscului - Carmeli

- A. Contactul cu sectorul sanitar:

1) Fără contact |1|

2) Contact fără proceduri invazive |2|

|_|
3) Contacte repetate cu proceduri invazive |3|
|_|

- B. Tratament AB:

1) Fără AB |1|
|_|
2) Cu AB în antecedente |2|
|_|

- C. Caracteristicile pacientului:

1) Tânăr - fără comorbidităţi |1|
|_|
2) Vârstnic cu comorbidităţi |2|
|_|
3) Pacient imunodeprimat: |3|
|_|

- AIDS
- BPOC
- Cancer
- BMT

Tratament

Schema de tratament:

Se iniţiază tratamentul cu Caspofungin şi după identificarea agentului etiologic se aplică principiul dezescaladării, folosind agentul antifungic cel mai activ.

Doze:

- 70 mg IV în prima zi, apoi 50 mg/zi

DCI: VORICONAZOLUM

Indicaţii

- sepsis cu scor Carmeli 2 sau 3
- neutropenia febrilă

Evaluarea riscului - Carmeli

- A. Contactul cu sectorul sanitar:

1) Fără contact |1|
|_|
2) Contact fără proceduri invazive |2|
|_|
3) Contacte repetate cu proceduri invazive |3|

|_|

- B. Tratament AB:

1) Fără AB |1|

2) Cu AB în antecedente |2|

- C. Caracteristicile pacientului:

1) Tânăr - fără comorbidităţi |1|

2) Vârstnic cu comorbidităţi |2|

3) Pacient imunodeprimat: |3|

- AIDS
- BPOC
- Cancer
- BMT

|sau 3|

Tratament

Schema de tratament:

Se iniţiază tratamentul cu voriconazol şi după identificarea agentului etiologic se aplică principiul dezescaladării, folosind agentul antifungic cel mai activ

Doze:

- iv: 6 mg/kgc x 2/zi, în prima zi, apoi 4 mg/kgc x 2/zi în aspergiloză şi infecţii severe cu alte mucegaiuri. În infecţiile severe cu Candida spp.: 3 mg/Kgc x 2/zi.
- oral (comprimate şi suspensie):
  - Gr. > 40 Kg: 400 mg, po, x 2/zi în prima zi, apoi 200 mg, po, x 2/zi
  - Gr. < 40 Kg: 200 mg, po, x 2/zi în prima zi, apoi 100 mg, po, x 2/zi

DCI: MITOXANTRONUM

Indicaţiile tratamentului imunosupresor în scleroza multiplă:

- forma secundar progresivă a SM
- în cazul eşecului tratamentului imunomodulator

MITOXANTRONUM (NOVANTRONE) este în prezent singurul imunosupresor demonstrat şi înregistrat oficial de către FDA în S.U.A. (şi de către alte autorităţi naţionale, inclusiv de către ANM din România) ca modificator al evoluţiei SM

Efectele dovedite ale produsului:

- scade frecvenţa puseelor şi/sau invaliditatea clinică
- ameliorează aspectul IRM al leziunilor în formele foarte active de SM recurentă, SM secundar progresivă şi SM progresiv-recurentă,

dar,

- cu riscul reacţiilor adverse importante
    - hematologice
    - cardiotoxicitate severă

(În general însă, dacă indicaţia terapeutică şi evaluarea clinică şi biologică sunt riguros realizate, MITOXANTRONUM este un medicament bine tolerat)

Doza:

- 12 mg/mp suprafaţă corporală i.v. o dată la 3 luni
- o doză maximă cumulativă de 140 mg/mp suprafaţă corporală
- în total 8 - 12 doze în 2 - 3 ani

(sub monitorizarea atentă a funcţiei cardiace, HLG şi funcţiei hepatice)

Alte tratamente imunosupresoare nu au demonstrat, până în prezent, prin studii controlate, eficacitatea în sensul modificării favorabile a evoluţiei S.M. De aceea ele pot fi folosite doar în cazuri individuale în care medicul curant îşi asumă responsabilitatea indicaţiei şi a supravegherii siguranţei şi eficacităţii tratamentului.

SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR

Criterii de indicare a tratamentului imunomodulator:

- diagnostic de certitudine de SM (SM formă clinic definită conform criteriilor Mc Donald), forma recurent-remisivă sau formă secundar progresivă

(aceasta din urmă formă având indicaţia înregistrată doar pentru unele dintre medicamente).

- sindromul clinic izolat (CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecţiuni care se pot manifesta asemănător clinic şi imagistic)

Contraindicaţii ale tratamentului imunomodulator:

- lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM
- SM forma primar-progresivă
- tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă
- sarcina în evoluţie
- intoleranţa la unul dintre medicamentele imunomodulatoare
- alte afecţiuni: afecţiuni hematologice grave, afecţiuni hepatice grave, neoplazii

Eşecul terapeutic la o formă de tratament imunomodulator este definit când sub tratament un pacient face 2 sau 3 recăderi în 6 luni sau cel puţin 4 recăderi într-un an.

Urmărirea evoluţiei sub tratament a pacienţilor cu S.M. aflaţi sub o formă de tratament imunomodulator este recomandabil a se face prin:

- examen clinic o dată la 3 luni (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune)
- evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune)

- evidenţa anuală a numărului de recăderi clinice
- examen IRM cerebral anual (cel puţin în primii 2 ani de tratament, apoi doar atunci când există argumente medicale care să justifice indicaţia)

Eşecul tratamentului imunomodulator constă în:

- prezenţa a 4 sau mai multe pusee pe an (v. definiţia de mai sus a eşecului terapeutic)
- progresia continuă a bolii
- reacţii adverse severe

În aceste condiţii se iau în considerare:

- întreruperea tratamentului imunomodulator
- schimbarea medicamentului imunomodulator
- asocierea altor medicamente simptomatice
- asocierea corticoterapiei de scurtă durată
- administrarea unui medicament imunosupresor.

Medicamentele utilizate pentru tratament imunomodulator sunt:

- interferon beta 1a (REBIF) cu administrare s.c. 3 doze/săptămână (doze de 22 sau 44 micrograme per doză; se recomandă iniţierea cu doza de 22 micrograme şi ulterior continuarea cu 44 micrograme)
- interferon beta 1 a (AVONEX) cu administrare i.m. o doză/săptămână (doză de 30 micrograme per doză)
- interferon beta 1 b (BETAFERON) cu administrare s.c. o doză la 2 zile (doză de 8 milioane UI per doză)
- glatiramer acetat (COPAXONE) cu administrare s.c. o doză zilnic (doză de 20 mg per doză)

INDICAŢII ALE TRATAMENTULUI IMUNOMODULATOR:

1. Sindromul clinic izolat:

- BETAFERON sau AVONEX în raport cu complianţa pacientului

2. SM forma clinic definită cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5.5

- oricare dintre cele 4 preparate de mai sus,în funcţie de complianţa pacientului şi dinamica bolii
- în cazul interferonului beta 1a, dacă pacientul până la iniţierea tratamentului a avut recăderi mai frecvente sau agravare clinică evidentă în ultimii 1 - 2 ani, se preferă interferonul beta cu administrare în doze mai mari şi mai frecvente, respectiv REBIF sau BETAFERON

3. În forma secundar progresivă cu scor EDSS de până la 6.5, singurul preparat înregistrat şi aprobat este produsul interferon beta 1 b (BETAFERON)

4. În formele progresive cu recăderi este indicat şi preparatul REBIF (interferon beta 1 a în doza de 44 micrograme s.c de 3 ori pe săptămână)

- NATALIZUMAB

Este indicat în cazul în care un pacient aflat deja sub unul din tratamentele de mai sus are o agravare clinică evidentă corelată cu scăderea responsivităţii sau la pacienţii cu

forme severe de la început, NU raportat la scorul EDSS ci la dinamica bolii (adică cel puţin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an şi cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de gadolinium la IRM craniană sau o creştere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM craniană recentă) - în concordanţă cu criteriile EMEA.

Mod de administrare:

- 300 mg în piv la interval de 4 săptămâni

Precauţii şi contraindicaţii:

- excluderea leucoencefalopatiei multifocale progresive
- excluderea altor infecţii produse de germeni condiţionat patogeni
- hipersensibilitatea la NATALIZUMAB
- tratament anterior sau simultan cu alte imunosupresoare
- boli hepatice preexistente
- sarcina şi alăptarea

Pe durata tratamentului pacientului trebuie monitorizat clinic, biologic şi imagistic pentru depistarea precoce a reacţiilor adverse grave:

- leucoencefalopatie multifocală progresivă
- infecţii în special cu germeni condiţionat patogeni
- insuficienţă hepatică
- reacţii de hipersensibilitate

În oricare dintre aceste situaţii tratamentul trebuie întrerupt de urgenţă

DCI: FULVESTRANTUM

Definiţia afecţiunii:

_
|_| Cancer mamar avansat

Stadializarea afecţiunii:

_
|_| Stadiul avansat loco-regional sau metastazat (stadiile III şi IV)

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

_
|_| vârsta, sex: femei în post-menopauză;

_
|_| parametrii clinico-paraclinici:

- tumori cu receptori pentru estrogeni prezenţi;
- cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, în caz de recidivă survenită în timpul sau după terapia antiestrogenică adjuvantă sau în caz de evoluţie sub tratament cu un antiestrogenic.

II. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

_
|_| doza: 250 mg administrată la intervale de 1 lună, intramuscular lent, în
muşchiul fesier;

|_| scăderea dozelor: NU ESTE APLICABIL;

|_| perioada de tratament: până la progresia bolii.

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

|_| parametrii clinico-paraclinici:

- examen fizic,
- examene de laborator ale sângelui
- imagistica (Rx, echo sau CT)

|_| periodicitate: evaluarea răspunsului la interval de 3 luni

Criterii de excludere din tratament:

|_| Reacţii adverse: nu este cazul, dar criteriu de excludere poate fi oricare dintre următoarele contraindicaţii pentru fulvestrant:

|_| Contraindicaţii:

- paciente cu hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
- pe perioada sarcinii şi alăptării;
- în caz de insuficienţă hepatică severă.

|_| Co-morbidităţi: insuficienţă hepatică severă.

|_| Non-compliant nu este aplicabil

IV. Reluare tratament (condiţii) - NU ESTE APLICABIL

V. Prescriptori: medici specialişti oncologie medicală

DCI: BEVACIZUMABUM

I. Definiţia afecţiunii: cancer mamar
II. Stadializarea afecţiunii: metastatic
III. Criterii de includere:
- Cancer mamar documentat citologic/histopatologic
- Stadiu metastatic documentat imagistic
- Vârsta > 18 ani
IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)
- Schema terapeutică recomandată: paclitaxel + bevacizumab, tratament de prima linie
- Doza de Avastin este de 10 mg/kg, administrată o dată la fiecare 2 săptămâni sau 15 mg/kg, administrată o dată la fiecare 3 săptămâni, sub formă de perfuzie i.v.
- Paclitaxel: 175 mg/mp la 3 săptămâni sau 80 mg/mp/săptămână

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

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice la interval de 3 luni. În caz de progresie se întrerupe tratamentul.
- Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale în timpul tratamentului.
- Se recomandă monitorizarea proteinuriei cu ajutorul testării urinei prin metoda dipstick-urilor, înainte de începerea tratamentului şi în timpul tratamentului. Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienţii la care apare proteinurie de grad 4 (sindrom nefrotic).

VI. Criterii de excludere din tratament:

- intervenţie chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile
- metastaze cerebrale

Tratamentul se opreşte în caz de progresie a bolii sau instalare de efecte secundare severe:

- perforaţie gastro-intestinală
- fistulă TE (traheoesofagiană) sau orice fistulă de grad 4
- evenimente tromboembolice arteriale
- embolism pulmonar, care pune în pericol viaţa (Gradul 4), iar pacienţii cu embolism pulmonar de Grad </= 3 trebuie atent monitorizaţi.

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală): nu se aplică.

VIII. Prescriptori: medici specialişti oncologie medicală.

I. Definiţia afecţiunii

Avastin în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină, este indicat pentru tratamentul de linia întâi al pacienţilor cu cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC), avansat inoperabil, metastatic sau recurent, excluzând tipul histologic cu celule predominant scuamoase.

II. Stadializarea afecţiunii

- NSCLC avansat inoperabil, metastatic sau recurent

III. Criterii de includere:

- NSCLC avansat inoperabil, metastatic sau recurent.
- Vârsta > 18 ani, status de performanţă ECOG 0-1.
- Altă histologie decât cea cu celule scuamoase.
- Tensiune arterială bine controlată (< 150/100 mmHg).

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

- Doza recomandată de Avastin este de 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la fiecare 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă, în asociere

cu chimioterapia bazată pe săruri de platină.

- Tratamentul cu Avastin se va continua până la primele semne de progresie a bolii sau toxicitate inacceptabilă.

V. Monitorizarea tratamentului:

- Pacienţii vor fi urmăriţi imagistic la interval de 3 luni. În caz de progresie tumorală tratamentul va fi întrerupt.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Femei însărcinate.
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Hipersensibilitate la medicamentele obţinute pe celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) sau la alţi anticorpi recombinanţi umani sau umanizaţi.
- Terapie anticoagulantă recentă (INR > 1.5)
- Istoric de hemoptizie (>/= 1/2 linguriţa de sânge roşu per episod)
- Boala cardiovasculară semnificativă clinic.
- Metastaze cerebrale netratate.

VII. Prescriptori: medici specialişti oncologie medicală

I. Definiţia afecţiunii

- cancer colorectal

II. Stadializarea afecţiunii

- stadiul metastatic

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

- pacienţi netrataţi anterior pentru stadiul metastatic;
- vârsta > 18 ani
- funcţie hepatică, renală şi cardiovasculară în limite normale

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

- 5 mg/kgc, la două săptămâni sau 7,5 mg/kgc, la 3 săptămâni, în combinaţie cu chimioterapia specifică;
- doza de bevacizumab nu se reduce;
- până la progresia bolii, chiar dacă citostaticele la care s-a asociat au fost oprite (ex.: răspuns complet, reacţii adverse specifice citostaticelor)

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

- tensiunea arterială (înainte şi după fiecare administrare, + zilnic)
- proteinuria (înainte şi după fiecare administrare);
- funcţia hepatică (lunar);
- investigaţii imagistice: eco, CT la 2 - 3 luni sau în funcţie de semnele clinice de

evoluţie.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Reacţii adverse: perforaţie intestinală, proteinurie (peste scor ++), tromboza arterială sau venoasă;

Co-morbidităţi: antecedente cardiovasculare (de exemplu IMA, AVC, HTA necontrolată)

Non-responder: lipsa oricărui răspuns terapeutic după trei luni de tratament;

Non-compliant: pacientul nu se prezintă la tratament sau refuză deliberat continuarea tratamentului.

VII. Reluare tratament (condiţii) -

- tratamentul cu bevacizumab trebuie întrerupt temporar în cazul a) apariţiei unei tromboze venoase sau b) pentru metastazectomie.

a) după remisiune, prin instituirea terapiei anticoagulante, tratamentul cu bevacizumab se poate relua monitorizându-se INR;

b) terapia cu bevacizumab se poate relua la 28 de zile de la intervenţia chirurgicală.

VIII. Prescriptori

- medici specialişti oncologie medicală.

I. Definiţia afecţiunii

- cancer renal

II. Stadializarea afecţiunii

- stadiul metastatic

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

- pacienţi netrataţi anterior pentru stadiul metastatic;
- risc scăzut sau mediu (criterii Motzer);
- vârsta > 18 ani;
- funcţie hepatică, renală şi cardiovasculară în limite normale.

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

- 10 mg/kgc, q2w, în combinaţie cu interferon alfa;
- doza de bevacizumab nu se reduce;
- până la progresia bolii chiar dacă interferonul la care s-a asociat a fost oprit (ex.: răspuns complet, reacţii adverse specifice interferon-alfa).

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

- tensiunea arterială (înainte şi după fiecare administrare, + zilnic)
- proteinuria (înainte şi după fiecare administrare);
- funcţia hepatică (lunar);

- investigaţii imagistice: eco, CT la 2 - 3 luni sau în funcţie de semnele clinice de evoluţie

VI. Criterii de excludere din tratament:

Reacţii adverse: perforaţie intestinală, proteinurie (peste scor ++), tromboza arterială sau venoasă;

Co-morbidităţi: antecedente cardiovasculare (IMA, AVC, HTA necontrolată)

Non-responder: lipsa oricărui răspuns terapeutic după trei luni de tratament;

Non-compliant: pacientul nu se prezintă la tratament sau refuză deliberat continuarea tratamentului.

VII. Reluare tratament (condiţii) -

- tratamentul cu bevacizumab trebuie întrerupt temporar în cazul a) apariţiei unei tromboze venoase

a) după remisiune, prin instituirea terapiei anticoagulante, tratamentul cu bevacizumab se poate relua monitorizându-se INR;

VIII. Prescriptori

- medici specialişti oncologie medicală.

DCI: IMATINIBUM

I. Definiţia afecţiunii

Leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+)

II. Stadializarea afecţiunii

Fază cronică

- blaşti < 15% în sânge periferic şi în măduva hematopoietică
- bazofile < 20% în sânge periferic
- trombocite > 100 x 10^9/l

Fază accelerată

- blaşti >/= 15% dar < 30% în sânge periferic sau măduvă hematopoietică
- blaşti plus promielocite >/= 30% în sânge periferic sau măduvă hematopoietică (având < 30% blaşti)
- bazofile >/= 20% în sânge periferic
- trombocite < 100 x 10^9/l (fără legătură cu tratamentul)

Criză blastică

- blaşti >/= 30% în sânge periferic sau măduvă hematopoietică, sau
- boală cu localizare extramedulară (alta decât splenomegalia)

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

Diagnostic confirmat de Leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom

Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+)

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

Copii (vârstă < 18 ani)

Doza zilnică recomandată este de 340 mg/mp la copiii cu LGC în fază cronică şi în faze avansate ale bolii (nu trebuie depăşită doza totală de 800 mg), în priză unică sau, fracţionat, în două prize (una dimineaţa şi cealaltă seara).

Poate fi avută în vedere creşterea dozei de la 340 mg/mp la 570 mg/mp (nu trebuie depăşită doza totală de 800 mg) în absenţa reacţiilor adverse severe şi a neutropeniei severe neasociate leucemiei sau a trombocitopeniei în următoarele situaţii:

- progresia bolii (oricând)
- lipsa unui răspuns hematologic satisfăcător după cel puţin 3 luni de tratament
- lipsa unui răspuns citogenetic satisfăcător după 12 luni de tratament
- dispariţia răspunsului hematologic şi/sau citogenetic obţinut anterior.

Adulţi (vârstă >/= 18 ani)

LGC în fază cronică: doza zilnică recomandată este de 400 mg Glivec

LGC în fază accelerată: doza zilnică recomandată este de 600 mg Glivec

LGC în criză blastică: doza zilnică recomandată este de 600 mg Glivec

Poate fi avută în vedere creşterea dozei astfel:

- pentru pacienţii cu LGC în fază cronică: de la 400 mg/zi la 600 mg/zi sau 800 mg/zi
- pentru pacienţii cu LGC în fază accelerată sau criză blastică: de la 600 mg/zi la 800 mg/zi, în absenţa unor reacţii adverse severe la medicament şi a neutropeniei sau trombocitopeniei severe fără legătură cu leucemia, în următoarele circumstanţe:
- progresia bolii (oricând)
- lipsa unui răspuns hematologic satisfăcător după cel puţin 3 luni de tratament
- lipsa unui răspuns citologic satisfăcător după 12 luni de tratament
- dispariţia răspunsului hematologic şi/sau citogenetic obţinut anterior

Ajustarea dozei la apariţia reacţiilor adverse

Reacţii adverse non-hematologice

În cazul în care valoarea bilirubinemiei este > 3 x limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile transaminazelor hepatice sunt > 5 x LSSVN, tratamentul trebuie întrerupt până la revenirea valorilor bilirubinemiei la < 1,5 x LSSVN şi ale transaminazelor hepatice la < 2,5 x LSSVN. Tratamentul poate fi continuat cu o doză zilnică redusă, astfel:

- la adulţi: doza zilnică trebuie redusă de la 400 mg la 300 mg sau de la 600 mg la 400 mg sau de la 800 mg la 600 mg
- la copii: doza zilnică trebuie redusă de la 340 mg/mp la 260 mg/mp

Reacţii adverse hematologice

Copii (vârstă < 18 ani)

LGC fază cronică (doza iniţială 340 mg/mp; NAN < 1,0 x 10^9/l şi/sau trombocite < 50 x 10^9/l):

1. Se întrerupe administrarea Glivec până când NAN >/= 1,5 x 10^9/l şi numărul trombocitelor >/= 75 x 10^9/l.

2. Se reia tratamentul cu Glivec în doza anterioară.

3. Dacă NAN revine la < 1,0 x 10^9/l şi/sau trombocite < 50 x 10^9/l, se repetă punctul 1 şi se reia administrarea Glivec cu doza redusă de 260 mg/mp.

LGC fază accelerată sau criză blastică (doza iniţială 340 mg/mp; NAN < 0,5 x 10^9/l şi/sau trombocite < 10 x 10^9/l):

1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie).

2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de Glivec la 260 mg/mp.

3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce doza la 200 mg/mp.

4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni şi tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea Glivec până când NAN >/= 1 x 10^9/l şi numărul trombocitelor >/= 20 x 10^9/l, apoi se reia tratamentul cu doza de 200 mg/mp.

Adulţi (vârstă >/= 18 ani)

LGC fază cronică (doza iniţială 400 mg; NAN < 1,0 x 10^9/l şi/sau trombocite < 50 x 10^9/l):

1. Se întrerupe administrarea Glivec până când NAN >/= 1,5 x 10^9/l şi numărul trombocitelor >/= 75 x 10^9/l.

2. Se reia tratamentul cu Glivec în doza anterioară

3. Dacă NAN revine la < 1,0 x 10^9/l şi/sau trombocite < 50 x 10^9/l, se repetă punctul 1 şi se reia administrarea Glivec cu doza redusă de 300 mg

LGC fază accelerată sau criză blastică (doza iniţială 600 mg; NAN < 0,5 x 10^9/l şi/sau trombocite < 10 x 10^9/l):

1. Se controlează dacă citopenia este asociată leucemiei (aspirat medular sau biopsie).

2. Dacă citopenia nu este asociată leucemiei, se reduce doza de Glivec la 400 mg.

3. Dacă citopenia persistă 2 săptămâni, se reduce doza la 300 mg.

4. Dacă citopenia persistă 4 săptămâni şi tot nu este asociată leucemiei, se întrerupe administrarea Glivec până când NAN >/= 1 x 10^9/l şi numărul trombocitelor >/= 20 x 10^9/l, apoi se reia tratamentul cu doza de 300 mg.

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

Răspuns hematologic: la intervale de 2 săptămâni până în momentul obţinerii şi confirmării răspunsului hematologic complet apoi la intervale de 3 luni.

Valori:

- Număr trombocite: < 450 x 10^9/l
- Număr leucocite: < 10 x 10^9/l

- Diferenţial: lipsa granulocitelor imature şi < 5% bazofile
- Splină nepalpabilă

Răspuns citogenetic: la intervale de 6 luni până în momentul obţinerii şi confirmării răspunsului citogenetic complet.

- Complet: lipsa Ph+
- Parţial: Ph+ 1 - 35%
- Minor: Ph+ 36 - 65%
- Minim: Ph+ 66 - 95%
- Lipsă: Ph+ > 95%

Răspuns molecular: la intervale de 3 luni; analiza mutaţională se efectuează doar în cazul eşecului terapeutic, răspunsului suboptim sau valori crescute ale transcriptelor.

Complet: nedetectarea transcriptelor

Major: </= 0,1%

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse

Reacţii adverse grave determinate de tratament care fac imposibilă continuarea acestuia

- Co-morbidităţi

N/A

- Non-responder
- la 3 luni după diagnostic: lipsa răspunsului hematologic
- la 6 luni după diagnostic: mai puţin decât răspuns hematologic complet, lipsa răspunsului citogenetic
- la 12 luni după diagnostic: mai puţin decât răspuns citogenetic parţial
- la 18 luni după diagnostic: mai puţin decât răspuns citogenetic complet
- în orice moment: pierderea răspunsului hematologic complet, pierderea răspunsului citogenetic complet, apariţia mutaţiilor
- Non-compliant

N/A

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)

N/A

VIII. Prescriptori

Hematologi

Oncologi (unde este cazul)

I. Definiţia afecţiunii - Tumori stromale gastro-intestinale (GIST) maligne

II. Stadializarea afecţiunii

Boală extinsă (avansat locoregional sau metastatic)

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

Tumori stromale gastro-intestinale inoperabile şi/sau metastatice kit (CD 117) pozitive

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

Doze

Doza zilnică recomandată este de 400 mg.

În caz de progresie a tumorii abordarea terapeutică standard este de creştere a dozei la 800 mg pe zi.

Perioada de tratament

În studiile clinice efectuate la pacienţii cu GIST tratamentul a fost continuat până la progresia bolii.

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

Evaluarea eficacităţii se recomandă a fi efectuată prin explorări imagistice la 3 luni. La majoritatea pacienţilor activitatea antitumorală se evidenţiază prin scăderea dimensiunilor tumorii, dar la unii pacienţi se pot observa doar modificări ale densităţii tumorale evidenţiate prin TC, sau aceste modificări pot precede o scădere întârziată a dimensiunilor tumorale. De aceea, atât dimensiunile tumorale cât şi densitatea tumorală evidenţiate prin TC, sau modificările persistente, evidenţiate prin IRM, trebuie să fie considerate ca fiind criterii pentru răspunsul tumoral. Explorarea FDG-PET s-a dovedit a fi foarte sensibilă în cazul evaluării precoce a răspunsului tumoral şi poate fi utilă în cazurile incerte.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse

Reacţii adverse grave determinate de tratament care fac imposibilă continuarea acestuia

- Co-morbidităţi

N/A

- Non-responder

Pierderea beneficiului terapeutic în cazul administrării dozei zilnice de 800 mg Glivec.

- Non-compliant

N/A

VII. Reluare tratament (condiţii) N/A

VIII. Prescriptori medici specialişti oncologie medicală

I. Definiţia afecţiunii

Tumori stromale gastro-intestinale (GIST) maligne

II. Stadializarea afecţiunii

Boală extinsă (avansat locoregional sau metastatic)

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

Tumori stromale gastro-intestinale inoperabile şi/sau metastatice kit (CD 117) pozitive

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

Doze

Doza zilnică recomandată este de 400 mg.

În caz de progresie a tumorii abordarea terapeutică standard este de creştere a dozei la 800 mg pe zi.

Perioada de tratament

În studiile clinice efectuate la pacienţii cu GIST tratamentul a fost continuat până la progresia bolii.

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

Evaluarea eficacităţii se recomandă a fi efectuată prin explorări imagistice la 3 luni. La majoritatea pacienţilor activitatea antitumorală se evidenţiază prin scăderea dimensiunilor tumorii, dar la unii pacienţi se pot observa doar modificări ale densităţii tumorale evidenţiate prin TC, sau aceste modificări pot precede o scădere întârziată a dimensiunilor tumorale. De aceea, atât dimensiunile tumorale cât şi densitatea tumorală evidenţiate prin TC, sau modificările persistente, evidenţiate prin IRM, trebuie să fie considerate ca fiind criterii pentru răspunsul tumoral. Explorarea FDG-PET s-a dovedit a fi foarte sensibilă în cazul evaluării precoce a răspunsului tumoral şi poate fi utilă în cazurile incerte.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse

Reacţii adverse grave determinate de tratament care fac imposibilă continuarea acestuia

- Co-morbidităţi

N/A

- Non-responder

Pierderea beneficiului terapeutic în cazul administrării dozei zilnice de 800 mg Glivec.

- Non-compliant

N/A

VII. Reluare tratament (condiţii) N/A

VIII. Prescriptori medici specialişti oncologie medicală

Definiţia afecţiunii: Leucemia mieloidă cronică

Date Generale - LMC este o proliferare monoclonală a celulelor stem hematopoietice. LMC reprezintă 15 - 20% din leucemiile adultului. Incidenţa maximă a LMC este între 45 - 55 ani. Incidenţa anuală este apreciată la 1 - 2 cazuri la 100.000 locuitori. În România această incidenţă este de aproximativ 200 cazuri noi anual.

Diagnostic - Diagnosticul LMC presupune demonstrarea anomaliei genetice.

- 95% din cazurile de LMC sunt Ph-1 pozitive. Cromozomul Ph-1 este prezent în 100% din mitozele examinate (LMC Ph-1 pozitivă, bcr-abl pozitivă).
- 5% din cazurile de LMC sunt Ph-1 negative. În acest caz testele (FISH sau PCR) evidenţiază hibridul bcr-abl (LMC Ph-1 negativă, bcr-abl pozitivă).

Lipsa cromozomului Ph-1 şi a modificării bcr-abl impune orientarea spre un alt diagnostic.

Evoluţie şi prognostic - LMC evoluează în trei faze succesive caracterizate prin o evoluţie naturală din ce în ce mai scurtă: cronică, accelerată şi acută sau blastică. 1/3 din cazuri progresează din faza cronică direct în cea terminală, blastică.

Durata mediană a evoluţiei este de aprox. 3 - 5 ani. Definirea fazelor LMC:

Faza cronică:

Bolnavul cu LMC în fază cronică este deseori asimptomatic şi boala este depistată întâmplător. Diagnosticul iniţial al LMC în faza cronică se bazează pe criterii standardizate:

Tabel 1

Criterii de diagnostic pentru faza cronică a LMC
Leucocitoza cu formulă leucocitară deviată la stânga
Bazofilie absolută (</= 20%)
Monocite </= 3%
Trombocite 150000 - 450000/mmc
Modificări displazice minime sau absente
Criterii obligatorii:
Sânge şi/sau M.O.
Bl </= 15%
BI + Pro </= 30%

Faza accelerată:

Durata mediană a fazei accelerate este de aproximativ 6 (max. 9) luni.

Faza accelerată este deseori anunţată de apariţia febrei neinfecţioase şi a durerilor

osoase.

Splenomegalia rămâne ireductibilă şi apar modificări semnificative ale tabloului hematologic.

Tabel 2

Criterii de diagnostic pentru faza accelerată a LMC
Elemente sugestive:
Anemie şi trombocitopenie
Trombocitoza rebelă
Displazii celulare
Mielofibroză grad I/II
Splenomegalie progresivă rebelă
Febră neinfecţioasă
Criterii obligatorii:
Sânge şi/sau M.O.
BI 15 - 29%
BI + Pro >/= 30%
Bazofile >/= 20%

Criza blastică:

Faza terminală blastică poate fi de tip mieloid (50% din cazuri), limfoid (25% din cazuri) sau mixt limfoid (25% din cazuri).

Durata mediană a fazei blastice este de 3 - 6 luni.

Tabel 3

Criterii de diagnostic pentru faza blastică a LMC
Semne de atenţionare:
Febră peste 38 grade C, peste 7 zile
Deficit ponderal peste 10%
Creşterea splinei peste 25%
Fibroză reticulinică în M.O.
Anemie, trombocitopenie
Criterii obligatorii:
BI >/= 30% în sânge sau M.O.
Tumori blastice extramedulare
Anomalii citogenetice adiţionale

Tratamentul Bolnavului cu LMC - Obiectivele majore în tratamentul LMC sunt eradicarea clonei maligne şi supravieţuirea fără progresia bolii.

Evaluarea opţiunilor terapeutice în LMC depinde de obţinerea răspunsului hematologic şi/sau citogenetic, cât şi de supravieţuirea fără progresia bolii.

Răspunsul citogenetic obţinut poate fi complet (RCC), major (RCM) sau minor (RCm) iar în unele cazuri tratamentul aplicat nu duce la obţinerea unui răspuns citogenetic, răspuns citogenetic negativ (RCN).

Obţinerea RCC reprezintă premiza pentru o supravieţuire îndelungată fără progresiunea bolii.

Tabel 4

Răspunsul Citogenetic (% mitoze Ph-1 pozitive)
Complet RCC: 0
Major RCM: </= 35%
Minor RCm: 35 - 95%
Lipsa răspunsului RCN: 100%

Răspunsul hematologic obţinut poate fi complet, validat dacă se menţine mai mult de o lună, sau parţial.

Tabel 5

Răspunsul Hematologic Complet
Bolnav asimptomatic
Splină nepalpabilă
Leucocite </= 10000/mmc
Trombocite </= 400000/mmc
Formulă leucocitară normală
Sau
BI = 0
Pro = 0

Mc + Mmc </= 5%

Tabel 6

Răspunsul Hematologic Parţial
scăderea
Trombocitozei, Leucocitozei, Splenomegaliei cu mai mult de 50% faţă de nivelul iniţial

Tratamentul primar al bolnavului cu LMC include opţiunile:

- Transplantul allogenic de celule stem hematopoietice
- Imatinib Mesylate
- Includerea pacientului în triaturi clinice

Transplant allogenic de celule stem hematopoietice - Reprezintă tratamentul potenţial curativ al LMC.

Procedura este accesibilă pentru 10 - 15% din cazuri (vârsta tânără, donator histocompatibil) şi este grevată de o serie de complicaţii şi o rată semnificativă a mortalităţii directe de 10 - 15%.

Pacienţii cu LMC la care transplantul a fost efectuat în fază cronică prezintă o rată a supravieţuirii la 5 ani de aprox. 50 - 70%. Rata recăderilor după transplant este de aproximativ 13.20% din cazuri.

Imatinib Mesylate

Imatinib Mesylate este singurul compus care ţinteşte mecanismul molecular al bolii, eficace în toate fazele evoluţiei LMC.

Imatinib reprezintă tratamentul de prima intenţie (GOLDEN STANDARD) a pacienţilor cu LMC în faza cronică (Ph-1 pozitiv sau bcr-abl pozitiv) care nu sunt candidaţi pentru transplant allogenic de celule stem hematopoietice, de la momentul stabilirii diagnosticului.

LMC în fază cronică necesită iniţierea terapiei în doza de 400 mg/zi p.o. Doza de Imatinib poate fi mărită până la 800 mg/zi (a se vedea algoritmul de tratament).

LMC în faza accelerată sau blastică necesită iniţierea terapiei în doză de 600 mg/zi p.o. Doza de Imatinib poate fi mărită până la 800 mg/zi (a se vedea algoritmul de tratament).

Includerea pacientului în trialuri clinice

Această opţiune este rezervată pacienţilor care:

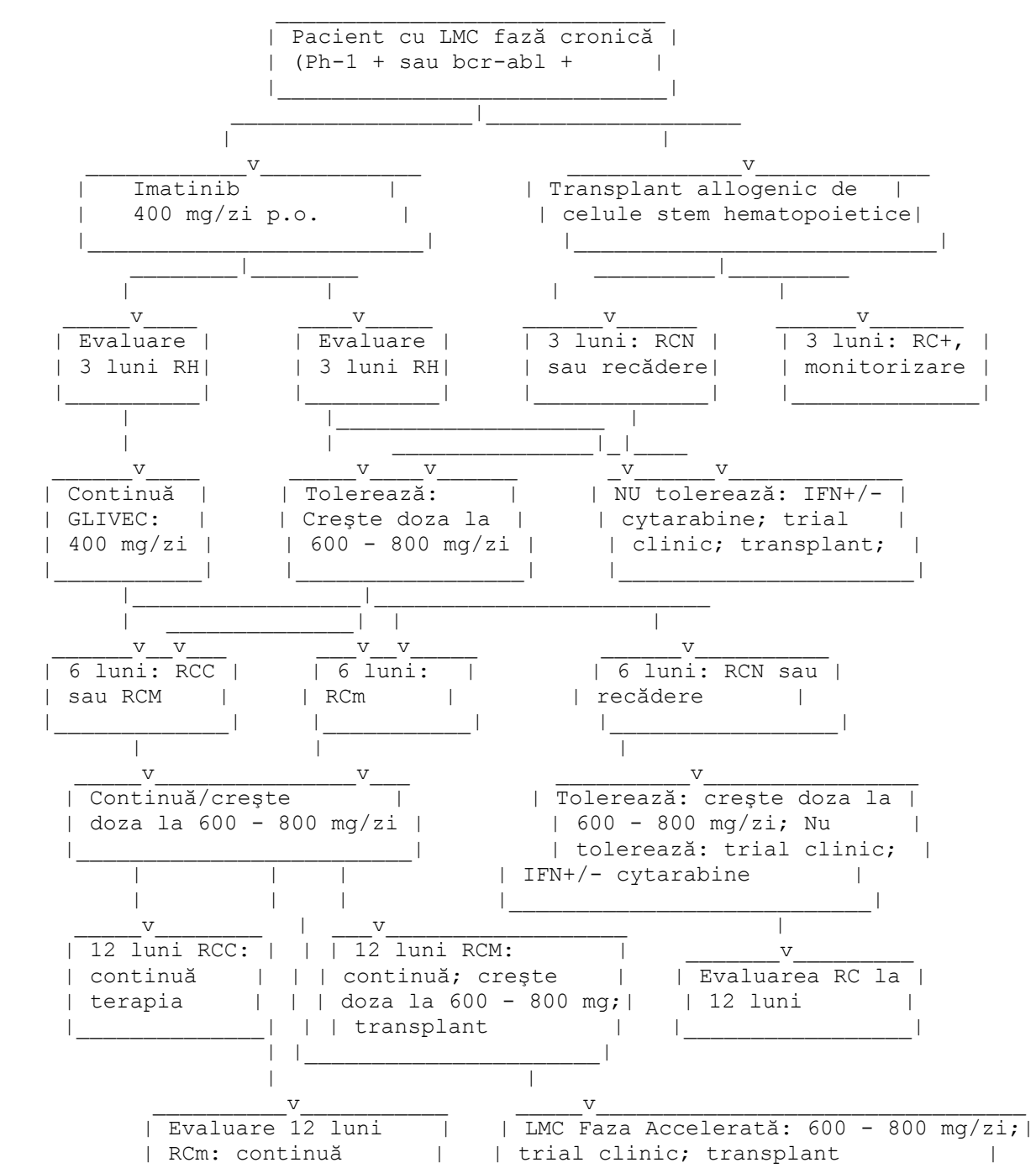
- prezintă intoleranţă dovedită la Imatinib (reacţii adverse gradul III - IV care nu se remit la scăderea dozei de Imatinib), după insuccesul transplantului allogenic de celule

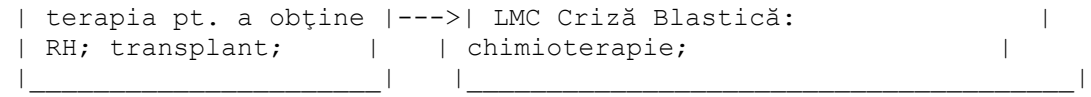
stem hematopoietice

- progresia bolii (fază accelerată - criză blastică) sub tratament cu Imatinib 800 mg.

Managementul pacientului diagnosticat cu LMC (Ph-1 pozitivă sau bcr-abl pozitivă):

Tabelul 6***** prezintă algoritmul decisional în cazul pacienţilor diagnosticaţi cu LMC (Ph-1 pozitivă sau bcr-abl pozitivă).





Alte opţiuni terapeutice:

IFN + cytarabine:

Interferonul (eventual în asociere cu cytarabine) nu constituie terapie de prima intenţie în LMC. Această opţiune poate fi propusă pacienţilor cu intoleranţă dovedită la Glivec (reacţii adverse gradul III - IV care nu se remit la scăderea dozei) împreună cu posibilitatea participării în trialuri clinice.

Pacienţii care nu tolerează Imatinib, fenomen întâlnit foarte rar, pot fi consideraţi pentru tratamentul cu interferon + AraC.

Chimioterapie:

Chimioterapia este rezervată pacienţilor care prezintă boala progresivă (faza blastică) după epuizarea celorlalte opţiuni terapeutice şi când pacienţii respectivi nu pot fi incluşi în trialuri clinice. Rezultatele chimioterapiei sunt departe de a fi satisfăcătoare.

Monitorizarea pacientului cu LMC

La debutul tratamentului

La stabilirea diagnosticului, pentru iniţierea terapiei se recomandă următoarele tipuri de teste:

- hemoleucograma
- examen citogenetic: obligatoriu pentru diagnostic de certitudine, confirmă cromozomul Ph-1
- FISH: detectează în 95% din cazuri mutaţia bcr-abl (metoda mai sensibilă este detectarea mARN-BCR/ABL prin RT-PCR)

Evaluări periodice

Monitorizarea răspunsului la terapie (3, 6, 12 luni în primul an de tratament):

- hemograma (la 3 luni de la debutul tratamentului)
- examen citogenetic (6 şi 12 luni de la debutul tratamentului)
- FISH devine puţin utilă în aprecierea reducerii bolii reziduale, se recomandă QRT-PCT (metodă scumpă şi dificil de interpretat datorită existenţei mai multor tehnici)

Criterii includere, excludere tratament Imatinib (imatinib mesilat)

Criterii de excludere a iniţierii tratamentului cu Imatinib (imatinib mesilat)

- absenţa cromozomului Ph la examenul citogenetic sau RT-PCR

Criterii de includere în tratamentul cu Imatinib (imatinib mesilat)

- diagnostic LMC confirmat hematologic, citogenetic şi sau molecular, prin prezenţa cromozomului Ph

Criterii de menţinere în tratamentul cu Imatinib (imatinib mesilat)

- obţinerea remisiunii hematologice şi sau citogenetice
- supravieţuirea fără progresie a bolii

Criterii de excludere din tratamentul cu Imatinib (imatinib mesilat)

- intoleranţă dovedită la Imatinib (reacţii adverse gradul III - IV care nu se remit la scăderea dozei de Imatinib), imposibilitatea de a continua terapia cu Imatinib datorită incapacităţii tratamentului efectelor secundare.
- rezistenţă la Imatinib care poate fi: primară definită prin lipsa răspunsului hematologic de orice fel la trei luni de tratament sau lipsa răspunsului citogenetic de orice fel la şase luni de tratament sau lipsa răspunsului citogenetic parţial la un an de tratament sau lipsa răspunsului citogenetic complet la optsprezece luni şi dobândită definită prin pierderea răspunsului hematologic sau/şi citogenetic obţinut anterior.

În aceste două cazuri se va recurge la celelalte opţiuni terapeutice enumerate la capitolul 2.

Concluzii:

Imatinib constituie tratamentul de prima intenţie în toate fazele LMC.

Eficacitatea terapiei cu Imatinib este apreciată în funcţie de obţinerea RC şi RH şi supravieţuire fără progresia bolii.

În fazele avansate ale LMC pacienţii obţin RCC în proporţie mai mare prin creşterea dozei de Imatinib (pacienţi trataţi cu Imatinib 600 mg/zi comparativ cu 400 mg/zi sau 800 mg/zi comparativ cu 600 mg/zi.

Evaluarea RH la 3 luni şi a RC la 6 şi 12 luni indică oportunitatea creşterii dozei de Glivec.

Tratamentul cu interferon + AraC poate fi propus pacienţilor cu intoleranţă la Imatinib. Nu constituie o opţiune de primă intenţie în tratamentul LMC.

Chimioterapia reprezintă o opţiune pentru pacienţii cu boala accelerată sau în faza blastică care nu au răspuns la celelalte variante terapeutice.

DCI: BORTEZOMIBUM

1. Definiţia afecţiunii

Mielomul Multiplu (MM) este o hemopatie malignă, caracterizată prin proliferarea malignă a celulelor plasmatice din măduva osoasă (celule mielomatoase), care produc o dereglare a funcţiei normale a măduvei osoase, distrugerea localizată a osului, secreţia de proteină monoclonală (Proteina M) în sânge şi/sau urină şi afectare imunitară. Apar pseudotumori localizate (plasmocitoame) în măduva osoasă sau în ţesuturile moi (extramedular). Este a doua hemopatie malignă ca frecvenţă (10%), după limfomul non-Hodgkin's, incidenţa aproximativ 21,500 pacienţi/an (5.72 la 100,000 de locuitori) şi prevalenţă aproximativ 70,000 pacienţi în UE. Chimioterapia convenţională nu a îmbunătăţit în mod semnificativ coeficientul de remisie, durata de remisie, sau supravieţuirea globală în ultimii 15 ani.

2. Stadializarea afecţiunii

Determinarea stadiului MM este destinată să ofere date referitoare la prognostic şi să pună la dispoziţie un principiu de tratament. Sistemul Internaţional de Determinare a Stadiului (ISS, International Staging System) împarte pacienţii în trei grupe de prognostic bazate pe nivelele de microglobulină beta2 şi albumină în ser.

Stadiu	Caracteristici	Supravieţuirea medie (luni)
1	beta2M < 3.5 mg/L; albumină >/= 3.5 g/dL	62
2	beta2M < 3.5 mg/L; albumină < 3.5 g/dL; sau beta2M 3.5 - 5.5 mg/L	44
3	beta2M >/= 5.5 mg/L	29

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

VELCADE(R) (bortezomib) este indicat ca monoterapie la pacienţii cu mielom multiplu progresiv care au primit cel puţin un tratament anterior şi care au fost deja supuşi unui transplant de măduvă osoasă sau nu au indicaţie de transplant.

4. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Tratamentul trebuie iniţiat şi administrat sub supravegherea unui medic calificat şi cu experienţă în utilizarea agenţilor chimioterapeutici. Doza de bortezomib recomandată la început este de 1,3 mg/mp de suprafaţă corporală de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 şi 11), urmată de o perioadă de pauză de 10 zile (zilele 12 - 21). Această perioadă de 3 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Între doze consecutive de Velcade(R) trebuie să treacă cel puţin 72 de ore. Se recomandă ca pacienţii cu un răspuns complet confirmat să primească 2 cicluri adiţionale de VELCADE(R) după confirmare. Este de asemenea recomandat ca pacienţii care răspund la tratament dar care nu obţin o remisiune completă să primească un total de 8 cicluri de terapie cu VELCADE(R).

4. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

În 1998, Subcomisia pentru Mielom a EBMT, CLWP, IBMTR şi ABMTR au propus un set mai strict de criterii, acestea au devenit standardul în studiile clinice (criteriile EBMT). Primele studii clinice majore pentru adoptarea acestor noi criterii stricte au fost VELCADE(R) faza II (SUMMIT şi CREST) şi III (APEX). În 2006, IMWG, a propus dezvoltarea şi rafinarea criteriilor EBMT. Parametrii urmăriţi sunt: nivelul seric al Proteinei M serice şi urinare (electroforeza cu imunofixare), serum free light chains (FLC) pentru MM non-secretor, leziunile osoase prin imagistică, determinări cantitative immunoglobuline serice (IgA, IgG, IgM), plasmocitomul prin aspirat şi biopsie osteomedulară.

5. Criterii de excludere din tratament:

Nu este indicat tratamentul cu Velcade în cazul: Hipersensibilităţii la bortezomib, boron sau la oricare dintre excipienţi şi în cazul insuficienţei hepatice severe.

6. Reacţii adverse

Infecţii şi infestări: foarte frecvente: herpes zoster, frecvente: pneumonie, bronşită, sinuzită, nazofaringită, herpes simplex. Tulburări hematologice şi limfatice: foarte frecvente: neutropenie, trombocitopenie, anemie, frecvente: leucopenie, limfopenie. Tulburări ale sistemului nervos: foarte frecvente: neuropatie periferică, neuropatie senzorială periferică, parestezii, cefalee, frecvente: ameţeli (excluzând vertijul), disgeuzie, agravarea neuropatiei periferice, polineuropatie, disestezie, hipoestezie, tremor. Tulburări gastro-intestinale: foarte frecvente: vărsături, diaree, greaţă, constipaţie, frecvente: dureri abdominale, stomatită, dispepsie, scaune moi, dureri la nivelul abdomenului superior, flatulenţă, distensie abdominală, sughiţ, ulceraţii bucale, dureri faringolaringiene, xerostomie. Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat: foarte frecvente: erupţii cutanate, frecvente: edeme periorbitale, urticarie, erupţii cutanate pruriginoase, prurit, eritem, hipersudoraţie, piele uscată, eczemă.

7. Co-morbidităţi

Pacienţii cu MM au patologia asociată caracteristica vârstnicului, comorbidităţile fiind date de afectarea cardio-vasculară, cerebro-vasculară, diabet, afectare renală sau hepatică, pulmonară sau gastro-intestinală.

8. Non-responder

9. Non-compliant

Tratamentul cu VELCADE trebuie întrerupt la apariţia oricărui efect toxic non-hematologic de Gradul 3 sau hematologic de Gradul 4, excluzând neuropatia. Imediat după remiterea simptomelor de toxicitate, tratamentul cu VELCADE poate fi reiniţiat.

10. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)

Dintre pacienţii cu MM, 31 - 60% care au avut un răspuns iniţial la terapia cu Velcade au avut reiniţierea tratamentului cu rezultate, iar 75% dintre pacienţi cu răspuns (> 6 luni TFI - treatment free interval) au răspuns la reiniţierea tratamentului. (Wolf JL, ASH, 2006, Conner TM, ASH, 2006, Sood R, 31 st ESMO Congress, 2006).

11. Prescriptori: Medicii specialişti hematolog şi oncolog

DCI: TRIPTORELINUM

Pubertatea precoce se defineşte prin apariţia semnelor de dezvoltare pubertară la o vârstă mai mică cu 2 DS decât vârsta medie de intrare în pubertate; semnele clinice

sugestive pentru debutul pubertar sunt: stadiul B2 (Tanner) la fete, stadiul G2 (testiculi cu dimensiuni mai mari de 2,5 cm diametru longitudinal) la băieţi şi/sau apariţia pilozităţii puboaxilare P2 la ambele sexe. Deşi la o privire superficială instalarea precoce a pubertăţii nu pare a avea impacte majore asupra stării de sănătate, instalarea precoce a pubertăţii se asociază cu o talie finală adultă mică, cu un impact psihologic negativ asupra fetiţelor menstruate la vârste mici şi, se pare, cu un risc mai mare de dezvoltare a neoplasmului mamar.

Pubertatea precoce se însoţeşte de o accelerare a vitezei de creştere (caracteristică pubertară), dar de închiderea prematură a cartilajelor de creştere, astfel încât talia adultă finală va fi mai mică decât talia ţintă genetic. O serie de studii observaţionale au descris o talie medie de 152 cm în cazul fetelor şi de 156 cm în cazul băieţilor cu pubertate precoce, ceea ce corespunde unei diferenţe de înălţime faţă de media populaţională de 10 cm în cazul sexului feminin şi de 20 cm în cazul sexului masculin (Bar şi colab. 1995, Kauli şi colab., 1997).

Pubertatea precoce adevărată se defineşte ca fiind apariţia semnelor de dezvoltare pubertară ca urmare a activării gonadostatului hipotalamic, cu creşterea eliberării pulsatile de GnRH ("gonadotropin releasing hormon") şi consecutiv creşterea secreţiei de LH şi FSH.

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

Tratamentul de elecţie al pubertăţii precoce adevărate este cu superagonişti de GnRH, care determină scăderea eliberării pulsatile hipofizare de LH şi FSH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH.

Tratamentul se adresează îndeosebi pubertăţii precoce adevărate idiopatice, dar şi pubertăţii precoce adevărate secundare pseudopubertăţii precoce din sindroamele adrenogenitale congenitale. Deasemeni se adresează şi pubertăţii precoce datorate hamartomului de tuber cinereum (anomalie congenitală SNC), precum şi pubertăţilor precoce determinate de cauze organice cerebrale, numai dacă după rezolvarea etiologică procesul de maturizare precoce persistă.

Eficienţa tratamentului asupra vitezei de creştere, a maturizării osoase (apreciate prin radiografia de carp mână nondominantă) şi asupra taliei finale este cu atât mai mare cu cât tratamentul este iniţiat mai rapid.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU TRIPTORELIN

1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu triptorelin

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

1. Criterii clinice:

- vârsta mai mică de 8 ani la sexul feminin şi 9 ani la sexul masculin;
- accelerarea vitezei de creştere (> 6 cm/an) remarcată de părinţi sau de medicul pediatru ori medicul de familie;

- progresia rapidă (în mai puţin de 6 luni) de la un stadiu pubertar la altul;
- apariţia semnelor clinice de debut pubertar: telarha la sexul feminin/creşterea dimensiunilor testiculilor (diametru longitudinal peste 2,5 cm sau volum testicular peste 3 - 4 ml)/adrenarha la ambele sexe;
- talie superioară vârstei cronologice

2. Criterii paraclinice:
- vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an
- test la superagonist de GnRH solubil (triptorelin solubil) sugestiv pentru un debut pubertar adevărat (LH la 4 ore de la administrare diphereline > 6 mUI/ml, E2 la 24 ore de la administrare diphereline solubil > 60 pg/ml)
- volum uterin apreciat prin ecografia utero-ovariană mai mare de 1,8 ml sau lungimea uterului > 34 mm sau identificarea ecografică a endometrului diferenţiat;
- aspect al ovarelor la ecografia utero-ovariană sugestiv pentru debutul pubertar (foliculi mai mari de 4 mm, mai mulţi de 6)

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

B. Sunt excluşi de la tratamentul cu triptorelin pacienţii care prezintă pubertate precoce adevărată de cauză tumorală, înainte de rezolvarea etiologică - sau pacienţii cu pseudopubertate precoce; fac excepţie pacienţii care dezvoltă pubertate precoce adevărată secundar activităţii gonadice independente, caz în care se va asocia terapia cu triptorelin la terapia specifică a pseudopubertăţii precoce adevărate. De asemeni se exclud pacienţii a căror vârstă osoasă depăşeşte 12,5 - 13 ani la momentul diagnosticării.

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu triptorelin (evaluări nu mai vechi de 3 luni):
Caracteristici clinice de pubertate precoce, certificate de:
a. vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an;
b. niveluri plasmatice crescute de LH, FSH, estradiol/testosteron plasmatic bazal sau după stimulare cu Triptorelin solubil;
c. aspect ecografic pelvin sugestiv pentru debutul pubertar (sex feminin).

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu triptorelin:
- Biochimie generală: glicemie, transaminaze, uree, creatinină
- Dozări hormonale: explorarea funcţiei tiroidiene, suprarenale sau hipofizare atunci când contextul clinic o impune.
- Imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale.

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT

CU TRIPTORELIN LA PACIENŢII CU PUBERTATE PRECOCE ADEVĂRATĂ

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de:

A. Criterii clinice:

- vârstă - cu cât vârsta este mai mică şi tratamentul este mai precoce, cu atât eficienţa este mai mare, câştigul taliei finale fiind mai important;
- gradul de progresie a maturizării - se vor trata de elecţie copiii care trec dintr-un stadiu pubertar în următorul în mai puţin de 3 luni;
- gradul dezvoltării pubertare Tanner;
- talia estimată - cu cât aceasta este mai redusă, indicaţia de tratament este mai puternică.

B. Criterii paraclinice:

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

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU PUBERTATE PRECOCE ADEVĂRATĂ ÎN TRATAMENT CU TRIPTORELIN

Terapia cu Triptorelin se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Protocolul terapeutic cu Triptorelin (Diphereline).

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat sa informeze aparţinătorii asupra eficacităţii, a reacţiilor adverse şi a vizitelor periodice pentru administrarea şi monitorizarea tratamentului. Tratamentul se iniţiază şi se controlează doar în centrele specializate în tratarea şi monitorizarea acestei afecţiuni.

Preparatul se va administra intramuscular profund la intervale de 26 - 28 zile în doze de 3,75 mg la copii cu greutate > 30 kg, respectiv 1,88 mg la copii cu greutate < 30 kg (medicul evaluator va dispune manipularea dozelor nu doar în funcţie de greutate, ci şi de supresibilitatea axului gonadotrop-gonadal).

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU TRIPTORELIN (DIPHERELINE)

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu triptorelin vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog care lucrează în instituţii pediatrice, numit mai jos medic evaluator.

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

La interval de 3 luni

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:

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

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

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

3. Criterii de ineficienţă terapeutică (necesită reevaluarea frecvenţei de administrare):

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

4. Procedura de avizare a terapiei:

La iniţierea terapiei cu triptorelin avizul de principiu al comisiei CJAS va fi dat pentru 1 an de tratament cu doza de 1,88, respectiv 3,75 mg la 26 - 28 de zile.

a) În caz pozitiv medicul evaluator emite scrisoare medicală de implementare pentru 3 luni de tratament prin medicul de familie la care este arondat pacientul. După 3 luni pacientul revine la evaluator pentru aprecierea eficacităţii şi monitorizare şi ciclul se repetă.

b) Dacă medicul evaluator constată la una din evaluări apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu triptorelin sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare va transmite imediat Comisiei CJAS decizia de întrerupere a terapiei.

5. Evaluarea rezultatului terapeutic după 1 an şi decizia de a continua sau opri acest tratament se va face cu ajutorul parametrilor de evaluare obligatorie. Reavizarea terapiei pentru următorul an se va face în condiţiile criteriilor de eficacitate terapeutică A sau B.

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROTOCOL DE TRATAMENT CU TRIPTORELIN AL PACIENŢILOR CU PUBERTATE PRECOCE

- Pacienţi care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A sau B;
- Apariţia reacţiilor adverse severe sau a contraindicaţiilor la tratamentul cu triptorelin documentate;

- Complianţă scăzută la tratament şi monitorizare;
- Atingerea unei vârste apropiate de vârsta medie la care se produce un debut pubertar normal;
- Talia adultă estimată este acceptabilă (in range-ul taliei ţintă genetice)

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

DCI: RITUXIMABUM

Conform clasificării REAL/WHO limfoamele non-Hodgkin se împart în agresive şi indolente. Limfoamele agresive cu grad înalt de malignitate necesită tratament imediat după diagnosticare pentru că evoluţia lor naturală este spre deces.

Limfoamele indolente au o evoluţie naturală blândă care se întinde pe mai mulţi ani. În ciuda evoluţiei lor blânde, în momentul de faţă, limfoamele indolente sunt incurabile cu mijloacele terapeutice existente.

1. Diagnostic:

Pentru stabilirea diagnosticului de certitudine este obligatorie biopsia - de cele mai multe ori ganglionară - urmată de examenul histopatologic şi imunohistochimic care permit încadrarea limfoproliferării în categoria malignităţilor, stabilirea tipului limfocitelor afectate (limfocite B CD20 pozitive, limfocite T) şi forma de limfom (agresiv sau indolent). Se poate pune astfel şi diagnosticul diferenţial excluzându-se alte proliferări benigne sau maligne precum şi alte cauze de adenopatii. De reţinut, diagnosticul histopatologic şi imunohistochimic este obligatoriu.

Metodele de diagnostic hematologice (hemoleucograma, medulograma, imunofenotiparea limfocitelor din sânge sau măduva prin citometrie în flux), biologice (VSH, fibrinogen, proteina C reactivă. Lacticodehidrogenaza serică, funcţia renală, funcţia hepatică), imagistice (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului şi stadializarea limfoamelor, adică stabilirea gradul de extensie al bolii la diagnostic.

Alte teste de laborator care aduc elemente de prognostic, dar care nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului sunt testele citogenetice şi de biologie celulară. Aceste teste sunt facultative.

2. Indexul Prognostic Internaţional

Indexul Prognostic Internaţional a fost elaborat pentru a putea prezice răspunsul la terapie al pacienţilor cu limfoame difuze cu celule mari. Indexul cuprinde 5 parametri. În lista de mai jos sunt subliniaţi factorii de prognostic nefavorabili:

- Vârsta (sub sau peste 60)
- Stadiul (I şi II versus III şi IV)

- Absenţa sau prezenţa limfoamelor localizate extraganglionar
- Statusul de performanţă (pacient capabil să desfăşoare normal activităţile zilnice sau pacient care are nevoie de ajutor ca să desfăşoare activităţile zilnice)
- LDH (lacticodehidrogenaza) serică (nivelul LDH normal sau crescut)

Pentru fiecare factor nefavorabil de prognostic este calculat un punct. Indexul clasifică pacienţii cu limfoame în 4 categorii.

Pacient cu risc scăzut (0 sau 1 punct) înseamnă că pacientul respectiv a cumulat în majoritate factori de prognostic favorabili (pacient tânăr, capabil să desfăşoare activităţile zilnice fără ajutor, stadiul I al bolii etc.).

Pacient cu risc crescut (4 sau 5 puncte) înseamnă că pacientul respectiv a cumulat în majoritate factori de prognostic nefavorabili (pacient în vârstă, nivel seric crescut al LDH, nu este capabil să desfăşoare activităţile zilnice fără ajutor etc.).

Indiferent de tipul de limfom mai bine de 75% din pacienţii cu risc scăzut vor supravieţui peste 5 ani, în timp ce numai 30% din pacienţii cu risc crescut vor supravieţui peste 5 ani.

Indexul de prognostic permite medicului curant să întocmească un plan de tratament mai eficient decât dacă ar ţine cont numai de stadializare şi examenele histopatologice. Acest aspect a devenit mai important în special în ultima perioadă de timp pentru că au fost descoperite noi regimuri de terapie mai eficace, a căror administrare este uneori însoţită şi de mai multe efecte secundare.

Indicele de prognostic poate să îi ajute pe medici indicând dacă aceste tratamente sunt benefice sau nu. Corespunzător, există şi Index Prognostic International pentru limfoamele foliculare (FLIPI).

3. Tratament:

Chimioterapia cu ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină şi prednison (CHOP) combinată cu 8 doze de Mabthera(R) (rituximab) administrată la 14 sau 21 zile este considerat tratamentul standard de prima linie pentru toate stadiile de limfom cu celula mare B, CD20+. În cazul recăderii sau lipsei de răspuns la acest tip de tratament se recurge la chimioterapie de linia a doua, mai agresivă: ICE, DHAP, ESHAP, EPOCH, MINE, care se poate asocia cu Mabthera(R) (rituximab), sau se recurge la transplantul de celule stem periferice, sau la includerea pacienţilor în studii clinice (chimioterapie cu doze crescute, menţinere cu rituximab etc.)*2).

Chimioterapia cu ciclofosfamidă, vincristină, prednison cu sau fără doxorubicină (CHOP) la care se asociază Mabthera(R) (rituximab) reprezintă tratamentul de prima linie pentru stadiile III şi IV ale limfomului folicular. În formele indolente se recomandă tratamentul de menţinere cu Mabthera(R) (rituximab), administrat la 2 sau 3 luni, timp de 2 ani.

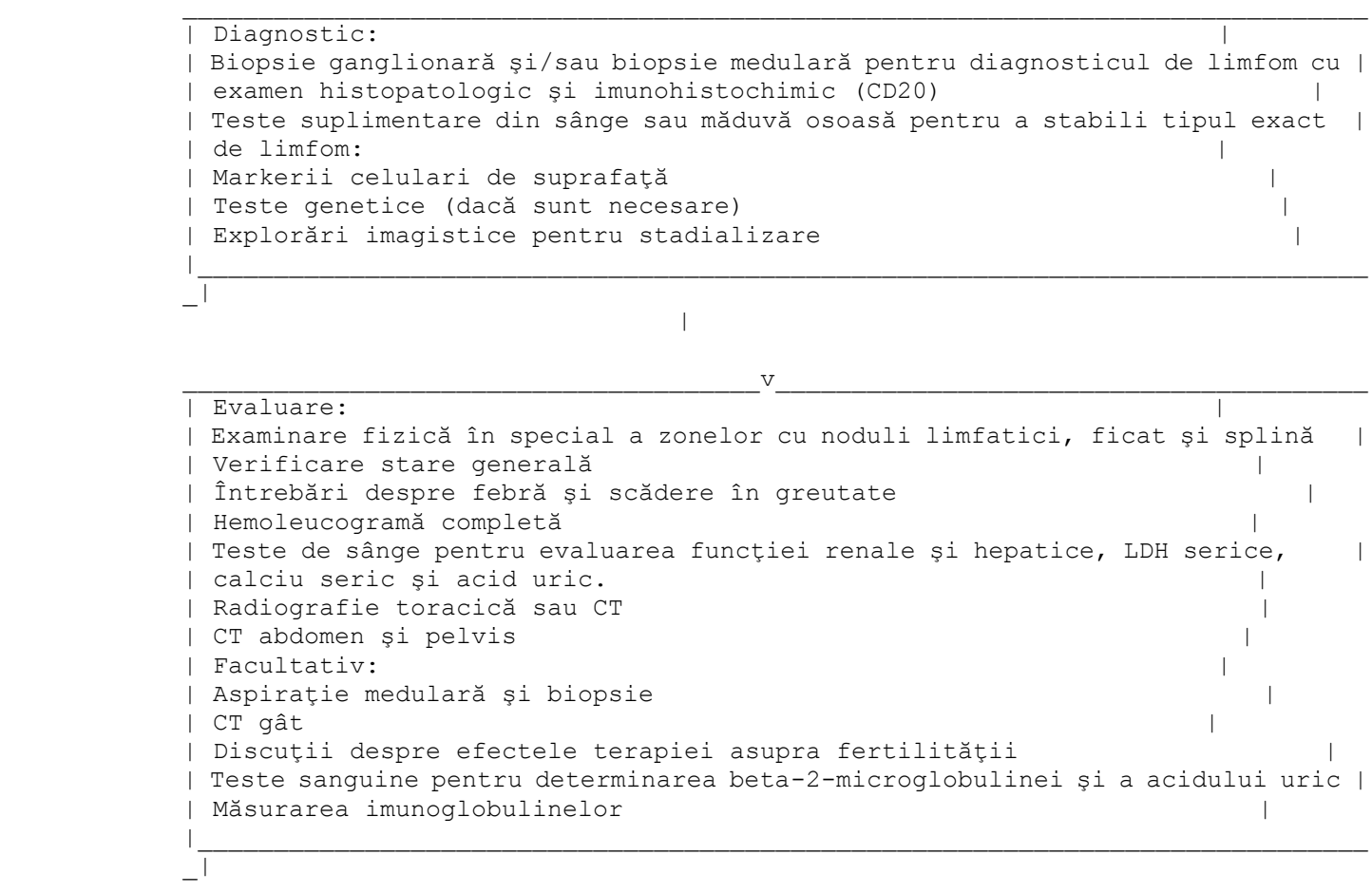
Mabthera(R) (rituximab) poate fi utilizat de asemenea în combinaţii, ca tratament de prima sau a doua linie şi a altor tipuri de limfoame (limfom de manta, limfom Burkitt etc.)

Doza recomandată de Mabthera(R) (Rituximab) în asociere cu chimioterapia este de 375 mg/mp suprafaţă corporală, pentru 8 cicluri (14 sau 21 zile pe ciclu), administrat în

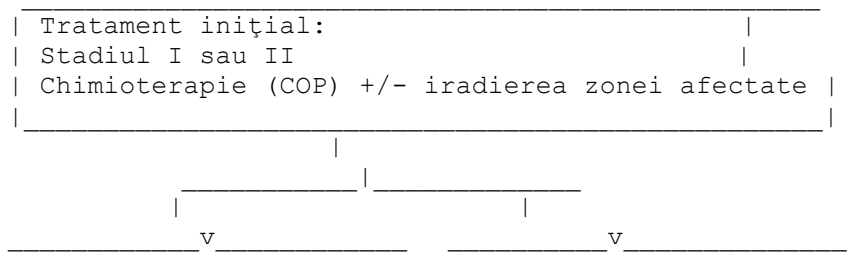
ziua 1 a fiecărui ciclu de chimioterapie.

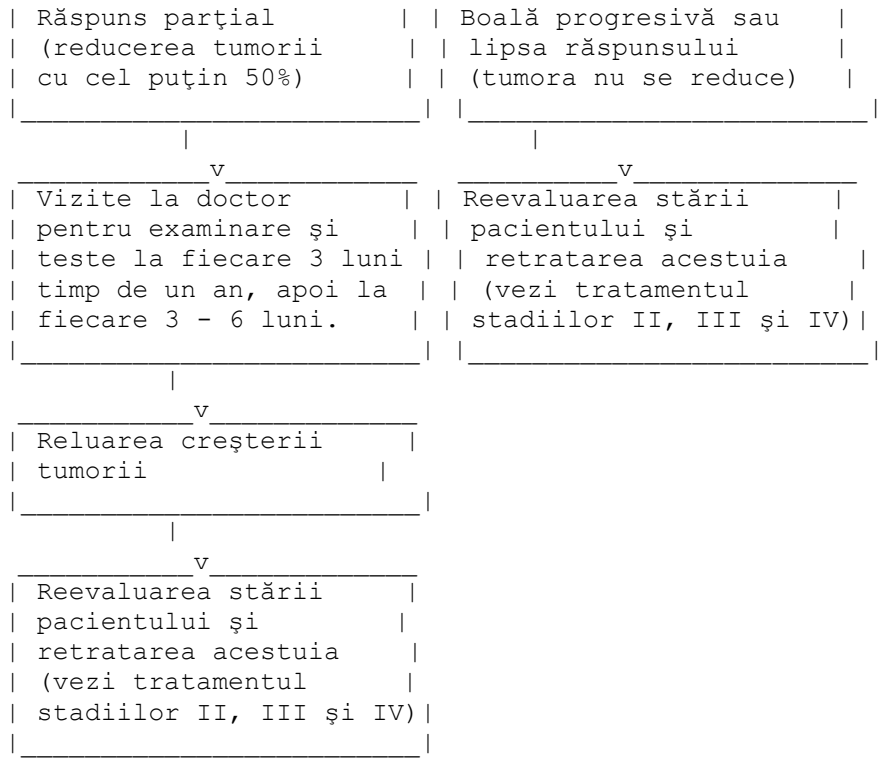
Doza recomandată de MabThera (Rituximab) în tratamentul de întreţinere este de 375 mg/mp suprafaţă corporală o dată la 2 sau 3 luni, până la progresia bolii sau pentru o perioadă de maxim 2 ani*1).

B1. Limfom folicular
Diagnostic şi evaluare

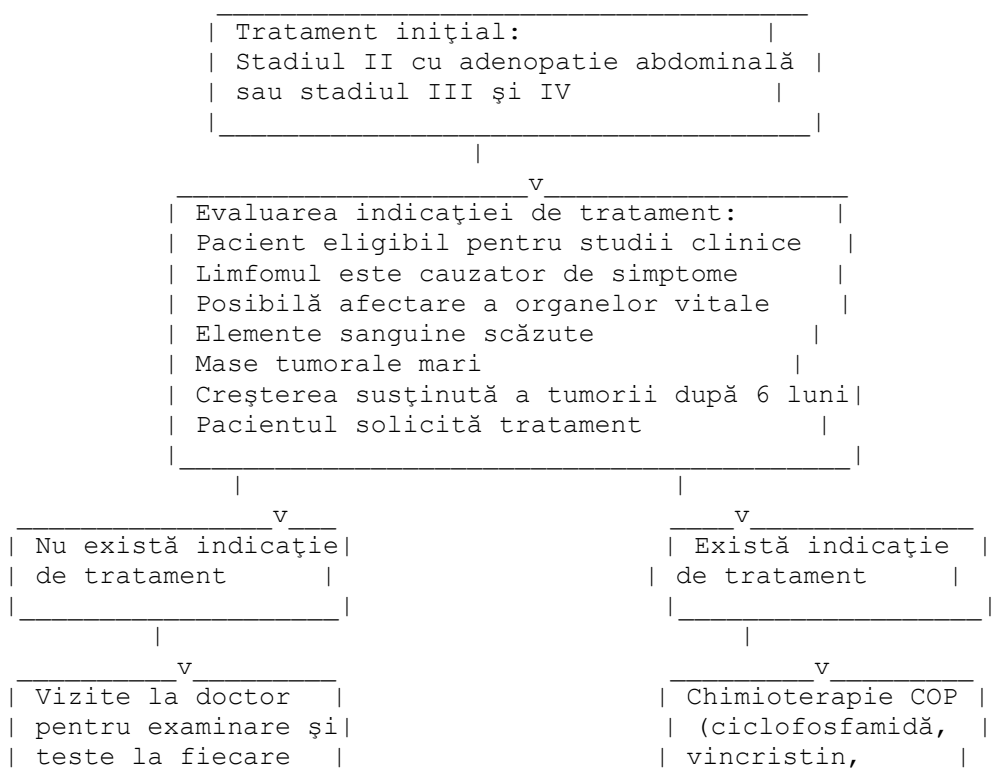


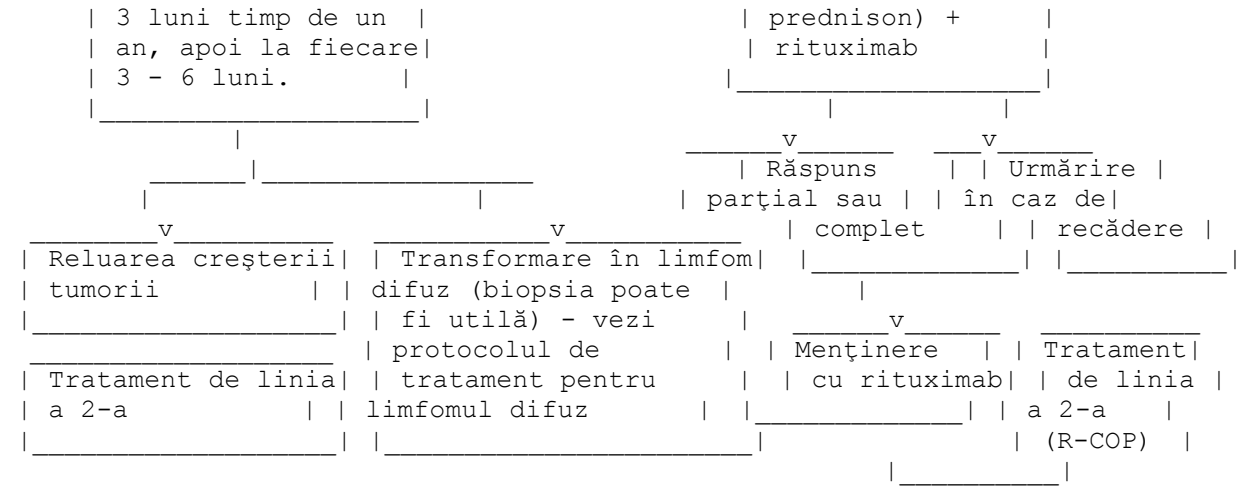
B1. Limfom folicular
Protocol Terapie





B1. Limfom folicular
Protocol terapie



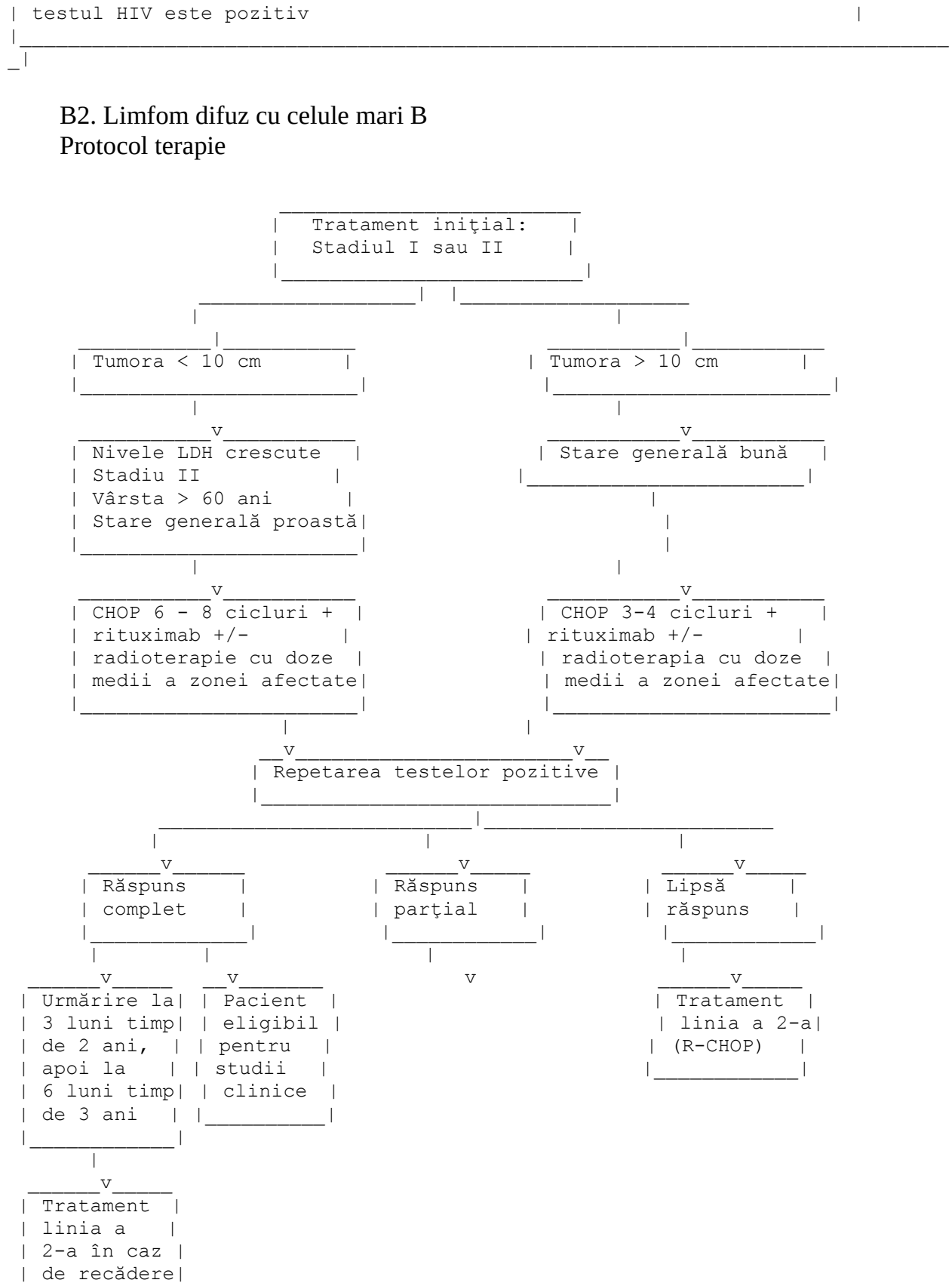


B2. Limfom difuz cu celule mari B

Diagnostic şi evaluare

Diagnostic:
Biopsie ganglionară şi/sau biopsie medulară pentru diagnosticul de limfom cu examen histopatologic şi imunohistochimic (CD20)
Teste suplimentare din sânge sau măduvă osoasă pentru a stabili tipul exact de limfom:
Markerii celulari de suprafaţă
Teste genetice (dacă sunt necesare)
Explorări imagistice pentru stadializare

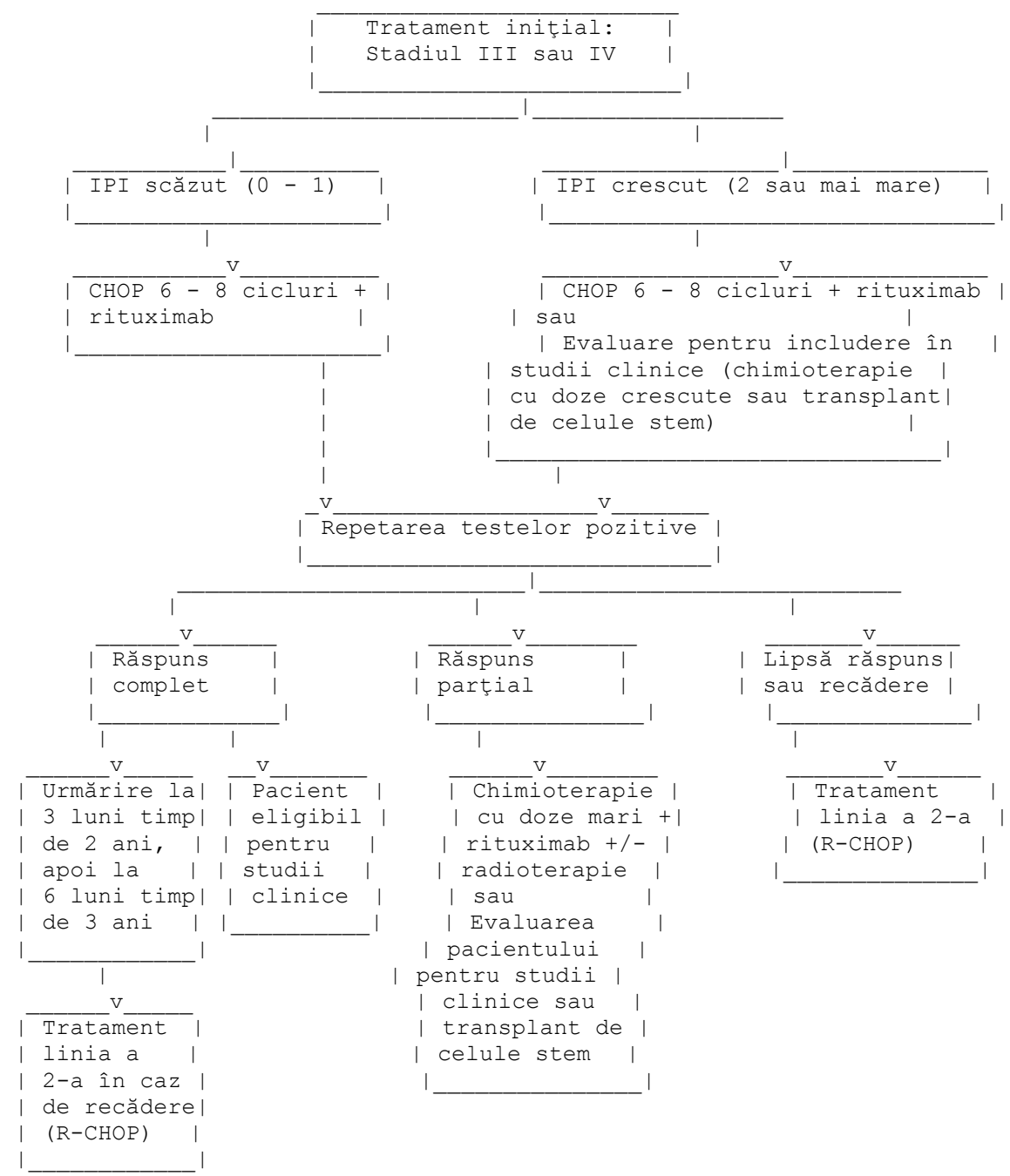
Evaluare:
Examinare fizică în special a zonelor cu noduli limfatici, ficat şi splină
Verificare stare generală
Întrebări despre febră şi scădere în greutate
Hemoleucogramă completă
Teste de sânge pentru evaluarea funcţiei renale şi hepatice, LDH serice, calciu seric şi acid uric.
Radiografie toracică
CT torace, abdomen şi pelvis
Aspiraţie medulară şi biopsie
Calcularea Indicelui de Prognostic Internaţional (IPI)
Teste sanguine pentru determinarea beta-2-microglobulinei
Evaluarea funcţiei cardiace prin ecocardiografie
Facultativ:
CT gât
CT sau RMN al capului
Discuţii despre efectele terapiei asupra fertilităţii
Examen coprologic în caz de anemie
Teste HIV
Puncţie rahidiană dacă limfomul este sinusal, testicular, spinal sau dacă



B2. Limfom difuz cu celule mari B
Protocol terapie

| (R-CHOP) |
|_____|

B2. Limfom difuz cu celule mari B
Protocol terapie



MabThera (Rituximab) este indicat atât pentru tratamentul pacienţilor cu limfom folicular, netrataţi anterior, în asociere cu chimioterapia COP, cât şi al pacienţilor cu

limfom folicular chimiorezistent sau care a recidivat de două sau mai multe ori după chimioterapie*1).

MabThera (Rituximab) este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu limfom non-Hodgkin difuz cu celula mare B, cu marker CD 20 pozitiv, în asociere cu chimioterapia CHOP*1).

MabThera (Rituximab) este indicat pentru tratamentul de întreţinere al limfomului folicular refractar/recidivat care a răspuns la tratamentul de inducţie cu chimioterapie, cu sau fără MabThera*1).

În cazul limfoamelor agresive asocierea R-CHOP creşte rata remisiunilor complete de la 30 - 40% în cazul chimioterapiei convenţionale, la 76 - 85% şi chiar 95%. Aceste rezultate sunt semnificative, având în vedere ca limfoamele agresive au o istorie naturală de scurtă durată cu o evoluţie rapidă către deces (6 - 12 luni).

La pacienţii tineri, studiul MlnT a demonstrat că MabThera plus chimioterapia îmbunătăţesc semnificativ TTF şi OS pentru pacienţii cu DLBCL

- 3-ani EFS: 79% vs 59%; $p < 0.001$
- 3-ani OS: 93% vs 84%; $p < 0.001$*4)

În cazul limfoamelor indolente, indiferent de regimul de chimioterapie (CVP, CHOP, MCP, CHVP) terapia pe bază de MabThera a demonstrat o îmbunătăţire semnificativă a supravieţuirii globale în 4 studii de faza III cu follow-up pe termen lung (până la 5 ani).

- R-CVP vs CVP: 4-ani OS estimat: 83% vs 77% $p = 0.0290$
- R-CHOP vs CHOP: 4-ani OS: 90% vs 81% $p = 0.039$*5)

Deşi cu o evoluţie naturală mai blândă (5 - 10 ani), limfoamele indolente au un management mai dificil din cauza recăderilor frecvente şi a imposibilităţii obţinerii vindecării utilizând schemele standard de tratament. Beneficiul terapiei cu rituximab şi chimioterapie se cuantifică pentru pacienţii cu limfoame indolente şi în creşterea supravieţuirii fără semne de boală de la 15 luni la 32 de luni.

În cazul limfoamelor indolente, tratamentul de întreţinere creşte supravieţuirea fără progresie cu mai mult de 3 ani.

DCI: ANAGRELIDUM

Protocol Terapeutic

I. Definiţia afecţiunii

Trombocitemia esenţială

Sindroamele mieloproliferative cronice sunt caracterizate prin dereglări neoplazice ale celulelor stem hematopoetice. Aceste tulburări se datorează unei expansiuni clonale ale celulelor stem hematopoetice, determinând un grup de tulburări care include patru entităţi: trombocitemia esenţială, policitemia vera, leucemia mieloidă cronică şi osteomielofibroza.

Trombocitemia esenţială este caracterizată de o creştere a numărului de plachete peste limita normală care este considerată de majoritatea laboratoarelor a fi între 150,000 şi 450,000/microlitri (Petrides 2001). În general, creşterea numărului plachetelor, vârsta

înaintată şi factorii de risc adiţionali cum ar fi hipercolesterolemia şi/sau diabetul zaharat care determină alterări vasculare sunt asociate cu un risc crescut de complicaţii tromboembolice.

Trombocitemia esenţială este considerată o boală a vârstei mijlocii, cu instalare în decadele 5 şi 6 ale vieţii şi preponderenţă uşor crescută la femei (3, 4). De asemenea, boala este frecvent diagnosticată la pacienţi asimptomatici, adulţi tineri şi chiar copii (aproximativ 10 - 25% dintre pacienţii cu trombocitemie esenţială sunt adulţi cu vârsta sub 40 de ani). Este de remarcat faptul că, dintre pacienţii asimptomatici, aproximativ 7% pe an vor deveni simptomatici. Incidenţa bolii în populaţia generală este de 2,5 cazuri/100000 persoane/an.

II. Stadializarea afecţiunii

Nu există în literatura de specialitate o stadializare specifică acestei afecţiuni. Creşterea numărului trombocitelor determină apariţia evenimentelor tromboembolice care conduce la creşterea morbidităţii şi - dacă sunt implicate arterele coronare, cerebrale sau artera pulmonară - a mortalităţii. Din acest motiv, prevenţia primară şi secundară a trombozei prin scăderea numărului de plachete are o importanţă critică pentru pacienţii suferinzi de trombocitemie esenţială. Se estimează că 25% dintre pacienţii cu trombocitemie dezvoltă complicaţii tromboembolice (Beykirch şi colab., 1997).

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

Criteriile PVSG adoptate internaţional diagnostichează trombocitemia esenţială conform unor criterii de excludere eliminând trombocitozele secundare (reactive) şi alte MPD-uri, pe baza unor criterii specifice acestor boli (cromozomul Ph pentru leucemia mieloidă cronică, creşterea masei celulelor roşii sau Ht pentru policitemia vera, fibroza excesivă de colagen pentru IMF), precum şi câteva criterii nespecifice pentru excluderea trombocitozelor secundare (ex. inflamaţii sau deficienţa depozitelor de fier etc.), dar nu oferă criterii de recunoaştere pozitivă a trombocitemiei esenţiale. În contradicţie, noile criterii ale MPDs, elaborate de Michielis şi colab., European Working Group on MPD, precum şi noile criterii ECP (extensia criteriilor WHO) se bazează în primul rând pe recunoaşterea caracteristicilor fiecărui subtip de MPD (ex. pe baza examenului histopatologic al măduvei osoase). Thiele şi colab. au arătat că examenul histopatologic poate diferenţia TE, PV (inclusiv stadiul prepolicitemic) şi IMF (inclusiv stadiile IMF-0 şi IMF-1) şi, în completare, poate diferenţia cazurile cu trombocitoză secundară sau eritrocitoză).

Urmare a celor descrise mai sus, câteva concluzii sunt importante şi necesare:

1. Este recomandată diagnosticarea MPD-TE conform criteriilor ECP sau WHO. De asemenea, este importantă efectuarea biopsiei în centre specializate înainte de începerea oricărui tratament. Doar în cazul pacienţilor care au beneficiat deja de terapie citoreductivă şi la care nu s-a efectuat biopsia, precum şi la pacienţii vârstnici sau a căror stare de sănătate este precară, se acceptă diagnosticul trombocitemiei esenţiale conform criteriilor PVSG.

2. Obiectivul tratamentului sindroamelor mieloproliferative cu trombocitemie este să

înlăture complicaţiile fatale posibile şi să prevină sau să diminueze simptomatologia clinică. Obiectivul major este să prevină trombozele, precum şi complicaţiile tromboembolice, ca fiind cauza principală de morbiditate şi mortalitate.

3. Tratamentul trebuie individualizat în funcţie de riscul individual al fiecărui pacient la tromboză şi sângerare majoră. Sângerarea poate fi uşor prevenită prin menţinerea numărului plachetelor sub 1000 x 10^9/L (sau sub 1500 x 10^9/L la pacienţii sub 40 de ani) prin utilizarea medicaţiei citoreductive şi evitarea antiagregantelor la aceste valori mari. Următoarele criterii sunt recunoscute ca factori majori de risc pentru tromboză şi embolism:

a) Vârsta peste 60 de ani

b) Prezenţa unui eveniment trombotic anterior

c) Numărul plachetelor (350 - 2200 x 10^9/L cu un vârf la 900 x 10^9/L) aşa cum s-a arătat în metanaliza efectuată de Michelis şi colab., precum şi conform concluziei că tratamentul citoreductiv previne complicaţiile trombotice

d) Factorii adiţionali de risc includ trombofilia moştenită (deficienţe de proteine C şi S, mutaţia Leiden a FV, deficienţa antitrombină etc.). Nivelurile foarte crescute ale FII şi FVIII, ca şi nivelurile scăzute ale FXII, trebuie luate în considerare (dacă sunt dozate). Alţi factori de risc recunoscuţi includ sindromul antifosfolipidic, formele clinice avansate ale ATS ale arterelor coronare, cerebrale etc., status hipercoagulabil din timpul sarcinii, infecţii sistemice, afecţiuni maligne adiţionale, intervenţii chirurgicale majore.

e) Tratamentul trebuie să nu facă rău pacientului (se aplică principiul primum non nocere). Dacă luăm în considerare posibila leucogenicitate a oricărui medicament citostatic, inclusiv hidroxiureea, medicamentul se poate administra pentru perioade prelungite de timp numai la pacienţii a căror speranţă de viaţă nu este substanţial mai lungă decât timpul mediu de tranziţie la s-AML (aprox. 15 ani). În mod arbitrar, hidroxiureea poate fi administrată ca prima linie terapeutică la pacienţi în vârstă de peste 60 de ani.

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

Obiectivul terapeutic al terapiei tromboreductive cu HU, ANG sau IFN trebuie să fie normalizarea numărului de plachete (sub 400 x 10^9/L) la pacienţii cu risc crescut cu indicaţie pentru agenţi tromboreductivi, mai ales la cei cu risc trombofilic adiţional. La pacienţii cu risc scăzut fără factori adiţionali trombofilici (indicaţia pentru terapia citoreductivă s-a bazat exclusiv pe numărul crescut de plachete) obiectivul de a reduce numărul de plachete sub 600 x 10^9/L pare satisfăcător.

Tratamentul de menţinere este întotdeauna necesar. Tratamentul se menţine toată viaţa.

Pe baza principiilor enunţate mai sus, iată în cele ce urmează:

Algoritmul de tratament al sindroamelor mieloproliferative cu trombocitemie, în conformitate cu riscul individual

Nr. Plachete	18 - 60 ani/absenţa	18 - 60 ani/prezenţa	> 60 de ani

(x 10^9/L)	în antecedente a evenimentelor tromboembolice, trombofilie negativ	în antecedente a evenimentelor tromboembolice, trombofilie pozitiv
400 - 1000	(O) sau ASA	IFN sau ANG + ASA (HU*) + ASA
600-1000 progresiv***	IFN sau ANG + ASA	IFN sau ANG + ASA HU + ASA
1000 - 1500	IFN sau ANG sau ASA	IFN sau ANG (+ ASA**) HU + ASA**
1500 - 2000	(HU |_|) IFN sau ANG	HU |_| IFN sau ANG HU
> 2000	HU (+/- TAF) |_| IFN sau ANGHU	(+/- TAF) |_| IFN sau ANG HU
> 2000 + sângerare majoră	HU + TAF |_| IFN sau ANG	HU + TAF |_| IFN sau ANG TAF + HU
	Risc standard	Risc crescut

* ASA permisă la pacienţii foarte tineri sau la cei la pacienţii în vârstă la indicaţia medicului cardiolog

** HU trebuie administrată la pacienţi cu status trombofilic adiţional; la ceilalţi pacienţi este opţional.

*** Trombocitemie progresivă cu creşteri ale numărului de plachete > 200 x 10^9/L)

(ASA - aspirină, IFN - interferon alpha, ANG - anagrelide, HU - hydroxyureea, TRF - trombofereza, O - opţional).

Comentarii:

1. Am introdus noţiunea de sindroame mieloproliferative cu trombocitemie pe baza experienţei pacienţilor cu creşteri ale numărului de plachete > 200 x 10^9/L în 2 luni vor atinge întotdeauna cifre ale numărului de plachete pentru care este indicată terapia tromboreductivă. Introducerea timpurie a terapiei minimizează timpul în care pacienţii sunt supuşi unui risc crescut de tromboză, în concordanţă cu studiile care arată că riscul trombotic este dependent de timpul în care numărul de plachete este crescut.

2. Dozele recomandate sunt următoarele: ASA 50 - 100 mg/zi (sau chiar 100 mg la două zile); ANG - 1 - 5 mg/zi; IFN 1 - 30 MIU/săptămână; HU 0,5 - 2 mg/zi.

3. În cazul insuficienţei acestor doze sau apariţiei efectelor adverse, IFN poate fi un substitut pentru ANG şi viceversa. În cazul unui efect insuficient sau apariţiei efectelor adverse, un alt agent dintre cei trei agenţi tromboreductivi poate fi adăugat în combinaţie, permiţând reducerea dozei medicamentului administrat ca prima linie terapeutică.

4. Alegerea între ANG şi IFN este decizia medicului curant, care va adapta tratamentul în funcţie de particularităţile cazului (de ex. complianţa la administrarea IFN etc.). În TE adevărată, ANG poate fi prima decizie terapeutică la pacienţii tineri, fără a reprezenta o recomandare absolută.

5. La niveluri crescute ale plachetelor (> 1500 x 10^9/L şi mai ales (> 2000 x 10^9/L) există în paralel risc trombotic şi hemoragie. Iată de ce se recomandă atingerea în cât mai scurt timp a unui număr de plachete sub 1000 x 10^9/L. La acest nivel, singurul risc este cel al trombozelor, care poate fi redus prin adăugarea de ASA. Pentru a realiza rapid reducerea numărului de trombocite, se recomandă administrarea HU chiar şi la pacienţi cu vârsta < 60 de ani. Odată ce numărul de plachete se reduce sub 1000 x 10^9/L, putem schimba HU fie cu ANG, fie cu IFN.

6. Dacă pacientul aflat sub tratament cu ANG sau IFN nu are efecte adverse semnificative şi împlineşte vârsta de 60 de ani, administrarea continuă a medicaţiei este permisă.

7. ASA poate fi administrată discontinuu la pacienţii cu risc scăzut dacă terapia de menţinere tromboreductivă menţine constant numărul de plachete sub 400 x 10^9/L. ASA nu se administrează la pacienţii cu anticoagulante (warfarin sau medicaţie similară), care constituie terapia pe toată durata vieţii la pacienţii cu istoric de tromboembolism venos. ANG nu se administrează la gravide sau la pacientele care îşi planifică o sarcină.

8. Sângerarea trebuie rezolvată utilizând etamsilat, derivaţi de plasmă, agenţi nespecifici. Antifibrinoliticile sau concentraţi ce conţin factori activatori ai coagulării trebuie evitaţi sau utilizaţi în caz excepţional cu precauţie (mai ales la pacienţi cu accidente tromboembolice în antecedente, aceste intervenţii terapeutice pot determina recurenta). Fireşte, administrarea antiagregantelor trebuie întreruptă.

Thromboreductin (anagrelidum) trebuie dozat individual pentru fiecare pacient. Doza iniţială este de 1 mg administrat oral, de două ori pe zi. Doza iniţială se menţine cel puţin o săptămână. După o săptămână, doza poate fi scăzută gradat pentru fiecare pacient pentru a obţine doza minimă eficace necesară pentru a reduse şi/sau a menţine numărul trombocitelor sub 600 x 10^9/L şi, în mod ideal la valori între 105 x 10^9/L - 400 x 10^9/L. Creşterea dozei nu trebuie să depăşească 0,5 mg în oricare săptămână, iar doza maximă unică recomandată nu trebuie să depăşească 2,5 mg. Răspunsul terapeutic trebuie controlat periodic. Dacă doza iniţială este > 1 mg pe zi, numărul trombocitelor se verifică o dată la două zile în timpul primei săptămâni de tratament şi cel puţin o dată pe săptămână după aceea, până se obţine o doză de întreţinere stabilă. De obicei, se observă o reducere a numărului trombocitelor în 14 până la 21 de zile de la începutul tratamentului, iar la majoritatea pacienţilor se observă şi se menţine un răspuns terapeutic adecvat la o doză de 1 până la 3 mg pe zi. Schimbarea unui tratament anterior (HU sau INF) trebuie făcută într-o manieră de întrepătrundere. ANG este indicată pentru uz permanent. După încetarea tratamentului, o recidivă a numărului de trombocite către valorile de dinaintea tratamentului va apărea în câteva zile.

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

Monitorizarea tratamentului implică monitorizarea cu stricteţe a numărului trombocitelor. Se recomandă efectuarea hemoleucogramei regulat (hemoglobina, numărarea trombocitelor şi leucocitelor). Evaluarea parametrilor hepatici (TGO, TGP) şi testele funcţiei renale (creatinina serică, ureea) trebuie efectuate la intervale regulate, mai ales în cazul disfuncţiilor hepatice sau renale preexistente. Orice manifestare

hemoragică/trombotică constituie un semnal de alarmă pentru pacient pentru a se adresa medicului curant.

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a ANG cu alţi inhibitori ai fosfodiesterazei (PDE III). Se recomandă precauţie în utilizarea la copii. Deoarece conţine lactoză, nu se administrează la pacienţii cu intoleranţă la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză.

VI. Criterii de excludere din tratament

Nu se administrează ANG la pacienţi cu hipersensibilitate la ANG sau la oricare dintre excipienţii medicamentului. De asemenea, nu se administrează ANG la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă precum şi la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 50 ml/min). În studii clinice, pacienţii cu afecţiuni cardiovasculare de grad 3 sau 4 cu un raport terapeutic risc/beneficiu negativ au fost excluşi. Nu se administrează ANG în sarcină şi alăptare.

În caz de rezistenţă terapeutică la ANG, trebuie avute în vedere alte tipuri de tratament. În timpul tratamentului, numărarea trombocitelor trebuie efectuată regulat.

VII. Reluare tratament (condiţii) - nu este cazul - prescrierea se efectuează pe o durată de timp nelimitată.

VIII. Prescriptori - medici hematologi şi oncologi

DCI: INTERFERON ALFA 2B

I. Definiţia afecţiunii
Leucemie cu celule păroase

II. Stadializarea afecţiunii
Leucemie cu celule păroase

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)
Leucemie cu celule păroase: Tratamentul pacienţilor cu leucemie cu celule păroase.

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

Doza recomandată este de 2 milioane UI/mp, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), atât pentru pacienţii care au fost, cât şi pentru cei care nu au fost supuşi splenectomiei. La majoritatea pacienţilor cu leucemie cu celule păroase, normalizarea uneia sau mai multor variabile hematologice apare într-o perioadă de una până la două luni de tratament cu IntronA. Ameliorarea celor trei variabile hematologice (numărul de granulocite, numărul de trombocite şi nivelul de hemoglobină) pot necesita şase luni sau mai mult. Dacă boala nu prezintă o evoluţie rapidă sau dacă nu se manifestă o intoleranţă severă, trebuie menţinută această schemă de tratament.

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

Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse

Întrerupere tratament în caz de: afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid; reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

- Co-morbidităţi

Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

- Non-responder NA
- Non-compliant NA

VII. Reluare tratament (condiţii) - NA

VIII. Prescriptori - Medicii Hematologi, Oncologi

I. Definiţia afecţiunii

Leucemie mieloidă cronică

II. Stadializarea afecţiunii

Leucemie mieloidă cronică

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

Leucemie mieloidă cronică: monoterapie: tratamentul pacienţilor adulţi cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocaţie bcr/abl pozitivă.

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

Doza recomandată de IntronA este de 4 până la 5 milioane UI/mp, administrate zilnic, subcutanat. S-a demonstrat că unii pacienţi obţin un beneficiu în urma

tratamentului cu IntronA, 5 milioane UI/mp, administrat zilnic, subcutanat, în asociere cu citarabina (Ara-C), 20 mg/mp, administrată zilnic, subcutanat, timp de 10 zile pe lună (până la o doză maximă zilnică de 40 mg). Când numărul de celule sanguine albe este sub control, pentru a menţine remisia hematologică trebuie să se administreze doza maximă tolerată de IntronA (4 - 5 milioane UI/mp şi zi).

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

Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse

Întrerupere tratament în caz de: afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid; reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

- Co-morbidităţi

Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

- Non-responder

Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt după 8 - 12 săptămâni, dacă nu se realizează cel puţin o remisie hematologică parţială sau o citoreducţie relevantă din punct de vedere clinic.

- Non-compliant NA

VII. Reluare tratament (condiţii) - NA

VIII. Prescriptori - Medicii Hematologi, Oncologi (dacă este cazul)

I. Definiţia afecţiunii

Limfom folicular

II. Stadializarea afecţiunii

Limfom folicular

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

Tratamentul limfomului folicular cu o încărcătură tumorală mare, ca terapie adjuvantă la chimioterapia asociată de inducţie, cum ar fi o schemă asemănătoare schemei CHOP.

Încărcătura tumorală mare este definită ca având cel puţin una dintre următoarele caracteristici: masă tumorală mare (> 7 cm), apariţia unui număr de 3 sau mai multe determinări ganglionare (fiecare > 3 cm), simptome sistemice (pierdere în greutate > 10 %, febră > 38 grade C, timp de peste opt zile sau transpiraţii nocturne), splenomegalie depăşind zona ombilicului, obstrucţie majoră a organelor sau sindrom de compresie, afectare orbitală sau epidurală, efuziune seroasă sau leucemie.

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

Interferon alfa-2b poate fi administrat subcutanat, ca adjuvant la chimioterapie, în doză de 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 18 luni. Sunt recomandate schemele de tratament de tip CHOP, dar dispunem de experienţă clinică numai pentru schemele de tratament CHVP (asocierea de ciclofosfamidă, doxorubicină, tenipozidă şi prednisolonă).

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

Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse

Întrerupere tratament în caz de: afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid; reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

- Co-morbidităţi

Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

- Non-responder NA

- Non-compliant NA

VII. Reluare tratament (condiţii) - NA

VIII. Prescriptori - Medicii Hematologi, Oncologi (dacă este cazul)

I. Definiţia afecţiunii
Melanom Malign

II. Stadializarea afecţiunii
Interferon alfa 2b este indicat în stadiile: IB, IIC, IIIA, B, C de Melanom Malign

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)
Interferon alfa 2b este indicat ca terapie adjuvantă la pacienţii care după intervenţia chirurgicală nu mai prezintă tumoră, dar la care există un risc crescut de recurenţă sistemică, de exemplu pacienţii cu interesare primară sau recurentă (clinică sau patologică) a ganglionilor limfatici.

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)
Terapie de inducţie: interferon alfa-2b intravenos, 20 milioane UI/mp, zilnic, timp de 5 zile/săptămână, timp de 4 săptămâni; Tratament de întreţinere, 10 milioane UI/mp, subcutanat, de 3 ori pe săptămână timp de 48 săptămâni. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă apar reacţii adverse severe/intoleranţă: granulocitele < 500/mm^3; ALT/AST > 5 x limita superioară a valorii normale. Tratamentul se va relua la 50% din doza anterioară.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)
Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze săptămânal în timpul fazei de inducţie a terapiei şi lunar în timpul fazei de întreţinere a terapiei. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

VI. Criterii de excludere din tratament:
- Reacţii adverse
Întrerupere tratament în caz de: granulocitele < 250/mm^3 sau ALT/AST > 10 x limita superioară a valorii normale; afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid; reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.
- Co-morbidităţi

Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

- Non-responder NA
- Non-compliant NA

VII. Reluare tratament (condiţii) NA

VIII. Prescriptori Medici specialişti oncologie medicală

Definiţia afecţiunii - Mielom multiplu

Stadializarea afecţiunii - Mielom multiplu

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

Ca terapie de întreţinere, la pacienţii la care s-a obţinut o remisiune obiectivă (o scădere cu peste 50% a proteinelor mielomatoase), ca urmare a chimioterapiei iniţiale de inducţie.

Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Mielom multiplu: Terapie de întreţinere: La pacienţii care se află în faza de platou (o reducere de peste 50% a proteinei mielomatoase) după chimioterapia iniţială de inducţie, interferon alfa-2b poate fi administrat în monoterapie, subcutanat, în doză de 3 milioane UI/mp, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile).

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse

Întrerupere tratament în caz de: afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid; reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

- Co-morbidităţi

Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienţii cu

hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

- Non-responder NA
- Non-compliant NA

Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală) NA

Prescriptori - Medicii Hematologi; Oncologi

Definiţia afecţiunii - Tumoră carcinoidă

Stadializarea afecţiunii - Tumoră carcinoidă

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

Tratamentul tumorilor carcinoide cu metastaze limfatice ganglionare sau hepatice şi cu "sindrom carcinoid".

Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Doza uzuală este de 5 milioane UI (3 - 9 milioane UI), administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână, (o dată la două zile). Pentru pacienţii cu boală avansată, poate fi necesară o doză zilnică de 5 milioane UI. Tratamentul trebuie întrerupt temporar în timpul şi după intervenţia chirurgicală. Tratamentul trebuie continuat cât timp pacientul răspunde la tratamentul cu interferon alfa - 2b.

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Funcţia hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienţii care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare. Pacienţii cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriţi cu atenţie.

Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse

Întrerupere tratament în caz de afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid; reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricţie bronşică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita şi pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecţiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

- Co-morbidităţi

Afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa - 2b la copii şi adolescenţi cu afecţiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului. Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienţii cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

- Non-responder NA
- Non-compliant NA

Reluare tratament (condiţii) - NA

Prescriptori - Medici specialişti oncologie medicală

DCI: EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ

Severitatea anemiei pacienţilor oncologici depinde de extinderea bolii de bază şi de intensitatea terapiei antitumorale.

Cele mai utilizate criterii pentru evaluarea toxicităţii induse terapeutic sunt cele ale World Health Organization (WHO) şi National Cancer Institute (NCI), care sunt aproape identice în clasificarea severităţii anemiei.

TABEL 1

NR. CRT.	SEVERITATE	WHO (g/dl)	NCI (g/dl)
1.	GRAD 0 (NORMAL)	> 11	NORMAL
2.	GRAD 1 (UŞOARĂ)	9,5 - 10,9	10,0 - NORMAL
3.	GRAD 2 (MODERATĂ)	8,8 - 9,4	8,0 - 10
4.	GRAD 3 (GRAVĂ SEVERĂ)	6,5 - 7,9	6,5 - 7,9
5.	GRAD 4 (AMENINŢĂ VIAŢA)	< 6,5	< 6,5

Gradul de severitate al anemiei depinde de nivelul de Hb, rapiditatea instalării anemiei, mecanisme compensatorii şi co-morbidităţi.

Anemia a fost definită în ECAS ca "orice Hb mai mică de 11 g/dl indiferent de sex şi vârstă".

Bolnavii cu afecţiuni maligne trebuie evaluaţi prin iniţierea tratamentului anemiei atunci când:

Hb < 11 g/dl indiferent de vârstă sau sex

INDICAŢIILE GENERALE ALE TRATAMENTULUI CU EPOETINUM ÎN BOALA NEOPLAZICĂ

CRITERII DE INCLUDERE:

- Tratamentul anemiei (Hb < 11 g/dl) la pacienţii adulţi şi copii cu tumori maligne solide sau hematologice care primesc sau urmează să primească chimioterapie cu potenţial toxic medular sau hematogen

- Tratamentul anemiei (Hb < 11 g/dl) la pacienţii adulţi şi copii cu tumori maligne solide sau hematologice care primesc sau urmează să primească radioterapie cu potenţial toxic medular ori hematogen

- Tratamentul în scop paliativ la tumori maligne solide şi hematologice, adulţi şi

copii, cu sindrom anemic simptomatic (Hb < 11 g/dl, fatigabilitate, dispnee), inclusiv pacienţii care au necesitat transfuzia de sânge (la valori ale Hb < 8 g/dl) şi sindrom anemic asimptomatic (Hb < 11 g/dl)

- Tratamentul în scop paliativ la tumori maligne solide şi hematologice, adulţi şi copii, cu sindrom anemic simptomatic (Hb < 11 g/dl, fatigabilitate, dispnee), inclusiv pacienţii care au necesitat transfuzia de sânge (la valori ale Hb < 8 g/dl)
- Tratamentul pacienţilor anemici (Hb < 11 g/dl) dependenţi de transfuzii, situaţie în care eritropoietina se iniţiază concomitent cu transfuzia de sânge
- Fac excepţie de la regulile prezentate situaţiile în care tratamentul cu EPOETINUM este singura alternativă terapeutică la pacient cu anemie severă care îi menţine în viaţă:
  - Imposibilitatea transfuziei de sânge legate de pacient (sideremia crescută, lipsa sângelui compatibil, refuzul transfuziei de către pacient)
  - Sindroame mielodisplazice

În situaţiile menţionate se acceptă tratamentul cu EPOETINUM la valori ale Hb mai mici de 8 g/dl.

CRITERII DE CONTINUARE:

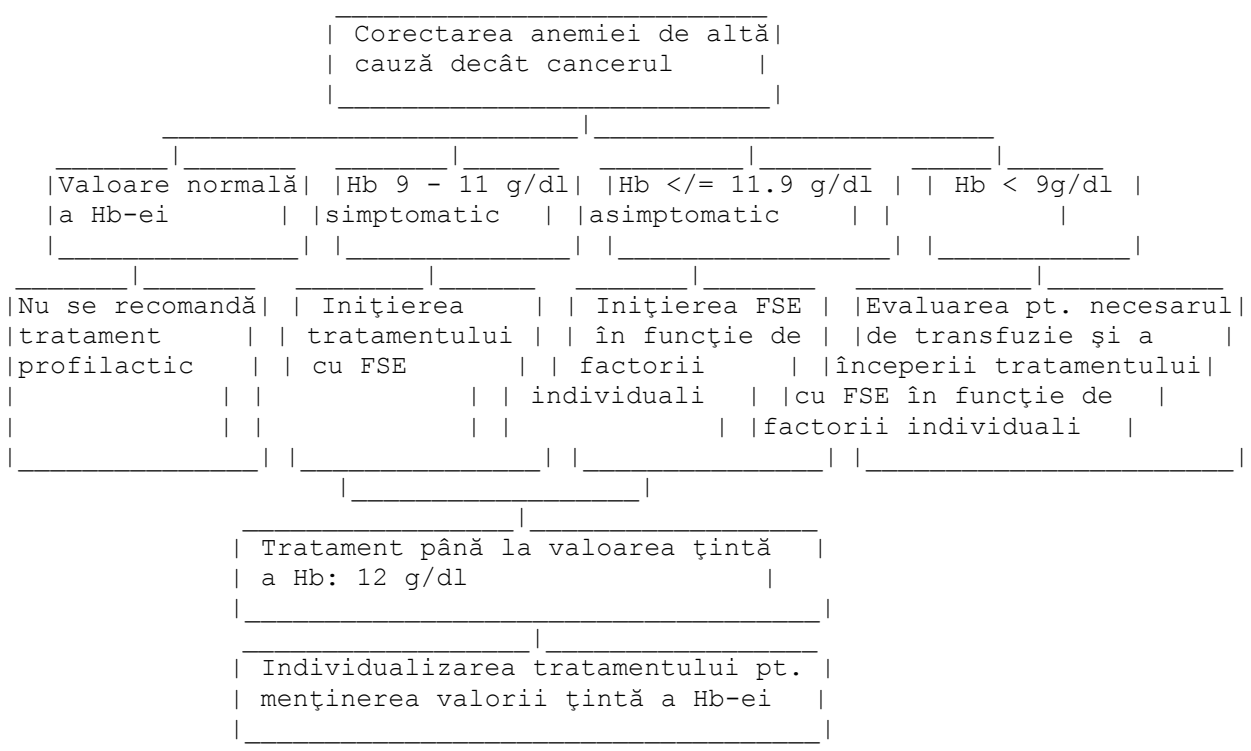
- Răspunsul terapeutic "creşterea Hb cu cel puţin 1 g/dl" - se va evalua la 4, 8 şi 12 săptămâni de la iniţierea terapiei.
- Dacă pacientul se afla în curs de chimioterapie sau radioterapie se permite continuarea tratamentului până la valori ale hemoglobinei de 14 mg/dl.
- Pacienţii care au încheiat tratamentul chimio şi/sau radioterapie vor urma tratament cu eritopoietine până la valori ale Hb de 14 g/dl, atâta timp cât mai se obţin îmbunătăţiri ale simptomatologiei clinice, dar nu mai puţin de 4 săptămâni de la terminarea tratamentului.
- Dacă valoarea Hb depăşeşte 14 g/dl tratamentul cu eritropoietina se opreşte mai repede de 3 luni.

CRITERII DE EXCLUDERE

- Se exclude tratamentul cu EPOETINUM în anemia cu Hb < 8 g/dl.
- Se exclude tratamentul cu EPOETINUM în anemia refractară la tratament - valori în scădere ale hemoglobinei după 3 luni consecutive de tratament.
- Se exclude tratamentul cu EPOETINUM la pacienţi fără răspuns hematologic "creşterea Hb cu cel puţin 1 g/dl" la 4 săptămâni de la dublarea dozei de iniţiere.

(900 UI/Kg/săptămână)

- Se exclude tratamentul cu EPOETINUM la pacienţi cu anemie, indiferent de valoarea Hb, în cazul pacienţilor care au prezentat în antecedente sau prezintă hipersensibilitate la medicaţie.
- Se exclude tratamentul cu EPOETINUM la pacienţi cu anemie, indiferent de valoarea Hb, în cazul pacienţilor cu hipertensiune greu controlabilă terapeutic.
- Anemia feriprivă care poate să însoţească tumori maligne (solide) şi cancere hematologice, deci sideremie şi feritină în valori mici.



FSE = factor de stimulare a eritropoetinei

DCI: ALEMTUZUMABUM

I. Definiţia afecţiunii

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

II. Stadializarea afecţiunii

Supravieţuirea medie din momentul diagnosticului variază între 2 şi > 10 ani în funcţie de stadiul iniţial al bolii. Sunt utilizate două sisteme de stadializare clinică, Binet şi Rai (tabel 1):

Tabel 1. Stadializare şi prognostic LLC

		Frecvenţă (%)	Supravieţuire medie
Stadializare Binet:			
A		63	> 10 ani
B		30	5 ani
C		7	1,53 ani
Stadializare Rai:			
0	Scăzut	30	> 10 ani
I	Intermediar	60	7 ani

	II			
	III	Înalt	10	1,5 ani
	IV			

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

MabCampath este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu leucemie limfocitară cronică cu celule B (LLC-B) pentru care nu este indicată chimioterapia de asociere cu fludarabină.

- Tratamentul de primă linie:
  - În monoterapie sau combinaţii la pacienţii cu LLC-B şi prognostic rezervat (del7p).

Protocol terapeutic de Tratament cu alemtuzumab (MabCampath(R)) în Leucemia Limfocitară Cronică (LLC)

  - În combinaţii la pacienţii cu condiţie fizică bună, pentru obţinerea unor rate de remisie înalte şi de calitate superioară
  - La pacienţii cu vârsta > 70 de ani cu (del7p)*4).
- Tratamentul de a doua linie:
  - În combinaţii care conţin Fludarabină la pacienţii refractari sau care au recăzut după terapia iniţială cu Fludarabină
  - La pacienţii refractari la chimioterapie.

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

Doza recomandată este de 30 mg de trei ori pe săptămână în zile alternative, timp de 12 săptămâni.

În timpul primei săptămâni de tratament, MabCampath trebuie administrat în doze crescătoare: 3 mg în ziua 1, 10 mg în ziua 2 şi 30 mg în ziua 3, în cazul în care fiecare doză este bine tolerată. Dacă apar reacţii adverse moderate până la severe, fie la doza de 3 mg, fie la cea de 10 mg, atunci dozele respective trebuie repetate zilnic până când sunt bine tolerate, înainte de a se încerca o nouă mărire a dozei. La majoritatea pacienţilor, creşterea dozei până la 30 mg poate fi realizată în 3 - 7 zile. Ulterior, doza recomandată este de 30 mg zilnic, administrată de 3 ori pe săptămână în zile alternative, până la maximum 12 săptămâni.

Administrarea în perfuzie intravenoasă se va face în decurs de aproximativ 2 ore.

Administrarea subcutanată aduce beneficii în ceea ce priveşte scăderea riscului de apariţie a reacţiilor adverse şi permite tratamentul pacienţilor în condiţii de ambulator.

Înainte de administrarea MabCampath pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu un antihistaminic şi un analgezic, şi eventual corticosteroizi pe cale orală sau intravenoasă, cu 30 - 60 de minute înainte de fiecare administrare. La majoritatea pacienţilor premedicaţia este necesară numai în perioada de iniţiere a terapiei (1 - 3 săptămâni).

Profilaxie anti-infecţioasă cu aciclovir şi trimetoprim/sulfametoxazol pe toată durata

tratamentului şi se menţine două luni după ultima administrare de MabCampath.

Protocol terapeutic de Tratament cu alemtuzumab (MabCampath(R)) în Leucemia Limfocitară Cronică (LLC)

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)
- Nu necesită măsuri speciale faţă de tratamentele uzuale pentru hemopatiile maligne.

VI. Criterii de excludere din tratament:
- Reacţii adverse:
i. hipersensibilitate la alemtuzumab, la proteinele murine sau la oricare dintre excipienţi
- Co-morbidităţi
i. la pacienţi cu afecţiuni maligne secundare active
- Non-responder
i. Progresia bolii
ii. Lipsa răspunsului la 4 - 8 săptămâni

VII. Reluare tratament (condiţii)
- Monoterapie sau asociere la pacienţii care au suferit recăderea bolii după tratamentul anterior.

VIII. Prescriptori
Medici specialişti:
- Hematologie
- Oncologie medicală

Protocol terapeutic de Tratament cu alemtuzumab (MabCampath(R)) în Leucemia Limfocitară Cronică (LLC)

DCI: CYPROTERONUM

I. Definiţia afecţiunii
- cancerul de prostată

II. Stadializarea afecţiunii
a. Cancer prostatic localizat
b. Cancer prostatic local avansat
c. Cancer prostatic metastazat

III. Criterii de includere
a. Cancer prostatic localizat

Terapia hormonală se recomanda acestor pacienţi dacă prezintă o recădere biochimică şi prezintă:

- simptomatologie de progresie locală a bolii
- metastaze confirmate
- timp de dublare a PSA < 3 luni

b. Cancer prostatic local avansat

Terapie antiandrogenică adjuvantă pentru minim 2 ani pacienţilor supuşi radioterapiei care au un scor Gleason >/= 8.

c. Cancer prostatic metastazat hormonodependent

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

Doza uzuală recomandată este de 100 mg acetat de ciproteron (2 comprimate) de două ori pe zi. Pentru diminuarea creşterii iniţiale a hormonilor sexuali masculini în timpul tratamentului cu agonişti ai gonadotrofinei (LH-RH) doza iniţială recomandată este de 100 mg acetat de ciproteron (2 comprimate) de două ori pe zi, timp de 5 - 7 zile, apoi 100 mg acetat de ciproteron (2 comprimate) de 2 ori pe zi timp de 3 - 4 săptămâni în asociere cu un analog agonist al gonadotrofinei (LH-RH) în doza uzuală recomandată.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici)

- teste pentru funcţiile hepatică şi adrenocorticală, precum şi determinarea numărului hematiilor din sânge.
- teste ale funcţiei hepatice înaintea începerii tratamentului şi atunci când apar simptome sau semne care sugerează hepatotoxicitate.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Contraindicaţii

Sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor, tumori hepatice în antecedente sau prezente (în carcinomul de prostată numai dacă acestea nu se datorează metastazelor), boli caşectizante (cu excepţia carcinomului de prostată inoperabil), depresii cronice severe, manifestări tromboembolice în antecedente sau prezente, diabet sever cu modificări vasculare, anemie falcipară, hipersensibilitate la oricare dintre excipienţii medicamentului.

- Non-responder

Cancer prostatic hormonorezistent

- Non-compliant

VII. Prescriptori

Medici specialişti oncologie medicală

TRASTUZUMABUMUM

I. Definiţia afecţiunii: cancer mamar

II. Stadializarea afecţiunii: stadiile I, II şi III (tratament adjuvant)

III. Criterii de includere:
- cancer mamar documentat histopatologic
- test IHC 3+ sau FISH pozitiv sau CISH pozitiv pentru receptorii HER2
- ganglioni limfatici negativi şi T > 2 cm sau G 2 - 3.
- ganglioni limfatici pozitivi
- fracţie de ejecţie ventriculară > 50%

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)
- scheme terapeutice recomandate:
(A)EC X 4 -> paclitaxel qw X 12 + TRASTUZUMABUM qw X 52
(A)EC X 4 -> TRASTUZUMABUM q3w X 17
Durata tratamentului este de 12 luni sau până la recurenţa bolii
TRASTUZUMABUM: 4 mg/kg doza de încărcare apoi 2 mg/kg/săpt., sau:
8 mg/kg doza de încărcare apoi 6 mg/kg la 21 de zile
Paclitaxel: 80 mg/mp/săptămână, timp de 12 săptămâni

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)
- fracţia de ejecţie se va măsura la 3, 6, 9, 12 luni de la începerea tratamentului cu Herceptin.

Dacă se constată scăderea cu peste 20% de la baseline sau cu 10 - 15% sub limita normală se întrerupe tratamentul. Se reevaluează FEVS după 4 săptămâni şi dacă valoarea nu se normalizează, se întrerupe definitiv tratamentul.

VI. Criterii de excludere din tratament:
- Insuficienţa Cardică Congestivă confirmată
- aritmii necontrolate cu risc crescut
- angină pectorală care necesită tratament
- tulburare valvulară semnificativă clinic
- dovada unui infarct transmural pe ECG
- hipertensiunea arterială slab controlată

VII. Reluare tratament (condiţii) -: nu se aplică

VIII. Prescriptori: medici specialişti oncologie medicală

DCI: CYCLOPHOSPHAMIDUM

Indicaţii
Cyclophosphamidum este recomandat ca:
1. terapie de linia I sau a II-a (după lipsă de răspuns, recăderi frecvente sau efecte adverse) în sindromul nefrotic primitiv (proteinurie > 3.5 g/24 ore; albumine serice < 3

g/dL), eRFG > 30 mL/min şi diagnostic anatomo-histologic precizat al leziunii renale [nefropatia glomerulară membranoasă (GM), nefropatia cu leziuni glomerulare minime (NLGM), glomerulocleroza focală şi segmentară (GSFS) sau glomerulonefrita membrano-proliferativă (GNMP)].

2. terapie medicamentoasă de linia I sau a II-a (după lipsă de răspuns, recăderi frecvente sau efecte adverse) în sindromul nefritic [hematurie (hematii dismorfe) superioară leucocituriei, cilindrurie (cilindri hematici, granuloşi) +/- reducerea eRFG +/- HTA +/- edeme] din:

a. Glomerulonefrite rapid progresive (GNRP) documentate clinic, paraclinic (sindrom nefritic + reducerea rapidă a eRFG >/= 50% în trei luni) şi anatomopatologic (formare de semilune > 60% dintre glomerulii examinaţi) şi:

i. Sindrom Goodpasture - anticorpi anti-membrană bazală glomerulară circulanţi (ELISA >/= 2 UI/mL) sau imunofluorescenţă indirectă;

ii. Vasculite pauciimune - anticorpi circulanţi anti-mieloperoxidază (>/= 6 UI/mL) şi sau anti-proteinaza C (>/= 9 UI/mL).

iii. Glomerulonefrite prin complexe imune: NlgA, nefropatie lupică; glomerulonefrită crioglobulinemică.

b. Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA (NglgA) documentată histologic, cu:

i. proteinurie > 1 g/24 ore şi eRFG > 60 mL/min, în ciuda terapiei antiproteinurice

sau

ii. degradare rapidă a funcţiei renale (reducerea eRFG > 15% pe an).

c. Nefropatie glomerulară lupică [(cel puţin 4 dintre criteriile ARA) + (anticorpi antinucleari >/= 1 : 80 şi/sau anti-dsDNA >/= 30 UI/mL) + sindrom nefritic/nefrotic] clasele III, IV sau V [documentate histopatologic, conform clasificării ISN/RPS].

d. Glomerulonefrita membrano-proliferativă (documentată histopatologic - tip I) crioglobulinemică (crioglobuline +/-; factor reumatoid > 30 UI/mL; C4 < 0.2 g/dL) asociată infecţiei cu virusul hepatitei C (titruri > 100 ARN VHC copii/mL) cu:

i. degradare rapidă a funcţiei renale (reducerea eRFG > 15% pe an)

sau

ii. sindrom nefrotic.

Tratament

Ţinta tratamentului

1. În funcţie de răspunsul la terapie al sindromului nefrotic, sunt definite: remisiunea completă (proteinuria scade la < 0.2 g/24 ore şi albumina serică creşte > 3.5g/dL); remisiunea parţială (proteinuria rămâne între 0.2 - 3.4 gr/24 ore sau scade cu > 50% faţă de valoarea iniţială); recăderea (reapariţia proteinuriei după ce remisia completă a durat > 1 lună); recăderi frecvente (mai mult de 2 recăderi în 6 luni); corticorezistenţa (persistenţa proteinuriei după 4 luni administrarea de prednison, în doză de 1 mg/kg corp zi) şi corticodependenţa (reapariţia proteinuriei nefrotice la scăderea sau oprirea tratamentului cortizonic).

Ţinta tratamentului este remisiunea completă sau parţială.

2. Remisia sindromului nefritic: reducerea hematuriei, proteinuriei şi stoparea

reducerii/redresarea eRFG.

Doze

Nefropatia cu leziuni glomerulare minime

Prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (terapie de linia a II-a). Dacă se obţine remisiune, se opreşte. În caz de lipsă de răspuns (fără remisiune sau remisiune parţială), corticodependenţă sau recăderi frecvente sau contraindicaţii (sau reacţii adverse) pentru corticoizi sau cyclophosphamidum, se înlocuieşte cu ciclosporinum maximum 5 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (terapie de linia a III-a).

Nefropatia glomerulară membranoasă

Prednisonum 0.5 mg/kg corp zi, po, 27 zile, în lunile 1, 3 şi 5 asociat cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp zi, 30 zile, în lunile 2, 4, 6 (terapie de linia a II-a), indicată dacă proteinuria este 4 - 8 g/24 ore şi eRFG > 60 mL/min stabil la 6 şi 12 luni, în ciuda terapiei de linia I [inhibitori ai enzimei de conversie +/- blocanţi ai receptorilor angiotensinei, diuretice (saluretice +/- anti-aldosteronice), inhibitori ai HMGT, 6 luni)] sau proteinurie > 8 g/24 ore şi/sau scăderea eRFG, la 6 şi 12 luni. Dacă se obţine răspuns, se opreşte, în cazul lipsei de răspuns, de recăderi frecvente sau contraindicaţii (corticoizi sau cyclophosphamidum), se înlocuieşte cu ciclosporinum 3 - 4 mg/kg corp zi, po, 6 luni (terapie de linia a III-a).

Glomeruloscleroză focală şi segmentară

Prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, asociat cu cyclophosphamidum, 2 - 3 mg/kg corp zi, po, 3 luni (terapie de linia a II-a). Dacă se obţine răspuns, se continuă 6 luni.

În caz de lipsă de răspuns, corticodependenţă sau intoleranţă (corticoizi, ciclofosfamidă), se înlocuieşte cu ciclosporinum maximum 5 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (terapie de linia a III-a).

Sindrom Goodpasture

Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), durată totală 6 luni, asociat cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni.

Vasculite pauciimune

Terapie de linia I: (i) Atac: Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni. (ii) Întreţinere: Prednisonum 10 mg/zi, 24 luni, în asociere cu azathioprinum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scăderea după 12 luni, 24 luni în total.

Glomerulonefrite prin complexe imune cu evoluţie subacută

Terapie de linia I: (i) Atac: Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni. (ii) Întreţinere: Prednisonum 10 mg/zi, 24 luni, în asociere cu azathioprinum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scăderea după 12

luni, 24 luni în total.

Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA

Terapia de linia a III-a (indicată dacă proteinuria nu scade sub 1 g/24 ore, după 6 luni de terapie de linia a II-a sau la scăderea eRFG): prednisonum 0.5 mg/kg corp-zi, în asociere cu cyclophosphamidum 2 mg/kg corp-zi, 3 luni, apoi azathioprinum, 2 mg/kg corp zi, 2 ani.

Nefropatie lupică clasele III şi IV

Terapie de linia I: prednisonum 1 mg/kg corp-zi, 3 luni, apoi scădere treptată până la 6 luni în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi, 3 luni sau puls iv 500 mg la 2 săptămâni, 3 luni.

Glomeruloferită crioglobulinemică secundară infecţiei cu virusul hepatitei C

Terapie de linia I: prednisonum 0.5 mg/kg corp-zi (precedat de puls cu metilprednisolon), cu scădere treptată până la 3 - 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi, 3 - 6 luni, urmat de tratament anti-viral (vezi Tratamentul infecţiei cu virusul hepatitei C).

Monitorizare

La bolnavii aflaţi sub tratament vor fi monitorizate lunar:

1. proteinuria (determinare cantitativă);
2. sedimentul urinar (hematurie);
3. eRFG (determinarea creatininei serice);
4. albuminele serice;
5. hemogramă;
6. glicemie.

Prescriptori

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu cyclophosphamidum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

DCI: CICLOSPORINUM

Indicaţii

Ciclosporinum este recomandat ca terapie de linia a III-a, în cazul lipsei de răspuns, recăderilor sau efectelor adverse ale corticoterapiei/citotoxicelor din terapia de linia I, în sindromul nefrotic primitiv (proteinurie > 3.5 g/24 ore; albumine serice < 3 g/dL), eRFG > 30 mL/min şi diagnostic anatomo-histologic precizat al leziunii renale [nefropatia glomerulară membranoasă, nefropatia cu leziuni glomerulare minime şi glomerulocleroza focală şi segmentară].

Tratament

Ţinta tratamentului

În funcţie de răspunsul la terapie al sindromului nefrotic, sunt definite: remisiunea

completă (proteinuria scade la < 0.2 g/24 ore şi albumina serică creşte > 3.5 g/dL); remisiunea parţială (proteinuria rămâne între 0.2 - 3.4 gr/24 ore sau scade cu > 50% faţă de valoarea iniţială); recăderea (reapariţia proteinuriei după ce remisia completă a durat > 1 lună); recăderi frecvente (mai mult de 2 recăderi în 6 luni); corticorezistenţa (persistenţa proteinuriei după 4 luni administrarea de prednison, în doză de 1 mg/kg corp-zi) şi corticodependenţa (reapariţia proteinuriei nefrotice la scăderea sau oprirea tratamentului cortizonic).

Ţinta tratamentului este remisiunea completă sau parţială.

Doze

Nefropatia cu leziuni glomerulare minime

Prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po + ciclosporinum maximum 5 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (terapie de linia a III-a). Dacă se obţine răspuns, scade doza de ciclosporinum după 3 luni şi continuă cu doza redusă 12 - 24 luni (poate fi necesară biopsie renală la 12 luni pentru excluderea nefrotoxicităţii ciclosporinei, dacă există creşteri ale creatininei serice > 30% faţă de valoarea de bază). Lipsa de răspuns la 6 luni impune întreruperea administrării (ciclosporinum şi predisonum).

Nefropatia glomerulară membranoasă

Prednisonum 0.5 mg/kg corp-zi, po + ciclosporinum 3 - 4 mg/kg corp zi, po, 6 luni (terapie de linia a III-a). Dacă nu există răspuns (reducerea proteinuriei cu mai puţin de 50%), se întrerupe ciclosporinum şi se administrează terapie de linia I. Dacă se obţine remisiune completă, se continuă ciclosporinum 3 - 4 luni, apoi se opreşte. Dacă se obţine remisiune parţială (reducerea proteinuriei cu > 50%) se continuă ciclosporinum 12 - 24 luni sau nedefinit, în funcţie de răspuns.

Glomeruloscleroză focală şi segmentară

Prednisonum 1 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po + ciclosporinum maximum 5 mg/kg corp zi (greutate "uscată"), po, 3 luni (terapie de linia a III-a). Dacă se obţine răspuns, se scade doza de ciclosporină după 3 luni şi continuă cu doza redusă 12 - 24 luni (poate fi necesară biopsie renală la 12 luni pentru excluderea nefrotoxicităţii ciclosporinei, dacă există creşteri ale creatininei serice > 30% faţă de valoarea de bază). Lipsa de răspuns la 6 luni impune întreruperea administrării.

Monitorizare

La bolnavii aflaţi sub tratament vor fi monitorizate lunar:

1. proteinuria (determinare cantitativă);
2. sedimentul urinar (hematurie);
3. eRFG (determinarea creatininei serice);
4. albuminele serice;
5. hemogramă;
6. glicemie;
7. nivelele serice de ciclosporină.

Prescriptori

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu ciclosporinum va fi efectuată de către medicii nefrologi, cu aprobarea comisiilor CAS.

DCI: AZATHIOPRINUM

Indicaţii

Azathioprinum este recomandat ca:

1. terapie de linia I sau a II-a (după lipsă de răspuns, recăderi frecvente sau efecte adverse) în sindromul nefrotic primitiv (proteinurie > 3.5 g/24 ore; albumine serice < 3 g/dL), eRFG > 30 mL/min şi diagnostic anatomo-histologic precizat al leziunii renale [nefropatia glomerulară membranoasă (GM), nefropatia cu leziuni glomerulare minime (NLGM), glomerulocleroza focală şi segmentară (GSFS) sau glomerulonefrita membrano-proliferativă (GNMP)].

2. terapie medicamentoasă de linia I sau a II-a (după lipsă de răspuns, recăderi frecvente sau efecte adverse) în sindromul nefritic [hematurie (hematii dismorfe) superioară leucocituriei, cilindrurie (cilindri hematiei, granuloşi) +/- reducerea eRFG +/- HTA +/- edeme] din:

a. Glomerulonefrite rapid progresive (GNRP) documentate clinic, paraclinic (sindrom nefritic + reducerea rapidă a eRFG >/= 50% în trei luni) şi anatomopatologic (formare de semilune > 60% dintre glomerulii examinaţi) şi:

i. Sindrom Goodpasture - anticorpi anti-membrană bazală glomerulară circulanţi (ELISA >/= 2 UI/mL) sau imunofluorescenţă indirectă;

ii. Vasculite pauciimune - anticorpi circulanţi anti-mieloperoxidază (>/= 6 UI/mL) şi sau anti-proteinaza C (>/= 9 UI/mL).

iii. Glomerulonefrite prin complexe imune: NlgA, nefropatie lupică; glomerulonefrită crioglobulinemică.

b. Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA (NglgA) documentată histologic, cu:

i. proteinurie > 1 g/24 ore şi eRFG > 60 mL/min, în ciuda terapiei antiproteinurice

sau

ii. degradare rapidă a funcţiei renale (reducerea eRFG > 15% pe an).

c. Nefropatie glomerulară lupică [(cel puţin 4 dintre criteriile ARA) + (anticorpi antinucleari >/= 1 : 80 şi/sau anti-dsDNA >/= 30 UI/mL) + sindrom nefritic/nefrotic] clasele III, IV sau V [documentate histopatologic, conform clasificării ISN/RPS].

d. Glomerulonefrită membrano-proliferativă (documentată histopatologic - tip I) crioglobulinemică (crioglobuline +/-; factor reumatoid >/= 30 UI/mL; C4 < 0.2 g/dL) asociată infecţiei cu virusul hepatitei C (titruri > 100 ARN VHC copii/mL) cu:

i. degradare rapidă a funcţiei renale (reducerea eRFG > 15% pe an)

sau

ii. sindrom nefrotic.

Tratament

Ţinta tratamentului

1. În funcţie de răspunsul la terapie al sindromului nefrotic, sunt definite: remisiunea

completă (proteinuria scade la < 0.2 g/24 ore şi albumina serică creşte > 3.5 g/dL); remisiunea parţială (proteinuria rămâne între 0.2 - 3.4 gr/24 ore sau scade cu > 50% faţă de valoarea iniţială); recăderea (reapariţia proteinuriei după ce remisia completă a durat > 1 lună); recăderi frecvente (mai mult de 2 recăderi în 6 luni); corticorezistenţa (persistenţa proteinuriei după 4 luni administrarea de prednison, în doză de 1 mg/kg corp-zi) şi corticodependenţa (reapariţia proteinuriei nefrotice la scăderea sau oprirea tratamentului cortizonic).

Ţinta tratamentului este remisiunea completă sau parţială.

2. Remisia sindromului nefritic: reducerea hematuriei, proteinuriei şi stoparea reducerii/redresarea eRFG.

Doze

Vasculite pauciimune

Terapie de linia I: (i) Atac: Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni. (ii) Întreţinere: Prednisonum 10 mg/zi, 24 luni, în asociere cu azathioprinum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scăderea după 12 luni, 24 luni în total.

Glomerulonefrite prin complexe imune cu evoluţie subacută

Terapie de linia I: (i) Atac: Prednisonum 1 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scădere progresivă până la 10 mg/zi la 6 luni, în asociere cu cyclophosphamidum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), 3 luni. (ii) Întreţinere: Prednisonum 10 mg/zi, 24 luni, în asociere cu azathioprinum 2 - 3 mg/kg corp-zi (greutate "uscată"), cu scăderea după 12 luni, 24 luni în total.

Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA

Terapia de linia a III-a (indicată dacă proteinuria nu scade sub 1 g/24 ore, după 6 luni de terapie de linia a II-a sau la scăderea eRFG): prednisonum 0.5 mg/kg corp-zi, în asociere cu cyclophosphamidum 2 mg/kg corp-zi, 3 luni, apoi azathioprinum, 2 mg/kg corp-zi, 2 ani.

Monitorizare

La bolnavii aflaţi sub tratament vor fi monitorizate lunar:

1. proteinuria (determinare cantitativă);
2. sedimentul urinar (hematurie);
3. eRFG (determinarea creatininei serice);
4. albuminele serice;
5. hemogramă;
6. glicemie.

Prescriptori

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu azathioprinum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

DCI: ERLOTINIBUM

I. Definiţia afecţiunii - Cancer de pancreas

II. Stadializarea afecţiunii
- stadiul metastatic

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)
- pacienţi netrataţi anterior pentru stadiul metastatic;
- ECOG: 0 - 1; vârsta > 18ani
- funcţie hepatică şi hematologică în limite normale.

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)
- 100 mg/zi (o tabletă), în combinaţie cu gemcitabina;
- doza de erlotinib se poate reduce în caz de reacţii adverse, la 50 mg/zi;
- până la progresia bolii (aproximativ 4 luni)

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)
- funcţia hepatică şi hemologică (lunar);
- investigaţii imagistice: eco, CT

VI. Criterii de excludere din tratament:
- Reacţii adverse: rash cutanat, diaree, neutropenie de gradul 3;
- Co-morbidităţi: alterarea funcţiei hepatice sau hematologice;
- Non-responder: lipsa apariţiei rash-ului cutanat în primele 14 zile de tratament;
- Non-compliant: pacientul nu ia tableta zilnic sau refuză deliberat continuarea tratamentului.

VII. Reluare tratament (condiţii) - NA

VIII. Prescriptori
Medici specialişti oncologie medicală

I. Definiţia afecţiunii - Cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici:
II. Indicaţii
III. Tarceva este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu cancer pulmonar cu alte tipuri de celule decât cele mici, avansat local sau metastazat, după eşecul terapeutic a cel puţin unui regim de chimioterapie anterior.
IV. Stadializarea afecţiunii - NSCLC avansat local sau metastazat
V. Criterii de includere:
a. NSCLC local avansat/metastatic recidivat după cel puţin un regim chimioterapeutic precedent.
b. Vârsta > 18 ani, status de performanţă ECOG 0-3.

c. Toate subtipurile histopatologice de NSCLC.

VI. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

a. Doza zilnică recomandată este de 1 tabletă de 150 mg, administrată cu cel puţin o oră înainte sau două ore după masă. Când este necesară ajustarea dozei, aceasta se reduce cu câte 50 mg.

b. Tratamentul cu Tarceva se va continuă până la primele semne de progresie a bolii sau toxicitate inacceptabilă.

VII. Monitorizarea tratamentului:

a. Pacienţii vor fi urmăriţi imagistic la interval de 3 luni. În caz de progresie tumorală tratamentul va fi întrerupt.

VIII. Criterii de excludere din tratament:

a. Femei însărcinate.

b. Insuficienţă hepatică sau renală severă.

c. Hipersensibilitate severă la erlotinib sau la oricare dintre excipienţii produsului.

d. Apariţia acută inexplicabilă a unor simptome pulmonare noi şi/sau progresive ca: dispnee, tuse şi febră. Dacă este diagnosticată boala pulmonară interstiţială administrarea Tarceva nu mai trebuie continuată.

IX. Prescriptori: medici specialişti oncologie medicală

DCI: FILGRASTIMUM/PEGFILGRASTIMUM

INDICAŢII: tumori maligne

STADIALIZAREA AFECŢIUNII: nu este aplicabil

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

1. Profilaxia primară a neutropeniei febrile:

1.1. Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariţie a neutropeniei febrile >/= 20%

1.2. În cazurile în care reducerea dozei citostaticelor ar influenţa negativ evoluţia pacientului (OS; DFS)

1.3. infecţie cu HIV

1.4. pacient >/= 65 ani tratat curativ pentru LNH agresiv (CHOP sau scheme intensificate)

2. Profilaxie secundară a neutropeniei febrile:

2.1. infecţii documentate în cursul ciclului precedent cu risc letal, asociate cu neutropenie febrilă;

2.2. toleranţă dificilă la tratament adjuvant, care compromite intenţia curativă, supravieţuirea şi supravieţuirea fără boală (OS; DFS)

3. Tratament:

3.1. neutropeniei febrile;

3.2. tratamentul leucemiei acute

3.3. transplant autolog sau alogenic de celule stem

3.4. eşec grefă
3.5. iradiere accidentală sau intenţională corp întreg - pentru doza de 3 - 10 Gy

TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)
Filgrastimum - 5 micrograme/kg/zi s.c. sau i.v. la 24 - 72 ore după administrarea chimioterapiei, continuat până la recuperarea nr. neutrofile considerată suficientă şi stabilă.
Pegfilgrastimum - se administrează în doză unică fie individualizat 100 micrograme/kg fie o doză totală de 6 mg.

MONITORIZARE (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

1. Profilaxia primară a neutropeniei febrile - specific fiecărei scheme terapeutice
2. Profilaxie secundară a neutropeniei febrile - tratament iniţiat la cel puţin 1 săptămână de la administrarea chimioterapiei; menţinut în funcţie de valorile hemogramei
3. Tratament:
- Semne vitale temperatură, puls, tensiune arterială
- Diureză, scaun, aport lichide, greutate
- Laborator: hemograma zilnic; funcţie hepatică (ASAT; ALAT; bilirubina totală; fosfataza alcalină; gama GT) şi renală (uree, creatinină)
- Hemocultura; urocultura; coprocultura; cultura din alte potenţiale focare de infecţie - în funcţie de tabloul clinic
- radiografie toracică; ecografie abdominală sau investigaţii imagistice specifice ori de câte ori este considerat clinic necesar

CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:
- Reacţii adverse: nu este aplicabil
- Co-morbidităţi: nu este aplicabil
- Non-responder: nu este aplicabil
- Non-compliant: nu este aplicabil

RELUARE TRATAMENT (condiţii) - tratamentul poate fi repetitiv la fiecare ciclu de chimioterapie

PRESCRIPTORI: medici specialişti oncologie medicală; medici specialişti hematologie

DCI: TRASTUZUMABUM

DEFINIŢIA AFECŢIUNII: cancer mamar

STADIALIZAREA AFECŢIUNII: metastatic

CRITERII DE INCLUDERE:
- cancer mamar documentat histopatologic
- stadiu metastatic documentat imagistic
- test IHC 3+ sau FISH pozitiv sau CISH pozitiv pentru receptorii HER2
- status de performanţă ECOG 0 - 2
- speranţă de viaţă > 3 luni
- fracţie de ejecţie > 50%

TRATAMENT
- scheme terapeutice recomandate: paclitaxel + trastuzumab; docetaxel + trastuzumab; inhibitor de aromataza + trastuzumab.
- Trastuzumab: 4 mg/kg doza de încărcare apoi 2 mg/kg/săpt., până la progresie
- Paclitaxel: 175 mg/mp sau 80 mg/mp/săptămână, timp de 18 săptămâni
- Docetaxel: 100 mg/mp q3 wk X 6.
- se opreşte în caz de progresie a bolii sau instalare de efecte secundare severe

MONITORIZARE
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice la interval de 3 luni. În caz de progresie se întrerupe tratamentul
- fracţia de ejecţie se va măsura la 3, 6, 9, 12 luni de la începerea tratamentului cu Herceptin. Dacă se constată scăderea cu peste 20% de la baseline sau cu 10 - 15% sub limita normală se întrerupe tratamentul. Se reevaluează FEVS după 4 săptămâni şi dacă valoarea nu se normalizează, se întrerupe definitiv tratamentul.

CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:
- metastaze cerebrale netratate
- boli cardiace severe: insuficienţă cardiacă, infarct miocardic recent, tulburări de ritm necontrolate de tratament
- insuficienţă respiratorie severă

RELUARE TRATAMENT - nu se aplică

PRESCRIPTORI: medici specialişti oncologie medicală

#M3

PROTOCOL PRIVIND BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ (L034K)

RECOMANDAREA ŞI MONITORIZAREA TERAPIEI BIOLOGICE ÎN BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE NESPECIFICE (RECTOCOLITA ULCERO-HEMORAGICĂ ŞI BOALA CROHN)

1. INDICAŢII GENERALE

1.1. Prescrierea terapiei cu agenţi biologici în bolile inflamatorii intestinale

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

În prescrierea terapiei cu agenţi biologici, medicul prescriptor va lua în considerare factori individuali (vârsta pacientului, tratamentele anterioare şi efectul lor, afecţiunile comorbide, severitatea şi localizarea afecţiunii, prezenţa manifestărilor extraintestinale şi a complicaţiilor specifice), caracteristicile preparatului (calea de administrare, intervalul dintre administrări etc.), precum şi preferinţa pacientului.

- Infliximab (Remicade(R)) este un agent anti-TNFalfa himeric constituit din anticorpi monoclonali de tip IgG1, 25% murini şi 75% umani. Se administrează intravenos în perfuzie lentă cu durată de 2 ore, în secţii de gastroenterologie, sub atenta urmărire a medicului curant şi a personalului specializat şi în prezenţa echipamentului de urgenţă destinat tratamentului reacţiilor adverse infuzionale. Inducţia remisiunii se realizează cu 3 doze administrate la 0, 2 şi 6 săptămâni, iar menţinerea remisiunii se realizează cu doze administrate la interval de 8 săptămâni. Pacienţii necesită monitorizare în timpul perfuziei şi 1 - 2 ore după aceasta (26).

- Adalimumab (Humira(R)) este un agent anti-TNFalfa complet umanizat de tip IgG1. Se administrează subcutanat, de către pacientul educat în prealabil în acest scop. Inducţia remisiunii se realizează cu 2 doze, la 0 şi la 2 săptămâni, iar menţinerea remisiunii cu doze auto-administrate la interval de 2 săptămâni (27).

Medicul prescriptor trebuie să cunoască că anumite categorii de pacienţi au răspuns limitat la agenţii biologici (vârstnici, fumători, pacienţii operaţi pentru boală Crohn, afectare ileală izolată, boala perianală) sau au un profil favorabil (tineri, nefumători, cu durată redusă a afecţiunii, naivi la agenţi biologici şi imunosupresoare, cu activitate inflamatorie crescută reflectată de valorile crescute ale PCR şi VSH, leziuni endoscopice active). Acest fapt nu determină o limitare a prescripţiilor/aprobărilor pentru categoriile mai sus menţionate, dar trebuie cuprins în informarea individuală a pacientului cu privire la eficienţa terapiei şi în evaluarea individuală a raportului risc/beneficiu.

1.2. Obţinerea consimţământului informat al pacientului

Medicul prescriptor trebuie să informeze pacientul despre eficienţa, dar şi despre reacţiile adverse potenţiale ale terapiei cu agenţi biologici, despre necesitatea de a raporta orice reacţie adversă şi de a respecta riguros protocolul de urmărire.

Medicul prescriptor trebuie să informeze pacientul că terapia cu agenţi biologici nu vindecă afecţiunea.

Medicul prescriptor este singurul în măsură să evalueze individual toate aceste date şi să decidă dacă pacientul are indicaţie de tratament cu agenţi anti-TNFalfa. Beneficiile

şi riscurile acestei terapii trebuie discutate pe larg cu pacientul, care trebuie să îşi exprime, în final, consimţământul informat şi semnat de a urma terapia propusă.

2. INDICAŢIILE TERAPIEI CU AGENŢI BIOLOGICI

2.1. Indicaţii comune (Infliximab şi Adalimumab):

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

2.2 Indicaţii 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 convenţional (corticosteroizi, Metotrexat, Azatioprină) în doze adecvate, sau la care acest tratament este contraindicat sau a produs efecte adverse ce au impus întreruperea.

- Pacienţii cu boală Crohn fistulizantă activă care nu au răspuns la tratamentul convenţional în doze adecvate.

- Pacienţii cu RCUH moderată/severă care nu au răspuns la tratamentul cu corticosteroizi şi 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).

- Pacienţii cu colită severă/fulminantă, rezistentă la corticoterapia intravenoasă.

2.3. Indicaţii aprobate doar pentru adalimumab

- Pacienţii cu boală Crohn activă şi absenţa sau pierderea răspunsului la Infliximab

- Pacienţii cu boală Crohn cu indicaţie de terapie biologică şi reacţii adverse la Infliximab

3. DEFINIREA TRATAMENTULUI CONVENŢIONAL MAXIMAL

3.1. Tratamentul de inducţie 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 9 mg/zi reprezintă o alternativă la corticosteroizii clasici, fiind mai bine tolerat şi cu mai puţine 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. Menţinerea remisiunii. Odată obţinută remisiunea clinică sau/şi cicatrizarea

leziunilor endoscopice, se recomandă reducerea progresivă şi oprirea corticosteroizilor. Aceştia nu menţin remisiunea în boala Crohn şi nu sunt indicaţi pentru menţinerea remisiunii în RCUH datorită riscului de apariţie a unor efecte adverse redutabile (alterarea metabolismului glucidic, osteoporoză, miopatie, sensibilitate la infecţii, cataractă, efecte cosmetice etc.). Tratamentul de menţinere a remisiunii în formele medii sau severe de boala inflamatorie intestinală are la bază imunosupresoarele. Azatioprina în doză de 2 - 2,5 mg/kcorp/zi sau 6-mercaptopurina în doză de 1 - 1,5 mg/kcorp/zi sunt eficiente pentru menţinerea 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 menţinerea remisiunii în boala Crohn, deoarece are acţiune imediată. Pacienţii în tratament cu imunosupresoare trebuie monitorizaţi atent pentru riscul apariţiei unor reacţii adverse notabile (hipersensibilitate, infecţii oportuniste, supresie medulară, toxicitate hepatică, pancreatită acută, afecţiuni maligne). Metotrexatul este contraindicat în sarcină, precum şi la pacienţii cu afecţiuni hepatice concomitente, inclusiv steatoza/steatohepatita alcoolică şi non-alcolică. Aprecierea eşecului imunosupresoarelor trebuie să ţină cont de durata de timp necesară apariţiei efectului.

3.4. În cazul bolii Crohn fistulizante, terapia convenţională adecvată include antibiotice (ciprofloxacină sau/şi metronidazol) şi 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 convenţională de primă linie este reprezentată de corticosteroizi intravenos (echivalent a 60 mg metilprednisolon/zi). Dacă după 3 zile de corticoterapie intravenoasă pacienţii au încă > 3 scaune/zi, răspunsul la terapie este nesatisfăcător (judecat după scorurile de severitate, de ex: manifestări sistemice (febră etc.) şi PCR > 45 mg/dl), riscul de colectomie este de 75 - 85%, iar prelungirea corticoterapiei este inutilă şi periculoasă. Aceşti pacienţi necesită o alternativă terapeutică (Infliximab, Ciclosporină sau intervenţie chirurgicală) recomandată în regim de urgenţă.

4. CRITERII PENTRU SELECŢIA PACIENŢILOR

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 corespondenţă este expusă mai jos.

CDAI	Clasificarea clinică ACG

Remisiune < 150	*Remisiune* *Pacient asimptomatic*
Uşoară - moderată 150 - 220	*Uşoară - moderată* *Pacient ambulator* *Toleranţă alimentară bună pentru lichide, solide, fără semne de deshidratare* *3 - 4 scaune/zi, cu/fără produse patologice* *Scădere ponderală < 10% din greutatea iniţială* *Fără anemie, fără febră, frisoane sau mase abdominale palpabile*
Moderat - severă 220 - 450	*Moderat - severă* *> 4 scaune/zi, cu/fără produse patologice* *Durere abdominală* *Greaţă/vărsături intermitent* *Scădere ponderală > 10% din greutatea iniţială* *Anemie, febră, frisoane sau mase abdominale palpabile*
Severă - fulminantă > 450	*Severă - fulminantă* *Pacienţii care satisfac criteriile de mai sus devenite mai severe şi persistente, asociază alterarea stării generale, caşexie, nu răspund la terapia convenţională maximală şi, în opinia medicului curant, necesită intervenţie chirurgicală sau au risc vital*

Localizarea şi 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	*B1: nestricturizantă, nepenetrantă*

clinico-evolutivă	(fenotipul) bolii	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 agenţi biologici doar formele fistulizante active (cu drenaj permanent/intermitent la nivelul fistulei) care nu au răspuns la terapia adecvată convenţională. Înaintea administrării terapiei biologice, se recomandă evaluarea anatomiei fistulei (examen chirurgical sub anestezie, ecografie endorectală, RMN) pentru a exclude prezenţa unui abces. Prezenţa unui abces contraindică tratamentul cu infliximab. Abcesele trebuie drenate adecvat anterior tratamentului cu agenţi biologici.

4.2. RCUH

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

Scorul Mayo (UCDAI) pentru aprecierea activităţii colitei ulcerative:

Numărul de scaune/24 de ore (perioada anterioară declanşării bolii foloseşte drept comparator)	0 : numărul obişnuit 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	
Prezenţa sângelui în scaune	0 : fără sânge	
	1 : urme de sânge la unele scaune	
	2 : sânge evident la majoritatea scaunelor	
	3 : scaune care conţin numai sânge	
Aspectul endoscopic	0 : mucoasă normală	
	1: eritem, granularitate, diminuarea desenului vascular, friabilitate	
	2: la fel ca anterior, în plus având eroziuni şi dispariţia desenului vascular	

		3: la fel ca mai sus, în plus având ulceraţii şi sângerări spontane
Aprecierea medicului curant		*0 : boală în remisiune (pacient asimptomatic)*
		1 : boală uşoară, simptome discrete; se corelează cu subscoruri 0/1 la celelalte criterii
		2: boală moderată, simptomatologie mai pronunţată, subscoruri de 1/2
		3: boală severă; pacientul necesită internare; majoritatea subscorurilor sunt 3

Clasificarea Truelove şi Witts

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

4.3. Manifestările extraintestinale

În absenţa criteriilor de eligibilitate pentru tratament pentru boala intestinală, manifestările extraintestinale ale bolilor inflamatorii nu reprezintă o indicaţie aprobată pentru terapia cu agenţi biologici deşi există numeroase raportări de caz şi serii de pacienţi în literatură care sugerează eficienţa terapiei biologice în aceste cazuri (eritem nodos, pyoderma gangrenosum, uveite, episclerite, artropatia colitică centrală şi periferică, stomatita aftoasă etc.).

5. CRITERII DE EXCLUDERE

Sunt reprezentate de contraindicaţiile terapiei cu agenţi anti-TNFalfa: reacţii severe de hipersensibilitate în antecedente (se poate schimba cu alt agent), infecţii latente sau active (TBC, abcese nedrenate, infecţii intercurente sau oportuniste cu virusul herpes/zoster, CMV, Pneumocystis jiroveci etc.), tumori maligne actuale sau recente, limfom malign, afecţiuni demielinizante, nevrita optică, insuficienţă cardiacă clasa III/IV (în cazurile litigioase se cere avizul specialistului respectiv). Stenozele colonice fibroase care nu pot fi depăşite endoscopic reprezintă o indicaţie pentru dilatare endoscopică sau pentru rezecţie chirurgicală.

6. REGIMUL TERAPEUTIC

6.1. Terapia de inducţie a remisiunii

Terapia de inducţie se va face cu:

- Infliximab 5 mg/kg, în perfuzie lentă cu durata de minimum 2 ore, 3 aplicaţii (la 0, 2 şi 6 săptămâni). Acelaşi regim de inducţie este indicat atât în formele inflamatorii, cât şi în formele fistulizante de boală Crohn, precum şi în formele moderat - severe şi fulminante de RCUH.

- Adalimumab, subcutanat, 160 mg (sau 80 mg) iniţial, urmat de 80 mg (sau 40 mg la 2 săptămâni, la decizia medicului prescriptor, în raport cu severitatea puseului şi raportul individual risc : beneficiu (efectul apare mai rapid, dar riscul apariţiei reacţiilor adverse este mai mare la doza de 160/80 mg). La iniţierea tratamentului, adalimumab trebuie utilizat concomitent cu corticosteroizi. Adalimumab poate fi utilizat în monoterapie în cazul intoleranţei la corticosteroizi sau atunci când continuarea tratamentului cu corticosteroizi nu este recomandată.

Obţinerea remisiunii clinice cu agenţi biologici reprezintă o indicaţie pentru reducerea progresivă a dozelor şi întreruperea corticosteroizilor.

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

În cazul terapiei episodice cu agenţi biologici se recomandă premedicaţia 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 menţinere a remisiunii

Terapia de menţinere 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 iniţial după completarea perioadei de inducţie la infliximab şi după 12 săptămâni la adalimumab. În timpul terapiei de menţinere,

răspunsul terapeutic va fi evaluat, în cazul ambilor agenţi biologici, la interval de 6 luni.

7.1. Boala Crohn forma inflamatorie

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

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

7.2. Boala Crohn fistulizantă

1	*Răspuns clinic*	*Scăderea drenajului fistulei cu >/= 50%*
2	*Remisiune clinică*	*Închiderea completă a fistulei*

7.3. RCUH

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

8. SOLUŢII ÎN CAZUL RĂSPUNSULUI PARŢIAL SAU PIERDERII RĂSPUNSULUI. CONDIŢII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

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

În toate aceste cazuri, evaluarea iniţială trebuie să aibă în vedere excluderea altor cauze care determină simptomatologia (colite infecţioase: CMV, Clostridium difficile etc.; apariţia unui abces perirectal prin închiderea rapidă a unei fistule sub tratament,

dezvoltarea unei stenoze intestinale, coexistenţa unor tulburări funcţionale etc.) şi stabilirea existenţei activităţii bolii.

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

8.1. INFLIXIMAB

- În cazul pacienţilor cu boală Crohn inflamatorie sau fistulizantă care nu răspund la terapia de inducţie cu 3 perfuzii la 0, 2 şi 6 săptămâni, se recomandă întreruperea tratamentului.

- În cazul pierderii răspunsului terapeutic la infliximab la pacienţii cu formă inflamatorie de boală Crohn se poate creşte 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 pacienţilor cu boală Crohn fistulizantă care pierd răspunsul la Infliximab în cursul terapiei de menţinere, se recomandă iniţial scurtarea intervalului dintre administrări la 6 - 4 săptămâni, iar ulterior creşterea dozei la 10 mg/kg cu o frecvenţă 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 parţial sau pierderii răspunsului terapeutic la Adalimumab, se poate creşte doza la 160/80 mg la 0/2 săptămâni în terapia de inducţie sau scurta intervalul administrărilor la 40 mg săptămânal în terapia de menţinere. În cazul pacienţilor 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 iniţială 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 atenţie creşterea riscului reacţiilor adverse odată cu creşterea dozelor şi scurtarea intervalului de administrare şi va evalua şi discuta cu pacientul raportul beneficiu : risc rezultat din aceste situaţii.

9. BILANŢ ŞI RECOMANDĂRI PRETERAPEUTICE

9.1. Riscul de infecţii intercurente şi tuberculoză

Toţi agenţii anti-TNFalfa se asociază cu un risc crescut de infecţii.

Prescriptorii trebuie să cunoască acest lucru şi să excludă existenţa unei infecţii active (respiratorii, urinare etc.) sau abces anterior iniţierii terapiei cu agenţi biologici.

În mod particular în ţara noastră, pacienţii trebuie atent evaluaţi 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(R)). Posibilitatea iniţierii 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 pacienţi, trataţi anterior cu imunosupresoare sau cu corticosteroizi, modifică tehnica şi interpretarea testului tuberculinic, care este preferabil să fie efectuat şi interpretat de către specialistul pneumo-ftiziolog. În cazul unei infecţii tuberculoase latente, cu avizul pneumologului, se poate iniţia terapia biologică, dacă aceasta este precedată de cel puţin o lună de chimioprofilaxie antibacilară, iar chimioprofilaxia continuă, sub supravegherea pneumologului, timp de 6 - 9 luni, în asociere cu terapia biologică.

Înaintea iniţierii terapiei biologice, se recomandă screeningul pacienţilor eligibili, pentru infecţia VHB (AgHBs, anti-HBc), VHC (anti-VHC), HIV şi cu Clostridium difficile şi excluderea celor infectaţi. Opţional, la indicaţia medicului curant, pacienţii pot fi screenaţi şi pentru citomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV), virusul varicelozosterian (VZV), precum şi pentru infecţia cu Yersinia enterocolitica. În cazul pacienţilor seronegativi se recomandă vaccinarea anti VHA şi VHB. De asemenea, înainte sau în cursul terapiei cu agenţi biologici, se recomandă vaccinarea anti-gripală anuală, anti-pneumococică la 3 - 5 ani interval, iar pentru femeile tinere, testarea şi vaccinarea anti HPV (human papiloma virus).

9.2. Riscul afecţiunilor maligne

În cazul tuturor pacienţilor propuşi pentru terapie biologică vor fi excluse afecţiunile neoplazice curente sau recente. Deşi se consideră că terapiile înalt eficiente pentru controlul simptomatologiei şi inflamaţiei intestinale se asociază cu reducerea riscului de cancer colorectal asociat, pacienţii cu RCUH sau boală Crohn extinsă, cu evoluţie de peste 8 - 10 ani, trebuie supuşi supravegherii colonoscopice anuale în conformitate cu recomandările actuale.

În cazul pacienţilor cu cancere tratate curativ în antecedente se va cere avizul specialistului/oncologului.

9.3. Alte condiţii:

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

Sarcina nu este o contraindicaţie pentru terapia biologică (studiile experimentale la animale de laborator şi raportările incidentale la om nu au evidenţiat efecte teratogene, embriotoxice, creşterea numărului de avorturi/naşteri premature). Totuşi, în lipsa studiilor la om, se recomandă evitarea sarcinii şi a alăptării în perioada tratamentului.

10. MONITORIZAREA TERAPIEI

Reacţiile adverse apărute în cursul terapiei cu agenţi biologici pot fi clasificate în câteva mari categorii: reacţii infuzionale, reacţii de hipersensibilitate întârziată, dezvoltarea de autoanticorpi/lupus iatrogen, infecţii, afecţiuni maligne şi limfoproliferative.

Majoritatea reacţiilor infuzionale apar după prima administrare şi pot fi controlate prin diminuarea ritmului de administrare sau oprirea temporară a administrării. Se pot asocia corticosteroizi, antihistaminice sau/şi paracetamol. Deşi eficienţa nu este bine documentată, această medicaţie se poate administra profilactic înaintea administrărilor ulterioare ale agentului biologic. Apariţia unei reacţii severe de hipersensibilitate contraindică continuarea terapiei cu agentul respectiv.

Monitorizarea tratamentului cu agenţi biologici va pune accentul pe riscul infecţios şi pe cel oncologic. Pacientul trebuie informat în această privinţă şi instruit să semnaleze rapid apariţia oricăror manifestări clinice sugestive. Apariţia unor simptome ca febra importantă şi prelungită, tuse etc. trebuie să genereze o explorare atentă pentru diagnosticul unor infecţii intercurente (respiratorii, urinare, colita psudomembranoasă etc.) sau oportuniste (P. jiroveci, Legionella, Histoplama, CMV etc.).

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

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

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

#B

DCI: DASATINIBUM

Definiţia afecţiunii - Leucemia mieloidă cronică (LMC)

Stadializarea afecţiunii - Afecţiunea are 3 faze: cronică, accelerată şi blastică

Stadializare OMS a leucemiei mieloide cronice (3)

Faza cronică	Faza accelerată 1	Faza blastică 1
- Blasti < 10% în sângele periferic şi mai puţin de 5% din celule din măduva	- Blastii reprezintă între 10% până la 19% din numărul de leucocite în sângele	Diagnostic bazat pe unul sau mai multe criterii - blastii reprezintă > 20% din

| osoasă | periferic şi/sau | leucocitele periferice sau |
| - Leucocitoza pe frotiu de sânge periferic - Media numărului de leucocite aprox. 170 x 10^9/l - Basofilie importantă - Eozinofilia poate fi prezentă - Monocitele usual mai puţin de 3% - Numărul de trombocite este normal sau crescut - Trombocitopenia este neobişnuită (excepţie) - Proliferarea este în mare măsură limitată la ţesutul hematopoietic, în primul rând sânge, măduvă osoasă, splină şi ficat | celulele nucleate din măduva osoasă - Bazofilia periferică >/= 20% - Trombocitopenie persistentă (< 100 x 10^9/L) fără legătură cu terapia sau trombocitoza persistentă (> 1000 x 10^9/L) non-responsivă la tratament - Splenomegalia şi creşterea numărului de leucocite care nu răspund la terapie - Evidenţa citogenică a evoluţiei clonice | din celulele nucleate din măduva osoasă - proliferare blastică extramedulară - aglomerări de blaşti în biopsia de măduvă osoasă |

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

Dasatinib este indicat pentru tratamentul adulţilor cu leucemie mieloidă cronică (LMC), aflaţi în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare, inclusiv la mesilat de imatinib. (4)

Dasatinib este de asemenea indicat pentru tratamentul adulţilor cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) şi LMC în fază blastică limfoidă cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare. (4)

TIMPUL	EŞEC TERAPEUTIC
La diagnostic	
3 luni de la diagnostic	Fără răspuns hematologic (boală stabilă sau progresivă)
6 luni de la diagnostic	Fără răspuns hematologic complet (RHC) Fără răspuns citogenetic (Ph+ > 95%)
12 luni de la diagnostic	Mai puţin decât răspuns citogenetic parţial (RCP) (Ph 35 > %)

18 luni de la diagnostic	Mai puţin decât răspuns citogenetic complet (RCC)
La orice moment după iniţierea tratamentului	Pierderea RHC (confirmată la două ocazii diferite cu excepţia cazului în care se asociază cu evoluţia spre FA sau CB) Pierderea RCC (confirmată la două ocazii diferite cu excepţia cazului în care se asociază cu pierderea RHC sau cu evoluţie spre FA sau CB) Mutaţii ce conferă grad înalt de rezistenţă la Imatinib

Tabel 1 - Definiţia operaţională a eşecului terapeutic, adaptat după Baccarani et al., Blood, 2006; 108:1809-20.

Vârsta:

Uz pediatric: DASATINIB nu este recomandat a se folosi la copii şi adolescenţi sub 18 ani din cauza lipsei de date de siguranţă şi eficacitate (vezi pct. 5. 1). (4)

Pacienţi vârstnici: nu au fost observate la aceşti pacienţi diferenţe farmacocinetice relevante clinic legate de vârstă. La pacienţii vârstnici, nu este necesară recomandarea specifică a dozei. (4)

Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament); Doze şi mod de administrare

Tabelul 7 Ajustarea dozei pentru neutropenie şi trombocitopenie		
LMC în fază cronică (doză de start 100 mg o dată pe zi)	NAL < 0,5 x 10^9/l şi/sau Plachete < 50 x 10^9/l	1. Se opreşte tratamentul până când NAL >/= 1,0 x 10^9/l şi plachetele >/= 50 x 10^9/l. 2. Se reia tratamentul la doza de start iniţială. 3. Dacă plachetele < 25 x 10^9/l şi/sau recurenţa NAL < 0,5 x 10^9/l pentru > 7 zile, se repetă pasul 1 şi se reia tratamentul la doză redusă de 80 mg o dată pe zi (al doilea episod) sau se opreşte tratamentul (al treilea episod).
LMC în fază	NAL < 0,5 x 10^9/l	1. Se verifică dacă citopenia e

accelerată sau blastică şi LAL Ph+ (doză de start 70 mg de două ori pe zi)	şi/sau Plachete < 10 x 10^9/l	legată de leucemie (aspirat de măduvă sau biopsie). 2. Dacă citopenia nu este legată de leucemie, se opreşte tratamentul până când NAL > 1,0 x 10^9/l şi plachetele > 20 x 10^9/l şi se reia tratamentul la doza de start iniţială. 3. Dacă citopenia revine, se repetă pasul 1 şi se reia tratamentul la doză redusă de 50 mg de două ori pe zi (al doilea episod) sau 40 mg de două ori pe zi (al treilea episod). 4. Dacă citopenia este legată de leucemie, se ia în calcul creşterea dozei la 100 mg de două ori pe zi.	

Doza de start recomandată de Dasatinib pentru LMC în fază cronică este de 100 mg o dată pe zi, administrate oral, în mod constant dimineaţa sau seara.

Doza de start recomandată de Dasatinib pentru LMC în fază accelerată, blastică de tip mieloid sau limfoid (fază avansată), sau LAL Ph+ este de 70 mg de două ori pe zi administrate oral, un comprimat dimineaţa şi unul seara.

Creşterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului şi a tolerabilităţii.

Creşterea dozei:

În studiile clinice la adulţi cu LMC şi pacienţi LAL Ph+, a fost permisă creşterea dozei la 140 mg o dată pe zi (LMC în fază cronică) sau 100 mg de două ori pe zi (LMC în fază avansată sau LAL Ph+) pentru pacienţii care nu au obţinut un răspuns hematologic sau citogenetic la doza de start recomandată.

Ajustarea dozei pentru efecte nedorite:

Mielosupresia

În studiile clinice, mielosupresia a fost gestionată prin întreruperea dozei, reducerea dozei sau oprirea tratamentului de studiu. La nevoie, s-au folosit transfuzia de trombocite sau transfuzia de hematii. S-a folosit factorul de creştere hematopoetic la pacienţii cu mielosupresie rezistentă. Recomandările de modificare a dozei sunt rezumate în Tabelul 7.

NAL: număr absolut de neutrofile

Reacţii adverse non-hematologice:

Dacă se produc reacţii adverse non-hematologice severe la Dasatinib, tratamentul

trebuie întrerupt până când evenimentul este rezolvat. Apoi, tratamentul poate fi reluat la o doză redusă în funcţie de severitatea evenimentului iniţial.

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

RĂSPUNS HEMATOLOGIC COMPLET (6)

Evaluare hematologică la 2 săptămâni până la obţinerea răspunsului complet şi confirmat, ulterior odată la 3 luni, dacă nu există altă indicaţie*2)

- Trombocite < 450 x 10^9/L
- Leucocite < 10 x 10^9/L
- Fără granulocite imature şi < 5% bazofile
- Splină nepalpabilă

RĂSPUNSUL CITOGENETIC

Evaluare la 6 luni până la obţinerea răspunsului citogenetic complet, ulterior cel puţin odată la 12 luni.*2)

|X| COMPLET: 0% metafaze Ph+

|_| PARŢIAL: 1 - 35% metafaze Ph6

|_| MINOR: 36 - 65% metafaze Ph+

|_| MINIMAL: 66 - 95% metafaze Ph+

|_| ABSENT: > 95% metafaze Ph+

RĂSPUNSUL MOLECULAR:*2)

Se apreciază raportul BCR-ABL/gena de control conform scalei internaţionale.

COMPLET: transcript necuantificabil şi nedetectabil; MAJOR: </= 0.1

Se determină o dată la 3 luni.

Criterii de excludere din tratament:

Reacţii adverse: când efectele adverse nu pot fi combătute prin modificări ale dozei sau întreruperi temporare ale tratamentului (vezi tabelul)

Co-morbidităţi - hipersensibilitatea la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Non-responder - în cazul evoluţiei bolii sau lipsei răspunsului hematologic sau citogenetic, după ce s-a încercat creşterea dozei

Non-compliant

Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală) - nu este cazul

Prescriptori - medici specialişti hematologi, medici specialişti oncologi în judeţele unde nu există medici hematologi

DCI: CETUXIMABUM

DEFINIŢIA AFECŢIUNII: Cancer colorectal metastazat care exprimă receptorul pentru factorul de creştere epidermică (RFCE)/KRAS fără mutaţie.

STADIALIZAREA AFECŢIUNII: cancer colorectal stadiul IV

CRITERII INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

Cetuximab este indicat în tratamentul pacienţilor cu cancer colorectal metastatic în asociere cu irinotecan, în caz de eşec al terapiei cu irinotecan.

TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Erbitux se administrează o dată pe săptămână. Prima doză este de 400 mg cetuximab pe mp de suprafaţă corporală. Fiecare dintre dozele săptămânale ulterioare este de câte 250 mg/mp. Înaintea primei perfuzii, pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu un antihistaminic.

Această premedicaţie este recomandată înaintea tuturor perfuziilor ulterioare. Se recomandă continuarea tratamentului cu cetuximab până când se observă progresia bolii.

Dacă în timpul tratamentului cu Erbitux apar reacţii cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele.

MONITORIZARE TRATAMENT (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Este necesară monitorizarea atentă în timpul perfuziei şi urmărirea pacientului cel puţin 1 oră după încheierea perfuziei. Este recomandată acordarea unei atenţii deosebite în cazul pacienţilor cu un status redus al performanţelor fizice şi cu patologie cardio-pulmonară preexistentă.

Se recomandă determinarea concentraţiilor serice de electroliţi înaintea tratamentului cu cetuximab şi periodic în timpul tratamentului.

Se recomandă instituirea unui tratament de substituţie electrolitică.

CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacţii adverse - Incidenţa următoarelor reacţii severe
  - reacţii legate de perfuzie
  - tulburări respiratorii
  - reacţii cutanate
  - tulburări electrolitice
- Co-morbidităţi: afecţiuni cardiace sau pulmonare, afecţiuni hematologice, funcţie renală sau hepatică modificată.
- Non-responder: nu sunt disponibile date publicate
- Non-compliant: nu este cazul

RELUARE TRATAMENT (condiţii) - NA

PRESCRIPTORI

- medici specialişti oncologie medicală

DEFINIŢIA AFECŢIUNII: Cancer cu celule scuamoase al capului şi gâtului

STADIALIZAREA AFECŢIUNII: Cancer cu celule scuamoase avansat local al capului şi gâtului

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

Cetuximab este indicat în asociere cu radioterapia, în tratamentul cancerelor epidermoide de cap şi gât;

TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Se recomandă începerea tratamentului cu cetuximab (Erbitux) cu o săptămână înaintea radioterapiei şi continuarea tratamentului cu cetuximab până la sfârşitul perioadei de radioterapie.

Erbitux se administrează o dată pe săptămână. Prima doză este de 400 mg cetuximab pe mp de suprafaţă corporală. Fiecare dintre dozele săptămânale ulterioare este de câte 250 mg/mp. Înaintea primei perfuzii, pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu un antihistaminic. Această premedicaţie este recomandată înaintea tuturor perfuziilor ulterioare.

Dacă în timpul tratamentului cu Erbitux apar reacţii cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele (vezi RCP secţiunea 4.4 reacţii cutanate).

MONITORIZARE (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Este necesară monitorizarea atentă în timpul perfuziei şi urmărirea pacientului cel puţin 1 oră după încheierea perfuziei (vezi RCP secţiunea 4.4 Atenţionări speciale şi precauţii speciale pentru utilizare)

Este recomandată acordarea unei atenţii deosebite în cazul pacienţilor cu un status redus al performanţelor fizice şi cu patologie cardio-pulmonară preexistentă.

Se recomandă determinarea concentraţiilor serice de electroliţi înaintea tratamentului cu cetuximab şi periodic în timpul tratamentului.

Se recomandă instituirea unui tratament de substituţie electrolitică.

CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Reacţii adverse - Incidenţa următoarelor reacţii severe
  - reacţii legate de perfuzie
  - tulburări respiratorii
  - reacţii cutanate
  - tulburări electrolitice
- Co-morbidităţi: afecţiuni cardiace sau pulmonare, afecţiuni hematologice, funcţie renală sau hepatică modificată

- Non-responder: nu sunt disponibile date publicate

PRESCRIPTORI: medici specialişti oncologie medicală

DCI: SORAFENIBUM

Definiţia afecţiunii - Carcinomul Hepatocelular

Stadializarea Carcinomului Hepatocelular - La nivel global se utilizează mai multe sisteme de stadializare a HCC fără un consens absolut.

Criterii de iniţiere a tratamentului cu sorafenib - carcinom hepatocelular inoperabil

Tratamentul cu sorafenib este indicat în Carcinomul Hepatocelular pentru următoarele categorii de pacienţi:
- Cu afecţiune nerezecabilă
- Cu afecţiune potenţial rezecabilă dar care refuză intervenţia chirurgicală
- Inoperabili datorită statusului de performanţă sau co-morbidităţilor (afecţiune localizată). Nu este recomandat pentru pacienţii de pe lista de aşteptare pentru transplantul hepatic

* Atenţionare: Datele de siguranţă pentru pacienţii Clasă Child - Pugh Class B sunt limitate.
Se va utiliza cu precauţie extremă la pacienţii cu niveluri crescute de bilirubină.

Pacienţii pediatrici: Nu au fost studiate siguranţa şi eficacitatea terapiei cu Nexavar(R) la copii şi adolescenţi (cu vârsta sub 18 ani).

Contraindicaţii: Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi

Tratament
Doza recomandată şi mod de administrare: Doza recomandată pentru adulţi este de 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi)
Pacienţii vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (peste 65 ani)
Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Nu există date privind pacienţii care necesită dializă.
Insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată (Child-Pugh A şi B). Nu există date privind pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh C).

Ajustări ale dozei: În vederea controlului reacţiilor adverse ce pot apare în cursul tratamentului se poate impune întreruperea sau reducerea dozei la două comprimate de

200 mg o dată pe zi.

Perioada de tratament: Tratamentul va continuă atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

Monitorizarea tratamentului
Evaluare clinică, imagistică (echografie, CT), biochimică, la maxim 3 luni sau în funcţie de simptomatologie.

Criterii de excludere din tratament
Reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacţiilor adverse apărute în timpul tratamentului.

Prescriptori - medici specialişti oncologie medicală.

Definiţia afecţiunii: Carcinomul Renal

Stadializarea Carcinomului Renal: Stadiul IV: Boala metastatică

Criterii de iniţiere a tratamentului - Tratamentul pacienţilor cu cancer renal avansat după eşecul terapiei cu Interferon sau interleukină 2 sau la pacienţi consideraţi neeligibili pentru terapia cu interferon

Tratament

Doza recomandată şi mod de administrare: Doza recomandată pentru adulţi este de 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi)
Pacienţii vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (peste 65 ani)
Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Nu există date privind pacienţii care necesită dializă.

Ajustări ale dozei: În vederea controlului reacţiilor adverse ce pot apare în cursul tratamentului se poate impune întreruperea sau reducerea dozei la două comprimate de 200 mg o dată pe zi.

Perioada de tratament: Tratamentul va continuă atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

Monitorizare

Evaluare clinică, imagistică (echografie, CT), biochimică, la maxim 3 luni sau în funcţie de simptomatologie.

Criterii de excludere din tratament

Reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacţiilor adverse apărute în timpul tratamentului.

Prescriptori - medici specialişti oncologie medicală

#M3

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

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ; alte denumiri: artrita cronică juvenilă, artrita reumatoidă juvenilă) reprezintă un grup heterogen de afecţiuni caracterizate prin durere, tumefiere şi limitarea mobilităţii articulaţiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creşterii, deformări articulare, complicaţii oculare şi disabilitate permanentă. O proporţie însemnată a copiilor dezvoltă distrugeri articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalenţa AIJ este de 0,1 la 1000 copii.

Obiectivele terapiei: controlul inflamaţiei, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcţional şi ameliorarea calităţii vieţii.

*I. Criterii de includere a pacienţilor cu artrita idiopatică juvenilă în tratamentul cu blocanţi de TNF alfa (****Etanerceptum),*

- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

1. vârsta:

1.1. pacienţi cu vârsta între 4 - 18 ani

2. forme active de boală, identificate pe baza următoarelor semne clinice:

2.1. cel puţin 5 articulaţii tumefiate şi

2.2. cel puţin 3 articulaţii cu mobilitatea diminuată şi durere la mişcare, sensibilitate la presiune sau ambele

2.3. prezenţa manifestărilor de mai sus în ciuda tratamentului cu: Methotrexat în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10 - 15 mg/mp/săptămână fără a depăşi doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de 3 luni sau au prezentat reacţii adverse inacceptabile la acesta sau Sulfasalazina în doză de 50 mg/kg/zi timp de 3 luni sau, au prezentat reacţii 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 reacţii adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednisonum).

3. reacţii adverse la alţi antagonişti ai TNF.

II. Schema terapeutică cu blocanţi de TNF alfa

- 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 şi va fi continuat în principiu pe o durată nelimitată, evaluările fiind făcute la intervale de 6 luni, cu condiţia ca tratamentul să se fi dovedit eficient. Dacă la 6 luni de la iniţiere 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 blocanţi de TNF alfa

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

a. Definirea ameliorării:

a.1. >/= 30% reducere a scorului în cel puţin 3 din cele 5 criterii şi (eventual);

a.2. >/= 30% creştere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

b. Definirea agravării (puseului):

b.1. >/= 30% creştere a scorului în cel puţin 3 din cele 5 criterii şi (eventual)

b.2. >/= 30% reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau

b.3 cel puţin 2 articulaţii rămase active.

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

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

a. Îmbrăcare

b. Ridicare

c. Alimentaţie

d. Deplasare

e. Igienă

f. Realizarea scopurilor

g. Prehensiune

h. Activităţi cotidiene

NOTĂ:

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

** În practica pediatrică, punctul "f" (realizarea scopurilor) nu este de regulă luat în calcul, considerându-se că punctul "h" acoperă şi 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 blocanţi de TNF alfa a pacienţilor:

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

2. infecţii severe precum: sepsis, abcese, infecţii oportuniste, infecţie a unei proteze articulare aflate in situ etc;

3. tuberculoză activă

4. afecţiuni maligne

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

6. bolnavi cu LES sau sindroame lupus-like

7. reacţii de hipersensibilitate la substanţa activă sau la excipienţi (anafilaxie, reacţii anafilactoide)

V. Precauţiuni

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

Etanerceptum nu se va administra concomitent cu alte medicamente anti-TNF şi nici cu alţi agenţi 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 vaccinaţi în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naţionale.

NOTĂ:

1. Medicul curant specialist pediatru sau reumatolog care au dreptul de a prescrie tratament, completează fişa pacientului care conţine date despre: diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR, confirmat într-un centru universitar; istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluţie sub tratament, data iniţierii şi data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenţi biologici (justificare); starea clinică (număr de articulaţii dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcţionale) şi nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, CRP).

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

3. Medicul curant care întocmeşte dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale furnizate, având obligaţia de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului şi a le pune la dispoziţia Comisiei de experţi la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ privind tratamentul aplicat şi prelucrarea datelor sale medicale în scopuri ştiinţifice şi medicale.

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

I. Definiţia afecţiunii/Stadializarea afecţiunii

Artropatia psoriazică (AP) este o artropatie inflamatorie cu prevalenţă cuprinsă între 0,1 şi 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectaţi de psoriazis, având o distribuţie egală între sexe. Artropatia psoriazică este recunoscută a avea potenţial eroziv şi distructiv la aproximativ 40 - 60% din pacienţi, cu o evoluţie progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artropatia psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcţional şi un exces de mortalitate, cu costuri medicale şi sociale semnificative.

II. Tratament, monitorizare, criterii de includere şi excludere

Tratamentul remisiv (de fond) al artritei psoriazice este obligatoriu în toate formele active ale bolii şi trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).

Cele mai utilizate terapii remisive sunt reprezentate de:

- Methotrexatum - doza maximă uzuală: 20 mg/săptămână, reprezintă de obicei preparatul remisiv de primă alegere, cu excepţia cazurilor când este contraindicat sau nu este disponibil pe piaţa farmaceutică;

- Leflunomidum - 20 mg/zi, poate fi prescris inclusiv ca primă alegere, fiind o alternativă la MTX, sau când MTX este contraindicat sau nu este disponibil pe piaţa farmaceutică;

- Sulfasalazinum - doza de întreţinere uzuală minim 2 g/zi (funcţie de toleranţă), poate fi prescris inclusiv ca primă alegere, fiind o alternativă la MTX sau când MTX este contraindicat sau nu este disponibil pe piaţa farmaceutică;

- Ciclosporinum 3 - 5 mg/kgc/zi;

În funcţie de particularităţile cazului tratat şi de gradul de activitate al bolii, medicul curant formulează schema de tratament şi indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere.

În funcţie de evoluţie, care este monitorizată, clinic şi biologic, de obicei lunar, dar cel puţin o dată la fiecare 3 luni, medicul curant va modifica schema de tratament, urmărind controlul cât mai adecvat al bolii.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca non responder sau parţial responder la tratamentul remisiv clasic, situaţie în care se poate indica utilizarea terapiilor blocante de TNF alfa.

*Criterii de includere a pacienţilor cu artropatie psoriazică în tratamentul cu blocanţi de TNF alfa (****Infliximabum, ****Adalimumabum, ****Etanerceptum)*

1. Diagnostic cert de artropatie psoriazică.

2. Pacienţi cu artropatie psoriazică severă, activă, non responsivă la tratamentul remisiv clasic corect administrat, atât ca doze cât şi durată a terapiei. Un pacient cu artropatie psoriazică poate fi considerat ca non responder la terapia remisivă clasică în cazul persistenţei semnelor şi simptomelor de artropatie psoriazică activă, în ciuda a cel puţin 2 cure terapeutice cu câte un preparat remisiv, administrat la dozele maxime recomandate, respectiv: 20 mg/săptămână pentru Methotrexatum; 20 mg/zi pentru Leflunomidum; 2000 mg/zi pentru Sulfasalazinum; 3 - 5 mg/kgc/zi pentru Ciclosporinum

- timp de cel puţin 12 săptămâni fiecare;

3. Forma activă de artropatie psoriazică se defineşte ca prezenţa a cel puţin 5 articulaţii dureroase şi tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 78 articulaţii dureroase şi 76 articulaţii tumefiate; prezenţa dactilitei sau a entezitei se cuantifică ca o articulaţie), în cel puţin 2 ocazii diferite, separate între ele printr-un interval de cel puţin o lună, împreună cu cel puţin 2 criterii din următoarele 4:

a. VSH > 28 mm la o oră;

b. proteina C reactivă > 20 mg/l (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative);

c. evaluarea globală a pacientului privind evoluţia bolii (pe o scală de 0 - 10, care notează cu 0 = boala inactivă şi 10 = boala foarte activă), cu un scor între 6 şi 10;

d. evaluarea globală a medicului privind evoluţia bolii (pe o scală de 0 - 10, care notează cu 0 = boala inactivă şi 10 = boala foarte activă), cu un scor între 6 şi 10.

4. Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu artrita psoriazică de a dezvolta tuberculoza, în condiţiile în care această populaţie are risc mare de TB. Evaluarea riscului va cuprinde anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA - Quantiferon TB Gold. Pentru pacienţii testaţi pozitiv la Quantiferon se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei cu hidrazida sau rifampicina. Terapia biologică se poate iniţia după minim o lună de tratament profilactic.

Ţinând cont de riscul reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice se impune la iniţierea terapiei cu un agent biologic screening pentru Ag HBs şi Ac VHC.

Scheme terapeutice cu blocanţi de TNF alfa

La bolnavii la care sunt îndeplinite criteriile privind iniţierea terapiei cu blocanţi TNF medicul curant va alege, funcţie de particularităţile cazului şi caracteristicile produselor disponibile, preparatul blocant TNF, pe care îl consideră adecvat, urmând apoi schema proprie de administrare pentru fiecare dintre acestea, astfel:

*1. ****Infliximabum: se poate utiliza asociat cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat, din motive de toleranţă şi dacă acesta este disponibil pe piaţa farmaceutică), în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. În caz de răspuns insuficient se poate creşte treptat doza de infliximabum până la 10 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 4 - 6 săptămâni.*

*2. **** Etanerceptum: 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat; se poate utiliza asociat cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat, din motive de toleranţă şi dacă acesta este disponibil pe piaţa farmaceutică).*

*3. **** Adalimumabum: 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat. Se poate utiliza asociat cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat din motive de toleranţă şi dacă acesta este disponibil pe piaţa farmaceutică).*

În cazul în care preparatul blocant TNF nu se foloseşte asociat cu Methotrexatum, medicul curant poate indica, funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv clasic.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocanţi de TNF alfa

Tratamentul biologic anti TNF alfa este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) şi nu dezvoltă reacţii adverse care să impună oprirea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament efectiv.

Răspunsul la tratament este apreciat prin urmărirea modificărilor numărului de articulaţii tumefiate şi/sau dureroase, a reactanţilor de fază acută a inflamaţiei, a evaluării globale a pacientului şi a medicului.

Pacientul este considerat ameliorat şi poate continua tratamentul cu condiţia existenţei unui răspuns terapeutic, definit ca o ameliorare a cel puţin 2 parametri din cei 4 urmăriţi (între care cel puţin un scor articular), în lipsa înrăutăţirii oricărui parametru urmărit.

1. Ameliorarea se defineşte prin:

1.1. scăderea cu cel puţin 30% a scorurilor articulare (nr. articulaţii dureroase, nr. articulaţii tumefiate);

1.2. scăderea cu cel puţin o unitate a evaluărilor globale (VAS) (pacient şi medic);

2. Înrăutăţirea se defineşte prin:

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

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

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

Se consideră cazul ca non responder/responder parţial dacă după 24 săptămâni de tratament nu îndeplineşte criteriile de ameliorare menţionate anterior sau prezintă un criteriu de înrăutăţire.

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

La pacienţii non responderi la tratamentul biologic administrat sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea respectivului tratament, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune iniţierea 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 apariţia unei reacţii 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 şi riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant într-un centru de specialitate reumatologie.

Criterii de excludere din tratamentul cu blocanţi de TNF alfa a pacienţilor:

1. pacienţi cu infecţii severe precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste;

2. pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

3. antecedente de hipersensibilitate la infliximabum, la etanerceptum, la adalimumabum, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii 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. sarcina/alăptarea;

7. copii cu vârsta între 0 - 17 ani (în cazul DCI infliximabum şi DCI adalimumabum);

8. afecţiuni maligne;

9. pacienţi cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;

10. orice contraindicaţii recunoscute ale blocanţilor de TNF alfa

11. Terapia PUVA cu doze mai mari de 1000 jouli.

Precauţii pentru tratamentul cu blocanţi de TNF alfa a pacienţilor:

Blocanţii TNF se evită la pacienţii cu infecţie cronică VHB datorită posibilităţii reactivării infecţiei virale şi se folosesc cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu avizul şi recomandarea terapeutică a medicului hepatolog/boli infecţioase şi cu monitorizare atentă.

III. Prescriptori:

1. Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, completează personal şi semnează fişa pacientului care conţine date despre: diagnosticul cert de artropatie psoriazică după criteriile ACR; istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluţie sub tratament, data iniţierii şi data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenţi biologici (justificare); starea clinică (număr de articulaţii dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcţionale), nivelul reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (VSH, CRP cantitativ) şi avizul medicului pneumolog.

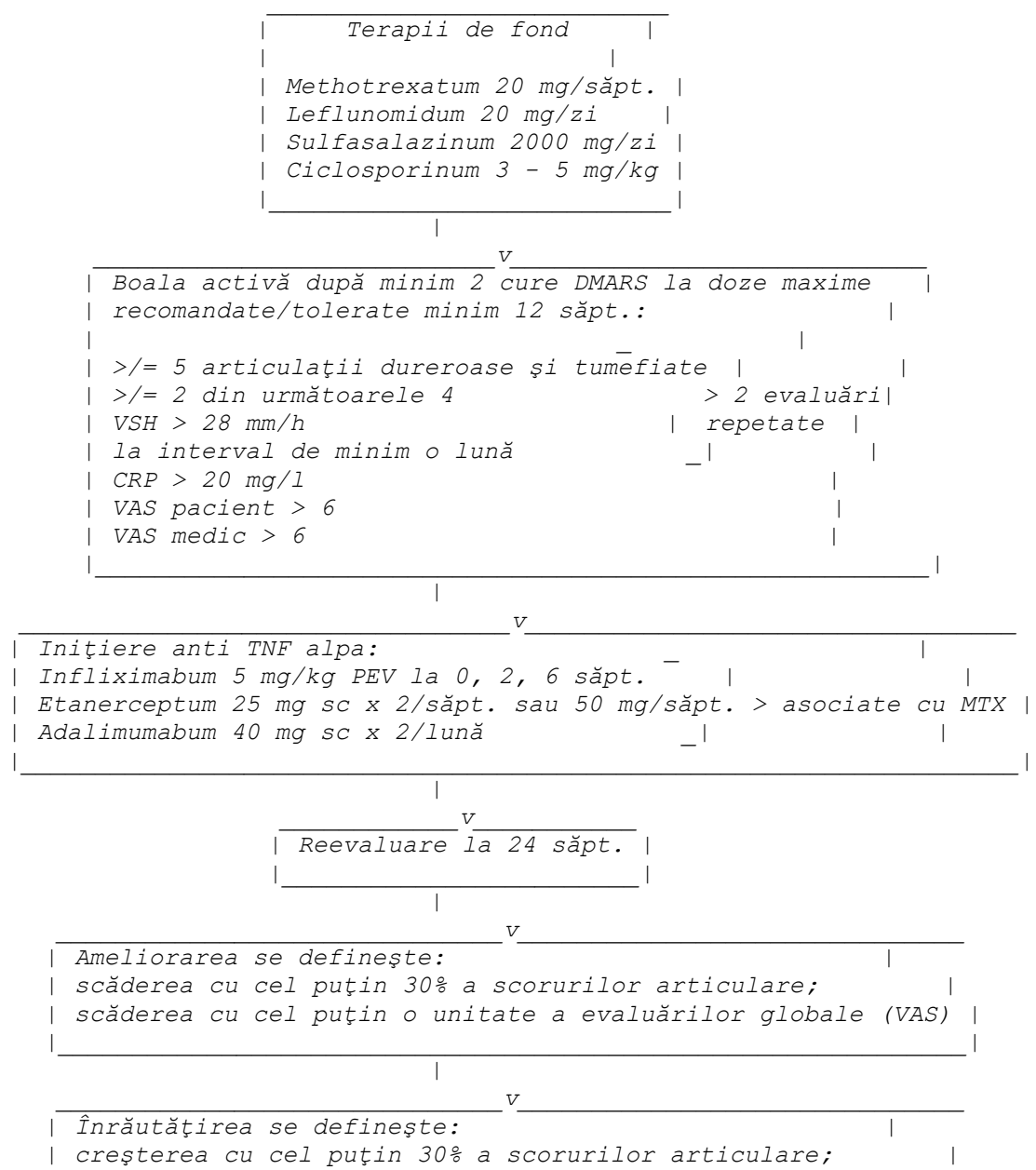
Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fişă, acesta semnând şi datând personal.

Pentru iniţierea terapiei biologice se impune certificarea de către un medic în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii şi a necesităţii instituirii tratamentului biologic. În acest sens, la dosarul de iniţiere a terapiei biologice se va anexa copia biletului de externare semnat şi parafat de un medic

în specialitatea reumatologie şi avizat de şeful de secţie al clinicii universitare sau al centrului de reumatologie.

2. Medicul curant care întocmeşte integral dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale furnizate, având obligaţia de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului şi a le pune la dispoziţia Comisiei de experţi de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ privind tratamentul aplicat.

Algoritm de tratament artropatie psoriazică



| creşterea cu cel puţin o unitate a evaluărilor globale (VAS)|
|_____|

*PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI ****INFLIXIMABUM, ****ADALIMUMABUM, ****ETANERCEPTUM (L041M)*

I. Definiţia afecţiunii/Stadializarea afecţiunii

Spondilita anchilozantă (SA) este o boală inflamatoare cronică care interesează predominant coloana vertebrală, dar şi articulaţiile periferice, caracteristica majoră a bolii fiind afectarea precoce a articulaţiilor sacroiliace. Impactul socio-economic al SA este reprezentat de:

1. prevalenţă (1%), debutul la vârste tinere (18 - 30 ani), în perioada cea mai productivă a vieţii;

2. evoluţie rapid progresivă spre anchiloză şi invaliditate ce determină pensionarea în primul an după diagnostic a 5% dintre pacienţi, iar 80% dintre pacienţi devin invalizi după 10 ani; speranţa de viaţă a pacienţilor este redusă cu 5 - 10 ani

3. costuri indirecte mari (aproximativ 75%) prin pensionare înaintea limitei de vârstă, invaliditate severă ce nu le permite autoîngrijirea, pacienţii având frecvent nevoie de însoţitor

II. Tratament, monitorizare, criterii de includere şi excludere

Tratamentul spondilitei anchilozante trebuie ghidat în funcţie de:

a. Manifestări clinice actuale ale bolii (axiale, periferice, extraarticulare)

b. Simptomatologia pacientului şi factori de prognostic

- activitatea bolii/inflamaţie

- durere

- nivel de funcţionalitate/dizabilitate

- afectarea articulaţiilor coxofemurale, anchilozele la nivelul coloanei

c. factori individuali (sex, vârstă, comorbidităţi, medicaţie concomitentă)

d. dorinţele şi expectativele pacientului.

Cele mai utilizate terapii sunt:

- Antiinflamatoarele non steroidiene (AINS) - au fost primele şi pentru mult timp singurele medicamente folosite în tratamentul pacienţilor cu spondilită. Evaluarea eficacităţii AINS necesită administrarea unor doze maxime pe o perioadă de minimum de 2 - 6 săptămâni.

- Medicamentele ce modifică evoluţia bolilor reumatice - DMARDs

- Sulfasalazinum - este cel mai folosit DMARDs în spondilita anchilozantă, cu nivel de indicaţie în tratamentul formei periferice. Nu influenţează evoluţia formelor axiale sau entezitele. Doza eficientă de sulfasalazinum este de 2 - 3 g/zi oral, tratamentul fiind iniţiat cu 500 mg/zi şi crescut progresiv până la doza eficientă. Se consideră non responder la SSZ lipsa de ameliorare după 4 luni de tratament.

Terapia anti-TNF alfa

Terapia biologică a modificat prognosticul pacienţilor cu SA, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activităţii bolii ci şi oprirea evoluţiei bolii într-un stadiu avantajos permiţând reintegrarea socială a pacienţilor tineri condamnaţi la invaliditate, cu scăderea costurilor totale şi în special a celor indirecte datorate handicapului şi echilibrarea balanţei cost/beneficiu.

*Criterii de includere a pacienţilor cu spondilită anchilozantă în tratamentul cu blocanţi de TNFalfa (****Infliximabum, ****Adalimumabum, ****Etanerceptum):*

1. Diagnostic cert de spondilită anchilozantă conform criteriilor New York (1984) modificate:

a. durere lombară joasă şi redoare matinală de peste 3 luni care se ameliorează cu efortul şi nu dispare în repaus,

b. limitarea mişcării coloanei lombare în plan sagital şi frontal,

c. limitarea expansiunii cutiei toracice,

d.1. sacroilita unilaterală grad 3 - 4,

d.2. sacroilita bilaterală grad 2 - 4;

Diagnosticul cert de spondilită anchilozantă presupune prezenţa criteriului imagistic (radiologic, RMN) asociat cel puţin unui criteriu clinic.

2. Boală activă şi severă

a. BASDAI >/= 6 de cel puţin 4 săptămâni,

b. VSH > 28 mm/h,

c. proteina C reactivă > 20 mg/l sau de 3 ori valoarea normală (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).

3. Eşecul terapiilor tradiţionale:

a. cel puţin 2 AINS administrate continuu cel puţin 3 luni fiecare, la doze maxim recomandate sau tolerate pentru pacienţii cu forme axiale. Pacienţii cu afectare axială nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică

b. AINS şi sulfasalazinum în formele periferice, cel puţin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (3 g/zi)

c. răspuns ineficient la cel puţin o administrare de corticosteroid injectabil local în artritele periferice şi/sau entezitele active, dacă este indicată.

4. Prezenţa afectărilor articulaţiilor coxofemurale şi a manifestărilor extraarticulare reprezintă factori adiţionali ce permit administrarea terapiei anti TNF la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI >/= 4

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu spondilită anchilozantă de a dezvolta tuberculoză, în condiţiile în care această populaţie are risc mare de TB. Evaluarea riscului va cuprinde anamneza, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA - Quantiferon TB Gold. Pentru pacienţii testaţi pozitiv la Quantiferon se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei cu hidrazidă sau rifampicină. Terapia biologică se poate iniţia după minim o lună de tratament profilactic.

Ţinând cont de riscul reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice se impune la iniţierea terapiei cu un agent biologic screening pentru Ag HBs şi Ac VHC.

Scheme terapeutice cu blocanţi de TNF alfa

La bolnavii la care sunt îndeplinite criteriile privind iniţierea terapiei cu blocanţi TNF medicul curant va alege, funcţie de particularităţile cazului şi caracteristicile produselor disponibile, preparatul blocant TNF pe care îl consideră adecvat, urmând apoi schema proprie de administrare pentru fiecare dintre acestea, astfel:

*1. ****Infliximabum: se utilizează în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. În caz de răspuns insuficient se poate reduce intervalul dintre administrări până la 4 - 6 săptămâni.*

*2. ****Etanerceptum: 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.*

*3. ****Adalimumabum: 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat.*

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocanţi de TNF alfa

Tratamentul biologic anti TNF alfa este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) şi nu dezvoltă reacţii adverse care să impună oprirea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face iniţial la 12 săptămâni de tratament efectiv şi ulterior la 24 săptămâni.

Continuarea tratamentului se face dacă:

A) se înregistrează ameliorare de peste 50% a BASDAI faţă de momentul iniţierii terapiei sau o scădere cu cel puţin 2 unităţi şi reducerea pe scala VAS (pentru durerea axială) cu cel puţin 2 cm.

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

1. Oboseala

2. Durerea coloanei cervicale, toracale sau lombare

3. Durerea/tumefacţia articulaţiilor periferice

4. Durerea la atingere sau presiune la nivelul entezelor

5. Redoare matinală: severitate/durată

Aprecierea se face folosind scala analogă vizuală (VAS) - o scală de 0 - 10, în care se notează cu 0 = absenţa durerii, oboselii şi 10 = durere sau oboseală foarte severă. Se face scorul total adunând întrebările 1 - 4 cu media întrebărilor 5 şi 6, iar rezultatul se împarte la 5 (vezi anexa).

B) se înregistrează o scădere a valorile VSH şi/sau CRP cu peste 50% faţă de valoarea de la iniţierea tratamentului

Medicul curant este cel care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca non responder sau parţial responder la tratamentul administrat. Se consideră cazul ca non responder/responder parţial dacă după 12 săptămâni de tratament nu s-a înregistrat o scădere a BASDAI şi VSH şi/sau CRP > 50% faţă de momentul iniţierii tratamentului. În aceste condiţii, în cazul DCI infliximabum se poate reduce intervalul dintre administrări la 4 - 6 săptămâni sau se poate creşte doza cu

reevaluare ulterioară. În această situaţie o nouă evaluare se va face la 12 săptămâni. Lipsa de ameliorare a criteriilor enunţate duce la oprirea tratamentului.

Pacienţii care la data intrării în vigoare a prezentului protocol se aflau în tratament cu blocanţi de TNF alfa şi au indicaţie de continuare a terapiei vor fi evaluaţi ca şi continuări ale tratamentului, în baza documentului sursă de la iniţierea terapiei (foaia de observaţie copie, bilet externare sau scrisoare medicală).

Complexitatea şi riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologie.

Criterii de excludere din tratamentul cu blocanţi de TNF alfa a pacienţilor:

1. pacienţi cu infecţii severe precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste; artrite septice pe o articulaţie nativă sau protezată în ultimele 12 luni

2. pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

3. antecedente de hipersensibilitate la infliximabum, la etanerceptum, la adalimumabum, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii 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. sarcina/alăptarea;

7. copii cu vârsta între 0 - 17 ani (în cazul DCI infliximabum şi DCI adalimumabum);

8. afecţiuni maligne exceptând carcinomul bazocelular sau neoplazii diagnosticate şi tratate cu peste 10 ani în urmă; avizul oncologului este obligatoriu.

9. pacienţi cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;

10. orice contraindicaţii recunoscute ale blocanţilor de TNF alfa;

11. Blocanţii TNF se evită la pacienţii cu infecţie cronică VHB datorită posibilităţii reactivării virale şi se folosesc cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu avizul şi recomandarea terapeutică a medicului hepatolog/boli infecţioase şi cu monitorizare atentă.

III. Prescriptori:

1. Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, completează personal şi semnează fişa pacientului care conţine date despre: diagnosticul cert de spondilită anchilozantă, istoricul bolii, recomandarea tratamentului cu agenţi biologici (justificare), starea clinică, analize de laborator, avizul medicului pneumolog.

Pentru iniţierea terapiei biologice se impune certificarea de către un medic în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii

şi a necesităţii instituirii tratamentului biologic. În acest sens, la dosarul de iniţiere a terapiei biologice se va anexa copia biletului de externare semnat şi parafat de un medic în specialitatea reumatologie şi avizat de şeful de secţie al clinicii universitare sau al centrului de reumatologie.

2. Medicul curant care întocmeşte integral dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale furnizate, având obligaţia de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului şi a le pune la dispoziţia Comisiei de experţi de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ privind tratamentul aplicat.

#M3

ANEXA 1

Modalitate de completare chestionar BASDAI
VERSIUNEA ROMÂNEASCĂ A INDEXULUI BASDAI
(BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX)

Vă rugăm marcaţi cu un X pe următoarele scale (0 - 10 cm). Dacă simptomele dvs. (durere, oboseală) au avut variaţii, marcaţi numărul care indică media severităţii acestora.

Cum au fost în ultima săptămână?
1. Care a fost gradul oboselii pe care aţi resimţit-o?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
absentă										Foarte severă

2. Cum aţi descrie durerea de coloană cervicală, toracală sau lombară?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
absentă										Foarte severă

3. Cum au fost per ansamblu durerile şi tumefacţiile pe care le-aţi avut la nivelul articulaţiilor periferice?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
absentă										Foarte severă

4. Cum aţi resimţit durerea la atingere sau presiune la nivelul zonelor dureroase (entezelor)?

0		1		2		3		4		5		6		7		8		9		10
absentă																				Foarte severă

5. Cum aţi resimţit redoarea (înţepeneala) de dimineaţă, după ce vă trezeaţi?

0		1		2		3		4		5		6		7		8		9		10
absentă																				Foarte severă

6. Cât timp apreciaţi că durează redoarea (înţepeneala), dimineaţa?

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

#B

DCI: SUNITINIBUM

Indicaţii:

_
|_| Carcinomul renal (RCC) avansat şi/sau metastatic

_
|_| Tumorii stromale gastro-intestinale maligne (GIST) nerezecabile şi/sau metastatice după eşecul terapiei cu imatinib mesilat datorită rezistenţei sau intoleranţei

Tratament

Doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament

_
|_| Doza recomandată = 50 mg administrată pe cale orală, zilnic timp de 4 săptămâni consecutive, urmat de o perioadă liberă de 2 săptămâni (schema 4/2) pentru un ciclu complet de 6 săptămâni

_
|_| Doza maximă = 75 mg (cu excepţia cazurilor de administrare concomitentă cu inductori puternici de CYP3A4)

_
|_| Doza minimă = 25 mg

_
|_| Dozele pot fi modificate cu câte 12,5 mg în funcţie de siguranţa şi toleranţa individuală

_
|_| Doza se reduce la minimum 37,5 mg când se administrează concomitent cu inhibitori puternici de CYP3A4 (de ex. ketoconazol)

_
|_| Doza se creşte la maximum 87,5 mg când se administrează concomitent cu inductori puternici de CYP3A4 (de ex. rifampicină)

_
|_| Nu se modifică doza la persoanele vârstnice sau la pacienţi cu insuficienţă hepatică (Clasa Child-Pugh A şi B)

_

|_| Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimţământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic

Criterii de excludere din tratament:

a. Reacţii adverse: apariţia toxicităţilor inacceptabile din punct de vedere al clasificării NCI CTG v 3.0 - 2006

b. Co-morbidităţi:

i. Hipertensiunea arterială malignă necontrolată medicamentos

ii. Evenimente cardiace prezente în ultimele 12 luni precum

1. infarct miocardic (inclusiv angina pectorală severă/instabilă)
2. bypass cu grefă pe artere coronariene/periferice
3. insuficienţă cardiacă congestivă simptomatică
4. accident cerebrovascular sau atac ischemic tranzitor
   embolism pulmonar

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

a. La iniţierea tratamentului se efectuează examen fizic complet cu măsurarea tensiunii arteriale, hemoleucogramă şi biochimie completă, funcţia tiroidiană (TSH), electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracţiei de ejecţie a ventricolului stâng (FEVS) şi examinări imagistice pentru stadializarea bolii

i. Hemoleucograma, biochimia şi TA se monitorizează la începutul fiecărui ciclu terapeutic şi ori de câte ori se consideră necesar (în funcţie de toxicitatea constatată)

ii. Funcţia tiroidiană (TSH), electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracţiei de ejecţie a ventricolului stâng (FEVS) se efectuează pe parcursul tratamentului numai dacă există suspiciune/simptom de afectare de organ

iii. Examinările imagistice se efectuează conform standardelor instituţiei

Prescriptori

Medici specialişti oncologie medicală

#M3

*PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENŢILOR BIOLOGICI ****INFLIXIMABUM, ****ADALMUMABUM, ****ETANERCEPTUM, ****RITUXIMABUM*

I. Definiţia afecţiunii/Stadializarea afecţiunii

Poliartrita reumatoidă (PR) reprezintă reumatismul inflamator cel mai frecvent, ea afectând aproximativ 1% din populaţia generală. Netratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluţie severă şi progresiv agravantă, generând durere şi inflamaţie articulară, distrucţii osteo-cartilaginoase şi handicap funcţional. Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienţi îşi încetează activitatea profesională în primii 5 ani

de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluţie. Apariţia unor leziuni viscerale este responsabilă de o scurtare a duratei medii de viaţă cu 5 până la 10 ani. Rezultă astfel că poliartrita reumatoidă reprezintă nu numai o importantă problemă medicală ci şi o problemă socială, de sănătate publică.

II. Tratament, monitorizare, criterii de includere şi excludere

Tratamentul remisiv (de fond) al poliartritei reumatoide este obligatoriu în toate formele active ale bolii şi trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).

Cele mai utilizate terapii remisive sunt reprezentate de:

- Methotrexatum - doza maximă uzuală: 20 mg/săptămână, reprezintă de obicei preparatul remisiv de primă alegere, cu excepţia cazurilor când este contraindicat sau nu este disponibil pe piaţa farmaceutică;

- Leflunomidum - 20 mg/zi, poate fi prescris inclusiv ca primă alegere, fiind o alternativă la MTX, sau când MTX este contraindicat sau nu este disponibil pe piaţa farmaceutică;

- Sulfasalazinum - doza de întreţinere uzuală minim 2 g/zi (funcţie de toleranţă), poate fi prescris inclusiv ca primă alegere, fiind o alternativă la MTX sau când MTX este contraindicat sau nu este disponibil pe piaţa farmaceutică;

- Hydroxychloroquinum - 400 mg/zi;

- Ciclosporinum 3 - 5 mg/kgc/zi;

- Azathioprinum 100 mg/zi;

- Săruri de Aur - 50 mg/săptămână.

Funcţie de particularităţile cazului tratat şi de gradul de activitate al bolii, medicul curant formulează schema de tratament şi indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere.

În funcţie de evoluţia monitorizată clinic şi biologic (lunar sau cel puţin o dată la fiecare 3 luni), medicul curant va modifica schema de tratament utilizând DAS 28 ca indicator global de evoluţie al afecţiunii.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca non responder sau parţial responder la tratamentul remisiv clasic, situaţie în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice.

A. Terapia anti-TNF alfa

*A.1. Criterii de includere a pacienţilor cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu blocanţi de TNF alfa (****Infliximabum, ****Adalimumabum, ****Etanerceptum).*

Este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

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

2. Pacienţi cu poliartrită reumatoidă severă, activă (DAS > 5,1), în ciuda tratamentului administrat, prezentând cel puţin: 5 sau mai multe articulaţii cu sinovită activă (articulaţii dureroase şi tumefiate) + 2 din următoarele 3 criterii:

2.1. redoare matinală peste 60 minute

2.2. VSH > 28 mm la o oră

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

3. Numai la cazurile de poliartrită reumatoidă care nu au răspuns la terapia remisivă standard a bolii, corect administrată (atât ca doze, cât şi ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puţin 2 soluţii terapeutice remisive standard, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de Methotrexatum, cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie la acest preparat, a cazurilor care nu tolerează acest tratament sau când acesta nu este disponibil pe piaţa farmaceutică. Definirea unui caz ca fiind non responder la terapia standard se face prin persistenţa criteriilor de activitate (vezi mai sus, punctul 2.), după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată şi tolerată din preparatul remisiv respectiv.

4. Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrită reumatoidă de a dezvolta tuberculoză, în condiţiile în care această populaţie are risc mare de TB. Evaluarea riscului va cuprinde anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA - Quantiferon TB Gold. Pentru pacienţii testaţi pozitiv la Quantiferon se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei cu hidrazidă sau rifampicină. Terapia biologică se poate iniţia după minim o lună de tratament profilactic.

Ţinând cont de riscul reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice se impune la iniţierea terapiei cu un agent biologic screening pentru Ag HBs şi Ac VHC.

A.2a. Scheme terapeutice în tratamentul cu blocanţi de TNF alfa

La bolnavii la care sunt îndeplinite criteriile privind iniţierea terapiei cu blocanţi TNF medicul curant va alege, funcţie de particularităţile cazului şi caracteristicile produselor disponibile, preparatul blocant TNF pe care îl consideră adecvat, urmând apoi schema proprie de administrare pentru fiecare dintre acestea, astfel:

*1. ****Infliximabum: se utilizează de regulă asociat cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat, din motive de toleranţă şi dacă acesta este disponibil pe piaţa farmaceutică), în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. În caz de răspuns insuficient se poate creşte treptat doza de infliximabum până la 10 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 4 - 6 săptămâni.*

*2. ****Etanerceptum: 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat; pentru a asigura eficacitatea maximă se recomandă utilizarea asociată cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat, din motive de toleranţă şi dacă acesta este disponibil pe piaţa farmaceutică).*

*3. ****Adalimumabum: 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se recomandă utilizarea asociată cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat din motive de toleranţă şi dacă acesta este disponibil pe piaţa farmaceutică). În cazul în care preparatul blocant TNF nu se foloseşte asociat cu Methotrexatum, medicul curant poate indica, funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv clasic.*

A.3. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocanţi de TNF alfa

Tratamentul biologic anti TNF alfa este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) şi nu dezvoltă reacţii adverse care să impună oprirea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament efectiv.

Răspunsul la tratament este apreciat prin urmărirea modificărilor numărului de articulaţii tumefiate şi/sau dureroase, duratei redorii matinale, precum şi a reactanţilor de fază acută a inflamaţiei, inclusiv nivelul seric al PCR (cantitativ). Pacientul este considerat ameliorat şi poate continua tratamentul cu condiţia respectării (conform protocolului terapeutic pentru poliartrita reumatoidă) a criteriului de ameliorare DAS, calculat conform fişei de evaluare.

Indicele cumulativ DAS 28 cu 4 variabile:

1. NAD: numărul articulaţiilor dureroase;

2. NAT: numărul articulaţiilor tumefiate;

3. VAS: scala analogă vizuală (milimetri) pentru evaluarea globală a activităţii bolii, de către pacient;

4. VSH (la 1 h), calculat conform fişei de evaluare, ţinându-se cont de următoarele semnificaţii:

4.1. DAS 28 </= 2,6 = remisiune

4.2. 2,6 < DAS 28 </= 3,2 = activitate scăzută

4.2. 3,2 < DAS 28 < 5,1 = activitate medie

4.3. DAS 28 >/= 5,1 = activitate intensă.

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

Cazul este considerat ca non responder/parţial responder dacă după 24 de săptămâni de tratament DAS 28 rămâne >/= 5,1 sau scade cu mai puţin de 1,2 faţă de evaluarea anterioară. O valoare a DAS 28 </= 3,2 este echivalent cu responder, semnificând boala cu activitate scăzută.

În condiţiile de non responder, în cazul DCI infliximabum se poate reduce intervalul dintre administrări la 4 - 6 săptămâni sau se creşte treptat doza cu reevaluare ulterioară.

La pacienţii non responderi la tratamentul biologic administrat sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea respectivului tratament, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune iniţierea tratamentului biologic cu un alt preparat anti TNF alfa (pe care pacientul nu l-a mai încercat), cu un anticorp monoclonal anti CD-20 (Rituximabum). În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariţia unei reacţii 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 şi riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologie.

A.4. Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu blocanţi de TNF alfa

1. pacienţi cu infecţii severe precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste;

2. pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

3. antecedente de hipersensibilitate la infliximabum, la etanerceptum, la adalimumabum, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii 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. sarcina/alăptarea;

7. copii cu vârsta între 0 - 17 ani (în cazul DCI infliximabum şi DCI adalimumabum);

8. afecţiuni maligne;

9. pacienţi cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;

10. orice contraindicaţii recunoscute ale blocanţilor de TNF alfa;

11. infecţii virale cronice VHB datorită posibilităţii reactivării virale şi se folosesc cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu avizul şi recomandarea terapeutică a medicului hepatolog/boli infecţioase şi cu monitorizare atentă.

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

B.1. Criterii de includere a pacienţilor cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu Rituximabum:

Pacienţi cu poliartrită reumatoidă activă, cu răspuns inadecvat sau intoleranţă la unul sau mai mulţi agenţi anti TNF-alfa (Infliximabum, Etanerceptum, Adalimumabum) apreciat după criteriile de evaluare la tratament (non responderi). Pacienţii care la data intrării în vigoare a prezentului protocol se aflau în tratament cu rituximabum şi au indicaţie de continuare a terapiei vor fi evaluaţi ca şi continuări ale tratamentului, în baza documentului sursă de la iniţierea terapiei (foaia de observaţie copie, bilet externare sau scrisoare medicală).

B.2. Schema terapeutică în tratamentul cu Rituximabum

Rituximabum se administrează intravenos ca două perfuzii de 1 g fiecare, separate de un interval de 2 săptămâni asociate fiecare cu 100 mg methylprednisolonum sau echivalente.

B.3. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Rituximabum

Evaluarea răspunsului la tratament se face în intervalul 4 - 6 luni de la iniţiere. Se consideră responder dacă DAS 28 la 4 luni a scăzut cu > 1,2.

Repetarea tratamentului se va face după cel puţin 6 luni doar la responderi, în

condiţiile în care:

- există o boală activă reziduală (DAS 28 >/= 3,2), sau

- se produce o reactivare a bolii (creşterea DAS 28 cu >/= 1,2).

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

1. hipersensibilitate la Rituximabum sau proteine murine,

2. infecţii severe precum: stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii cu germeni oportunişti,

3. insuficienţa cardiacă severă (clasa III, IV NYHA),

4. sarcina şi alăptarea,

5. administrarea concomitentă a vaccinurilor vii, atenuate.

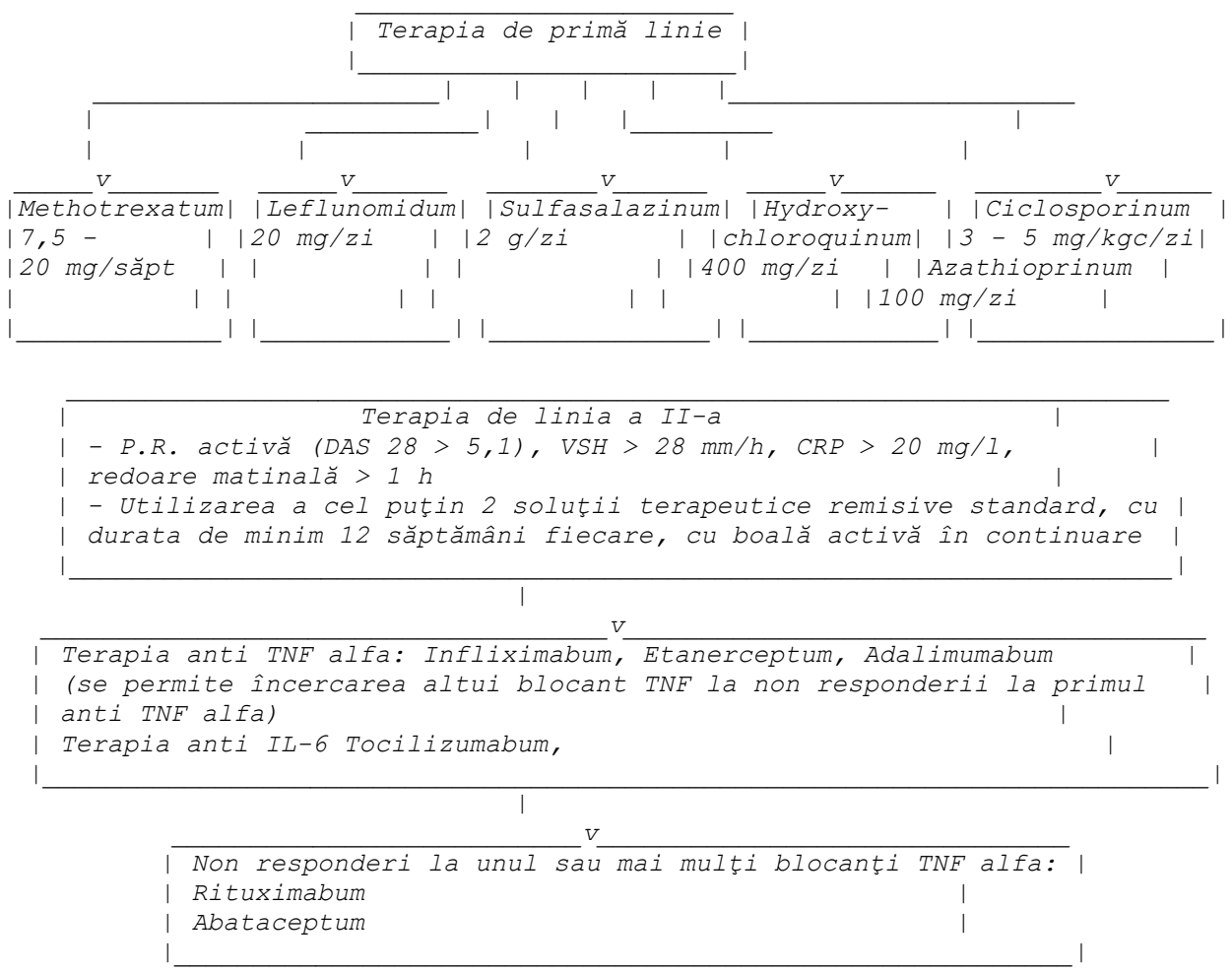
III. Prescriptori:

1. Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, completează personal şi semnează fişa pacientului care conţine date despre: diagnosticul cert de poliartrită reumatoidă după criteriile ACR; istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluţie sub tratament, data iniţierii şi data opririi tratamentului); recomandarea tratamentului cu agenţi biologici (justificare); starea clinică (număr de articulaţii dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcţionale) şi nivelul reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (VSH, CRP cantitativ), avizul medicului pneumolog.

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

Pentru iniţierea terapiei biologice se impune certificarea de către un medic în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) a diagnosticului, a gradului de activitate al bolii şi a necesităţii instituirii tratamentului biologic. În acest sens, la dosarul de iniţiere a terapiei biologice se va anexa copia biletului de externare semnat şi parafat de un medic în specialitatea reumatologie şi avizat de şeful de secţie al clinicii universitare sau al centrului de reumatologie.

3. Medicul curant care întocmeşte integral dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale furnizate, având obligaţia de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului şi a le pune la dispoziţia Comisiei de experţi de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ privind tratamentul aplicat.



PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN PSORIAZIS - AGENŢI (L044L)
PSORIAZIS CRONIC ÎN PLĂCI ŞI PLACARDE
(formă medie sau severă)
Tratamentul cu medicamente biologice

Psoriazis. Generalităţi

Psoriazisul (PSO) este o afecţiune cutanată cronică, determinată genetic, a cărei frecvenţă în populaţia generală este de 1 - 2%.

Psoriazis - clasificare

Clasificarea severităţii psoriazisului are în vedere indicatori clinici (suprafaţa tegumentului afectat de psoriazis) dar şi elemente referitoare la calitatea vieţii pacientului (scorul DLQI - vezi anexa 1). Pentru calculul suprafeţei tegumentare afectate se consideră că suprafaţa unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafaţa sa corporală (S corp).

- PSO cu afectare uşoară - afectare sub 2% din S corp

- PSO cu afectare medie

- afectare 2 - 10% din S corp

sau

- DLQI > 10

sau

- rezistenţă terapeutică

- PSO cu afectare severă - afectare peste 10% din S corp

Psoriazis - cuantificare rezultate terapeutice obţinute

Aprecierea evoluţiei psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

	cap	*trunchi*	*m. superioare*	*m. inferioare*
Eritem				
Indurație				
Descuamare				
subtotal parţial				
factorul A				
factor corecţie	*0,1 x*	*0,3 x*	*0,2 x*	*0,4 x*
subtotal				
PASI				

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

factorul A corespunzător ariei afectate

1 pentru 10%

2 pentru 10 - 30%

3 pentru 30 - 50%

4 pentru 50 - 70%
5 pentru 70 - 90%
6 pentru 90 - 100%

Tratamentul pacienţilor 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 torelabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecţiune cu evoluţie cronică, odată declanşată afecţiunea bolnavul se va confrunta cu ea toată viaţa. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariţia puseelor evolutive nu este previzibilă şi nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicaţia utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă şi sigură în administrarea pe termen lung. Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficienţa acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaţionale (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 asiguraţilor potrivit legislaţiei în vigoare. Tratamentul psoriazisului cu raze ultraviolete şi-a dovedit pe deplin eficacitatea. Numeroase secţii de dermatologie din ţară având în dotare astfel de dispozitive. Accesul pacienţilor la o cură completă de PUVA-terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicaţiei (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei iniţiate 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 pacienţilor 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 pacienţii adulţi este o doză iniţială de 80 mg administrată subcutanat, urmată după o săptămână de la doza iniţială, 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, obţinută prin tehnologie de recombinare ADN.

Doza recomandată la adulţii 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 pacienţi adulţi. Tratamentul va fi întrerupt la pacienţii 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 şi siguranţa a fost comparabilă cu studiile pe termen scurt.

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

Doza recomandată la copii şi adolescenţii (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 pacienţilor 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 (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână (vezi anexa 4 şi 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 şi 6 săptămâni după prima perfuzie şi 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 pacienţii adulţi (peste 18 ani):
Criterii de eligibilitate ale pacienţilor pentru tratamentul cu agenţi biologici:
- pacientul suferă de psoriazis în plăci moderat sau sever
şi
- pacientul îndeplineşte criteriile clinice
- psoriazis în plăci moderat sau sever de peste 6 luni
- eşec la tratamentul sistemic standard administrat anterior timp de minim 6 luni (methrotexat şi/sau retinoizi şi/sau ciclosporina şi/sau PUVA) sau intoleranţă, respectiv contraindicaţie pentru astfel de terapii
şi
- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică
şi
- îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii:

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

sau

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

sau

- a devenit ne-responsiv la terapiile standard (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de sub 50% îmbunătăţire a scorului PASI şi sub 5 puncte îmbunătăţire a scorului DLQI, după cel puţin 6 luni de tratament la doze terapeutice:

- methrotexat 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, recădere rapidă, sau depăşirea 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 comorbidităţi care exclud folosirea terapiei sistemice (ca de exemplu methotrexatul)

sau

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

Criterii de includere în tratament pentru copii şi adolescenţi (cu vârstă cuprinsă între 8 - 17 ani) - vezi anexa 4 şi 5

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

şi

- vârstă cuprinsă între 8 şi 17 ani

şi

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

a. retinoizi 0,5 - 1 mg/kg/zi

sau

b. methotrexat 0,2 - 0,7 mg/kg/săptămână

sau

c. ciclosporina 0,4 mg/kg/zi

sau

d. fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA (copii şi adolescenţi peste 12 ani)

Criterii de alegere a terapiei biologice

Nu există studii comparative privind eficacitatea terapiei cu adalimumab, etanercept sau infliximab. Alegerea agentului biologic se va face în funcţie de caracteristicile clinice ale bolii, de comorbidităţile pre-existente, de preferinţa pacientului, de preferinţa prescriptorului şi de facilităţile locale.

Consimţământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile şi beneficiile terapiei biologice. Informaţii scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziţie timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declaraţia de consimţământ la iniţierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul. În cazul unui pacient cu vârsta între 8 - 17 ani, declaraţia de consimţământ va fi semnată, conform legislaţiei în vigoare, de către părinţi sau tutori legali.

Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu agenţi biologici

Toţi pacienţii trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic şi investigaţiile cerute înainte de iniţierea terapiei biologice.

Se vor exclude:

1. pacienţi cu infecţii severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă (în cazul blocanţilor TNFalfa), infecţii oportuniste;

2. pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (în cazul blocanţilor TNFalfa);

3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, la etanercept, la infliximab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii 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 excepţia terapiei cu etanercept care are indicaţie în psoriazisul în plăci cronic sever la copii şi adolescenţi cu vârsta peste 8 ani);

8. afecţiuni maligne sau premaligne, excluzând cancerul de piele non-melanom tratat adecvat, malignităţile diagnosticate şi tratate mai mult de 10 ani (în care probabilitatea vindecării este foarte mare);

9. demielinizare (în cazul blocanţilor TNFalfa);

10. orice contraindicaţii recunoscute ale blocanţilor de TNFalfa.

Contraindicaţii relative:

- PUVA-terapie peste 200 şedinţe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporină

- HIV pozitiv sau SIDA

- virusul hepatitei B sau C pozitiv (cu avizul medicului specialist gastroenterolog sau infecţionist).

Monitorizarea şi evaluarea pacienţilor

Pacientul trebuie evaluat la 3 luni pentru monitorizarea reacţiilor adverse, apoi la 6 luni de la iniţierea terapiei pentru evaluarea răspunsului terapeutic şi ulterior din 6 în 6 luni. Necesitatea monitorizării de laborator este mai puţin evidentă decât în cazul terapiei convenţionale. Aceste vizite regulate cu evaluarea statusului clinic al pacientului sunt esenţiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariţiei unor efecte adverse sau infecţii.

Recomandări pentru pre-tratament şi monitorizare

	Pre-tratament	Monitorizare
Severitatea bolii	PASI/DLQI	Da	la 3 luni, la 6 luni, apoi din 6 în 6 luni
Stare generală (simptomatologie şi examen clinic)	Infecţii malignităţi demielinizare insuficienţă cardiacă	Da da da pentru anti TNF	la 3 luni, la 6 luni, apoi din 6 în 6 luni
Infecţie TBC		Da	anual
Teste de sânge	- HLG - creatinina, ureea, electroliţi, funcţiile hepatice - hepatita B şi C, HIV	Da da - da (se va testa la cei aflaţi la risc)	- la 3 luni, la 6 luni, apoi din 6 în 6 luni
Urina	analiza urinii	da	- la 3 luni, la 6 luni, apoi din 6 în 6 luni
Radiologie	RX	da	

Criterii 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

obţinut un răspuns adecvat.

Răspunsul adecvat se defineşte prin:

- scăderea cu 50% a scorului PASI faţă de momentul iniţial

şi

- scăderea cu 5 puncte a scorului DLQI faţă de momentul iniţial.

Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariţiei unei reacţii adverse severe. Printre reacţiile adverse severe ce justifică întreruperea tratamentului amintim: malignităţile (excluzând cancerul de piele non-melanom), toxicitate la agenţii biologici, starea de graviditate (întrerupere temporară), infecţii intercurente severe (întrerupere temporară), operaţii chirurgicale (întrerupere temporară).

PROCEDURI DE APROBARE

Medicul specialist dermatolog:

- completează Fişa pacientului (anexa 2) care conţine date despre:

- Diagnosticul cert de psoriazis

- Istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluţie sub tratament, data iniţierii şi data opririi tratamentului)

- Recomandarea tratamentului cu agenţi biologici (cu respectarea criteriilor de includere)

- Starea clinică şi paraclinică a pacientului

- Scorurile PASI şi DLQI

Medicul curant care întocmeşte dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale furnizate, având obligaţia de a păstra copii după documentele sursă ale pacientului şi a le pune la dispoziţia Comisiei de specialitate la solicitarea acesteia. Va fi asigurat permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ (anexată) privind tratamentul aplicat şi prelucrarea datelor sale medicale în scopuri ştiinţifice şi medicale.

Dosarul este depus la nivelul Caselor de Asigurări de Sănătate teritoriale de asigurat unde va fi înregistrat şi apoi înaintat Comisiei de experţi de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate prin poştă sau prin depunere la registratura generală a CNAS.

Comisia de experţi de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, numită: COMISIA PENTRU APROBAREA TRATAMENTULUI PSORIAZISULUI CU AGENŢI BIOLOGICI evaluează şi 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 relaţie contractuală.

Aprobarea dosarului este necesară la iniţierea terapiei. La 3 luni de la iniţierea tratamentului se va face o reevaluare a dosarului pentru monitorizare, iar la 6 luni de la

iniţierea terapiei şi ulterior din 6 în 6 luni se vor face reevaluări pentru a urmări apariţia/menţinerea răspunsului adecvat la tratament.

Medicul curant dermatolog pe baza recomandării aprobate de Comisia de specialitate de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, prescrie medicamentul sub formă de reţetă fără contribuţie personală.

În sarcina exclusivă a medicului curant dermatolog cade urmărirea ulterioară a eficienţei şi toleranţei tratamentului (urmărind la fiecare control cel puţin datele prevăzute în fişa ulterioară şi condiţionând continuarea tratamentului).

Fişele de evaluare de monitorizare vor fi trimise Comisiei pentru aprobarea tratamentului psoriazisului cu agenţi biologici a C.N.A.S. la 3 luni şi la 6 luni de la iniţierea terapiei şi ulterior din 6 în 6 luni.

Pacientul prezintă prescripţia 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 afecţiune cutanată.

Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experienţa 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 "puţin"

- 2 pentru "mult"

- 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

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

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului

2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului

6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului

11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului

21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

#CIN

NOTĂ:

*Prin art. I pct. 16 din Ordinul ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 461/477/2010 (**#M3**) a fost modificat protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 109 cod (L044L). Actul modificator nu face nicio referire cu privire la conţinutul anexelor nr. 1 şi 2 la acest protocol.*

Întrucât protocolul face trimiteri la cele două anexe, am păstrat pentru aceste anexe conţinutul din textul iniţial.

Pentru că o parte din informaţiile din anexa nr. 1 se regăsesc acum în textul propriu-zis al protocolului, am eliminat fragmentele redundante din anexa nr. 1. În urma acestor eliminări, anexa nr. 1 din textul actualizat conţine doar textul chestionarului, aşa cum prevede şi trimiterea către această anexă din textul propriu-zis al protocolului.

#B

ANEXA 1

Dermatology Life Quality Index

Spital nr.: Data:
Nume: Diagnostic:
Adresa: Scor:

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

1. În ultima săptămână, cât de mult aţi simţit senzaţii de mâncărime, înţepături, dureri sau rană la nivelul pielii?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc
2. În ultima săptămână, cât aţi fost de jenat sau conştient de boala datorită pielii dvs.?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc
3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la cumpărături sau cu îngrijirea casei şi a grădinii?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant
4. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat problema dvs de piele alegerea hainelor cu care v-aţi îmbrăcat?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant
5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele activităţile sociale sau cele de relaxare?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant
6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicaţi un sport?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant
7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la serviciu sau studiu?
Da/Nu Nerelevant
Dacă "nu", în ultima săptămâna cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?
Mult/Puţin/Deloc
8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăţi cu partenerul sau oricare din prietenii apropiaţi sau rude?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant
9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăţi sexuale?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant
10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă tratamentul pentru afecţiunea dvs., de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc. (c)AY

Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

ANEXA 2

FIŞA DE EVALUARE INIŢIALĂ A PACIENŢILOR CU PSO ÎN VEDEREA TRATAMENTULUI CU AGENŢI BIOLOGICI

DATE GENERALE

Nume, prenume: ..... Sex: _ Feminin |_| _ Masculin |_|

Data naşterii (zi/lună/an): |_|_|.|_|_|.|_|_|_|_|

CNP: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Adresă corespondenţă/telefon: .....
.....

Pacientul a semnat declaraţia de consimţământ _ DA |_| _ NU |_|

anexaţi un exemplar _ DA |_| _ NU |_|

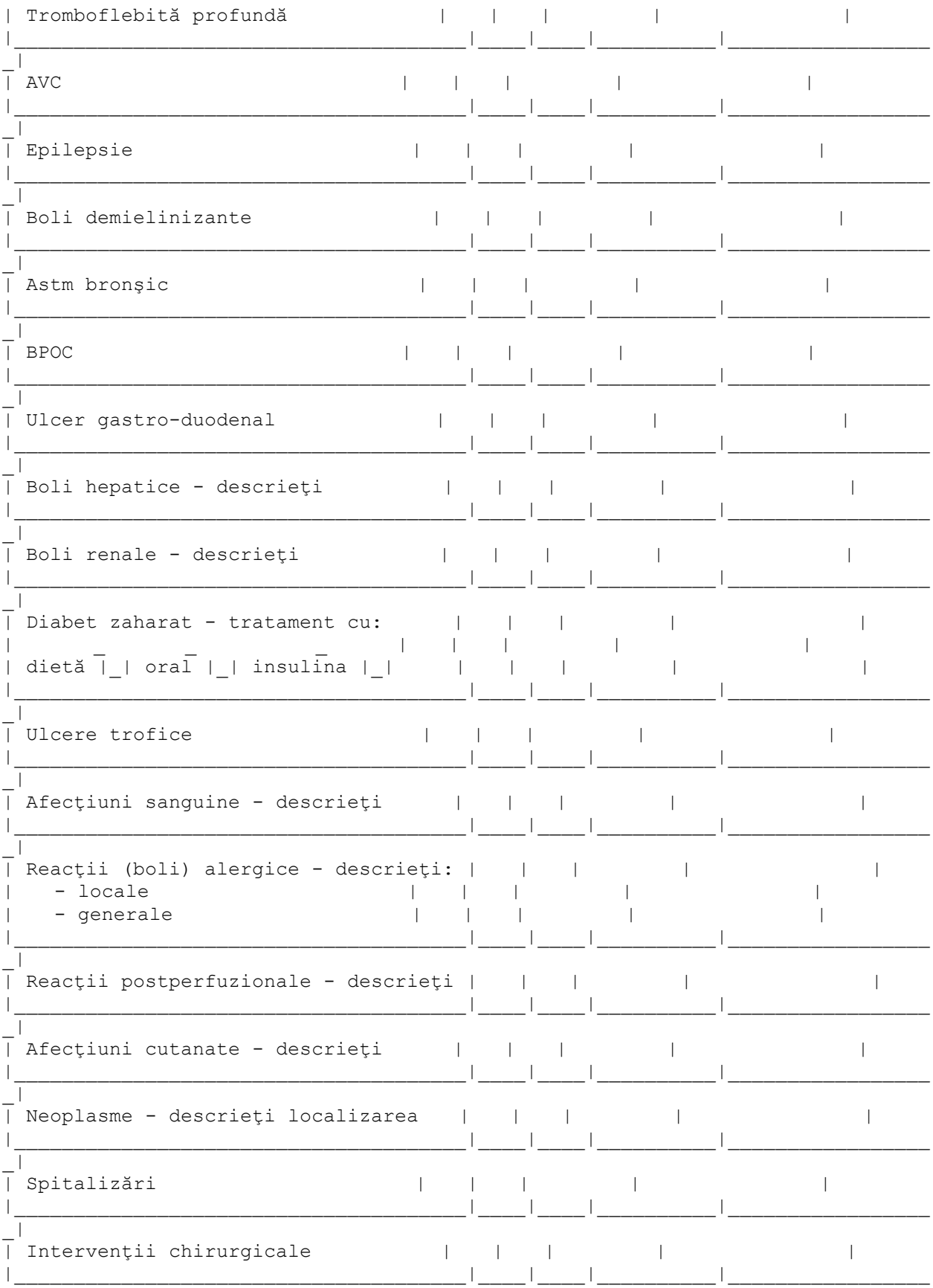
Nume medic de familie + adresă corespondenţă: .....
.....

I. Co-morbidităţi:

A prezentat pacientul următoarele boli

(bifaţi varianta corespunzătoare la fiecare rubrică, dacă răspunsul este DA, furnizaţi detalii):

	DA	NU	Data dg. (lună/an)	Tratament actual
Infecţii acute - descrieţi				
Infecţii recidivante/persistente - descrieţi				
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice				
HTA				
Boala ischemică coronariană/IM				
ICC				


Tromboflebită profundă
AVC
Epilepsie
Boli demielinizante
Astm bronşic
BPOC
Ulcer gastro-duodenal
Boli hepatice - descrieţi
Boli renale - descrieţi
Diabet zaharat - tratament cu:
dietă
oral
insulina
Ulcere trofice
Afecţiuni sanguine - descrieţi
Reacţii (boli) alergice - descrieţi:
- locale
- generale
Reacţii postperfuzionale - descrieţi
Afecţiuni cutanate - descrieţi
Neoplasme - descrieţi localizarea
Spitalizări
Intervenţii chirurgicale

Alte boli semnificative				

II. DIAGNOSTICUL + ISTORICUL PSO

Diagnostic cert de PSO (anul)	Data debutului (anul)
_ _ _ _, ...	_ _ _ _, ...

Bifaţi şi luna în cazul unui diagnostic/debut sub 1 an.

III. TERAPII STANDARD URMATE ANTERIOR
(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Obs. (motivul întreruperii, reacţii adverse, ineficienţă etc.)

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

IV. TERAPII STANDARD SISTEMICE ACTUALE:

	Doza actuală	Din data de	Puteţi confirma că pacientul foloseşte continuu această doză? DA _ NU _
2. În caz de intoleranţă MAJORĂ/ CONFIRMATĂ (anexaţi documente			Puteţi confirma că pacientul foloseşte

medicale) la terapiile sistemice			continuu această
standard, furnizaţi detalii privitor			doză de terapie
la altă terapie actuală.			standard?
			DA ☐ NU ☐

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE ALE PSO

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Obs. (motivul întreruperii, reacţii adverse, ineficienţă etc.)

VI. EVALUARE CLINICĂ Data (zi, lună, an): ☐☐.☐☐.☐☐☐☐

Scor PAŞI:

Scor DLQI:

Greutate (kg): ☐☐☐ kg Talie (cm): ☐☐☐

VII. EVALUARE PARACLINICĂ

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hb			
Nr. leucocite			
Formulă leucocitară			
Trombocite			
Creatinină			

TGO				
TGP				
Ex. sumar urină				
IDR la PPD (numai la iniţierea terapiei sau la nevoie)				
Radiografie pulmonară (numai la iniţierea terapiei sau la nevoie)				
Alte date de laborator semnificative				

Precizaţi în cazul administrării subcutanate (pentru adalimumab, efalizumab sau etanercept, se notează regimul terapeutic, doza, interval adm.):

_____

_____

Precizaţi în cazul administrării în perfuzie (pentru infliximab):
Tratamentul se face conform schemei clasice (0, 2, 6 şi apoi la fiecare 8 săptămâni)

DA ☐ NU ☐ - descrieţi: .....

Data PEV (zi, lună, an)						
Doza (nr. flacoane)						
Data PEV (zi, lună, an)						
Doza (nr. flacoane)						
Data PEV (zi, lună, an)						
Doza (nr. flacoane)						

_____

Reacţii adverse legate de terapia PSO (descrieţi toate RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin reacţie adversă se înţelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: dg., descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat):

Medic curant (dermatolog)

(Nume, locul de muncă, adresă corespondenţă, număr telefon şi fax)
.....

Data:

NOTĂ:

Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Fişele incomplete nu vor fi analizate.

Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni şi apoi în principiu la fiecare 6 luni (sau mai des la solicitarea Comisiei). Odată cu propunerea de iniţiere a terapiei, medicul curant semnatar al fişei îşi asumă responsabilitatea privind corectitudinea datelor furnizate şi acceptă să prezinte (la cererea Comisiei) documente medicale care să le justifice, de asemenea acceptă şi obligaţia de a administra corect terapia şi de a face monitorizarea corespunzătoare a pacientului, în vederea evaluării eficienţei şi siguranţei tratamentului.

La evaluările de control vor fi completate cu date suplimentare rubricile corespunzătoare privind evoluţia bolii, terapia administrată, eventualele reacţii adverse şi co-morbidităţi.

Se consideră implicită semnalarea oricăror reacţii adverse semnificative, precum şi efectuarea unei evaluări finale în cazul întreruperii terapiei (din orice motiv s-ar face aceasta).

După întreruperea terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toţi pacienţii care au fost supuşi tratamentului cu agenţi biologici. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, analize medicale, etc.) la medicul curant semnatar al fişei pentru eventuala solicitare a acestuia de către Comisie.

ANEXA 2 (continuare)

FIŞA DE EVALUARE ULTERIOARĂ A PACIENŢILOR CU PSO ÎN VEDEREA TRATAMENTULUI CU AGENŢI BIOLOGICI

DATE GENERALE

Nume, prenume: ..... Sex: Feminin |_| Masculin |_|

Data naşterii (zi/lună/an): |_|_|.|_|_|.|_|_|_|_|

CNP: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Adresă corespondenţă/telefon: .....
.....

Pacientul a semnat declaraţia de consimţământ DA |_| NU |_|

anexaţi un exemplar DA |_| NU |_|

Nume medic de familie + adresă corespondenţă: .....
.....

I. Co-morbidităţi:
A prezentat pacientul următoarele boli
(bifaţi varianta corespunzătoare la fiecare rubrică, dacă răspunsul este DA, furnizaţi detalii):

	DA	NU	Data dg. (lună/an)	Tratament actual
Infecţii acute - descrieţi				
Infecţii recidivante/persistente - descrieţi				
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice				
HTA				
Boala ischemică coronariană/IM				
ICC				
Tromboflebită profundă				
AVC				
Epilepsie				
Boli demielinizante				

Astm bronşic				
BPOC				
Ulcer gastro-duodenal				
Boli hepatice - descrieţi				
Boli renale - descrieţi				
Diabet zaharat - tratament cu:				
dieta / oral / insulina				
Ulcere trofice				
Afecţiuni sanguine - descrieţi				
Reacţii (boli) alergice - descrieţi:				
- locale				
- generale				
Reacţii postperfuzionale - descrieţi				
Afecţiuni cutanate - descrieţi				
Neoplasme - descrieţi localizarea				
Spitalizări				
Intervenţii chirurgicale				
Alte boli semnificative				

II. DIAGNOSTICUL + ISTORICUL PSO

Diagnostic cert de PSO (anul)	Data debutului (anul)
_ _ _ _	_ _ _ _
_ _ _ _, ...	_ _ _ _, ...

|_____|_____|

Bifaţi şi luna în cazul unui diagnostic/debut sub 1 an.

III. TERAPII STANDARD URMATE ANTERIOR

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

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Obs. (motivul întreruperii, reacţii adverse, ineficienţă etc.)

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

IV. TERAPII STANDARD SISTEMICE ACTUALE:

	Doza actuală	Din data de	Puteţi confirma că pacientul foloseşte continuu această doză? DA ☐ NU ☐
2. În caz de intoleranţă MAJORĂ/ CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizaţi detalii privitor la altă terapie actuală.			Puteţi confirma că pacientul foloseşte continuu această doză de terapie standard? DA ☐ NU ☐

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE ALE PSO

_____

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Obs. (motivul întreruperii, reacţii adverse, ineficienţă etc.)

VI. EVALUARE CLINICĂ Data (zi, lună, an): _ _ . _ _ . _ _ _ _

Scor PAŞI:

Scor DLQI:

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

VIII. EVALUARE PARACLINICĂ

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hb			
Nr. leucocite			
Formulă leucocitară			
Trombocite			
Creatinină			
TGO			
TGP			
Ex. sumar urină			
IDR la PPD (numai la iniţierea terapiei sau la nevoie)			

Radiografie pulmonară (numai la iniţierea terapiei sau la nevoie)			
Alte date de laborator semnificative			

Precizaţi în cazul administrării subcutanate (pentru efalizumab sau etanercept, se notează regimul terapeutic, doza, interval adm.):

_____

_____

Precizaţi în cazul administrării în perfuzie (pentru infliximab):
Tratamentul se face conform schemei clasice (0, 2, 6 şi apoi la fiecare 8 săptămâni)

DA ☐ NU ☐ - descrieţi: .....

Data PEV (zi, lună, an)						
Doza (nr. flacoane)						
Data PEV (zi, lună, an)						
Doza (nr. flacoane)						
Data PEV (zi, lună, an)						
Doza (nr. flacoane)						

Reacţii adverse legate de terapia PSO (descrieţi toate RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin reacţie adversă se înţelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: dg., descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat):

Medic curant (dermatolog)

(Nume, locul de muncă, adresă corespondenţă, număr telefon, şi fax)
.....

Data:

NOTĂ:

Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Fişele incomplete nu vor fi analizate.

Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni şi apoi în principiu la fiecare 6 luni (sau mai des la solicitarea Comisiei). Odată cu propunerea de iniţiere a terapiei, medicul curant semnatar al fişei îşi asumă responsabilitatea privind corectitudinea datelor furnizate şi acceptă să prezinte (la cererea Comisiei) documente medicale care să le justifice, de asemenea acceptă şi obligaţia de a administra corect terapia şi de a face monitorizarea corespunzătoare a pacientului, în vederea evaluării eficienţei şi siguranţei tratamentului.

La evaluările de control vor fi completate cu date suplimentare rubricile corespunzătoare privind evoluţia bolii, terapia administrată, eventualele reacţii adverse şi co-morbidităţi.

Se consideră implicită semnalarea oricăror reacţii adverse semnificative, precum şi efectuarea unei evaluări finale în cazul întreruperii terapiei (din orice motiv s-ar face aceasta).

După întreruperea terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toţi pacienţii care au fost supuşi tratamentului cu agenţi biologici. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, analize medicale, etc.) la medicul curant semnatar al fişei pentru eventuala solicitare a acestuia de către Comisie.

Protocol terapeutic pentru colagenozele majore (lupus eritematos sistemic, sclerodermie sistemică, dermato/polimiozite, vasculite sistemice)

Principii Generale:

- boli inflamatorii cronice cu afectare multisistemică;
- tratamentul cuprinde măsuri generale şi terapie patogenică adaptată gravităţii bolii;
- opţiunea terapeutică este dictată de afectarea viscerală care va fi evaluată separat pentru fiecare dintre

Mijloace medicamentoase în funcţie de tabloul clinic:

A. Afectarea cutanată:

- cortizonic topic sau intralezional;
- corticosteroizi oral cu timp de înjumătăţire mediu (prednisone, metilprednisolon, triamcinolon) 0,5 mg/kg/zi prednison sau echivalenţi

- antimalarice: Hidroxiclorochină (Plaquenil) 400 - 600 mg/zi, scăzând ulterior doza la jumătate;
- Dapsona 100 - 200 mg/zi pentru leziuni buloase, profunde; forme rezistente
- Thalidomida 100 - 300 mg/zi pentru afectarea cutanată refractară.

B. Afectarea articulară:
- AINS prima intenţie terapeutică, de evitat inhibitorii specifici COX-2 la pacienţii cu sindrom antifosfolipidic secundar;
- antimalarice: Hidroxiclorochină (Plaquenil) 200 mg/zi;
- corticosteroizi oral cu timp de înjumătăţire mediu (prednisone, metilprednisolon, triamcinolon) 0,5 mg/kg/zi prednison sau echivalenţi în afectarea articulară însoţită de febră.
- Methotrexate 15 - 20 mg/săpt. pentru afectarea articulară refractară la antimalarice şi care necesita doze mari şi susţinute de cortizon.

C. Afectarea Renală, a Sistemului Nervos Central, Afectarea pulmonară şi alte afectări ameninţătoare de viaţă
- corticoterapie orală (glucocorticoizi cu T1/2 mediu) - doze mari 1 - 2 mg/kg/zi 4 - 6 săptămâni cu scăderea ulterioară a dozelor cu 10% săptămânal sau
- metilprednisolon în puls - terapie 1 g/zi per 3 zile consecutive, urmată de terapie orală;
- terapie imunosupresoare: afectare renală sau nervoasă severă, rezistenţă la cortizonice, corticodependenţă, permite reducerea dozei de cortizon la 0,5 mg/kg/zi;
- **Ciclofosfamida:
    - oral zilnic 1,5 - 2,5 mg/kg/zi sau
    - puls - terapie 10 - 15 mg/kg/zi repetat lunar timp de 6 luni, apoi la fiecare 2 luni pentru 3 administrări, apoi la fiecare 3 luni pentru 4 doze (permite evitarea recidivelor),
    - hidratare adecvată, agenţi uroprotectori (Mesna),
    - urmărirea efectelor secundare: toxicitate medulară (hemograma), cistită hemoragică, intoleranţă digestivă, alopecie, fibroză pulmonară.
- **Azathioprina (Imuran):

    - administrată "de novo" sau mai ales după Ciclofosfamidă ca terapie de întreţinere
    - doza de 1 - 2,5 mg/kg/zi,
    - mai puţine efecte secundare;
- Ciclosporina:
    - în special pentru nefrita membranoasă, cu necesar mare de corticosteroizi
    - efecte adverse hipertensiune arterială, nefrotoxicitate, parestezii;
- Alte imunosupresoare:
    - Micofenolat mofetil - eficacitate comparabilă cu ciclofosfamida, dar toxicitate

inferioară acesteia la pacienţi care nu pot urma terapia cu ciclofosfamidă datorită intoleranţei

- Methotrexat: pentru afectarea articulară, cutanată sau afectare viscerală (pulmonară, pericardică, cardiacă cu forme uşoare de boală (NU afectare organică severă).
- Leflunomide 20 mg/zi în afectarea articulară refractară

D. Afectarea viscerală de tipul serozitei (pleurezie, pericardită, peritonită), vasculită, pneumonită acută, miozită, anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie autoimună etc.:

- corticoterapie orală doze medii - mari 0,5 - 1 mg/kg/zi, cu reducerea ulterioară a dozelor,
- metilprednisolon în puls - terapie 1 g/zi per 3 zile consecutive, urmată de terapie orală
- Azathioprina (Imuran) pentru efect "economizator" de cortizon
  - administrată "de novo" sau după sau asociat corticoterapiei, de întreţinere
  - doza de 1 - 2,5 mg/kg/zi,

E. Trombocitopenia autoimună severă (< 30000/mm^3):

- corticoterapie,
- Danazol (400 - 800 mg/zi)
- imunosupresoare: Azathioprină 1 - 2,5 mg/kg/zi, Ciclosporina
- Imunoglobuline intravenos 400 mg/kg/zi 5 zile consecutive (eficienţă şi în nefrita lupică).

F. Terapii adjuvante:

- hormonală: Danazol, Dehydroepiandrosteron, Tamoxifen, Bromocriptină;
- anticoagulantă: în sindromul antifosfolipidic secundar - anticoagulante orale cu menţinerea unui I.N.R. 2-3;
- prevenirea osteoporozei: calciu 1000 mg/zi, vitamina D 800 UI/zi, bisfosfonaţi dacă doza de cortizon > 10 - 20 mg/zi minim 3 luni;
- controlul T.A. (ţintă 130/80), limitarea proteinuriei (Inhibitori de Enzimă de Conversie);
- prevenirea aterosclerozei: statine.

COMISIA DE REUMATOLOGIE a MSP

DCI: TEMOZOLOMIDUM

I. Definiţia afecţiunii

- glioblastom multiform nou diagnosticat
- glioame maligne, cum ar fi glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplazic, recidivante sau progresive

II. Stadializarea afecţiunii

- glioame maligne, grad III şi IV (clasificare WHO)

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

- glioblastom multiform nou diagnosticat, în asociere cu radioterapia (RT) şi ulterior ca monoterapie: adulţi
- glioame maligne, cum ar fi glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplazic, recidivante sau progresive după terapia standard: adulţi şi copii peste 3 ani

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

1. Glioblastom multiform nou diagnosticat: Adulţi: în asociere cu radioterapia (RT) şi ulterior ca monoterapie:

- 75 mg/mp suprafaţă corporală, zilnic, timp de 42 zile (până la 49 zile) concomitent cu radioterapia focală; 4 săptămâni pauză, urmată de monoterapie cu Temodal, 6 cicluri de tratament: Ciclul unu: 150 mg/mp/zi, 5 zile, apoi 23 zile fără tratament; Ciclurile 2 - 6: se creşte doza la 200 mg/mp dacă toxicitatea non-hematologică CTC pentru Ciclul 1 este de Grad < 2 (exceptând alopecie, greaţă şi vărsături), număr absolut de neutrofile (NAN) > 1,5 x 10^9/l şi număr de trombocite > 100 x 10^9/l.

2. Glioame maligne recurente sau progresive:

Adulţi: Un ciclu de tratament = 28 zile. La pacienţii netrataţi anterior cu chimioterapie, doza este de 200 mg/mp/zi în primele 5 zile urmat de 23 zile pauză. La pacienţii trataţi anterior prin chimioterapie, doza iniţială este de 150 mg/mp/zi, şi este crescută la 200 mg/mp/zi în cel de-al doilea ciclu, pe o perioadă de 5 zile, dacă nu apare toxicitate hematologică (NAN >/= 1,5 x 10^9/l şi număr de trombocite > 100 x 10^9/l). Copii: La pacienţii în vârstă de 3 ani sau mai mult, un ciclu de tratament are 28 zile. Temodal se administrează oral în doză de 200 mg/mp/zi, în primele 5 zile ale ciclului urmat de 23 zile de întrerupere a tratamentului. Pacienţilor copii care au primit anterior chimioterapie li se va administra o doză iniţială de 150 mg/mp/zi 5 zile, urmând ca doza să fie crescută la 200 mg/mp/zi 5 zile, în cursul ciclului următor, dacă nu apar manifestări toxice hematologice.

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

Înaintea fiecărui ciclu de tratament, trebuie întrunite următoarele valori ale parametrilor de laborator: NAN >/= 1,5 x 10^9/l şi număr de trombocite >/= 100 x 10^9/l. În ziua 22 trebuie să se efectueze o numărătoare completă a celulelor sanguine (la 21 zile de la prima doză) sau în decursul următoarelor 48 ore după această zi, apoi săptămânal, până în momentul în care NAN depăşeşte 1,5 x 10^9/l, iar numărul de trombocite depăşeşte 100 x 10^9/l. Dacă NAN scade < 1,0 x 10^9/l sau numărul de trombocite este < 50 x 10^9/l, în cursul oricăruia dintre ciclurile terapeutice, în următorul ciclu doza trebuie să fie redusă cu un nivel. Nivelurile dozelor sunt 100 mg/mp, 150 mg/mp (nivel 0) şi 200 mg/mp (nivel 1). Doza minimă recomandată este de 100 mg/mp (nivel - 1)

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse

Adulţi cu glioblastom multiform nou diagnosticat: întreruperea definitivă a administrării de temozolomidă pe durata fazei concomitente de radioterapie şi temozolomidă: NAN < 0, 5 x 10^9/l; Număr de trombocite < 10 x 10^9/l; toxicitate non-hematologică CTC (mai puţin alopecie, greaţă, vărsături) de grad 3 sau 4.

Întreruperea definitivă a administrării Temodal pe durata fazei de monoterapie, tratamentul trebuie întrerupt dacă:

- nivelul de reducere a dozei de 100 mg/mp (nivel - 1), determină toxicitate (neutropenie, trombocitopenie)
- reapare acelaşi grad 3 de toxicitate non-hematologică CTC (mai puţin alopecie, greaţă, vărsături) după reducerea dozei
- toxicitate non-hematologică CTC de grad 4

- Co-morbidităţi NA
- Non-responder NA
- Non-compliant NA

- Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată NA

I. Prescriptori - Medici specialişti oncologie medicală

DCI: PEMETREXEDUM

I. Definiţia afecţiunii: Mezoteliom pleural malign

PEMETREXED în asociere cu cisplatină este indicat în tratamentul pacienţilor cu mezoteliom pleural malign nerezecabil la care nu s-a administrat anterior chimioterapie.

II. Stadializarea afecţiunii: mezoteliom pleural malign nerezecabil

III. Criterii de includere:

- Mezoteliom Pleural Malign documentat citologic/histopatologic, nerezecabil
- la care nu s-a administrat anterior chimioterapie
- vârsta > 18 ani

IV. Tratament şi mod de administrare

- Schema terapeutică recomandată: PEMETREXED + cisplatin, tratament de prima linie.
- Doza recomandată de PEMETREXED este 500 mg/mp (aria suprafeţei corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.
- Doza recomandată de cisplatin este 75 mg/mp, perfuzată în decurs de două ore,

după aproximativ 30 minute de la terminarea perfuziei de pemetrexed, în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.

V. Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Alăptarea trebuie întreruptă în cursul terapiei cu pemetrexed.
- Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.

VI. Monitorizarea tratamentului:

- Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei se monitorizează: hemograma completă, incluzând formula leucocitară (FL) şi numărătoarea trombocitelor, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcţiei renale şi hepatice.
- Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienţii trebuie să îndeplinească următoarele cerinţe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie >/= 1500 celule/mm^3, iar trombocitele trebuie să fie >/= 100000 celule/mm^3.
- Clearance-ul creatininei trebuie să fie >/= 45 ml/min.
- Bilirubina totală trebuie să fie </= 1,5 ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (ASAT sau SGOT) şi alanin amino-transferaza (ALAT sau SGPT) trebuie să fie < 3 ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, ASAT şi ALAT </= 5 ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există diseminare hepatică.

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice la interval de trei luni, în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori: medici specialişti în Oncologie Medicală

I. Definiţia afecţiunii: Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici.

PEMETREXED în asociere cu cisplatină este indicat ca tratament de primă linie al cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastatic având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.

II. Stadializarea afecţiunii: NSCLC avansat sau metastatic

III. Criterii de includere:

- NSCLC documentat citologic/histopatologic ca fiind non-scuamos
- la care nu s-a administrat anterior chimioterapie
- vârsta > 18 ani

IV. Tratament şi mod de administrare

- Schema terapeutică recomandată: PEMETREXED + cisplatin, tratament de prima linie.
- Doza recomandată de PEMETREXED este 500 mg/mp (aria suprafeţei corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de

21 zile.

- Doza recomandată de cisplatin este 75 mg/mp, perfuzată în decurs de două ore, după aproximativ 30 minute de la terminarea perfuziei de pemetrexed, în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.

V. Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Alăptarea trebuie întreruptă în cursul terapiei cu pemetrexed.
- Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.

VI. Monitorizarea tratamentului:

- Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei se monitorizează: hemogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) şi numărătoarea trombocitelor, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcţiei renale şi hepatice.
- Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienţii trebuie să îndeplinească următoarele cerinţe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie >/= 1500 celule/mm^3, iar trombocitele trebuie să fie >/= 100000 celule/mm^3.
- Clearance-ul creatininei trebuie să fie >/= 45 ml/min.
- Bilirubina totală trebuie să fie </= 1,5 ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (ASAT sau SGOT) şi alanin amino-transferaza (ALAT sau SGPT) trebuie să fie </= 3 ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, ASAT şi ALAT </= 5 ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există diseminare hepatică.

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice la interval de trei luni, în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori: medici specialişti în Oncologie Medicală

I. Definiţia afecţiunii: Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici.

PEMETREXED este indicat ca monoterapie în tratamentul de linia a doua la pacienţi cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.

II. Stadializarea afecţiunii: NSCLC avansat sau metastatic recidivat

III. Criterii de includere:

- NSCLC documentat citologic/histopatologic ca non-scuamos
- la care s-a administrat anterior o linie de chimioterapie
- vârsta > 18 ani

IV. Tratament şi mod de administrare

- Schema terapeutică recomandată: PEMETREXED + cisplatin, tratament de prima linie

- Doza recomandată de PEMETREXED este 500 mg/mp (aria suprafeţei corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.

- Doza recomandată de cisplatin este 75 mg/mp, perfuzată în decurs de două ore, după aproximativ 30 minute de la terminarea perfuziei de pemetrexed, în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.

V. Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Alăptarea trebuie întreruptă în cursul terapiei cu pemetrexed.
- Vaccinarea concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene.

VI. Monitorizarea tratamentului:

- Înaintea fiecărei administrări a chimioterapiei se monitorizează: hemogramă completă, incluzând formula leucocitară (FL) şi numărătoarea trombocitelor, se vor efectua teste biochimice sanguine pentru evaluarea funcţiei renale şi hepatice.

- Înainte de începerea fiecărui ciclu al chimioterapiei, pacienţii trebuie să îndeplinească următoarele cerinţe: numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie să fie >/= 1500 celule/mm^3, iar trombocitele trebuie să fie >/= 100000 celule/mm^3.

- Clearance-ul creatininei trebuie să fie >/= 45 ml/min.

- Bilirubina totală trebuie să fie </= 1,5 ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină (FA), aspartat amino-transferaza (ASAT sau SGOT) şi alanin amino-transferaza (ALAT sau SGPT) trebuie să fie </= 3 ori limita superioară a valorii normale. Fosfataza alcalină, ASAT şi ALAT </= 5 ori limita superioară a valorii normale sunt acceptabile dacă există diseminare hepatică.

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice la interval de trei luni, în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori: medici specialişti în Oncologie Medicală

DCI: FLUDARABINUM

Protocol terapeutic de Tratament cu fludarabină (Fludara(R))

I. Definiţia afecţiunii

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

Prevalenţa bolii este de aproximativ 70.000 cu circa 10.000 noi cazuri pe an*2). Până de curând rapoartele estimau la numai 10 - 15% procentul de pacienţi afectaţi cu vârsta sub 50 de ani*3) în timp ce ultimele statistici prezentată ESMO arată o creştere îngrijorătoare a raportului de pacienţi tineri afectaţi, cu aproape o treime din pacienţii cu LLC-B având vârsta de sub 55 ani*1).

II. Stadializarea afecţiunii

Supravieţuirea medie din momentul diagnosticului variază între 2 şi > 10 ani în funcţie de stadiul iniţial al bolii. Sunt utilizate două sisteme de stadializare clinică, Binet şi Rai (tabel 1):

Tabel 1. Stadializare şi prognostic LLC

		Frecvenţă (%)	Supravieţuire medie
Stadializare Binet:			
A		63	> 10 ani
B		30	5 ani
C		7	1,53 ani
Stadializare Rai:			
0	Scăzut	30	> 10 ani
I	Intermediar	60	7 ani
II			
III	Înalt	10	1,5 ani
IV			

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

Fludara(R) este utilizată, în monoterapie sau asociere, pentru:

- tratamentul iniţial al LLC sau
- la pacienţii cu LLC care nu a răspuns sau care a progresat în timpul sau după tratamentul standard cu cel puţin un agent alkilant.
- tratamentul limfoamelor non-Hodgkin de grad inferior (Lg-NHL).
- tratamentul leucemiei acute mieloblastice, alături de G-CSF, Citarabine, Prednisolon, Idarubicin (protocol FLAG).
- Tratamentul de primă linie:
    - LLC (Leucemia limfocitară cronică):
        - În monoterapie sau combinaţii cu ciclofosmfamida
        - Pentru obţinerea unor rate de remisie înalte şi de calitate superioară la combinaţia FC (Fludara + Ciclofosfamidă) se poate asocia un anticorp monoclonal (Alemtuzumab)
        - La pacienţii cu co-morbidităţi care pot limita opţiunile terapeutice (particular, insuficienţa renală) se poate administra Fludarabină în doză redusă
    - LNH-lg (Limfoame non-Hodgkin indolente):
        - în majoritatea cazurilor, terapie combinată: FC, FM, FCM
        - în combinaţii cu Rituximab (RFCM) la pacienţii cu LNH-lg stadiile III - IV, pentru obţinerea remisiunii complete şi a unei lungi perioade fără progresia bolii
    - LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)
- Tratamentul de a doua linie:
    - LLC:
        - Se poate repeta tratamentul iniţial la pacienţii care au recăzut după > 12

luni de la terapia anterioară

- La pacienţii refractari sau care recad după terapii care conţin Fludarabină se recomandă combinaţii care conţin Fludarabină (FC, FCM) +/- anticorpi monoclonali (FA)

- LNH-lg:

- La pacienţii cu NHL-lg care nu au răspuns sau care au progresat în timpul sau după administrarea schemei terapeutice standard cu cel puţin un agent alkilant.

- LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)

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

Conform rezumatului caracteristicilor produsului, doza recomandată este de:

- 25 mg/mp administrată iv, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.
- 40 mg/mp administrată oral, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.
- În condiţii speciale (regimuri terapeutice combinate sau co-morbidităţi severe), Fludara(R) poate fi utilizată în doză redusă.
- Pentru pacienţii cu LLC de obicei cel mai bun răspuns terapeutic se obţine, de regulă, după 6 cicluri de tratament.
- Pentru pacienţii cu LNH-lg, Fludara(R) se administrează până la obţinerea răspunsului terapeutic adecvat (remisiune completă sau parţială). După obţinerea răspunsului terapeutic adecvat, trebuie luate în considerare încă două cicluri de tratament. În studiile clinice, majoritatea pacienţilor au primit 8 cicluri de tratament.

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

- Examen clinic (limfadenopatie, hepato-splenomegalie)

Evaluarea răspunsului include:

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

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse:

i. hipersensibilitate la fludarabină sau la oricare din excipienţii produsului

- Co-morbidităţi

i. la pacienţi cu insuficienţă renală cu un clearance al creatininei < 30 ml/min

ii. anemie hemolitică decompensată

- Non-responder

i. Progresia bolii

VII. Reluare tratament (condiţii)

- Monoterapie sau asociere la pacienţii care au suferit recăderea bolii după tratamentul anterior cu excepţia pacienţilor:

- la care durata răspunsului după terapia cu fludarabină este mai mică de 6 luni sau

- la care terapia cu fludarabină reprezintă o contraindicaţie (se utilizează terapia pe bază de alemtuzumab).

VIII. Prescriptori
Medici specialişti:
- Hematologie
- Oncologie medicală

Bibliografie:
1. Eichorts B, Hallek M. et all, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Reccommendations for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, 2008
2. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up; M. Drezling On behalf of the ESMO Guidelines Working Group; Annals of Oncology 19 (Supplement 2), 2008
3. Hein T. CLL epidemiological data. European key countries. Schering AG Berlin, 2001
4. AML 15 Trial Protocol - Version 3: January 2005

DCI: DOCETAXELUM

I. Definiţia afecţiunii

Cancer mamar

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu doxorubicină şi ciclofosfamidă, pentru tratamentul adjuvant al pacientelor cu cancer mamar operabil, cu ganglioni pozitivi.
DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu doxorubicină, pentru tratamentul pacientelor cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, care nu au primit anterior tratament citotoxic pentru această afecţiune.
DOCETAXELUM este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacientelor cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, după eşecul tratamentului citotoxic. Chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus o antraciclină sau un agent alchilant.
DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu trastuzumab, pentru tratamentul pacientelor cu cancer mamar metastazat ale căror tumori exprimă în exces HER2 şi care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.
DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu capecitabină, pentru tratamentul pacientelor cu cancer mamar avansat loco-regional sau metastazat, după eşecul chimioterapiei citotoxice. Tratamentul anterior trebuie să fi inclus o antraciclină.

II. Stadializarea afecţiunii: cancer mamar operat cu ganglioni pozitivi sau local-avansat sau metastatic

III. Criterii de includere: cancer mamar operat cu ganglioni pozitivi, local-avansat sau metastatic

IV. Tratament

Pentru tratamentul adjuvant al cancerului mamar operabil, cu interesare ganglionară, doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/mp administrat la o oră după administrarea de doxorubicină 50 mg/mp şi ciclofosfamidă 500 mg/mp o dată la 3 săptămâni, timp de 6 cicluri.

Pentru tratamentul pacientelor cu cancer mamar avansat loco - regional sau metastazat, doza recomandată de docetaxel în monoterapie este de 100 mg/mp. Pentru tratamentul de primă linie, docetaxelul în doză de 75 mg/mp se asociază cu doxorubicină (50 mg/mp).

Doza de docetaxel recomandată în asociere cu trastuzumab este de 100 mg/mp o dată la trei săptămâni, cu trastuzumab administrat săptămânal. În studiul pivot, perfuzia iniţială de docetaxel a început în ziua imediat următoare primei doze de trastuzumab. Dozele următoare de docetaxel au fost administrate imediat după terminarea perfuziei cu trastuzumab, dacă doza precedentă de trastuzumab a fost bine tolerată.

În asociere cu capecitabină, doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/mp o dată la trei săptămâni şi capecitabină în doză de 1250 mg/mp de două ori pe zi (în interval de 30 de minute după masă) timp de 2 săptămâni, urmate de 1 săptămână pauză.

Ajustarea dozelor în timpul tratamentului

Aspecte generale

Docetaxelul trebuie administrat când numărul neutrofilelor este >/= 1500/mm^3. La pacienţii care în timpul tratamentului cu docetaxel au avut neutropenie febrilă, număr de neutrofile < 500/mm^3 timp de mai mult de o săptămână, reacţii cutanate severe sau cumulative sau neuropatie periferică severă, doza de docetaxel trebuie redusă de la 100 mg/mp la 75 mg/mp şi/sau de la 75 la 60 mg/mp. Dacă pacientul continuă să aibă aceste reacţii la doza de 60 mg/mp, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

În studiul pivot, pacientelor care au primit tratament adjuvant pentru cancer mamar şi care au avut neutropenie complicată (inclusiv neutropenie prelungită, neutropenie febrilă sau infecţie), li s-a recomandat administrarea de G-CSF pentru a asigura profilaxia (de exemplu, în zilele 4 până la 11) pe parcursul tuturor ciclurilor următoare. La pacientele care continuă să aibă această reacţie, trebuie să se continue administrarea de G-CSF, iar doza de docetaxel trebuie redusă la 60 mg/mp.

Cu toate acestea, în practica clinică, neutropenia poate să apară mai devreme. Prin urmare, utilizarea G-CSF trebuie luată în considerare în funcţie de riscul de neutropenie al pacientului şi de recomandările curente. La pacientele care au stomatită de gradul 3 sau 4, trebuie redusă doza de docetaxel la 60 mg/mp.

Contraindicaţii

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienţi.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienţii care au anterior iniţierii tratamentului un număr de neutrofile < 1500/mm^3.

Docetaxelul nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Când sunt utilizate şi alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicaţiile acestora.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate): RR, DFS, Supravieţuire globală

VI. Reluare tratament: tratamentul cu Docetaxelum se poate relua la pacientele care au răspuns iniţial la tratament şi care prezintă reluare de evoluţie după un interval mai mare de 6 luni de la încheierea tratamentului.

VII. Prescriptori: medici specialişti oncologie medicală

I. Definiţia afecţiunii

Cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

DOCETAXELUM este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, avansat loco-regional sau metastazat, după eşecul chimioterapiei.

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu cisplatină, pentru tratamentul pacienţilor cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, nerezecabil, avansat loco-regional sau metastazat, la pacienţii care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecţiune.

II. Stadializarea afecţiunii: Cancer pulmonar non-microcelular, avansat loco-regional sau metastatic

III. Criterii de includere: Cancer pulmonar non-microcelular, avansat loco-regional sau metastatic

IV. Tratament

La pacienţii cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, netrataţi anterior cu chimioterapice, regimul de dozaj recomandat este docetaxel 75 mg/mp, urmat imediat de cisplatină 75 mg/mp timp de 30 - 60 minute. Pentru tratamentul după eşec al chimioterapiei anterioare cu compuşi de platină, doza recomandată este de 75 mg/mp în monoterapie.

Ajustarea dozelor în timpul tratamentului

La pacienţii cărora li se stabileşte doza iniţială de docetaxel de 75 mg/mp în asociere cu cisplatină şi a căror valoare minimă a numărului de trombocite în timpul ciclului anterior de tratament este de < 25000/mm^3, la pacienţii care au avut neutropenie febrilă sau la pacienţii cu fenomene toxice non-hematologice grave, doza de docetaxel în ciclurile următoare trebuie redusă la 65 mg/mp.

Contraindicaţii

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienţi.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienţii care au anterior iniţierii tratamentului un număr de neutrofile < 1500/mm^3.

Docetaxelul nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Când sunt utilizate şi alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicaţiile acestora.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate): RR, DFS, Supravieţuire globală

VI. Reluare tratament: tratamentul cu Docetaxelum se poate relua la pacienţii care au răspuns iniţial la tratament şi care prezintă reluare de evoluţie după un interval mai mare de 6 luni de la încheierea tratamentului.

Prescriptori: medici specialişti oncologie medicală

I. Definiţia afecţiunii

Adenocarcinom gastric

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu cisplatină şi 5-fluorouracil, pentru tratamentul pacienţilor cu adenocarcinom gastric metastazat, inclusiv adenocarcinom al joncţiunii gastroesofagiene, care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

II. Stadializarea afecţiunii: cancer gastric metastazat

III. Criterii de includere: adenocarcinom gastric metastazat, netratat anterior cu chimioterapie

IV. Tratament

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/mp în perfuzie cu durata de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/mp în perfuzie cu durata de 1 până la 3 ore (ambele numai în prima zi), urmate de 5-fluorouracil 750 mg/mp pe zi, administrat în perfuzie continuă cu

durata de 24 ore, timp de 5 zile, începând de la sfârşitul perfuziei cu cisplatină. Tratamentul se repetă o dată la trei săptămâni. Pacienţii trebuie să primească premedicaţie cu antiemetice şi hidratare adecvată pentru administrarea cisplatinei. Trebuie să se utilizeze profilactic G-CSF pentru reducerea riscului de hemotoxicitate.

Ajustarea dozelor în timpul tratamentului

Dacă în pofida utilizării de G-CSF survine un episod de neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecţie neutropenică, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/mp. Dacă survin episoade ulterioare de neutropenie complicată, doza de docetaxel trebuie redusă de la 60 la 45 mg/mp. În caz de trombocitopenie de grad 4, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/mp Pacienţii nu trebuie retrataţi cu cicluri ulterioare de docetaxel până când numărul neutrofilelor nu revine la o valoare > 1500/mm^3, iar plachetele la o valoare > 100000/mm^3. Dacă aceste fenomene toxice persistă, tratamentul se întrerupe definitiv (vezi pct. 4.4).

Modificările de doză recomandate în caz de fenomene toxice la pacienţii trataţi cu docetaxel în asociere cu cisplatină şi 5-fluorouracil (5-FU):

Toxicitate	Ajustarea dozei
Diaree de grad 3	Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. Al doilea episod: se reduce apoi doza de docetaxel cu 20%.
Diaree de grad 4	Primul episod: se reduc dozele de docetaxel şi 5-FU cu 20%. Al doilea episod: întreruperea definitivă a tratamentului.
Stomatită/ mucozită de grad 3	Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. Al doilea episod: întreruperea definitivă numai a 5-FU, pentru toate ciclurile ulterioare. Al treilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%.
Stomatită/ mucozită de grad 4	Primul episod: întreruperea definitivă numai a 5-FU, pentru toate ciclurile ulterioare. Al doilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%.

În studiul clinic pivot la pacienţii care au prezentat neutropenie complicată (incluzând neutropenie prelungită, neutropenie febrilă sau infecţie), s-a recomandat să se utilizeze G-CSF pentru a furniza o acoperire profilactică (de exemplu ziua 6 - 15) în toate ciclurile următoare.

Contraindicaţii

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienţi.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienţii care au anterior iniţierii tratamentului un număr de neutrofile < 1500/mm^3.

Docetaxelul nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Când sunt utilizate şi alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicaţiile acestora.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate): RR, DFS, Supravieţuire globală

VI. Reluare tratament: Tratamentul se administrează până la progresia bolii şi/sau toxicitate necontrolabilă

VII. Prescriptori: medici specialişti oncologie medicală

I. Definiţia afecţiunii

Cancer al capului şi gâtului

DOCETAXELUM în asociere cu cisplatină şi 5-fluorouracil este indicat pentru tratament de inducţie la pacienţi cu carcinom cu celule scuamoase, al capului şi gâtului, avansat local.

II. Stadializarea afecţiunii: carcinom scuamos local-avansat

III. Criterii de includere: carcinom scuamos local-avansat, netratat anterior

IV. Tratament

Pacienţii trebuie să primească premedicaţie cu antiemetice şi hidratare adecvată (înainte şi după administrarea de cisplatină). Profilactic, poate fi utilizat G-CSF pentru a diminua riscul toxicităţii hematologice. Toţi pacienţii din braţul cu docetaxel al studiilor TAX 323 şi TAX 324 au primit antibioterapie profilactică.

- Chimioterapie de inducţie urmată de radioterapie

Pentru tratamentul de inducţie al carcinomului cu celule scuamoase, avansat local, inoperabil, al capului şi gâtului (CCSCG), doza de docetaxel recomandată este de 75 mg/mp în perfuzie cu durata de 1 oră, urmată de cisplatină 75 mg/mp timp de 1 oră, în prima zi, urmate de 5-fluorouracil în perfuzie continuă cu 750 mg/mp şi zi, timp de cinci zile. Acest regim terapeutic se administrează la fiecare 3 săptămâni, timp de 4 cicluri. După chimioterapie, pacienţii trebuie să urmeze radioterapie.

- Chimioterapie de inducţie urmată de chimioradioterapie

Pentru tratamentul de inducţie la pacienţii cu carcinom cu celule scuamoase, avansat local (tehnic nerezecabil, tratament chirurgical puţin probabil şi ţintind păstrarea

organului), al capului şi gâtului (CCSCG), doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/mp în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră în ziua 1, urmată de cisplatină 100 mg/mp în perfuzie intravenoasă cu durata de 30 de minute până la 3 ore, urmată de 5-fluorouracil 1000 mg/mp şi zi, de perfuzie intravenoasă continuă din ziua 1 până în ziua 4. Această schemă terapeutică se administrează la fiecare 3 săptămâni timp de 3 cicluri. După chimioterapie, pacienţii trebuie să primească chimioradioterapie.

Ajustarea dozelor în timpul tratamentului

Dacă în pofida utilizării de G-CSF survine un episod de neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecţie neutropenică, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/mp. Dacă survin episoade ulterioare de neutropenie complicată, doza de docetaxel trebuie redusă de la 60 la 45 mg/mp. În caz de trombocitopenie de grad 4, doza de docetaxel trebuie redusă de la 75 la 60 mg/mp Pacienţii nu trebuie retrataţi cu cicluri ulterioare de docetaxel până când numărul neutrofilelor nu revine la o valoare > 1500/mm^3, iar plachetele la o valoare > 100000/mm^3. Dacă aceste fenomene toxice persistă, tratamentul se întrerupe definitiv (vezi pct. 4.4).

Modificările de doză recomandate în caz de fenomene toxice la pacienţii trataţi cu docetaxel în asociere cu cisplatină şi 5-fluorouracil (5-FU):

Toxicitate	Ajustarea dozei
Diaree de grad 3	Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. Al doilea episod: se reduce apoi doza de docetaxel cu 20%.
Diaree de grad 4	Primul episod: se reduc dozele de docetaxel şi 5-FU cu 20%. Al doilea episod: întreruperea definitivă a tratamentului.
Stomatită/ mucozită de grad 3	Primul episod: se reduce doza de 5-FU cu 20%. Al doilea episod: întreruperea definitivă numai a 5-FU, pentru toate ciclurile ulterioare. Al treilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%.
Stomatită/ mucozită de grad 4	Primul episod: întreruperea definitivă numai a 5-FU, pentru toate ciclurile ulterioare. Al doilea episod: se reduce doza de docetaxel cu 20%.

Contraindicaţii

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienţi.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienţii care au anterior iniţierii tratamentului un număr de neutrofile < 1500/mm^3.

Docetaxelul nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, deoarece

nu sunt disponibile date.

Când sunt utilizate şi alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicaţiile acestora.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate): RR, DFS, Supravieţuire globală

VI. Reluare tratament: NA

VII. Prescriptori: medici specialişti oncologie medicală

I. Definiţia afecţiunii

Cancer de prostată

DOCETAXELUM este indicat, în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienţilor cu cancer de prostată metastazat, hormono-rezistent.

II. Stadializarea afecţiunii: cancer de prostată metastazat

III. Criterii de includere: cancer de prostată metastazat, rezistent la hormonoterapie

IV. Tratament

Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/mp. Se administrează continuu prednison sau prednisolon 5 mg de două ori pe zi, pe cale orală.

Ajustarea dozelor în timpul tratamentului

Docetaxelul trebuie administrat când numărul neutrofilelor este >/= 1500/mm^3. La pacienţii care în timpul tratamentului cu docetaxel au avut neutropenie febrilă, număr de neutrofile < 500/mm^3 timp de mai mult de o săptămână, reacţii cutanate severe sau cumulative sau neuropatie periferică severă, doza de docetaxel trebuie redusă de la 100 mg/mp la 75 mg/mp şi/sau de la 75 la 60 mg/mp. Dacă pacientul continuă să aibă aceste reacţii la doza de 60 mg/mp, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

Contraindicaţii

Hipersensibilitate la docetaxel sau la oricare dintre excipienţi.

Docetaxelul nu trebuie administrat la pacienţii care au anterior iniţierii tratamentului un număr de neutrofile < 1500/mm^3.

Docetaxelul nu trebuie administrat la femeile gravide sau care alăptează.

Docetaxelul nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, deoarece nu sunt disponibile date.

Când sunt utilizate şi alte medicamente în asociere cu docetaxel, se respectă, de asemenea, contraindicaţiile acestora.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate): RR, DFS, Supravieţuire globală

VI. Reluare tratament: Tratamentul se administrează până la progresia bolii şi/sau toxicitate necontrolabilă

VII. Prescriptori: medici specialişti oncologie medicală

DCI: INTERFERONUM ALFA 2A

I. Definiţia afecţiunii
Leucemia cu celule păroase

II. Stadializarea afecţiunii
Leucemie cu celule păroase

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)
Leucemia cu celule păroase.

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)
Tratament iniţial
3 milioane U.I. zilnic, administrate subcutanat, timp de 16 - 24 săptămâni. În cazul apariţiei intoleranţei, fie se reduce doza zilnică la 1,5 milioane U.I., fie se injectează 3 milioane U.I. de trei ori pe săptămână, fie se reduc atât doza cât şi frecvenţa administrării. (1,5 milioane U.I. de 3 ori pe săptămână).
Tratament de întreţinere
3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână injectate subcutanat. În caz de intoleranţă, se va reduce doza la 1,5 milioane U.I. de trei ori pe săptămână.
Durata tratamentului
Tratamentul trebuie efectuat aproximativ şase luni, după care medicul va aprecia dacă pacientul a răspuns favorabil, deci se continuă tratamentul, sau dacă nu a răspuns la terapie, situaţie în care tratamentul se întrerupe. Unii pacienţi au fost trataţi până la 20 de luni, fără întrerupere. Durata optimă de tratament cu Roferon-A, în cazul leucemiei cu celule păroase, nu a fost încă determinată.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)
Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Roferon. O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei, consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică

neuropsihiatrică a pacienţilor. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. Criterii de excludere din tratament:

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

- Reacţii adverse

Majoritatea pacienţilor au prezentat simptome pseudo-gripale, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralgii şi transpiraţie. Aceste efecte adverse acute pot fi de obicei reduse sau eliminate prin administrarea simultană de paracetamol şi tind să se diminueze la continuarea terapiei sau la reducerea dozei. Uneori, continuarea tratamentului poate fi însoţită de slăbiciune, stare de oboseală.

Aproximativ două treimi din bolnavii canceroşi au acuzat anorexie, iar o jumătate, greaţă. Voma, tulburările de gust, senzaţia de uscăciune a gurii, scăderea în greutate, diarea şi durerile abdominale de intensitate mică sau moderată; mai rar au fost semnalate: constipaţie, flatulenţă; ocazional s-a produs pirozis, activarea ulcerului şi hemoragii gastrointestinale minore.

Ameţeală, vertij, tulburări de vedere, scăderi ale funcţiei cerebrale, tulburări de memorie, depresie, somnolenţă, confuzie mentală, nervozitate şi tulburări de somn. Alte complicaţii neobişnuite constau în: tendinţa la suicid, somnolenţa puternică, convulsiile, coma, accidente cerebrovasculare, impotenţa tranzitorie, retinopatia ischemică.

- Non-responder NA
- Non-compliant NA

VII. Reluare tratament (condiţii) - NA

VIII. Prescriptori - Medici Hematologi, Oncologi

I. Definiţia afecţiunii

Sarcom Kaposi asociat cu SIDA

II. Stadializarea afecţiunii

Interferon A este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu sarcom Kaposi asociat cu SIDA, cu CD4 > 250/mm^3.

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

Sarcom Kaposi asociat cu SIDA

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

Tratament iniţial. La pacienţi de 18 ani sau mai mult, Roferon-A se administrează subcutanat, în doză crescută gradat până la cel puţin 18 milioane U.I. zilnic sau, dacă este posibil, 36 milioane U.I. zilnic, timp de 10 - 12 săptămâni, conform schemei următoare:

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

Tratament de întreţinere

Roferon-A se injectează subcutanat, de trei ori pe săptămână, în doza maximă de întreţinere tolerată de pacient, fără a se depăşi 36 milioane U.I.

Pacienţii cu sarcom Kaposi şi SIDA trataţi cu 3 milioane U.I. Roferon-A zilnic au răspuns mai slab decât cei trataţi cu dozele recomandate.

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

Durata optimă de tratament cu Roferon-A a sarcomului Kaposi asociat SIDA nu a fost încă determinată.

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

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

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse

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

- Co-morbidităţi

Pacienţii co-infectaţi, cu ciroză avansată, cărora li se administrează HAART (terapie antiretroviralã înaltă), pot prezenta risc crescut de decompensare hepatică şi deces. Pacienţii cu istoric de insuficienţă cardiacă congestivă, infarct miocardic şi/sau aritmii în antecedente sau prezente cu Roferon A, necesită o monitorizare atentă. Se recomandă ca pacienţilor care prezintă tulburări cardiace preexistente să li se efectueze electrocardiograme înaintea şi în cursul tratamentului. Aritmiile cardiace (în special supraventriculare) răspund de obicei la terapia convenţională, dar pot necesita întreruperea tratamentului cu Roferon A.

- Non-responder NA
- Non-compliant NA

VII. Reluare tratament (condiţii) - NA

VIII. Prescriptori - Medici Hematologi, Oncologi, Infecţionist

I. Definiţia afecţiunii

Leucemia mieloidă cronică

II. Stadializarea afecţiunii

Roferon A este indicat în tratamentul leucemiei mieloide cronice cu cromozom Philadelphia prezent.

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

Leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocaţie bcr/abl pozitivă.

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

Schema de tratament. La pacienţi cu vârsta de 18 ani sau mai mult, Roferon-A se injectează subcutanat 8 - 12 săptămâni, după următoarea schemă:

```
zilele 1 - 3:        3 milioane U.I./zi
zilele 4 - 6:        6 milioane U.I./zi
zilele 7 - 84:       9 milioane U.I./zi.
```

Durata tratamentului. Pacienţii trebuie trataţi cel puţin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei ce au răspuns la aceasta sau întreruperea ei în cazul pacienţilor ai căror parametri hematologici nu s-au modificat. La pacienţii cu răspuns favorabil, tratamentul trebuie continuat până la obţinerea unei remisiuni hematologice complete, fără a depăşi 18 luni.

Toţi pacienţii cu răspuns hematologic complet trebuie trataţi în continuare cu 9 milioane U.I./zi (optimal) sau 9 milioane U.I., de trei ori pe săptămână (minimal), pentru a face cât mai repede posibil remisiunea citogenetică.

Durata optimă de tratament a leucemiei mieloide cronice cu Roferon-A nu a fost încă determinată, deşi s-au constatat remisiuni citogenetice la doi ani după începerea

tratamentului.

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

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Roferon. O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei, consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. Criterii de excludere din tratament:

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

- Reacţii adverse

Întrerupere tratament în caz de: afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid, reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricţie brionşică, anafilaxie).

În cazul existenţei de disfuncţii renale, hepatice sau medulare uşoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcţiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienţilor. S-a observat în cazuri rare tendinţa la suicid la pacienţii în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Roferon-A.

- Co-morbidităţi

O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

- Non-responder NA
- Non-compliant NA

VII. Reluare tratament (condiţii) - NA

VIII. Prescriptori - Medici Hematologi, Oncologi

I. Definiţia afecţiunii
Limfom cutanat cu celule T

II. Stadializarea afecţiunii
Limfomului cutanat cu celule T

Tratament iniţial. În cazul pacienţilor de 18 ani sau peste această vârstă, doza trebuie crescută gradat, până la 18 milioane U.I. pe zi, pentru o durată totală de tratament de 12 săptămâni, conform schemei următoare:

```
zilele 1 - 3:        3 milioane U.I./zi
zilele 4 - 6:        9 milioane U.I./zi
zilele 7 - 84:       18 milioane U.I./zi
```

Tratament de întreţinere. Roferon-A se administrează de trei ori pe săptămână, în doza maximă tolerată de pacient, fără a depăşi 18 milioane U.I.

Durata tratamentului. Pacienţii trebuie trataţi cel puţin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei care au răspuns la aceasta, sau întreruperea ei la cei care nu au răspuns.

Durata minimă a terapiei, în cazul pacienţilor cu răspuns favorabil este de 12 luni (pentru a mări şansele obţinerii unui rezultat optim prelungit).

Unii pacienţi au fost trataţi timp de 40 de luni fără întrerupere. Nu a fost încă determinată exact durata tratamentului cu Roferon-A în cazul limfomului cutanat cu celule T.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)
Limfom cutanat cu celule T

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

Tratament iniţial. În cazul pacienţilor de 18 ani sau peste această vârstă, doza trebuie crescută gradat, până la 18 milioane U.I. pe zi, pentru o durată totală de tratament de 12 săptămâni, conform schemei următoare:

```
zilele 1 - 3:        3 milioane U.I./zi
zilele 4 - 6:        9 milioane U.I./zi
zilele 7 - 84:       18 milioane U.I./zi
```

Tratament de întreţinere. Roferon-A se administrează de trei ori pe săptămână, în doza maximă tolerată de pacient, fără a depăşi 18 milioane U.I.

Durata tratamentului. Pacienţii trebuie trataţi cel puţin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei care au răspuns la

aceasta, sau întreruperea ei la cei care nu au răspuns.

Durata minimă a terapiei, în cazul pacienţilor cu răspuns favorabil este de 12 luni (pentru a mări şansele obţinerii unui rezultat optim prelungit).

Unii pacienţi au fost trataţi timp de 40 de luni fără întrerupere. Nu a fost încă determinată exact durata tratamentului cu Roferon-A în cazul limfomului cutanat cu celule T.

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

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Roferon. O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse

Întrerupere tratament în caz de: afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid, reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricţie bronşică, anafilaxie).

În cazul existenţei de disfuncţii renale, hepatice sau medulare uşoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă a funcţiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienţilor. S-a observat în cazuri rare tendinţa la suicid la pacienţii în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Roferon-A.

- Co-morbidităţi

O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor. Este necesară supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic

glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

- Non-responder NA
- Non-compliant NA

VII. Reluare tratament (condiţii) - NA

VIII. Prescriptori - Medici Hematologi, Oncologi

I. Definiţia afecţiunii
Limfom non-Hodgkinian folicular

II. Stadializarea afecţiunii
Limfomul non-Hodgkin folicular în stadiu avansat.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)
Limfomul non-Hodgkin folicular.

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioadă de tratament)
Roferon-A se administrează concomitent cu tratamentul convenţional (de exemplu asociaţia cidofosfamidă, prednison, vincristină şi doxorubicină), în funcţie de schema chimioterapică, câte 6 milioane U.I./mp injectate subcutanat din ziua 22 până în ziua 26 a fiecărui ciclu de 28 de zile.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)
Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Roferon. O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse
Întrerupere tratament în caz de: afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid, reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricţie bronşică, anafilaxie).
În cazul existenţei de disfuncţii renale, hepatice sau medulare uşoare sau medii, este

necesară monitorizarea atentă a funcţiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienţilor. S-a observat în cazuri rare tendinţa la suicid la pacienţii în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Roferon-A.

- Co-morbidităţi

O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

- Non-responder NA
- Non-compliant NA

VII. Reluare tratament (condiţii) - NA

VIII. Prescriptori - Medici Hematologi, Oncologi

I. Definiţia afecţiunii

Carcinom renal avansat

Tratamentul cu interferon A în asociere cu vinblastina induce o rată a răspunsului de aproximativ 17 - 26% determinând o întârziere a progresiei bolii şi o prelungire a supravieţuirii la aceşti pacienţi.

II. Stadializarea afecţiunii

Carcinom renal avansat

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

Carcinom renal avansat

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioadă de tratament)

Schema recomandată de creştere gradată a dozei este:

zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi

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

Pacienţii care obţin un răspuns complet pot întrerupe tratamentul după trei luni de la stabilizarea remisiunii.

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

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Roferon. O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse

Întrerupere tratament în caz de: afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid, reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricţie bronşică, anafilaxie).

În cazul existenţei de disfuncţii renale, hepatice sau medulare uşoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă a funcţiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienţilor. S-a observat în cazuri rare tendinţa la suicid la pacienţii în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Roferon-A.

- Co-morbidităţi

O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

- Non-responder NA
- Non-compliant NA

VII. Reluare tratament (condiţii) - NA

VIII. Prescriptori - medici specialişti oncologie medicală

I. Definiţia afecţiunii
Melanom malign rezectat chirurgical
Tratamentul adjuvant cu doze scăzute de Roferon A, după rezecţia chirurgicală a melanomului malign prelungeşte perioada de remisie a bolii fără metastaze.

II. Stadializarea afecţiunii
Melanom malign rezectat chirurgical

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)
Melanom malign rezectat chirurgical

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)
Interferon A se administrează subcutanat în doză de 3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână, timp de 18 luni, începând la cel mult 6 săptămâni după intervenţia chirurgicală. În cazul în care apare intoleranţa la tratament doza trebuie scăzută la 1,5 milioane U.I. administrată de trei ori pe săptămână.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)
Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Roferon. O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse
Întrerupere tratament în caz de: afecţiuni psihice şi ale SNC: depresie, ideaţie suicidală severă şi persistentă, tentativă de suicid, reacţii de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricţie bronşică, anafilaxie).
În cazul existenţei de disfuncţii renale, hepatice sau medulare uşoare sau medii, este

necesară monitorizarea atentă a funcţiilor acestor organe.

Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienţilor. S-a observat în cazuri rare tendinţa la suicid la pacienţii în cursul tratamentului cu Roferon-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât şi în cursul terapiei cu Roferon-A.

- Co-morbidităţi

O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Roferon-A la pacienţii cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, şi, mai puţin frecvent, a concentraţiei hemoglobinei. Consecutiv poate creşte riscul infecţiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienţilor. Tratamentul cu Roferon-A produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

- Non-responder NA
- Non-compliant NA

VII. Reluare tratament (condiţii) - NA

VIII. Prescriptori - medici specialişti oncologie medicală

#M3

PROTOCOLUL TERAPEUTIC ÎN HEPATITĂ CRONICĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ CU VIRUS VHB (LB01B)

DIAGNOSTICUL, CRITERIILE DE ELIGIBILITATE, ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE ŞI URMĂRIREA ÎN CURSUL TERAPIEI ANTIVIRALE A PACIENŢILOR CU HEPATITĂ CRONICĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB

HEPATITA ACUTĂ CU VHB

Criterii de includere în tratament:
- biochimic: ALT >/= 5 x 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 şi urmărirea seroconversiei Ag/Ac Hbe şi respectiv Ag/Ac HBs

HEPATITA CRONICĂ CU VHB

1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI NAIVI

1.1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB CU AgHBe POZITIV

Criterii de includere în tratament:
- biochimic:
- ALT >/= 2 x N
- virusologic:
- AgHBs pozitiv;
- AgHBe pozitiv şi antiHBe negativ;
- IgG antiHVD negativ;
- ADN - VHB >/= 20.000 UI/ml.
- evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii prin PBH sau Fibromax
- pacienţii cu criteriile de mai sus nu necesită evaluarea fibrozei şi a activităţii necroinflamatorii
- la pacienţii cu ALT < 2 x N şi vârsta > 40 ani, se efectuează puncţie biopsie hepatică sau Fibromax şi se tratează dacă este boală semnificativă;
- Indicaţii terapeutice în funcţie de vârstă:
- la pacienţii </= 50 de ani se recomandă tratament cu entecavir, adefovir sau interferon pegylat.*
- Interferonul pegilat se recomandă la pacienţi tineri cu valori moderate ale ALT şi viremiei.
- la pacienţii > 50 de ani dar </= 65 ani de preferat tratamentul cu analogi nucleotidici/zidici.
- la pacienţii > 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

- Lamivudină

- Doza recomandată: 100 mg/zi

- Durata terapiei: > 1 an

sau

- Interferon pegylat alfa-2a

- Doza recomandată: 180 mcg/săpt

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudină

- Evaluarea răspunsului iniţial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:

- ALT

- ADN - VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de 2 log10, se consideră rezistenţă primară şi se opreşte tratamentul.

- Ulterior se vor verifica periodic, la interval de şase luni:

- ALT;

- Seroconversia în sistemul HBs;

- Seroconversia în sistemul HBe;

- ADN - VHB.

- În funcţie de răspunsul biochimic şi virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la 5 ani.

- Creşterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creşterea viremiei sub tratament se consideră rezistenţă şi lipsă de răspuns terapeutic.

- Rezistenţa şi lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului şi luarea unei noi decizii terapeutice.

- Apariţia Ac anti HBs impune oprirea terapiei

1.2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB CU AgHBe NEGATIV

Criterii de includere în tratament:

- biochimic:

- ALT >/= 2 x N

- virusologic:

- AgHBs pozitiv;

- AgHBe negativ şi antiHBe pozitiv;

- IgG antiHVD negativ;

- ADN - VHB >/= 2.000 UI/ml.

- evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii prin PBH sau Fibromax

- pacienţii cu criteriile de mai sus nu necesită evaluarea fibrozei şi a activităţii necroinflamatorii

- la pacienţii cu ALT < 2 x N şi vârsta > 40 ani, se efectuează puncţie biopsie

hepatică sau Fibromax şi se tratează dacă este boală semnificativă;

- Indicaţii terapeutice în funcţie de vârstă:

- la pacienţii </= 50 de ani se recomandă tratament cu entecavir, adefovir sau interferon pegylat*

- Interferonul pegilat se recomandă la pacienţi tineri cu valori moderate ale ALT şi viremiei

- la pacienţii > 50 de ani dar </= 65 ani se recomandă tratament cu analogi nucleozidici/tidici.

- la pacienţii > 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

- Lamivudină

- Doza recomandată: 100 mg/zi

- Durata terapiei: > 1 an

sau

- Interferon pegylat alfa-2a

- Doza recomandată: 180 mcg/săpt

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudină

- Evaluarea răspunsului iniţial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:

- ALT

- ADN - VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de 2 log10, se consideră rezistenţă primară şi se opreşte tratamentul.

- Ulterior se vor verifica periodic, la interval de şase luni:

- ALT;

- Ag HBs

- ADN - VHB.

- În funcţie de răspunsul biochimic şi virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la 5 ani.

- Creşterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creşterea viremiei sub tratament se consideră rezistenţă şi lipsă de răspuns terapeutic.

- Rezistenţa şi lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului şi luarea unei noi decizii terapeutice.

- Apariţia 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 şase luni ALT şi ADN - VHB în primul an de terapie şi apoi ALT din 3 în 3 luni şi ADN - VHB odată pe an. În funcţie de răspunsul biochimic şi virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua.
- Creşterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creşterea viremiei sub tratament se consideră rezistenţă şi lipsă de răspuns terapeutic.
- Rezistenţa şi lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului şi luarea unei noi decizii terapeutice în funcţie de rezultatul testelor de rezistenţă.

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 pacienţii aflaţi pe lista de aşteptare 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 şase luni ALT şi ADN - VHB VHB în primul an de terapie şi apoi ALT din 3 în 3 luni şi ADN - VHB odată pe an. În funcţie de răspunsul biochimic şi virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua.

- Creşterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creşterea viremiei sub tratament se consideră rezistenţă şi lipsă de răspuns terapeutic.

- Rezistenţa şi lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului şi luarea unei noi decizii terapeutice în funcţie de rezultatul testelor de rezistenţă.

1.5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECŢIE 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. COINFECŢIE VHB - HIV - fără criterii de iniţiere a terapiei ARV

Tratamentul acestor pacienţi se va face în servicii de Boli Infecţioase dedicate.

Criterii de includere în tratament:
- ca la monoinfecţia cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART.

1.6.1. Tratament doar pentru VHB

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

Schema de tratament
- AgHBe pozitiv
- Interferon standard alfa-2a/alfa-2b
- Doza recomandată: 4,5 - 5 MU x 3/săptămână,
- Durata terapiei: 4 - 6 luni;
sau
- Interferon pegylat alfa-2a
- Doza recomandată: 180 micrograme/săptămână,
- Durata terapiei: 12 luni
sau
- Adefovir
- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an
- AgHBe negativ
- Interferon standard alfa-2a/alfa-2b
- Doza recomandată: 4,5 - 5 MU x 3/săptămână,
- Durata terapiei: 12 luni;
sau
- Interferon pegylat alfa-2a
- Doza recomandată: 180 micrograme/săptămână,
- Durata terapiei: 12 luni
sau
- Adefovir
- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an

1.6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criterii de iniţiere a terapiei antivirale faţă de VHB

Criterii de includere în tratament:
- AgHBe pozitiv/negativ;
- ADN - VHB < 2 000 UI/ml

Schema de tratament:
*- nu necesită antivirale cu acţiune dual*ă*;*
- după iniţierea terapiei ARV se va monitoriza statusul VHB prin determinarea ALT şi ADN-VHB la 3 luni. Dacă ADN - VHB > 2.000 UI/ml se iniţiază terapiei antivirală şi faţă de VHB cu tenofovir + lamivudină sau emtricitabină pentru a preveni hepatita asociată sindromului de reconstrucţie 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) şi HIV;

- tratament ARV ce include tenofovir + lamivudină sau emtricitabină;

- de evitat monoterapia cu lamivudină sau emtricitabină pentru evitarea dezvoltării rezistenţei.

Pacienţii cu VHB rezistent la lamivudină dau cu HIV cu sensibilitate păstrată la Lamivudină şi creşterea ADN - VHB > 1 log10 copii/ml faţă de nadir;

- se menţine lamivudina şi adăugarea tenofovirului la schema ARV;

- pot fi alese entecavirul sau adefovirul.

1.6.4. Pacienţii cu ciroză VHB şi HIV - naivi

- evitarea decompensării bolii hepatice prin sindromul de reconstrucţie imună;

- tratament cu tenofovir + lamivudină sau emtricitabină şi completarea schemei ARV - tip HAART.

1.7. COINFECŢIE VHB + VHD

Criterii de includere în tratament:

- biochimic:

- ALT >/= 2 x 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 funcţie de comorbidităţi**.*

*** Se exclud de la terapia cu interferon pacienţii cu:*

- Boli neurologice

- Boli psihice (demenţă etc.)

- Diabet zaharat decompensat

- Boli autoimune

- Boala ischemică coronariană sau insuficienţa cardiacă severă necontrolată

- Afecţiuni respiratorii severe, necontrolate

- Hb < 11 g/dl

- Număr de leucocite < 5.000/mm^3

- Număr de PMN < 1.500/mm^3

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 alfa2a/alfa2b:

- 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 şi/sau imunosupresor) - lamivudină.

- Se recomandă iniţierea terapiei cu lamivudină cu o săptămână înainte de începerea tratamentului chimioterapic şi/sau imunosupresor şi continuarea terapiei cu lamivudină timp de 6 luni de la oprirea tratamentului chimioterapic şi/sau imunosupresor.

- Tratamentul imunosupresor aplicat afecţiunilor imune cronice (B. Crohn, Colită ulcerativă, Polartrită reumatoidă etc.) nu implică obligativitatea Lamivudinei.

- Hemodializă - se recomandă interferon sau analogi în doze adaptate funcţiei renale.

2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI PRETRATAŢI

Categorii de pacienţi pretrataţi:

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

Criterii de includere în tratament:

- Identice cu pacienţii naivi

- În plus, se efectuează testarea rezistenţei la lamivudină. Rezistenţa la lamivudină poate fi relevată şi de comportamentul viremiei sub tratamentul cu Lamivudină.

Schema de tratament

Dacă nu există rezistenţă la lamivudină, se tratează ca pacienţii naivi. Pacienţii cu rezistenţă 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 alfa-2a
- Doza recomandată: 180 mcg/săpt
- Durata terapiei: 48 de săptămâni
păstrându-se criteriile de monitorizare de la pacienţii naivi.

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

Criterii de includere în tratament:
- Se evaluează şi se tratează cu analogi nucleozidici/nucleotidici ca pacienţii naivi.

III. Pacienţi cu lipsă de răspuns sau eşec terapeutic la lamivudină

Criterii de includere în tratament:
- Se efectuează testarea rezistenţei la lamivudină sau se ia în considerare comportamentul viremiei sub tratamentul cu lamivudină.

Schema de tratament
Dacă nu există rezistenţă la lamivudină, se tratează ca pacienţii naivi. Pacienţii cu rezistenţă la lamivudină se tratează cu:
- Entecavir
- Doza recomandată: 1 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an
sau
- Se adaugă Adefovir menţinându-se Lamivudina (add-on)
- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: > 1 an
sau
- Interferon pegylat alfa-2a
- Doza recomandată: 180 mcg/săpt
- Durata terapiei: 48 de săptămâni
păstrându-se criteriile de monitorizare de la pacienţii naivi.

#M4
PROTOCOLUL TERAPEUTIC ÎN HEPATITĂ CRONICĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VIRUS VHC (LB02B)

Diagnosticul, criteriile de eligibilitate, alegerea schemei terapeutice şi urmărirea în cursul terapiei antivirale a pacienţilor cu hepatită cronică şi ciroză hepatică compensată

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 alfa-2a 180 micrograme/săptămână + ribavirină:
- 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg;
- 1.200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg, pe o durată de 24 de săptămâni;
- Interferon pegylat alfa-2b 1,5 micrograme/kgc/săptămână + ribavirină:
- 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg;
- 1.200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg,
pe o durată de 24 de săptămâni cu monitorizarea ARN-VHC la 4, 12, 24 şi 48 de săptămâni

HEPATITA CRONICĂ CU VHC
1. HEPATITA CRONICĂ CU VHC - PACIENŢI NAIVI
1.1. HEPATITA CRONICĂ CU VHC

Criterii de includere în tratament
- Biochimic:
- ALT normale sau crescute;
- Virusologic:
- ARN-VHC detectabil;
- Histologic:
- Puncţie biopsie hepatică, Fibromax cu: A >/= 1, F >/= 1 şi/sau S >/= 1 sau Fibroscan F > 1
- Vârsta:
- </= 65 de ani;
- > 65 de ani - se va evalua riscul terapeutic în funcţie de comorbidităţi)*

**) Se exclud de la terapia cu interferon pacienţii cu:*
- Boli neurologice;
- Boli psihice (demenţă etc.);
- Diabet zaharat decompensat;
- Boli autoimune;
- Boala ischemică coronariană sau insuficienţa cardiacă severă necontrolată;

- Afecţiuni respiratorii severe, necontrolate:
- Hb < 11 g/dl;
- Număr de leucocite < 5.000/mm^3;
- Număr de PMN < 1.500/mm^3.

Schema de tratament
- Interferon pegylat alfa2a 180 micrograme/săptămână + ribavirină:
- 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg;
- 1.200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg;
sau
- Interferon pegylat alfa2b 1,5 micrograme/kgc/săptămână + ribavirină:
- 1.000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg;
- 1.200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg.

Evaluarea răspunsului la tratament
Definiţii 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 sfârşitul tratamentului) = ARN-VHC nedetectabil la sfârşitul tratamentului;
- SVR (Sustained Virologic Response/Răspuns viral susţinut) = ARN-VHC nedetectabil la 24 de săptămâni după terminarea terapiei;
- Breaktrough = ARN-VHC detectabil în cursul tratamentului, după obţinerea EVR;
- Relapse (Recădere) = pozitivarea ARN-VHC după obţinerea răspunsului viral la sfârşitul tratamentului.
Răspunsul iniţial 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 de săptămâni de terapie dacă nu s-a obţinut negativarea, dar s-a obţinut scăderea >/= 2 log10 a ARN-VHC după 12 săptămâni de terapie;
- la terminarea terapiei (48 de săptămâni de terapie din momentul negativării ARN-VHC);

- la 24 de săptămâni de la terminarea terapiei.

Durata tratamentului:

- 24 de săptămâni pentru genotipul 2 - 3 (+ ribavirină 800 mg/zi);

- 24, 48 sau 72 de săptămâni pentru genotipul 1 - 4, după cum urmează:

- dacă ARN-VHC iniţial este < 600.000 UI/ml şi se obţine 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 faţă 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 opreşte;

- dacă ARN-VHC este negativ la 24 de săptămâni, se continuă tratamentul până la 72 de săptămâni.

1.2. COINFECŢIA VHC-HIV

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecţia cu VHC

Schema de tratament

- Dacă CD4 > 200/mm^3: terapie combinată interferon pegylat alfa2a/alfa2b + ribavirină (dozele uzuale) 48 de săptămâni

- Dacă CD4 < 200/mm^3: terapie HAART pentru creşterea CD4 la mai mult de 200 cell/mm^3, ulterior iniţierea terapiei antivirale VHC (interferon pegylat alfa2a/alfa2b + ribavirină (dozele uzuale) 48 de săptămâni

- De evitat zidovudina datorită riscului de anemie şi neutropenie

- De evitat didanozina la pacienţii cu ciroză din cauza riscului de decompensare hepatică

- De evitat stavudina în special în asociere cu didanozina din cauza riscului crescut de acidoză lactică

- Nu este recomandabilă utilizarea inhibitorilor de protează în terapia combinată din cauza reducerii probabilităţii obţinerii 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 competenţa specialităţilor respective.

1.5. BOLNAVII CU TALASEMIE

- Pot primi tratament.

1.6. BOLNAVII CU HEMOFILIE

- Pot primi tratament sub strictă supraveghere medicală săptămânală şi cu evaluarea constantă a riscului hemoragipar.

1.7. BOLNAVII DIALIZAŢI

- Pot primi tratament.

1.8. HEPATITA RECURENTĂ C POSTTRANSPLANT HEPATIC

Schema terapeutică, durata tratamentului, urmărirea pacientului, adaptarea dozelor în funcţie de comportamentul hematologic al funcţiei renale, viremiei şi răspunsului histologic se stabilesc în centrele specializate acreditate. În cazuri particulare şi cu documentaţia corespunzătoare, durata tratamentului poate depăşi 72 de săptămâni.

2. HEPATITA CRONICĂ CU VHC - PACIENŢI PRETRATAŢI

- Pacienţii nonresponderi sau cu recădere după monoterapia cu interferon convenţional se tratează cu terapie combinată cu interferon pegylat şi ribavirină ca şi pacienţii naivi.

- Pacienţii nonresponderi sau cu recădere după terapia combinată cu interferon convenţional şi ribavirină se tratează cu terapie combinată cu interferon pegylat şi ribavirină ca şi pacienţii naivi.

- Pacienţii cu recădere demonstrată conform definiţiei, după terapia combinată cu interferon pegylat şi ribavirină, pot fi trataţi cu interferon pegylat şi ribavirină conform indicaţiilor produselor.

Nu se vor retrata:

- nonresponderii;

- pacienţii cu breaktrough patern.

Medicaţia adjuvantă terapiei antivirale în hepatitele cronice

TRATAMENTUL NEUTROPENIEI SECUNDARE TERAPIEI ANTIVIRALE

Utilizarea de Filgrastim pentru susţinerea terapiei antivirale la doze optime

Schema de tratament - doze

- Se începe administrarea de filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile consecutiv dacă granulocitele scad la 1.000 mm^3.

- Gr: 750 - 1.000 mm^3:

- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;

- doză întreagă de interferon.

- Gr: 500 - 750 mm^3

- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;

- reducerea dozei de interferon conform indicaţiilor fiecărui produs.

- Gr: < 500 mm^3

- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;

- întreruperea interferonului conform indicaţiilor fiecărui produs.

Monitorizare

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

#B

DCI: ACIDUM ZOLENDRONICUM

Osteoporoza este o boală scheletică sistemică ce se caracterizează prin masa osoasă scăzută şi deteriorare microarhitecturală, având drept consecinţe creşterea fragilităţii osoase şi a riscului de fracturi. Diagnosticul bolii se bazează pe aprecierea cantitativă a densităţii minerale osoase (DMO), determinant major al rezistenţei osoase, dar semnificaţia clinică este dată de apariţia fracturilor. Localizările obişnuite ale fracturilor osteoporotice sunt la nivelul coloanei vertebrale, şoldului, antebraţului distal, humerusului proximal.

Fracturile osteoporotice reprezintă o cauză majoră de morbiditate. S-a estimat că în anul 2000 s-au înregistrat în Europa, la populaţia peste 50 de ani, un număr de 620.000 de fracturi de şold, 574.000 de antebraţ, 250.000 la nivelul humerusului distal şi 620.000 de fracturi clinice vertebrale, cu un cost direct de 36 de miliarde de Euro.

Fracturile osteoporotice se asociază cu creşterea mortalităţii, dizabilitate şi scăderea calităţii vieţii.

Diagnostic: Criteriile OMS pentru osteoporoză prin determinarea DMO prin absorbtiometrie dual cu raze X (DEXA):

- osteoporoză: scor T < - 2,5 DS
- osteoporoză severă: scor T < - 2,5 DS plus cel puţin o fractură osteoporotică

Managementul osteoporozei include:

- măsuri generale privind mobilitatea şi căderile
- nutriţie adecvată, cu aport corect proteic; suplimentare cu calciu şi vitamina D
- tratament farmacologic

Mai multe clase terapeutice fac parte din arsenalul farmacologic: SERMs (raloxifen), bifosfonaţii (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat), ranelatul de stronţiu, agenţi derivaţi din parathormon (teriparatide, PTH 1-84).

Bifosfonaţii sunt analogi stabili ai pirofosfatului, cu afinitate puternică pentru apatită. Sunt inhibitori puternici ai resorbţiei osoase prin scăderea recrutării şi activităţii osteoclastelor şi creşterea apoptozei. Potenţa bifosfonaţilor diferă în funcţie de lungimea şi structura lanţului lateral. Biodisponibilitatea orală a bifosfonaţilor este redusă, între 1 - 3% din doza ingerată. Profilul de siguranţă al bifosfonaţilor este favorabil; cei cu administrare orală asociază tulburări gastrointestinale moderate, rar esofagită, iar bifosfonaţii cu administrare iv pot induce o reacţie tranzitorie de fază acută, cu febră, dureri osoase şi musculare. Osteonecroza de mandibulă a fost descrisă extrem de rar, de obicei la pacienţi cu cancer aflaţi sub tratament cu bifosfonat.

Tratamentul cu zoledronat:

Un studiu multinaţional, randomizat, dublu orb, controlat placebo, care a inclus 7760 de paciente cu osteoporoză de postmenopauză, a evaluat eficacitatea terapeutică a zoledronatului administrat anual, în doză de 5 mg iv. La 3 ani zoledronatul a scăzut incidenţa fracturilor vertebrale cu 70% şi a fracturilor de şold cu 41% faţă de placebo. De asemenea zoledronatul a demonstrat scăderea riscului de fracturi şi a mortalităţii atunci când a fost administrat la scurt timp după o primă fractură de şold.

La pacienţi de sex masculin şi feminin cu boala Paget zoledronatul şi-a demonstrat eficacitatea atât pe severitatea durerii cât şi prin răspunsul pozitiv pe fosfataza alcalină (96% la 6 luni).

Indicaţii terapie cu zoledronat:

- osteoporoză postmenopauză (scor T </= - 2,5 DS DEXA)
- boala Paget

Doza recomandată: Anual - 5 mg iv în 100 ml soluţie perfuzabilă, 15 minute

Iniţierea terapiei se va face de către medicul specialist endocrinolog, reumatolog, ortoped sau de recuperare medicală; monitorizarea intermediară a tolerabilităţii, a efectelor adverse de către medicul de familie.

Evaluarea iniţială trebuie să includă:

- determinarea DMO (DEXA)
- excluderea cauzelor secundare de osteoporoză
- evaluarea factorilor de risc pentru osteoporoză şi fracturi (vârstă, indice de masă corporală, istoric de fracturi, istoric familial de fracturi, corticoterapie, fumat, alcool, artrită reumatoidă)
- evaluarea funcţiei renale

Monitorizarea tratamentului:

- evaluare DEXA anuală
- markeri de turnover osos la 3 sau 6 luni
- evaluarea funcţiei renale

Bibliografie

- Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R; European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2008 Apr; 19(4):399-428
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N EngI J Med. 2007 May 3; 356(18):1809-22.
- Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, Mesenbrink R Su G, Pak J, Zelenakas K, Luchi M, Richardson P, Hosking D. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. N EngI J Med. 2005 Sep 1; 353(9):898-908.

DCI: ACIDUM PAMIDRONICUM

I. Definiţia afecţiunii

Osteogeneza imperfectă este o boală genetică care apare în statisticile mondiale cu o incidenţă de 2 cazuri la 20,000 de nou-născuţi vii.

În România nu există o statistică privind incidenţa acestei boli, dar din datele existente în Clinicile de Ortopedie numărul cazurilor noi pe an este în jur de 50. Poate corelaţia cu statisticile Clinicilor de Pediatrie să reflecte date mai apropiate de realitate.

II. Stadializarea afecţiunii

În literatură sunt descrise VIII tipuri de osteogeneză imperfectă, de diferite gravităţi, de la forme inaparente clinic la forme letale în mica copilărie. Aceste diferite tipuri au în comun o alterare a calităţii sau/şi cantităţii de colagent de tip I, cu scăderea importantă a mineralizării osoase şi predispoziţie la fracturi multiple.

III. Tratamentul

este complex şi de preferinţă multidisciplinar (pediatru, ortoped, recuperator) şi îşi propune:

- să crească rezistenţa mecanică o oaselor,
- să prevină apariţia fracturilor,
- să vindece fracturile existente şi să corijeze diformităţile osoase,
- să menţină mobilitatea.

Mijloacele terapeutice sunt:

- fizioterapia, care îşi propune să întărească musculatura şi să îmbunătăţească mobilitatea, prin mijloace blânde, micşorând riscul de fractură;
- ortezarea, cu atele, cârje etc. ca şi modificarea mediului în care locuieşte pacientul, pentru a-i asigura o cât mai mare autonomie;
- bisphosphonaţi, care prin împiedicarea rezorbţiei osoase măresc masa osoasă şi reduc incidenţa fracturilor;
- chirurgia, care tratează fracturile şi corectează diformităţile

IV. Tratamentul cu Bisphosphonaţi

Cel mai utilizat este Acidum Pamidronicum, în administrare ciclică

Criterii de includere:

- dureri osoase necesitând administrarea regulată de antalgice,
- fracturi recurente şi/sau tasări vertebrale
- diformităţi osoase severe,
- reducerea mobilităţii, utilizarea scaunului rulant,
- hipercalciurie semnificativă

Criterii de excludere:

- insuficienţă renală,

- sarcină
- deficienţă de vit. D - tratamentul poate fi utilizat numai după corectarea deficienţei de Vit. D.

Dozaj:

- copii sub 2 ani, 0,5 mg/kg/zi, 3 zile consecutiv, la interval de 3 - 4 luni, timp de 2 - 4 ani,
- copii peste 2 ani, 1 mg/kg/zi, 3 zile consecutiv, la interval de 3 - 4 luni, timp de 2 - 4 ani,
- adulţi, 60 mg, 1 dată la 2 săptămâni, timp de 6 săptămâni, doza totală 180 mg, se repetă după 6 luni.

Monitorizarea se face pe baza:

- DEXA coloană şi şold, efectuată la începutul tratamentului şi apoi anual,
- radiografie AP şi Profil de coloană, efectuată la începutul tratamentului şi apoi la 6 luni,
- evoluţie clinică - dacă remiterea simptomatologiei nu se menţine pe toată durata dintre ciclurile de administrare, se poate relua mai repede administrarea, la copii doza nedepăşind 12 mg/zi/an.

V. Prescriptori

Medicamentele vor fi indicate de medicul specialist ortoped şi prescrise de medicul de familie, în cantitatea şi pe durata indicate de specialist.

DCI: TERIPARATIDUM; ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM IBANDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM; ACIDUM ZOLENDRONICUM; COMBINAŢII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)

Osteoporoza este o afecţiune endocrină scheletică, sistemică, silenţioasă şi endemică având următoarele caracteristici:

- masa osoasă deficitară;
- deteriorarea microarhitecturii ţesutului osos;
- creşterea gradului de fragilitate, elemente ce induc degradarea calităţii osoase şi creşte riscul de fractură.

Incidenţa este de 2 - 4 ori mai mare la femei decât la bărbaţi, estimându-se că una din două femei care vor atinge vârsta de 50 de ani va suferi o fractură osteoporotică pe perioada de viaţă rămasă. În ultimii ani s-a realizat că osteoporoza la bărbaţi nu este atât de rară precum se credea. Astfel, o treime din fracturile de şold apar la bărbaţi, iar la vârsta de 60 de ani riscul de fracturi la bărbaţi se apropie de cel al femeilor. Datorită impactului medical şi socio-economic al osteoporozei, această boală reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, care se va agrava în viitor, ca urmare a creşterii rapide a populaţiei vârstnice, făcând din tratamentul preventiv şi curativ o preocupare majoră.

Importanţa clinică a osteoporozei este dată de apariţia fracturilor de antebraţ, de corp vertebral şi de şold. Cea mai gravă este fractura de şold, ca urmare a morbidităţii sale

crescute, a mortalităţii care i se asociază şi a costului ridicat al serviciilor de sănătate. Fracturile vertebrelor, antebraţului şi ale părţii superioare a humerusului stau de asemenea la baza unei morbidităţi considerabile şi, fiind întâlnite mai des decât fracturile de şold, au consecinţe dificile şi de durată asupra calităţii vieţii. Celelalte fracturi sunt la fel de frecvente în cazul osteoporozei, dar sunt mai puţin importante.

Prin urmare, obiectivul real al tratamentului osteoporozei constă în creşterea calităţii osului pentru a reduce incidenţa fracturilor osteoporotice, ameliorând calitatea vieţii şi reducând costurile (directe şi indirecte) necesare îngrijirii fracturilor osteoporotice (în special a celor de şold). Diagnosticul bolii se bazează pe aprecierea cantitativă a densităţii minerale osoase (DMO), determinant major al rezistenţei osoase, dar semnificaţia clinică este dată de apariţia fracturilor.

Criteriile OMS pentru osteoporoză prin determinarea DMO prin absorbţiometrie dual㠠cu raze X (DEXA):

- osteoporoză: scor T sub - 2,5 DS
- osteoporoză severă: scor T sub - 2,5 DS plus cel puţin o fractură osteoporotică de fragilitate.

Evaluarea trebuie făcută la următoarele categorii de pacienţi:

- toate femeile peste 65 de ani;
- persoane cu fracturi de fragilitate în antecedente;
- femei în peri- şi postmenopauză care acumulează factori de risc pentru apariţia fracturilor;
- pacienţi cu boli care induc osteoporoza secundară.

Managementul osteoporozei include:

- măsuri generale privind mobilitatea şi căderile;
- nutriţie adecvată, cu aport corect proteic; suplimentare cu calciu şi vitamina D;
- tratament farmacologic.

Mai multe clase terapeutice fac parte din arsenalul farmacologic: SERM (raloxifen), bifosfonaţii (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat), ranelatul de stronţiu, agenţi derivaţi din parathormon (teriparatide, PTH 1-84), calcitonina, tibolonul.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROGRAMUL "TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU OSTEOPOROZĂ"

1. Categorii de pacienţi eligibili:

- pacienţi diagnosticaţi cu osteoporoză: scor T sub - 2,5 DS astfel:

CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROGRAM

Medicament	DEXA Scor T sub	Fracturi de fragilitate*
Acidum Alendronicum	- 2,7 DS	

Alendronat + vitamina D3	- 2,7 DS	
Acidum Zolendronicum	- 2,7 DS	
Acidum Risedronicum	- 2,7 DS	
Acidum Ibandronicum	- 2,7 DS	Administrare orală şi i.v.
Stronţiu Ranelatum	- 2,7 DS	
Teriparatide	<= 2,7 DS	Fără răspuns la alte terapii antiosteoporotice
Raloxifen	- 2,5 DS	
Alfacalcidol	- 2,5 DS	
Calcitriol	- 2,5 DS	
Calcitonina	- 2,5 DS	
Estradiol	Histerectomie totală	
Estradiol + Dienogest	Insuficienţă ovariană precoce + 3 - 5 ani postmenopauză	
Tibolon	- 2,5 DS	

* Dacă finanţarea nu va permite, vor fi introduse cu prioritate în Program pacientele care prezintă şi fracturi de fragilitate.

Criteriile de includere în program pot fluctua în funcţie de bugetul alocat.

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului antiosteoporotic:

- examinare clinică completă;
- evaluarea factorilor de risc;
- determinarea DMO prin DEXA;
- hemoleucograma completă;

- analize biochimice - calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină;
- markerii biochimici ai turnoverului osos.

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu agenţi terapeutici antiosteoporotici dacă se suspectează o cauză secundară de osteoporoză prin determinarea în funcţie de caz:
- TSH, fT4;
- Parathormon seric;
- 25 (OH) vitamina D serică;
- cortizol liber urinar sau teste adiţionale statice şi dinamice pentru diagnosticul hipercorticismului;
- LH, FSH, prolactina, estradiol la femeie, testosteron la bărbat;
- alte teste pentru cauze secundare de osteoporoză.

II. Criterii de prioritizare pentru programul "TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU OSTEOPOROZĂ"
- pacientele care prezintă fracturi de fragilitate sau cumul de factori de risc.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ANTIOSTEOPOROTICI

Mai multe clase terapeutice fac parte din arsenalul farmacologic: SERM (raloxifen), bifosfonaţii (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat), ranelatul de stronţiu, agenţi derivaţi din parathormon (teriparatide, PTH 1-84), calcitonina, tibolonul. Schema de administrare este specifică fiecărui produs în parte conform recomandărilor medicale.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU AGENŢI ANTIOSTEOPOROTICI:

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu agenţi terapeutici antiosteoporotici vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog.

Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):
- evaluare DEXA anuală;
- markeri de turnover osos la 6 luni;
- analize biochimice - calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină.

Diagnosticul şi urmărirea evoluţiei pacienţilor cu osteoporoză se face numai prin tomodensitometrie osoasă (echodensitometria osoasă nu constituie un argument de introducere în program, fiind doar o investigaţie de screning cu rezultate relative).

Aparatele DEXA necesită a fi calibrate periodic şi folosite doar de cei care au certificate de competenţă şi aviz de CNCAM. De asemenea, sunt cazuri în care un

diagnostic corect necesită completarea investigaţiilor prin determinarea markerilor osoşi: 25-OH vitamina D, osteocalcina, fosfataza alcalină, beta-crosslaps etc.

Diagnosticul şi eficienţa terapiei se controlează prin DXA făcută anual.

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ANTIOSTEOPOROTICI:

1. - Pacienţi cu contraindicaţii la tratamentul cu agenţi terapeutici antiosteoporotici - vezi protocolul terapeutic pentru fiecare clasă de medicamente.

2. - apariţia reacţiilor adverse la tratament - vezi protocolul terapeutic pentru fiecare clasă de medicamente.

3. - complianţa scăzută la tratament şi monitorizare.

4. - durata terapiei peste 3 - 5 ani pentru bifosfonaţi şi 18 luni pentru teriparatid.

În condiţiile unei eficacităţi terapeutice minimale (scor T staţionar) sau ineficienţă terapeutică (scor T mai mic comparativ cu cel iniţial) se va schimba produsul, condiţie valabilă pentru oricare din preparatele medicamentoase antiosteoporotice.

COMISIA DE DIABET ŞI ENDOCRINOLOGIE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

DCI: MEMANTINUM

Comprimate filmate

I. Definiţia afecţiunii

Demenţa Alzheimer este o afecţiune cu substrat organic cerebral degenerativ care din punct de vedere psihopatologic se manifestă prin deficit cognitiv (tulburări de atenţie şi memorie), tulburări ale funcţiei executive, deficit noţional şi operaţional la care se adaugă în simptomatologie dezorientarea temporo-spaţială cu scăderea globală a funcţionalităţii persoanei.

II. Stadializarea afecţiunii

Există trei stadii ale bolii Alzheimer clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26;
- forme moderate - scor la MMSE 11 - 19;
- forme severe - scor la MMSE </= 10.

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

- pacienţi cu diagnostic de boală Alzheimer, demenţă vasculară, demenţă mixtă, demenţă cu corpi Lewy, demenţă asociată bolii Parkinson
- pacienţi cu cel puţin una dintre următoarele modificări:
    - scor </= 26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental)

- scor </= 5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland
- stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)
Medicaţie specifică substratului lezional
Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală
Doza - comprimate filmate în doze de 10 - 20 mg/zi cu titrare lentă 5 mg pe săptămână până la doza terapeutică
Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică

V. Monitorizarea tratamentului
Parametrii care se evaluează
Starea clinică
MMSE
Eficienţa terapeutică
Evaluarea stării somatice
Criterii de excludere
nonrespodenţă la preparat
intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)
noncomplianţă terapeutică
comorbiditatea somatică
înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum. Schimbarea preparatului o va face psihiatrul care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia individualizând tratamentul.

NOTĂ:
Fiind un preparat cu un mod diferit de acţiune, Memantinum se poate prescrie şi în asociere cu preparatele enumerate mai sus: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum.

VII. Reluarea tratamentului
Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VII. Prescriptori - medicii psihiatri, neurologi, geriatri

DCI: MILNACIPRANUM

Capsule

I. TULBURAREA DEPRESIVĂ RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensităţi despărţite de intervale libere,

cu evoluţie cronică pe toată durata vieţii.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidar sau cu stupor şi intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menţine simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate uşoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte şi comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecţiunii şi evoluţia acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul episodului depresiv durează cel puţin 6 luni şi se individualizează în funcţie de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv uşor/mediu se tratează cu Milnacipramum doze: 50 - 100 mg/zi în monoterapie sau în asociaţie cu anxiolitice şi corectori ai somnului, asigurându-se şi o stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum + săruri.
- Episodul depresiv sever implică risc suicidar, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinaţie: un antipsihotic atipic cu indicaţie în tratamentul depresiei şi Milnacipramum, putând fi asociat şi un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă (lamotriginum sau acidum valproicum + săruri).
- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Milnacipramum în monoterapie, fie combinaţie timostabilizator şi Milnacipramum, fie timostabilizator şi Milnacipramum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcţie de necesităţi şi monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situaţiile de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcţie de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepresivului cu: Citalopramum, Duloxetinum, Escitalopramum, Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse şi de complianţa terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcţie de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAŢII TERAPEUTICE: Episodul depresiv (F.32), Depresia din tulburarea afectivă bipolară, Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul

schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice, Depresia organică, Depresia din alcoolism.

VIII. Prescriptori: medicii psihiatri.

DCI: OLANZAPINUM

Tablete, tablete orodispersabile, fiole pentru administrare intramusculară

I. Definiţia afecţiunii

Schizofrenia: psihoză care afectează persoane de vârstă tânără şi se caracterizează prin afectarea semnificativă a funcţiilor psihice (gândire, afectivitate, percepţie, voinţă şi activitate), a insight-ului, cu consecinţe asupra funcţionării pacientului. Evoluţia bolii este cronică necesitând tratament pe toată durata vieţii.

II. Stadializarea afecţiunii

Schizofrenia: Perioada de debut: debut acut, subacut şi insidios (lent)
Recăderi - episoade psihotice cu durată tot mai lungă
Faza de remisiune defectivă interepisodică
Schizofrenia reziduală (cronicizată)

Alte indicaţii: Tulburări psihotice acute şi prelungite, Tulburarea afectivă bipolară - Episodul maniacal şi în faza de întreţinere a tulburării bipolare.

III. Criterii de includere în schizofrenie (criteriile ICD-10)

Pacienţi aflaţi la debutul bolii
Schizofrenia cu simptome pozitive, negative, agresivitate
Tratamentul de întreţinere al schizofreniei

IV. Tratament

Doze: 10 - 20 mg/zi per os, 10 - 20 mg intramuscular.

Condiţii de scădere a dozelor: remisiunea simptomatologiei psihotice, administrarea dozelor eficiente timp suficient de îndelungat după ameliorarea clinică, scădere treptată în condiţiile monitorizării atente a evoluţiei

Perioada de tratament:

Schizofrenie: După primul episod: 1 - 3 ani
După al doilea episod 5 ani
După al treilea episod se poate vorbi de tratament cronic pe viaţă

V. Monitorizarea tratamentului

Evaluarea periodică (la interval de cel puţin o lună) a răspunsului simptomatologiei psihotice prin interviuri şi examene psihiatrice repetate, explorări clinice şi paraclinice pentru surprinderea eventualelor efecte secundare (examen obiectiv, curba ponderală, valoarea TA, EKG, probe biochimice)

VI. Criterii de excludere din tratament

Intoleranţa la medicament (hipersensibilitate).

Posibilele reacţii extrapiramidale pot fi corectate cu antiparkinsoniene.

În cazul lipsei de răspuns se recurge la modificarea dozelor sau la înlocuirea antipsihoticului cu alt antipsihotic atipic: amisulpridum, aripiprazolum, clozapinum, paliperidonum, quetiapinum, risperidonum, sertindolum, ziprasidonum.

Alegerea antipsihoticului de înlocuire precum şi stabilirea dozelor rămâne la latitudinea psihiatrului care dispensarizează cazul în funcţie de caracteristicile afecţiunii, a particularităţilor psihice şi fizice ale pacientului, a comorbidităţii somatice, a tratamentelor anterioare şi a răspunsului terapeutic la acestea precum şi a complianţei pacientului.

VII. Reluarea tratamentului se va face ori de câte ori este nevoie, la fiecare recădere ţinând cont că pacientul schizofren este un pacient dificil şi noncompliant terapeutic în proporţie semnificativă.

VIII. Prescriptori: medici psihiatri

DCI: RISPERIDONUM

Tablete, soluţie, fiole cu eliberare prelungită

I. Definiţia afecţiunii

Schizofrenia: psihoză care afectează persoane de vârstă tânără şi se caracterizează prin afectarea semnificativă a funcţiilor psihice (gândire, afectivitate, percepţie, voinţă şi activitate), a insight-ului, cu consecinţe asupra funcţionării pacientului. Evoluţia bolii este cronică necesitând tratament pe toată durata vieţii.

II. Stadializarea afecţiunii

Schizofrenia: Perioada de debut: debut acut, subacut şi insidios (lent)
Recăderi - episoade psihotice cu durată tot mai lungă
Faza de remisiune defectivă interepisodică
Schizofrenia reziduală (cronicizată)

Alte indicaţii: Tulburări psihotice acute şi prelungite, Tulburarea afectivă bipolară - Episodul maniacal

III. Criterii de includere în schizofrenie (criteriile ICD 10)

Pacienţi aflaţi la debutul bolii

Schizofrenia cu simptome pozitive, negative, agresivitate

Tratamentul de întreţinere al schizofreniei

IV. Tratament

Doze: 2 - 8 mg/zi administrare per os tablete sau soluţie şi 25, 37,5, 50 mg la două săptămâni rispolept consta, fiole cu eliberare prelungită.

Condiţii de scădere a dozelor: remisiunea simptomatologiei psihotice, administrarea dozelor eficiente timp suficient de îndelungat după ameliorarea clinică, scădere treptată în condiţiile monitorizării atente a evoluţiei

Perioada de tratament:

Schizofrenie: După primul episod: 1 - 3 ani

După al doilea episod 5 ani

După al treilea episod se poate vorbi de tratament cronic pe viaţă

V. Monitorizarea tratamentului

Evaluarea periodică (la interval de cel puţin o lună) a răspunsului simptomatologiei psihotice prin interviuri şi examene psihiatrice repetate, explorări clinice şi paraclinice pentru surprinderea eventualelor efecte secundare (examen obiectiv, curba ponderală, dozarea prolactinemiei)

VI. Criterii de excludere din tratament

Intoleranţa la medicament (hipersensibilitate).

Posibilele reacţii extrapiramidale pot fi corectate cu antiparkinsoniene.

În cazul lipsei de răspuns se recurge la modificarea dozelor sau la înlocuirea antipsihoticului cu alt antipsihotic atipic: amisulpridum, aripiprazolum, clozapinum, olanzapinum, paliperidonum, quetiapinum, sertindolum, ziprasidonum.

Alegerea antipsihoticului de înlocuire precum şi stabilirea dozelor rămâne la latitudinea psihiatrului care dispensarizează cazul în funcţie de caracteristicile afecţiunii, a particularităţilor psihice şi fizice ale pacientului, a comorbidităţilor somatice, a tratamentelor anterioare şi a răspunsului terapeutic la acestea precum şi a complianţei pacientului.

VII. Reluarea tratamentului se va face ori de câte ori este nevoie, la fiecare recădere ţinând cont că pacientul schizofren este un pacient dificil şi noncompliant terapeutic în proporţie semnificativă.

VIII. Prescriptori: medici psihiatri

DCI: QUETIAPINUM

Comprimate filmate, comprimate filmate cu eliberare prelungită

I. Definiţia afecţiunii

Schizofrenia: psihoză care afectează persoane de vârstă tânără şi se caracterizează prin afectarea semnificativă a funcţiilor psihice (gândire, afectivitate, percepţie, voinţă şi activitate), a insight-ului, cu consecinţe asupra funcţionarii pacientului. Evoluţia bolii este cronică necesitând tratament pe toată durata vieţii.

II. Stadializarea afecţiunii

Schizofrenia: Perioada de debut: debut acut, subacut şi insidios (lent)

Recăderi - episoade psihotice cu durată tot mai lungă

Faza de remisiune defectivă interepisodică

Schizofrenia reziduală (cronicizată)

Alte indicaţii: Tulburări psihotice acute şi prelungite, Tulburarea afectivă bipolară - Episodul maniacal

III. Criterii de includere în schizofrenie (criteriile ICD 10)

Pacienţi aflaţi la debutul bolii

Schizofrenia cu simptome pozitive, negative, agresivitate

Tratamentul de întreţinere al schizofreniei

IV. Tratament

Doze: 200 - 1 000 mg/zi, doza medie 400 - 600 mg/zi

Condiţii de scădere a dozelor: remisiunea simptomatologiei psihotice, administrarea dozelor în doze eficiente timp suficient de îndelungat după ameliorarea clinică, scădere treptată în condiţiile monitorizării atente a evoluţiei.

Perioada de tratament:

Schizofrenie: După primul episod: 1 - 3 ani

După al doilea episod 5 ani

După al treilea episod se poate vorbi de tratament cronic pe viaţă

V. Monitorizarea tratamentului

Evaluarea periodică (la interval de cel puţin o lună) a răspunsului simptomatologiei psihotice prin interviuri şi examene psihiatrice repetate, explorări clinice şi paraclinice pentru surprinderea eventualelor efecte secundare (examen obiectiv, curba ponderală, valoarea TA, EKG, probe biochimice)

VI. Criterii de excludere din tratament

Intoleranţă la medicament (hipersensibilitate).

Posibilele reacţii extrapiramidale pot fi corectate cu antiparkinsoniene.

În cazul lipsei de răspuns se recurge la modificarea dozelor sau la înlocuirea antipsihoticului cu alt antipsihotic atipic: amisulpridum, aripiprazolum, clozapinum, olanzapinum, paliperidonum, risperidonum, sertindolum, ziprasidonum.

Alegerea antipsihoticului de înlocuire precum şi stabilirea dozelor rămâne la latitudinea psihiatrului care dispensarizează cazul în funcţie de caracteristicile afecţiunii, a particularităţilor psihice şi fizice ale pacientului, a comorbidităţilor somatice, ţinând cont de tratamentele anterioare şi răspunsului terapeutic la acestea precum şi a complianţei pacientului.

VII. Reluarea tratamentului se va face ori de câte ori este nevoie, la fiecare recădere

ţinând cont că pacientul schizofren este un pacient dificil şi noncompliant terapeutic în proporţie semnificativă.

VIII. Prescriptori: medici psihiatri

DCI: AMISULPRIDUM

Tablete

I. Definiţia afecţiunii

Schizofrenia: psihoză care afectează persoane de vârstă tânără şi se caracterizează prin afectarea semnificativă a funcţiilor psihice (gândire, afectivitate, percepţie, voinţă şi activitate), a insight-ului, cu consecinţe asupra funcţionarii pacientului. Evoluţia bolii este cronică necesitând tratament pe toată durata vieţii.

II. Stadializarea afecţiunii

Schizofrenia: Perioada de debut: debut acut, subacut şi insidios (lent)
Recăderi - episoade psihotice cu durată tot mai lungă
Faza de remisiune defectivă interepisodică
Schizofrenia reziduală (cronicizată)
Alte indicaţii: Tulburări psihotice acute şi prelungite

III. Criterii de includere în schizofrenie (criteriile ICD 10)

Pacienţi aflaţi la debutul bolii
Schizofrenia cu simptome pozitive, negative, agresivitate
Tratamentul de întreţinere al schizofreniei

IV. Tratament

Doze: 100 - 300 mg/zi în schizofrenia cu simptome negative; 400 - 800 mg/zi în schizofrenia cu simptome pozitive (doza maximă 1200 mg/zi).

Condiţii de scădere a dozelor: remisiunea simptomatologiei psihotice, administrarea dozelor în doze eficiente timp suficient de îndelungat după ameliorarea clinică, scădere treptată în condiţiile monitorizării atente a evoluţiei.

Perioada de tratament:

Schizofrenie: După primul episod: 1 - 3 ani
După al doilea episod 5 ani
După al treilea episod se poate vorbi de tratament cronic pe viaţă

V. Monitorizarea tratamentului

Evaluarea periodică (la interval de cel puţin o lună) a răspunsului simptomatologiei psihotice prin interviuri şi examene psihiatrice repetate, explorări clinice şi paraclinice pentru surprinderea eventualelor efecte secundare (examen obiectiv, curba ponderală, dozarea prolactinei)

VI. Criterii de excludere din tratament

Intoleranţa la medicament (hipersensibilitate).

Posibilele reacţii extrapiramidale pot fi corectate cu antiparkinsoniene.

În cazul lipsei de răspuns se recurge la modificarea dozelor sau la înlocuirea antipsihoticului cu alt antipsihotic atipic: aripiprazolum, clozapinum, olanzapinum, paliperidonum, quetiapinum, risperidonum, sertindolum, ziprasidonum.

Alegerea antipsihoticului de înlocuire precum şi stabilirea dozelor rămâne la latitudinea psihiatrului care dispensarizează cazul în funcţie de caracteristicile afecţiunii, a particularităţilor psihice şi fizice ale pacientului, a comorbidităţilor somatice, ţinând cont de tratamentele anterioare şi răspunsul terapeutic la acestea precum şi a complianţei pacientului.

VII. Reluarea tratamentului se va face ori de câte ori este nevoie, la fiecare recădere ţinând cont că pacientul schizofren este un pacient dificil şi noncompliant terapeutic în proporţie semnificativă.

VIII. Prescriptori: medicii psihiatri.

DCI: ARIPIPRAZOLUM

Tablete

I. Definiţia afecţiunii

Schizofrenia: psihoză care afectează persoane de vârstă tânără şi se caracterizează prin afectarea semnificativă a funcţiilor psihice (gândire, afectivitate, percepţie, voinţă şi activitate), a insight-ului, cu consecinţe asupra funcţionarii pacientului. Evoluţia bolii este cronică necesitând tratament pe toată durata vieţii.

II. Stadializarea afecţiunii

Schizofrenia: Perioada de debut: debut acut, subacut şi insidios (lent)
Recăderi - episoade psihotice cu durată tot mai lungă
Faza de remisiune defectivă interepisodică
Schizofrenia reziduală (cronicizată)

Alte indicaţii: Tulburări psihotice acute şi prelungite

III. Criterii de includere

Pacienţi aflaţi la debutul bolii
Schizofrenia cu simptome pozitive, negative, agresivitate
Tratamentul de întreţinere al schizofreniei

IV. Tratament

Doze: 20 - 30 mg/zi per os

Condiţii de scădere a dozelor: remisiunea simptomatologiei psihotice, administrarea dozelor eficiente timp suficient de îndelungat după ameliorarea clinică, scădere treptată în condiţiile monitorizării atente a evoluţiei

Perioada de tratament:

Schizofrenie: După primul episod: 1 - 3 ani

După al doilea episod 5 ani

După al treilea episod se poate vorbi de tratament cronic pe viaţă

V. Monitorizarea tratamentului

Evaluarea periodică (la interval de cel puţin o lună) a răspunsului simptomatologiei psihotice prin interviuri şi examene psihiatrice repetate, explorări clinice şi paraclinice pentru surprinderea eventualelor efecte secundare (examen obiectiv, curba ponderală, valoarea TA)

VI. Criterii de excludere din tratament

Intoleranţa la medicament (hipersensibilitate).

Posibilele reacţii extrapiramidale pot fi corectate cu antiparkinsoniene.

În cazul lipsei de răspuns se recurge la modificarea dozelor sau la înlocuirea antipsihoticului cu alt antipsihotic atipic: amisulpridum, clozapinum, olanzapinum, paliperidonum, quetiapinum, risperidonum, sertindolum, ziprasidonum.

Alegerea antipsihoticului de înlocuire precum şi stabilirea dozelor rămâne la latitudinea psihiatrului care dispensarizează cazul în funcţie de caracteristicile afecţiunii, a particularităţilor psihice şi fizice ale pacientului, a comorbidităţii somatice, a tratamentelor anterioare şi a răspunsului terapeutic la acestea precum şi a complianţei pacientului.

VII. Reluarea tratamentului se va face ori de câte ori este nevoie, la fiecare recădere ţinând cont că pacientul schizofren este un pacient dificil şi noncompliant terapeutic în proporţie semnificativă.

VIII. Prescriptori: medici psihiatri.

DCI: CITALOPRAMUM

Tablete

I. TULBURAREA DEPRESIVĂ RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensităţi despărţite de intervale libere, cu evoluţie cronică pe toată durata vieţii.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidar sau cu stupor şi intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menţine simptome cognitive sau chiar

depresive de intensitate uşoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte şi comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecţiunii şi evoluţia acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul durează minimum 6 luni şi se individualizează în funcţie de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv uşor/mediu se tratează cu citalopramum doze: 20 - 40 mg/zi în monoterapie sau în asociaţie cu anxiolitice şi corectori ai somnului, asigurându-se şi o stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum + săruri.
- Episodul depresiv sever implică risc suicidar, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinaţie: un antipsihotic atipic cu indicaţie în tratamentul depresiei şi Citalopramum, şi un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă (lamotriginum sau acidum valproicum + săruri).
- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Citalopramum în monoterapie, fie combinaţie timostabilizator şi Citalopramum, fie timostabilizator şi Citalopramum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcţie de necesităţi şi monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situaţiile de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcţie de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepresivului cu: Duloxetinum, Escitalopramum, Milnacipramum, Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse şi de complianţa terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcţie de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAŢII TERAPEUTICE: Episodul depresiv (F.32), Depresia din tulburarea afectivă bipolară, Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice

VIII. Prescriptori: medici psihiatri.

DCI: ESCITALOPRAMUM

Comprimate filmate

I. TULBURAREA DEPRESIVĂ RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensităţi despărţite de intervale libere, cu evoluţie cronică pe toată durata vieţii.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidar sau cu stupor şi intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menţine simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate uşoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte şi comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecţiunii şi evoluţia acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul episodului depresiv durează cel puţin 6 luni şi se individualizează în funcţie de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv uşor/mediu se tratează cu Escitalopramum doze: 10 - 20 mg/zi în monoterapie sau în asociaţie cu anxiolitice şi corectori ai somnului, asigurându-se şi o stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum + săruri.
- Episodul depresiv sever implică risc suicidar, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinaţie: un antipsihotic atipic cu indicaţie în tratamentul depresiei şi Escitalopramum, putând fi asociat şi un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă (lamotriginum sau acidum valproicum + săruri).
- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Escitalopramum în monoterapie, fie combinaţie timostabilizator şi Escitalopramum, fie timostabilizator şi Escitalopramum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcţie de necesităţi şi monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situaţiile de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcţie de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepresivului cu: Citalopramum, Duloxetinum, Milnacipramum, Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse şi de complianţa terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcţie de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAŢII TERAPEUTICE: Episodul depresiv (F.32), Depresia din tulburarea afectivă bipolară, Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice, Depresia organică, Depresia asociată tulburării de anxietate generalizată, Fobia socială, Atacul de panică, Tulburarea obsesiv-compulsivă.

VIII. Prescriptori: medicii psihiatri.

DCI: TRAZODONUM

Tablete

I. TULBURAREA DEPRESIVĂ RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensităţi despărţite de intervale libere, cu evoluţie cronică pe toată durata vieţii.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidar sau cu stupor şi intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menţine simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate uşoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte şi comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecţiunii şi evoluţia acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul episodului depresiv durează cel puţin 6 luni şi se individualizează în funcţie de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv uşor/mediu se tratează cu Trazodonum doze: 150 - 450 mg/zi în monoterapie sau în asociaţie cu anxiolitice şi corectori ai somnului, asigurându-se şi o stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum + săruri.
- Episodul depresiv sever implică risc suicidar, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinaţie: un antipsihotic atipic cu indicaţie în tratamentul depresiei şi Trazodonum, putând fi asociat şi un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă (lamotriginum sau acidum valproicum + săruri).
- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Trazodonum în monoterapie, fie combinaţie timostabilizator şi Trazodonum, fie timostabilizator şi Trazodonum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcţie de necesităţi şi monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situaţiile de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcţie de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepresivului cu: Citalopramum, Escitalopramum, Duloxetinum, Milnacipramum, Tianeptinum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse şi de complianţa terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcţie de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAŢII TERAPEUTICE: Episodul depresiv (F.32), Depresia din tulburarea afectivă bipolară, Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice, Depresia organică

VIII. Prescriptori: medicii psihiatri.

DCI: TIANEPTINUM

Drajeuri

I. TULBURAREA DEPRESIVĂ RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensităţi despărţite de intervale libere, cu evoluţie cronică pe toată durata vieţii.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidar sau cu stupor şi intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menţine simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate uşoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte şi comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecţiunii şi evoluţia acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul episodului depresiv durează cel puţin 6 luni şi se individualizează în funcţie de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv uşor/mediu se tratează cu Tianeptinum doze: 25 - 37,5 mg/zi în monoterapie sau în asociaţie cu anxiolitice şi corectori ai somnului, asigurându-se şi o

stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum + săruri.

- Episodul depresiv sever implică risc suicidar, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinaţie: un antipsihotic atipic cu indicaţie în tratamentul depresiei şi Tianeptinum, putând fi asociat şi un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă (lamotriginum sau acidum valproicum + săruri).
- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Tianeptinum în monoterapie, fie combinaţie timostabilizator şi Tianeptinum, fie timostabilizator şi Tianeptinum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcţie de necesităţi şi monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situaţiile de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcţie de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepresivului cu: Citalopramum, Escitalopramum, Duloxetinum, Milnacipramum, Trazodonum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse şi de complianţa terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcţie de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAŢII TERAPEUTICE: Episodul depresiv (F.32), Depresia din tulburarea afectivă bipolară, Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice, Depresia organică

VIII. Prescriptori: medicii psihiatri.

DCI: LAMOTRIGINUM

Comprimate

I. Definiţia afecţiunii:

Tulburarea depresivă recurentă este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensităţi despărţite de intervale libere, cu evoluţie cronică pe toată durata vieţii.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidar sau cu stupor şi intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menţine simptome cognitive sau chiar

depresive de intensitate uşoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte şi comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecţiunii şi evoluţia acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul: doze: 100 - 200 mg/zi cu titrare prudentă. Se individualizează în funcţie de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv uşor/mediu se tratează cu antidepresive în monoterapie sau în asociaţie cu anxiolitice şi corectori ai somnului, asigurându-se şi o stabilizare afectivă cu lamotriginum.
- Episodul depresiv sever implică risc suicidar, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinaţie: antipsihotic atipic cu indicaţie în tratamentul depresiei şi un antidepresiv: Citalopramum, Duloxetinum, Escitalopramum, Milnacipramum, Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum şi Lamotriginum care previne recăderea depresivă şi scade riscul suicidar.
- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu Lamotriginum sau antidepresiv în monoterapie, fie combinaţie Lamotriginum şi antidepresiv, fie Lamotriginum şi antipsihotic, fie antipsihotic şi antidepresiv în funcţie de alegerea psihiatrului care monitorizează pacientul.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcţie de necesităţi şi monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, hemoleucograma, probe biochimice) în situaţiile de comorbiditate somatică.

VI. Criterii de excludere sunt în funcţie de reacţiile adverse (hipersensibilitate la preparat) şi de complianţa terapeutică a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcţie de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie ţinând cont de complianţa pacientului.

VIII. Prescriptori medicii psihiatri în cazul folosirii preparatului ca stabilizator afectiv.

DCI: VENLAFAXINUM

Comprimate şi capsule cu eliberare prelungită

I. TULBURAREA DEPRESIVĂ RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensităţi despărţite de intervale libere, cu evoluţie cronică pe toată durata vieţii.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidar sau cu stupor şi intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menţine simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate uşoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte şi comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecţiunii şi evoluţia acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul episodului depresiv durează cel puţin 6 luni şi se individualizează în funcţie de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv uşor/mediu se tratează cu Venlafaxinum doze: 75 - 300 mg/zi în monoterapie sau în asociaţie cu anxiolitice şi corectori ai somnului, asigurându-se şi o stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum + săruri.
- Episodul depresiv sever implică risc suicidar, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinaţie: un antipsihotic atipic cu indicaţie în tratamentul depresiei şi Venlafaxinum, putând fi asociat şi un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă (lamotriginum sau acidum valproicum + săruri).
- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Venlafaxinum în monoterapie, dozele de întreţinere fiind stabilite de psihiatru, fie combinaţie timostabilizator şi Venlafaxinum, fie timostabilizator şi Venlafaxinum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcţie de necesităţi şi monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situaţiile de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcţie de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepresivului cu: Citalopramum, Duloxetinum, Escitalopramum, Milnacipramum, Tianeptinum, Trazodonum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse şi de complianţa terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcţie de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAŢII TERAPEUTICE: Episodul depresiv (F.32), Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice, Depresia organică, Depresia comorbidă anxietăţii, atacului de panică, agorafobiei şi fobiei sociale.

VIII. Prescriptori: medicii psihiatri.

DCI: DULOXETINUM

Tablete

I. TULBURAREA DEPRESIVĂ RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensităţi despărţite de intervale libere, cu evoluţie cronică pe toată durata vieţii.

II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidar sau cu stupor şi intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menţine simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate uşoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte şi comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecţiunii şi evoluţia acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.

IV. Tratamentul episodului depresiv durează cel puţin 6 luni şi se individualizează în funcţie de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv uşor/mediu se tratează cu Duloxetinum doze: 60 - 120 mg/zi în monoterapie sau în asociaţie cu anxiolitice şi corectori ai somnului, asigurându-se şi o stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum + săruri.
- Episodul depresiv sever implică risc suicidar, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinaţie: un antipsihotic atipic cu indicaţie în tratamentul depresiei şi Duloxetinum, putând fi asociat şi un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă (lamotriginum sau acidum valproicum + săruri).
- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Duloxetinum în monoterapie, fie combinaţie timostabilizator şi Duloxetinum, fie timostabilizator şi Duloxetinum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.

V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcţie de necesităţi şi monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situaţiile

de comorbiditate somatică.

VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcţie de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepresivului cu: Citalopramum, Escitalopramum, Milnacipramum, Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse şi de complianţa terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcţie de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică asociată.

VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

ALTE INDICAŢII TERAPEUTICE: Episodul depresiv (F.32), Depresia din tulburarea afectivă bipolară, Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice, Depresia organică.

VIII. Prescriptori: medicii psihiatri.

DCI: FLUPENTIXOLUM

Fiole cu acţiune prelungită: Flupentixol Decanoat 20 mg/ml
Schizofrenie tratament de întreţinere
Schizofrenie reziduală
Schizofrenie cu simptome pozitive, pacienţi non-complianţi
Doze: 20 - 40 mg la interval de 2 - 4 săptămâni (i.m.)
Prescriere: medici psihiatri

DCI: CLOZAPINUM

Tablete

I. Definiţia afecţiunii
Schizofrenia: psihoză care afectează persoane de vârstă tânără şi se caracterizează prin afectarea semnificativă a funcţiilor psihice (gândire, afectivitate, percepţie, voinţă şi activitate), a insight-ului, cu consecinţe asupra funcţionării pacientului. Evoluţia bolii este cronică necesitând tratament pe toată durata vieţii.

II. Stadializarea afecţiunii
Schizofrenia: Perioada de debut: debut acut, subacut şi insidios (lent)
Recăderi - episoade psihotice cu durată tot mai lungă
Faza de remisiune defectivă interepisodică
Schizofrenia reziduală (cronicizată)
Alte indicaţii: Tulburări psihotice acute şi prelungite, Tulburarea afectivă bipolară - Episodul maniacal rezistent la tratament

III. Criterii de includere în schizofrenie (criteriile ICD-10)
Pacienţi aflaţi la debutul afecţiunii
Pacienţi cunoscuţi ca având rezistenţă terapeutică
Schizofrenia cu simptome pozitive, negative, agresivitate
Tratamentul de întreţinere al schizofreniei

IV. Tratament
Doze: 200 - 600 mg/zi.
Condiţii de scădere a dozelor: remisiunea simptomatologiei psihotice, administrarea dozelor eficiente timp suficient de îndelungat după ameliorarea clinică, scădere treptată în condiţiile monitorizării atente a evoluţiei
Perioada de tratament:
Schizofrenie: După primul episod: 1 - 3 ani
După al doilea episod 5 ani
După al treilea episod se poate vorbi de tratament cronic pe viaţă

V. Monitorizarea tratamentului
Evaluarea periodică (la interval de cel puţin o lună) a răspunsului simptomatologiei psihotice prin interviuri şi examene psihiatrice repetate, explorări clinice şi paraclinice pentru surprinderea eventualelor efecte secundare (examen obiectiv, curbă ponderală, valoarea TA, EKG, hemoleucogramă, probe biochimice)

VI. Criterii de excludere din tratament
Intoleranţa la medicament (hipersensibilitate).
Posibilele reacţii extrapiramidale pot fi corectate cu antiparkinsoniene.
În cazul lipsei de răspuns se recurge la modificarea dozelor sau la înlocuirea antipsihoticului cu alt antipsihotic atipic: amisulpridum, aripiprazolum, olanzapinum, paliperidonum, quetiapinum, risperidonum, sertindolum, ziprasidonum.
Alegerea antipsihoticului de înlocuire precum şi stabilirea dozelor rămâne la latitudinea psihiatrului care dispensarizează cazul în funcţie de caracteristicile afecţiunii, a particularităţilor psihice şi fizice ale pacientului, a comorbidităţii somatice a tratamentelor anterioare şi a răspunsului terapeutic la acestea precum şi a complianţei pacientului

VII. Reluarea tratamentului se va face ori de câte ori este nevoie, la fiecare recădere ţinând cont că pacientul schizofren este un pacient dificil şi noncompliant terapeutic în proporţie semnificativă.

VIII. Prescriptori: medici psihiatri.

DCI: SERTINDOLUM

Comprimate filmate ovale

I. Definiţia afecţiunii

Schizofrenia: psihoză care afectează persoane de vârstă tânără şi se caracterizează prin afectarea semnificativă a funcţiilor psihice (gândire, afectivitate, percepţie, voinţă şi activitate), a insight-ului, cu consecinţe asupra funcţionării pacientului. Evoluţia bolii este cronică necesitând tratament pe toată durata vieţii.

II. Stadializarea afecţiunii

Schizofrenia: Perioada de debut: debut acut, subacut şi insidios (lent)
Recăderi - episoade psihotice cu durată tot mai lungă
Faza de remisiune defectivă interepisodică
Schizofrenia reziduală (cronicizată)

III. Criterii de includere în schizofrenie (criteriile ICD-10)

Pacienţi aflaţi la debutul bolii
Schizofrenia cu simptome pozitive, negative, agresivitate
Tratamentul de întreţinere al schizofreniei

IV. Tratament

Doze: 12 - 20 mg/zi, cu titrare progresivă începând cu 4 mg/zi.
Precauţii: monitorizarea EKG înainte şi în timpul tratamentului
Condiţii de scădere a dozelor: remisiunea simptomatologiei psihotice, administrarea dozelor eficiente timp suficient de îndelungat după ameliorarea clinică, scădere treptată în condiţiile monitorizării atente a evoluţiei
Perioada de tratament:
Schizofrenie: După primul episod: 1 - 3 ani
După al doilea episod 5 ani
După al treilea episod se poate vorbi de tratament cronic pe viaţă

V. Monitorizarea tratamentului

Evaluarea periodică (la interval de cel puţin o lună) a răspunsului simptomatologiei psihotice prin interviuri şi examene psihiatrice repetate, explorări clinice şi paraclinice pentru surprinderea eventualelor efecte secundare (examen obiectiv, curba ponderală, valoarea TA, EKG, probe biochimice)

VI. Criterii de excludere din tratament

Intoleranţa la medicament (hipersensibilitate).
Posibilele reacţii extrapiramidale pot fi corectate cu antiparkinsoniene.
În cazul lipsei de răspuns se recurge la modificarea dozelor sau la înlocuirea antipsihoticului cu alt antipsihotic atipic: amisulpridum, aripiprazolum, clozapinum, olanzapinum, paliperidomun, quetiapinum, risperidonum, ziprasidonum.
Alegerea antipsihoticului de înlocuire precum şi stabilirea dozelor rămâne la

latitudinea psihiatrului care dispensarizează cazul în funcţie de caracteristicile afecţiunii, a particularităţilor psihice şi fizice ale pacientului, a comorbidităţilor somatice a tratamentelor anterioare şi a răspunsului terapeutic la acestea precum şi a complianţei pacientului.

VII. Reluarea tratamentului se va face ori de câte ori este nevoie, la fiecare recădere ţinând cont că pacientul schizofren este un pacient dificil şi noncompliant terapeutic în proporţie semnificativă.

VIII. Prescriptori: medici psihiatri.

DCI: ZIPRASIDONUM

Capsule, fiole pentru injecţii intramusculare

I. Definiţia afecţiunii

Schizofrenia: psihoză care afectează persoane de vârstă tânără şi se caracterizează prin afectarea semnificativă a funcţiilor psihice (gândire, afectivitate, percepţie, voinţă şi activitate), a insight-ului, cu consecinţe asupra funcţionării pacientului. Evoluţia bolii este cronică necesitând tratament pe toată durata vieţii.

II. Stadializarea afecţiunii

Schizofrenia: Perioada de debut: debut acut, subacut şi insidios (lent)
Recăderi - episoade psihotice cu durată tot mai lungă
Faza de remisiune defectivă interepisodică
Schizofrenia reziduală (cronicizată)

Alte indicaţii: Tulburări psihotice acute şi prelungite, Tulburarea afectivă bipolară, Episodul maniacal

III. Criterii de includere în schizofrenie (criteriile ICD 10)

Pacienţi aflaţi la debutul bolii
Schizofrenia cu simptome pozitive, negative, agresivitate
Tratamentul de întreţinere al schizofreniei

IV. Tratament

Doze: 80 - 200 mg/zi per os în schizofrenie, 80 - 160 mg/zi per os, 10 - 20 mg intramuscular.

Condiţii de scădere a dozelor: remisiunea simptomatologiei psihotice, administrarea dozelor eficiente timp suficient de îndelungat după ameliorarea clinică, scădere treptată în condiţiile monitorizării atente a evoluţiei.

Perioada de tratament în schizofrenie:
După primul episod: 1 - 3 ani
După al doilea episod 5 ani

După al treilea episod se poate vorbi de tratament cronic pe viaţă

V. Monitorizarea tratamentului

Evaluarea periodică (la interval de cel puţin o lună) a răspunsului simptomatologiei psihotice prin interviuri şi examene psihiatrice repetate, explorări clinice şi paraclinice pentru surprinderea eventualelor efecte secundare (examen obiectiv, curba ponderală, valoarea TA, EKG, probe biochimice)

VI. Criterii de excludere din tratament

Intoleranţa la medicament (hipersensibilitate).

Posibilele reacţii extrapiramidale pot fi corectate cu antiparkinsoniene.

În cazul lipsei de răspuns se recurge la modificarea dozelor sau la înlocuirea antipsihoticului cu alt antipsihotic atipic: amisulpridum, aripiprazolum, clozapinum, olanzapinum, paliperidonum, quetiapinum, risperidonum, sertindolum.

Alegerea antipsihoticului de înlocuire precum şi stabilirea dozelor rămâne la latitudinea psihiatrului care dispensarizează cazul în funcţie de caracteristicile afecţiunii, a particularităţilor psihice şi fizice ale pacientului, a comorbidităţilor somatice, a tratamentelor anterioare şi răspunsului terapeutic la acestea precum şi a complianţei pacientului.

VII. Reluarea tratamentului se va face ori de câte ori este nevoie, la fiecare recădere ţinând cont că pacientul schizofren este un pacient dificil şi noncompliant terapeutic în proporţie semnificativă.

VIII. Prescriptori: medici psihiatri.

DCI: ZUCLOPENTIXOLUM

Acetat de Zuclopentixol (Clopixol Acuphase) - fiole 50 mg/ml, intramuscular

Decanoat de Zuclopentixol fiole 200 mg/ml, intramuscular, acţiune cu durată de 2 - 3 săptămâni.

Indicaţie: Schizofrenie acută

Doze: 50 - 80 mg pe o durată de maximum 2 săptămâni sub forma injectabilă cu acţiune imediată (Acetat de Zuclopentixol), apoi cu tratament cu tablete în doze de 50 - 150 mg continuând cu tratament injectabil cu acţiune prelungită (Decanoate de Zuclopentixol)

Schizofrenie tratament de întreţinere, schizofrenia reziduală (Decanoate de Zuclopentixol)

Pacienţi noncomplianţi

Prescriere: medici psihiatri

DCI: DONEPEZILUM

Comprimate filmate şi orodispersabile

I. Definiţia afecţiunii

Demenţa Alzheimer este o afecţiune cu substrat organic cerebral degenerativ care din punct de vedere psihopatologic se manifestă prin deficit cognitiv (tulburări de atenţie şi memorie), tulburări ale funcţiei executive, deficit noţional şi operaţional la care se adaugă în simptomatologie dezorientarea temporo-spaţială cu scăderea globală a funcţionalităţii persoanei.

II. Stadializarea afecţiunii

Există trei stadii ale bolii Alzheimer clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26;
- forme moderate - scor la MMSE 11 - 19;
- forme severe - scor la MMSE </= 10.

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

- pacienţi cu diagnostic de boală Alzheimer, demenţă vasculară, demenţă mixtă, demenţă cu corpi Lewy, demenţă asociată bolii Parkinson
- pacienţi cu cel puţin una dintre următoarele modificări:
    - scor </= 26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental)
    - scor </= 5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland
    - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg

IV. Tratament:

Medicaţie specifică substratului lezional

Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală

Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică

Donepezilum - comprimate filmate şi orodispersabile în doze de 2,5 - 10 mg/zi

MEDICAMENTUL	DOZA INIŢIALĂ	DOZA ŢINTĂ
Donepezilum	2,5 - 5,0 mg pe zi	10 mg o dată pe zi (doză unică) (se creşte la fiecare 4 - 6 săptămâni)

V. Monitorizarea tratamentului

Parametrii care se evaluează

Starea clinică

MMSE

Eficienţa terapeutică

Evaluarea stării somatice

VI. Criterii de excludere
nonrespodenţă la preparat
intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)
noncomplianţă terapeutică
comorbiditatea somatică
înlocuirea preparatului se va face cu: Galantaminum, Memantinum, Rivastigminum.
Schimbarea preparatului o va face psihiatrul care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia individualizând tratamentul.

VII. Reluarea tratamentului
Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VIII. Prescriptori - medicii psihiatri, neurologi, geriatrii.

DCI: RIVASTIGMINUM

Capsule şi plasture transdermic

I. Definiţia afecţiunii
Demenţa Alzheimer este o afecţiune cu substrat organic cerebral degenerativ care din punct de vedere psihopatologic se manifestă prin deficit cognitiv (tulburări de atenţie şi memorie), tulburări ale funcţiei executive, deficit noţional şi operaţional la care se adaugă în simptomatologie dezorientarea temporo-spaţială cu scăderea globală a funcţionalităţii persoanei.

II. Stadializarea afecţiunii
Faza de debut care este de obicei insidioasă pe o perioadă variabilă de timp. Debutul poate fi precoce înainte de 65 de ani şi tardiv după 65 ani.
Perioada de stare în care deficitul cognitiv se agravează şi devine evident.
Faza terminală se caracterizează prin grave tulburări cognitive cu incapacitate de autoadministrare, complicaţii somatice.

III. Criterii de includere
- criterii ICD-10 şi Ex. psihologic (MMSE), examen imagistic cerebral
- afectează ambele sexe
- debut precoce şi debut tardiv

IV. Tratament:
Medicaţie specifică substratului lezional
Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală
Se indică următorul preparat:

Rivastigminum - capsule doze 3 - 12 mg/zi, plasture transdermic 4,6 - 9,5 mg/zi
Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică

V. Monitorizarea tratamentului
- Parametrii care se evaluează
    - Starea clinică
    - MMSE
    - Eficienţa terapeutică
    - Evaluarea stării somatice

VI. Criterii de excludere
- nonrespodenţă la preparat
- intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)
- noncomplianţă terapeutică
- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum sau Memantinum. Schimbarea preparatului o va face psihiatrul care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia, individualizând tratamentul.

VII. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VIII. Prescriptori - medicii psihiatri, neurologi, geriatrii.

DCI: GALANTAMINUM

Comprimate filmate

I. Definiţia afecţiunii

Demenţa Alzheimer este o afecţiune cu substrat organic cerebral degenerativ care din punct de vedere psihopatologic se manifestă prin deficit cognitiv (tulburări de atenţie şi memorie), tulburări ale funcţiei executive, deficit noţional şi operaţional la care se adaugă în simptomatologie dezorientarea temporo-spaţială cu scăderea globală a funcţionalităţii persoanei.

II. Stadializarea afecţiunii

Faza de debut care este de obicei insidioasă pe o perioadă variabilă de timp. Debutul poate fi precoce înainte de 65 de ani şi tardiv după 65 ani.

Perioada de stare în care deficitul cognitiv se agravează şi devine evident.

Faza terminală se caracterizează prin grave tulburări cognitive cu incapacitate de autoadministrare, complicaţii somatice.

III. Criterii de includere
criterii ICD-10 şi Ex. psihologic (MMSE), examen imagistic cerebral
afectează ambele sexe
debut precoce şi debut tardiv

IV. Tratament:
Medicaţie specifică substratului lezional
Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală
Se indică următorul preparat:
Galantaminum - comprimate filmate în doze de 8 - 24 mg/zi, doza medie fiind de 16 mg/zi
Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică

V. Monitorizarea tratamentului
Parametrii care se evaluează
Starea clinică
MMSE
Eficienţa terapeutică
Evaluarea stării somatice

VI. Criterii de excludere
nonrespodenţă la preparat
intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)
noncomplianţă terapeutică
comorbiditatea somatică
Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Memantinum, Rivastigminum. Schimbarea preparatului o va face psihiatrul care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia individualizând tratamentul.

VII. Reluarea tratamentului
Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VIII. Prescriptori - medicii psihiatri, neurologi, geriatrii.

#M3

PROTOCOLUL TERAPEUTIC ÎN SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ (N024G)

DCI: RILUZOLUM
În prezent singurul medicament înregistrat şi aprobat în tratamentul pacienţilor cu

SLA este RILUZOLUM, efectele fiind acelea de încetinire a evoluţiei afecţiunii.

Indicaţii ale tratamentului:

- toţi pacienţii cu SLA (conform criteriilor EL ESCORIAL) trebuie să primească tratament cu Riluzolum (dovezi de clasa I A)

- excluderea altor afecţiuni de tip SLA - like

Criteriile de diagnostic El Escorial sunt următoarele:

1. Forma clinic definită de SLA:

- Semne de neuron motor central şi neuron motor periferic în cel puţin 3 regiuni diferite

- Forma clinică definită de SLA - explorări de laborator ce susţin diagnosticul

- Semne de neuron motor central şi periferic într-o regiune cu pacient purtător de mutaţie genetică patogenică

- Semne de neuron motor şi 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 şi semne de neuron motor periferic definite prin examenul EMG în cel puţin 2 regiuni

3. Forma clinică posibilă de SLA:

- Semne de neuron motor central şi periferic într-o regiune sau

- Semne de neuron motor central în cel puţin 2 regiuni sau

- Semne de neuron motor central şi 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

Toţi pacienţii sub tratament trebuie monitorizaţi periodic astfel:

- La debutul bolii trebuie monitorizate funcţia hepatică, hemoleucograma şi evoluţia clinică a pacienţilor cu SLA

- Ulterior supravegherea clinică şi testele biologice (hepatice şi hematologice) trebuie repetate trimestrial

Prescriere:

1. Diagnosticul pozitiv de SLA şi iniţierea tratamentului cu Riluzolum (D.C.I.) - utilizat cu denumirea comercială de RILUTEK - trebuie realizate doar de către medicii neurologi specialişti/primari din clinicile universitare atestate oficial, care vor elibera o scrisoare medicală către medicul specialist/primar din teritoriu aflat în relaţie contractuală cu casa de asigurări de sănătate în a cărui evidenţă se află pacientul

2. În baza acestei scrisori medicale, medicul neurolog specialist/primar din teritoriu va face prescripţia medicală lunară pentru pacientul respectiv şi va supraveghea evoluţia clinică a bolnavului, atât în ceea ce priveşte evoluţia bolii de bază cât şi eventuala apariţie a unor reacţii secundare la tratament, situaţie în care va lua măsurile medicale

care se impun.

3. Evidenţa pacienţilor incluşi în acest program (date de identificare, CNP, domiciliu, data confirmării diagnosticului) va fi făcută atât de către clinicile universitare unde s-a făcut iniţierea tratamentului (care vor desemna un medic responsabil pentru evidenţa acestor bolnavi) cât şi de către medicul neurolog specialist/primar din teritoriu care prescrie şi supraveghează medical permanent pacienţii respectivi.

#B

PROTOCOL DE TRATAMENT ÎN DUREREA NEUROPATĂ

Tratamentul durerii neuropate este unul complex care asociază atât tratament medicamentos cât şi non-medicamentos.

În funcţie de etiologia durerii neuropate, se pot utiliza mai multe clase de medicamente după cum urmează:

1. Polineuropatia dureroasă (cea mai frecventă cauză fiind polineuropatia diabetică):

a. Medicamentele cu dovezi de eficacitate sunt reprezentate de antidepresivele triciclice, duloxetinum, venlafaxinum, gabapentinum, pregabalinum, derivaţi opioizi puternici şi tramadolu (clasa I, nivel A de evidenţe)

b. Medicaţia trebuie iniţiată cu doze mici crescătoare şi ajustată în funcţie de toleranţa/comorbidităţile pacientului şi de eficacitatea clinică a tratamentului

i. De primă intenţie se recomandă antidepresive triciclice sau anticonvulsivante de tipul gabapentinum/pregabalinum (nivel A de evidenţe)

ii. Duloxetinum şi venlafaxinum sunt recomandate ca linia a doua de tratament dar sunt preferate în cazul pacienţilor cu afecţiuni cardiace

iii. Derivaţii opioizi puternici şi lamotrigina sunt indicaţi ca medicaţie de linia a doua/a treia (nivel B)

c. În cazul polineuropatiei din infecţia HIV, nu există dovezi cu privire la eficacitatea vreunui tratament

2. Nevralgia postherpetică:

a. Medicaţie de linia 1 (nivel A de evidenţe)

i. Antidepresive triciclice

ii. Pregabalinum

iii. Gabapentinum

iv. Lidocaina topic

b. Medicaţie de linia a 2-a:

i. Opioizi puternici

3. Nevralgia idiopatică de trigemen:

a. Medicaţie de linia 1:

i. Carbamazepina cu doze între 200 - 1200 mg/zi (nivel A de evidenţe)

ii. Oxcarbazepina cu doze între 600 şi 1800 mg/zi (nivel B de evidenţe)

b. Medicaţia de linia a 2-a:

i. Baclofen

ii. Lamotrigina

c. Având în vedere caracterul cronic recurent al atacurilor dureroase, trebuie ca pacientul să-şi adapteze doza de medicamente la frecvenţa crizelor

d. La pacienţii la care tratamentul medicamentos nu dă rezultate trebuie avut în vedere şi tratamentul chirurgical

4. Durerea de cauză centrală:

a. Reprezintă durerea cauzată de o leziune la nivel SNC

b. Ea poate să apară după un AVC, traumatism spinal, scleroză multiplă sau alte etiologii

c. Tratamentul trebuie bazat pe principiile generale ale tratamentului din durerea neuropată periferică şi pe profilul de siguranţă al medicamentului

i. Medicaţia de linia 1:

- În durerea după AVC sau traumatism spinal şi în scleroza multiplă se recomandă pregabalinum, gabapentinum sau antidepresive triciclice (nivel B de evidenţe)

ii. Medicaţia de linia a 2-a:

- Lamotriginum (nivel B de evidenţe)

5. În alte afecţiuni dureroase neuropatice:

a. Infiltrarea neoplazică

b. Durerea posttraumatică sau postchirurgicală

c. Sindromul membrului fantomă

d. Sindromul Guillain-Barre

e. Durerea neuropată de cauze multiple

i. În toate aceste afecţiuni se recomandă utilizarea de antidepresive triciclice sau pregabalinum sau gabapentinum sau carabamazepinum în concordanţă cu toleranţa şi eficacitatea clinică (nivel I şi II de evidenţe)

DCI: HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ

Medicamentul Cerebrolysin şi-a demonstrat eficacitatea clinică şi profilul foarte bun de siguranţă în tratamentul neuroprotector şi de neuroreabilitare postacută şi cronică după accidentele vasculare cerebrale şi după traumatismele cerebrale, precum şi ca medicament de asociere în tratamentul demenţelor de tip Alzheimer, vasculare şi mixte.

Indicaţii:

I. Accident vascular cerebral:

Faza de iniţiere:

Cerebrolysin 30 ml/zi, diluat în 50 - 100 ml soluţie standard de perfuzat, i.v. perfuzabil lent;

Durata tratamentului: 10 zile, apoi

Tratament cronic intermitent: Cerebrolysin 10 ml/zi i.m. sau i.v. perfuzabil lent;
Durata tratamentului: 10 zile/lună, cu repetarea curei tot a treia lună (4 cure/an)

II. Demenţa:
Faza de iniţiere:
Cerebrolysin 10 ml/zi, i.m sau i.v. diluat în 50 - 100 ml soluţie standard de perfuzat, i.v. perfuzabil lent;
Durata tratamentului: 20 zile, apoi
Tratament cronic intermitent: Cerebrolysin 10 ml/zi i.m. sau i.v. perfuzabil lent;
Durata tratamentului: 10 zile/lună, cu repetarea curei tot a treia lună, timp nelimitat.

III. Traumatisme cranio-cerebrale
Faza de iniţiere:
Cerebrolysin 30 ml/zi, diluat în 50 - 100 ml soluţie standard de perfuzat, i.v. perfuzabil lent;
Durata tratamentului: 10 zile, apoi
Tratament cronic intermitent: Cerebrolysin 10 ml/zi i.m. sau i.v. perfuzabil lent;
Durata tratamentului: 10 zile/lună, cu repetarea curei tot a treia lună (4 cure/an)

DCI: PALIPERIDONUM

Comprimate cu eliberare prelungită

I. Definiţia afecţiunii
Schizofrenia: psihoză care afectează persoane de vârstă tânără şi se caracterizează prin afectarea semnificativă a funcţiilor psihice (gândire, afectivitate, percepţie, voinţă şi activitate), a insight-ului, cu consecinţe asupra funcţionării pacientului. Evoluţia bolii este cronică necesitând tratament pe toată durata vieţii.

II. Stadializarea afecţiunii
Schizofrenia: Perioada de debut: debut acut, subacut şi insidios (lent)
Recăderi - episoade psihotice cu durată tot mai lungă
Faza de remisiune defectivă interepisodică
Schizofrenia reziduală (cronicizată)

III. Criterii de includere în schizofrenie (criteriile ICD-10)
Pacienţi aflaţi la debutul bolii
Schizofrenia cu simptome pozitive, negative, agresivitate
Tratamentul de întreţinere al schizofreniei

IV. Tratament
Doze: 3 - 12 mg/zi, doza medie utilă este de 6 mg/zi administrată o singură dată pe zi de obicei dimineaţa.

Condiţii de scădere a dozelor: remisiunea simptomatologiei psihotice, administrarea dozelor eficiente timp suficient de îndelungat după ameliorarea clinică, scădere treptată în condiţiile monitorizării atente a evoluţiei.

Perioada de tratament:

Schizofrenie: După primul episod: 1 - 3 ani

După al doilea episod 5 ani

După al treilea episod se poate vorbi de tratament cronic pe viaţă

V. Monitorizarea tratamentului

Evaluarea periodică (la interval de cel puţin o lună) a răspunsului simptomatologiei psihotice prin interviuri şi examene psihiatrice repetate, explorări clinice şi paraclinice pentru surprinderea eventualelor efecte secundare (examen obiectiv, curba ponderală, valoarea TA, EKG, probe biochimice).

VI. Criterii de excludere din tratament

Intoleranţa la medicament (hipersensibilitate).

Posibilele reacţii extrapiramidale pot fi corectate cu antiparkinsoniene.

În cazul lipsei de răspuns se recurge la modificarea dozelor sau la înlocuirea antipsihoticului cu alt antipsihotic atipic: amisulpridum, aripiprazolum, clozapinum, olanzapinum, quetiapinum, risperidonum, sertindolum, ziprasidonum.

Alegerea antipsihoticului de înlocuire precum şi stabilirea dozelor rămâne la latitudinea psihiatrului care dispensarizează cazul în funcţie de caracteristicile afecţiunii, a particularităţilor psihice şi fizice ale pacientului, a comorbidităţii somatice a tratamentelor anterioare şi a răspunsului terapeutic la acestea precum şi a complianţei pacientului.

VII. Reluarea tratamentului se va face ori de câte ori este nevoie, la fiecare recădere ţinând cont că pacientul schizofren este un pacient dificil şi noncompliant terapeutic în proporţie semnificativă.

VIII. Prescriptori: psihiatri.

DURERE CRONICĂ DIN CANCER

NOTĂ:

Pentru toate aserţiunile de mai jos sunt precizate în paranteză nivelele de evidenţă (A - D) conform definiţiilor Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

EVALUAREA DURERII LA PACIENŢII CU CANCER:

1. Înaintea iniţierii tratamentului trebuie efectuată o evaluare atentă a durerii, pentru a determina tipul şi intensitatea acesteia, precum şi efectul ei asupra pacientului pe toate planurile (evaluarea durerii totale). (A)

2. Evaluarea durerii efectuată de către pacient trebuie să primeze. (B)

3. Pentru un control eficient al durerii trebuie evaluate toate dimensiunile acesteia (fizică, funcţională, psihosocială şi spirituală). (C)

4. Trebuie efectuată şi o evaluare completă a stării psihologice şi a condiţiei sociale. Aceasta trebuie să includă evaluarea anxietăţii şi, mai ales, a depresiei, precum şi a concepţiilor pacientului despre durere. (B)

5. Severitatea durerii şi efectul negativ al durerii asupra pacientului trebuie diferenţiate şi fiecare trebuie tratat optim. (B)

6. Evaluarea continuă a durerii trebuie efectuată folosind un instrument simplu, cum ar fi scala numerică sau cea analog-vizuală. (B)

7. Durerea severă apărută brusc la pacienţii cu cancer trebuie recunoscută de toţi medicii ca fiind o urgenţă medicală şi trebuie evaluată şi tratată fără întârziere. (C)

8. De asemenea, trebuie evaluate concepţiile pacientului şi ale familiei acestuia despre durere. (C)

PRINCIPIILE MANAGEMENTULUI DURERII LA PACIENŢII CU CANCER:

1. Pacienţilor trebuie să le fie oferite informaţii şi instrucţiuni referitoare la durere şi managementul acesteia şi trebuie încurajaţi să ia parte activ la terapia durerii lor. (A)

2. Principiile de tratament din programul OMS de control al durerii din cancer trebuie să fie ghidul de referinţă pentru terapia durerii la pacienţii oncologici. (B)

3. Această strategie terapeutică (OMS) trebuie să constituie standardul la care trebuie să se raporteze noile tratamente pentru durere care se află în cercetare. (B)

4. Pentru a se utiliza eficient scara analgezică OMS, analgezicele trebuie selectate în funcţie de evaluarea iniţială, iar doza trebuie titrată potrivit concluziilor reevaluării regulate a răspunsului la tratament. (B)

5. Tratamentul antialgic trebuie să înceapă cu medicamentele de pe treapta scării analgezice OMS corespunzătoare severităţii durerii. (B)

6. Prescrierea analgeziei iniţiale trebuie întotdeauna ajustată în funcţie de modificările apărute în severitatea durerii. (B)

7. Dacă durerea devine mai severă şi nu este controlată cu medicaţia corespunzătoare unei anumite trepte, trebuie prescrisă medicaţia corespunzătoare treptei următoare pe scara analgezică OMS. Nu se recomandă prescrierea unui alt analgezic de aceeaşi potenţă (de pe aceeaşi treaptă a scării OMS). (B)

8. La toţi pacienţii cu durere oncologică moderată sau severă, indiferent de etiologie, trebuie încercată analgezia opioidă. (B)

9. Medicaţia analgezică pentru o durere continuă trebuie prescrisă regulat şi profilactic, nu "la nevoie". (C)

ALEGEREA ANALGEZICELOR PENTRU DUREREA ONCOLOGICĂ

TREAPTA ANALGEZICĂ OMS I: DURERE UŞOARĂ

1. Pacienţii cu durere uşoară trebuie trataţi cu un antiinflamator nesteriodian sau cu paracetamol. Alegerea preparatului trebuie individualizată. (A)

2. La pacienţii care primesc un antiinflamator nesteriodian şi au risc de efecte secundare gastrointestinale se va asocia omeprazol 20 mg/zi sau misoprostol 200 mcg de 2 - 3 ori/zi. (A)

3. La pacienţii care primesc un antiinflamator nesteriodian şi prezintă efecte secundare gastrointestinale, dar necesită continuarea tratamentului, se va asocia omeprazol 20 mg/zi. (A)

TREAPTA ANALGEZICĂ OMS II: DURERE UŞOARĂ PÂNĂ LA MODERATĂ

1. Pacienţii cu durere uşoară până la moderată trebuie trataţi cu codeină, dihidrocodeină sau tramadol PLUS paracetamol sau un antiinflamator nesteriodian. (B)

2. Dacă efectul opiodului pentru durerea uşoară până la moderată (opioid slab) la doză optimă nu este adecvat, nu va fi schimbat pe un alt opioid slab, ci se va avansa pe treapta III a scării analgezice. (C)

3. Analgezicele combinate, conţinând doze subterapeutice de opioide slabe, nu ar trebui utilizate pentru controlul durerii la pacienţii cu cancer. (C)

TREAPTA ANALGEZICĂ OMS III: DURERE MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ

1. Morfina este opioidul de primă alegere pentru tratamentul durerii de intensitate moderată până la severă la pacienţii cu cancer. (B)

2. Calea de administrare orală este cea mai recomandată şi trebuie utilizată oricând este posibil. (C)

3. Opioidele alternative trebuie luate în considerare în cazul în care titrarea dozei de morfină este limitată de efectele adverse ale acesteia. (B)

UTILIZAREA OPIOIDELOR ÎN TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE DE INTENSITATE MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ

INIŢIEREA ŞI TITRAREA MORFINEI ADMINISTRATE PE CALE ORALĂ

1. Doza de opioid trebuie titrată în aşa fel încât să asigure analgezie maximă cu minimum de efecte secundare pentru fiecare pacient în parte. (B)

2. Oricând este posibil, titrarea se va efectua folosind preparate de morfină cu eliberare imediată. (C)

3. Preparatele de morfină cu eliberare imediată trebuie administrate la 4 - 6 ore pentru a menţine nivele analgezice constante. (C)

4. Când se iniţiază tratamentul opioid cu preparate de morfină orală cu eliberare imediată, se va începe cu 5 - 10 mg la 4 - 6 ore, dacă nu există contraindicaţii.

ANALGEZIA PENTRU DUREREA INCIDENTĂ (DUREREA

BREAKTHROUGH)

1. Toţi pacienţii trataţi cu opioide pentru durere moderată până la severă trebuie să aibă acces la analgezie pentru durerea incidentă, cel mai frecvent sub forma preparatelor de morfină cu eliberare imediată. (C)

2. Doza de analgezic pentru durerea incidentă (durerea breakthrough) trebuie să fie de 1/6 din doza totală zilnică de morfină orală. (C)

3. Analgezia pentru durerea incidentă poate fi administrată oricând, asociat analgeziei regulate, dacă pacientul are durere. (C)

CONVERSIA ÎN PREPARATE CU ELIBERARE CONTROLATĂ

1. Odată ce controlul durerii este obţinut cu preparate de morfină cu eliberare imediată trebuie luată în considerare conversia la aceeaşi doză de morfină, administrată sub formă de preparate cu eliberare controlată. (A)

2. Când se realizează conversia, se administrează prima doză de morfină cu eliberare controlată la ora următoarei doze de morfină cu eliberare imediată, după care se întrerupe administrarea morfinei cu eliberare imediată. (B)

EFECTE SECUNDARE, TOXICITATE, TOLERANŢĂ ŞI DEPENDENŢĂ

1. La toţi pacienţii trataţi cu opioide trebuie prescris un tratament profilactic regulat cu laxative, care trebuie să combine un laxativ stimulant cu unul de înmuiere. (B)

2. Toxicitatea opioidelor trebuie combătută prin reducerea dozei de opioid, menţinerea unei hidratări adecvate şi tratamentul agitaţiei/confuziei cu haloperidol 1,5 - 3 mg oral sau subcutanat (această doză poate fi repetată la interval de 1 oră în situaţii acute). (C)

3. Iniţierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul toleranţei farmacologice, pentru că acest fenomen nu apare în practica clinică. (B)

4. Iniţierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul temerilor nefondate legate de dependenţa psihologică. (C)

5. Pacienţii trebuie asiguraţi că nu vor deveni dependenţi psihologic de analgezicele opioide din tratamentul pe care-l primesc. (B)

ADMINISTRAREA PARENTERALĂ

1. La pacienţii care necesită opioid parenteral este de ales calea subcutanată. (B)

2. Pentru a calcula doza zilnică necesară de morfină subcutanată se va diviza doza zilnică orală de morfină cu 2 sau 3. (C)

3. Nu trebuie uitată doza de morfină subcutanată pentru durerea incidentă, care trebuie să fie 1/6 din doza zilnică de morfină subcutanată. (C)

4. Informaţii detaliate legate de stabilitatea şi compatibilitatea în perfuzie a medicamentelor frecvent utilizate în perfuziile continue subcutanate trebuie să fie

disponibile pentru personalul medical care prepară aceste perfuzii. (C)

5. Tot personalul medical care utilizează seringi automate sau administrează perfuzii continue subcutanate trebuie să aibă competenţa de a efectua aceste manopere. (C)

OPIOIDE ALTERNATIVE

1. Opioidele alternative pot fi utilizate la pacienţii cu durere opioid-responsivă care prezintă efecte secundare intolerabile la administrarea morfinei. (B)

2. Fentanylul transdermic este un analgezic eficient în durerea severă şi poate fi utilizat la pacienţii cu durere stabilă ca alternativă la morfină, precum şi în cazul imposibilităţii utilizării căii de administrare orale. (B)

3. Oxicodona este o alternativă la pacienţii care nu tolerează morfina. (B)

4. Hidromorfonul este o alternativă utilă în cazul toleranţei dificile la morfină sau la pacienţii cu disfuncţii cognitive induse de morfină. (B)

CO-ANALGETICELE

1. La pacienţii cu durere neuropată trebuie asociat un antidepresiv (preferabil triciclic) şi/sau un anticonvulsivant (preferabil gabapentin sau carbamazepină). (A)

2. La pacienţii cu hipertensiune intracraniană, durere osoasă severă, infiltrare sau compresiune nervoasă, compresiune medulară, durere hepatică capsulară sau edeme localizate sau infiltrare de părţi moi trebuie încercată corticoterapia cu doze mari de dexametazon (dacă nu sunt contraindicaţii). (C)

TERAPIA ONCOLOGICĂ SPECIFICĂ

1. Hormonoterapia trebuie încercată la toate cazurile netratate de cancer de prostată cu metastaze osoase dureroase. (C)

2. Radioterapia este o opţiune terapeutică valoroasă pentru metastazele osoase dureroase. (C)

3. Pentru metastazele cerebrale care induc cefalee, se recomandă asocierea de corticoterapie în doze mari şi radioterapie paleativă pe cutia craniană. (C)

4. Bisfosfonaţii trebuie să facă parte din tratamentul tuturor pacienţilor cu mielom multiplu. (A)

5. Bisfosfonaţii trebuie să facă parte din terapia pacienţilor cu cancer mamar şi metastaze osoase dureroase. (A)

MANOPERE INTERVENŢIONALE PENTRU TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE

1. La pacienţii cu durere în etajul abdominal superior, mai ales la cei cu cancer pancreatic, există alternativa blocului neurolitic de plex celiac. (A)

2. La pacienţii la care durerea nu poate fi controlată prin alte mijloace se impune

evaluarea în vederea unei manopere intervenţionale în vederea realizării analgeziei. (C)

DCI: PREGABALINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

- indicat pentru tratamentul durerii neuropate periferice şi centrale la adulţi;
- durerea neuropată din herpesul zoster (inclusiv durerea post-zonatoasă);
- durerea neuropată la pacienţii cu infecţie HIV (determinată de HIV şi/sau secundară tratamentului antiretroviral);
- neuropatia diabetică.

II. Doze şi mod de administrare

Doza variază între 150 şi 600 mg pe zi administrată în 2 sau 3 prize. Lyrica poate fi administrată cu sau fără alimente. Tratamentul cu pregabalin se iniţiază cu 150 mg pe zi. În funcţie de răspunsul individual şi de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 3 până la 7 zile şi, dacă este necesar, până la doza maximă de 600 mg pe zi, după încă un interval de 7 zile.

III. Atenţionări şi precauţii speciale

1. Administrarea la pacienţi cu insuficienţă renală: Reducerea dozei la pacienţii cu afectarea funcţiei renale trebuie individualizată în concordanţă cu clearance-ul creatininei. Pregabalinul se elimină în mod eficace din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). Pentru pacienţii hemodializaţi, doza zilnică de pregabalin trebuie ajustată pe baza funcţiei renale. În completarea dozei zilnice, trebuie administrată o doză suplimentară imediat după fiecare 4 ore de şedinţă de hemodializă (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1. Ajustarea dozării pregabalinului pe baza funcţiei renale

Clearance-ul creatininei (CL_cr) (ml/min)	Doza totală de pregabalin*		Regimul de dozare
	Doza de iniţiere (mg/zi)	Doza maximă (mg/zi)	
>/= 60	150	600	BID sau TID
>/= 30 - < 60	75	300	BID sau TID
>/= 15 - < 30	25 - 50	150	O dată pe zi sau BID
< 15	25	75	O dată pe zi
Suplimentarea dozei după hemodializă (mg)			
	25	100	Doză unică+

TID = divizată în trei prize, BID = divizată în două prize * Doza totală de pregabalin (mg/zi) trebuie divizată în funcţie de regimul de administrare, exprimat în mg/doză

+ Doza suplimentară este unică

2. Administrare la pacienţi cu insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă hepatică

3. Administrare la copii şi adolescenţi: Lyrica nu se recomandă copiilor cu vârsta sub 12 ani şi adolescenţilor (cu vârste cuprinse între 12 - 17 ani), deoarece datele disponibile privind siguranţa şi eficacitatea sunt insuficiente

4. Administrare la vârstnici (cu vârsta peste 65 ani): La pacienţii vârstnici este necesară reducerea dozei de pragabalin din cauza scăderii funcţiei renale

IV. Reacţii adverse

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate au fost ameţeală şi somnolenţă. Reacţiile adverse au fost, de obicei, de intensitate uşoară până la moderată.

V. Criterii de limitare a tratamentului:

Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Deoarece există date limitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, pregabalin trebuie utilizat cu precauţie la aceşti pacienţi. Nu sunt disponibile date suficiente privind întreruperea tratamentului cu medicamente antiepileptice administrate concomitent atunci când s-a realizat controlul convulsiilor cu pregabalin, şi care să susţină monoterapia cu pregabalin.

În conformitate cu practica clinică actuală, unii pacienţi diabetici care au câştigat în greutate în timpul tratamentului cu pregabalin pot necesita ajustarea medicaţiei hipoglicemiante.

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea pregabalinului de către femeile gravide.

PROTOCOL PENTRU TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A EPILEPSIEI

Principii terapeutice generale:

1. Prima criză epileptică nu se tratează decât dacă:

- se însoţeşte de modificări EEG caracteristice;
- există în antecedentele personale recente crize epileptice de alt tip decât cel actual;
- criza însoţeşte o leziune cerebrală definită obiectivabilă (imagistic sau prin altă metodă);
- criza face parte din tabloul clinic al unui sindrom epileptic.

2. Tratamentul cronic al epilepsiei se face de regulă, cu un singur medicament antiepileptic din categoria celor indicate pentru tipul de criză respectiv (v. mai jos),

administrat în doze optime (care pot urca până la doza maximă recomandată a acelui medicament sau doză maximă tolerată - care poate fi mai mică decât doza maximă recomandată).

3. Dacă la primul medicament utilizat dintre cele recomandate crizele nu sunt complet controlate (în condiţiile de la punctul 2), se va schimba tratamentul cu un alt medicament dintre cele recomandate pentru tipul de criză respectiv, de asemenea în terapie monodrog, după aceleaşi principii ca cele de mai sus.

4. Dacă nici la al doilea medicament nu se obţine un răspuns terapeutic optim, se poate trece fie la terapie monodrog cu un al treilea medicament recomandabil fie la o asociere de două medicamente, dintre asocierile recomandate pentru tipul de criză respectiv, fiind foarte puţin probabil că se va obţine un răspuns bun la încercări ulterioare de terapie monodrog, dacă diagnosticul a fost corect şi dacă treptele de terapie de mai sus au fost corect realizate.

5. Dacă răspunsul terapeutic la o asociere de 2 medicamente antiepileptice corect alese continuă să nu fie satisfăcător, pacientul trebuie spitalizat într-o clinică universitară de neurologie sau un centru specializat în epilepsie pentru reevaluare diagnostică şi terapeutică, unde se poate opta pentru: un alt medicament în terapie monodrog, o altă asociere de 2 medicamente sau în mod cu totul excepţional şi bine argumentat ştiinţific de 3 medicamente antiepileptice, tratament neurochirurgical, stimulare vagală sau altă metodă alternativă sau asociată terapiei medicamentoase.

Medicamente recomandate pentru principalele tipuri de epilepsie la adult:

1. CRIZELE FOCALE/PARŢIALE:
- linia I: CARBAMAZEPINA, VALPROATUL
- linia II: FENITOINA, OXCARBAZEPINA, LEVETIRACETAM, LAMOTRIGINA,
TOPIRAMATUL, GABAPENTINA
- linia III: PREGABALINA (de asociere)
- asocieri: CARBAMAZEPINA + VALPROAT
VALPROAT + LAMOTRIGINA
CARBAMAZEPINA + LAMOTRIGINA
CARBAMAZEPINA + TOPIRAMAT
VALPROAT + TOPIRAMAT
CARBAMAZEPINA/VALPROAT + PREGABALINA/GABAPENTINA
CARBAMAZEPINA/VALPROAT + LEVETIRACETAM

CRIZE GENERALIZATE:
a. ABSENTE:
- linia I: VALPROAT sau ETHOSUXIMIDA
- linia II: LAMOTRIGINA sau TOPIRAMAT
- linia III: LEVETIRACETAM

- asocieri câte 2 între cele de mai sus

b. MIOCLONICE:

- linia I: VALPROAT
- linia II: LEVETIRACETAM, TOPIRAMAT
- linia III: CLONAZEPAM
- asocieri câte 2 între cele de mai sus

c. TONICO-CLONICE:

- linia I: VALPROAT, LAMOTRIGINA
- linia II: LEVETIRACETAM, CARBAMAZEPINA, TOPIRAMAT, FENITOINA
- linia III: OXCARBAZEPINA, GABAPENTINA, FENOBARBITAL
- asocieri: VALPROAT + oricare altul dintre cele de mai sus
  LEVETIRACETAM + oricare altul dintre cele de mai sus

DCI: DEFEROXAMINUM

Definiţia afecţiunii

Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:

- beta-talasemia majoră şi intermedia
- sindroame mielodisplazice
- aplazie medulară
- alte anemii
- boli hemato-oncologice politransfuzate

În absenţa tratamentului chelator de fier evoluţia este progresivă spre deces prin multiple insuficienţe de organ datorate supraîncărcării cu fier.

Criterii de includere

pacienţi cu beta-talasemie majoră cu vârste peste 2 ani;

după transfuzia a aprox. 20 unităţi concentrat eritrocitar sau la o valoare a feritinei serice în jur de 1000 micrograme/l.

Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Dozele standard

la copii 20 - 40 mg/Kgc (nu se depăşeşte 40 mg/Kgc)

la adult 50 - 60 mg/Kgc

în perfuzie subcutanată lentă pe parcursul a 8 - 12 ore/zi, minim 6 nopţi/săptămână prin intermediul unei pompiţe portabile;

în funcţie de vârsta pacientului, greutate şi nivelul feritinei serice cu păstrarea indexului terapeutic (doza medie zilnică de Desferal în mg/Kgc/valoarea feritinei serice în micrograme/l) sub 0,025;

se asociază vitamina C în doză limitată la 2 - 3 mg/Kgc/zi (oral şi numai timpul perfuziei);

Chelarea intensivă cu deferoxamină - infuzie continuă 24 ore intravenos sau

subcutanat are următoarele indicaţii:

persistenţa valorilor crescute ale feritinei serice;
boală cardiacă semnificativă;
înaintea sarcinii sau transplantului medular.
(doză 50 - 60 mg/Kgc/zi)

Monitorizarea tratamentului
la fiecare 3 luni:
feritina serică;
monitorizarea creşterii longitudinale şi greutăţii corporale la pacienţii pediatrici;
control oftalmologic şi audiologic de specialitate înaintea începerii tratamentului şi la 3 luni pentru pacienţii cu concentraţii plasmatice ale feritinei serice scăzute şi anual în rest;
bianual evaluarea funcţiei cardiace;
anual evaluarea funcţiei endocrine.

Criterii de excludere din tratament
Reacţii adverse:
sistemice cronice:
oculare;
auditive;
displazia cartilaginoasă a oaselor lungi şi coloanei vertebrale asociate cu tulburări de creştere la copiii mici;
sindrom pulmonar acut;
reacţii senzitive generalizate;
reacţii cutanate locale severe;
hipersensibilitate la deferoxamină (şoc anafilactic, angioedem)
Co-morbidităţi:
insuficienţa renală severă;
Non-responder:
nu este cazul
Non-compliant:
datorită administrării subcutanate zilnice complianţa este scăzută la tratament.
Prescripţii
medicul hematolog

COMISIA DE HEMATOLOGIE ŞI TRANSFUZII A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII PUBLICE

DCI: DEFERASIROXUM

Definiţia afecţiunii

Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:

- beta-talasemia majoră şi intermedia
- sindroame mielodisplazice
- aplazie medulară
- alte anemii
- boli hemato-oncologice politransfuzate
- transplant medular

Evoluţie progresivă spre deces în absenţa tratamentului transfuzional şi a tratamentului chelator de fier.

Criterii de includere

vârsta peste 5 ani

pacienţi cu beta-talasemie majoră cu transfuzii de sânge frecvente (>/= 7 ml masă eritrocitară/Kgc şi pe lună);

când terapia cu Deferoxamină este contraindicată sau este considerată inadecvată la următoarele grupe de pacienţi:

- pacienţi cu alte anemii;
- pacienţi cu vârste între 2 şi 5 ani;
- pacienţi cu beta-talasemie majoră şi cu supraîncărcare cu fier datorată transfuziilor mai puţin frecvente (< 7ml masă eritrocitară/Kgc şi pe lună).

Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

după transfuzia a aprox. 20 unităţi masă eritrocitară sau feritinemie în jur de 1000 micrograme/l;

doza iniţială de 20 mg/Kgc/zi; dacă preexistă supraîncărcare cu fier doza recomandată este de 30 mg/Kgc/zi;

la valori ale feritinei serice sub 1000 micrograme/l încărcarea cu fier este controlată cu o doză de 10 - 15 mg/Kgc/zi;

tratament zilnic în funcţie de valoarea feritinei serice, pentru obţinerea unei balanţe negative a fierului.

Monitorizarea tratamentului

Test	Frecvenţă
Feritinemie	lunar

Creatinemie	- de două ori înainte de începerea tratamentului - săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea
Clearence al creatininei	- înainte de începerea tratamentului; - săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea
Concentraţii plasmatice ale transaminazelor	lunar
Proteinurie	lunar
Indicatori ai funcţiei tubulare	după cum este necesar
Testare auditivă şi oftalmologică	înainte de începerea tratamentului şi apoi anual

Criterii de excludere din tratament

Reacţii adverse:

creşteri persistente şi progresive ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice;

creşteri ale valorilor creatinemiei (> 33% faţă de valoarea iniţială) sau scăderi ale valorilor clearence-ului creatininei (< 60 ml/min.)

modificări semnificative ale rezultatelor testelor auditive şi oftalmologice;

reacţii grave de hipersensibilitate (şoc anafilactic şi angioedemul).

Co-morbidităţi:

insuficienţă renală sau disfuncţii renale semnificative;

insuficienţă hepatică severă;

hipersensibilitate la substanţa activă a deferasirox-ului sau la oricare dintre excipienţi;

sarcina.

Prescripţii

medicul hematolog

DCI: SEVELAMER

Indicaţii

Administrarea sevelamer hidroclorid este recomandată ca terapie de linia a doua în tratamentul hiperfosfatemiei în BCR stadiul 5D în cazuri selecţionate, la bolnavi dializaţi: cu hiperfosfatemie (> 5,5 mg/dL) persistentă chiar după 4 săptămâni de tratament adecvat (restricţie dietetică de fosfaţi, ajustarea dozelor de săruri de calciu la conţinutul în fosfaţi al alimentelor ingerate, adecvarea dializei) şi după o cură scurtă (4 săptămâni) de hidroxid de aluminiu sau atunci când există contraindicaţii ale sărurilor de calciu [(calcificări ectopice extinse, hipercalcemie (calcemiei totală corectată > 10,2 mg/dL, calciu ionic seric > 5,4 mg/dL), iPTH < 150 pg/mL (sub 2 - 3 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive].

Tratament

Ţinta tratamentului
Controlul concentraţiei fosfaţilor serici (3,5 - 5,5 mg/dL).

Doze

Doza de iniţiere:
1. 800 mg de 3 ori pe zi, la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este 5,6 - 7,5 mg/dL şi la bolnavii anterior trataţi cu săruri de calciu în doză < 3 g/zi;
2. 1,6 g de 3 ori pe zi, la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este > 7,5 mg/dL şi la bolnavii anterior trataţi cu săruri de calciu în doză > 3 g/zi.

Ajustarea dozei este recomandată după 2 - 3 săptămâni de tratament, în funcţie de fosfatemie:
1. > 5,6 mg/dL - se creşte fiecare doză cu 400 - 800 mg;
2. între 3,5 - 5,5 mg/dL - se menţine aceeaşi doză;
3. < 3,5 mg/dL - se scade fiecare doză cu 400 - 800 mg.

Monitorizare
1. calcemia (calciu ionic, calcemie totală corectată), fosfatemia şi produsul fosfo-calcic - săptămânal până la atingerea valorilor ţintă şi la bolnavii în tratament concomitent cu activatori ai receptorilor vitaminei D, apoi lunar;
2. iPTH - semestrial (în absenţa tratamentului cu activatori ai receptorilor vitaminei D);
3. bicarbonatul seric - la 2 săptămâni interval în faza de iniţiere a tratamentului, apoi lunar;
4. colesterolemia, trigliceridemia trebuie monitorizate trimestrial şi probele de coagulare - semestrial.

Întreruperea administrării

Este recomandată în caz de scădere a fosfatemiei sub 3,5 mg/dL, persistentă chiar după scăderea dozelor la două determinări lunare consecutive.

Prescriptori

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu sevelamerum hidrocloricum va fi efectuată de către medicii nefrologi. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru sevelamerum hidrocloricum, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă.

DCI: AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINAŢII CU POLIPEPTIDE

Indicaţii

Tratamentul cu cetanalogi ai aminoacizilor esenţiali este indicat pacienţilor cu Boală cronică de rinichi (BCR) stadiile:

1. 4 şi 5 (eRFG </= 30 mL/min/1.73 mp), stare de nutriţie bună (SGA A/B, serinemie > 3 g/dL), complianţă anticipată bună la dietă, pentru încetinirea degradării funcţiei renale şi/sau întârzierea momentului iniţierii tratamentului de substituţie a funcţiilor renale la bolnavi cu BCR în stadiile 4 şi 5.
2. 5D cu stare de nutriţie alterată (SGA B/C, serinemie < 3 g/dL) şi co-morbidităţi (diabet zaharat, insuficienţă cardiacă), pentru ameliorarea stării de nutriţie.

Tratament

Ţinta tratamentului

1. Reducerea/stoparea reducerii eRFG
2. Ameliorarea stării de nutriţie (creşterea serinemiei, ameliorarea SGA)

Doze

1. Pacienţii cu BCR stadiul 4 - 5: 1 tb/5 kg corp-zi, repartizată în 3 prize, la mese, în asociere cu modificarea dietei: aport de 30 - 35 kcal/kg/zi şi de 0,3 g proteine/kg/zi (fără proteine cu valoare biologică mare), pe toată durata tratamentului;
2. Pacienţi cu BCR stadiul 5D: 1 tb/5 kg corp-zi, repartizată în 3 prize, la mese, în asociere cu o dietă care asigură un aport de 30 - 35 kcal/kg/zi, pe toată durata tratamentului.

Monitorizarea bolnavilor

Presupune urmărirea: parametrilor funcţiei renale - lunar (eRFG, proteinurie), parametrilor metabolici - trimestrial (uree serică şi urinară, calcemie, fosfatemie, bicarbonat seric); parametrilor stării de nutriţie - semestrial (jurnal dietetic, indice de masă corporală, procent din masă corporală standard, masă grăsoasă, SGA), respectiv

trimestrial (serinemie, proteină C reactivă).

Criterii de excludere din tratament

1. Apariţia semnelor viscerale ale uremiei (pericardită, tulburări gastro-intestinale, encefalopatie), dezechilibre hidro-electrolitice severe şi reducerea eRFG sub 10 mL/min, cu necesitatea iniţierii dializei.

2. Refuzul sau non-complianţa bolnavului faţă de protocolul dietetic/terapeutic.

3. Apariţia semnelor de malnutriţie protein-calorică (SGA C, albuminemie < 3 g/dL).

4. Lipsa de ameliorare a semnelor de malnutriţie după 6 luni, la pacienţii cu BCR stadiul 5D.

Prescriptori

Tratamentul va fi prescris de medici nefrologi.

Condiţii de prescriere

Conform protocolului: Ketosteril(R).

#M4

DCI: ERDOSTEINUM

I. Definiţia afecţiunii

Bronhopneumopatia obstructivă cronică este o boală a căilor aeriene şi parenhimului pulmonar ce determină obstrucţie difuză a căilor aeriene incomplet reversibilă; exacerbările şi bolile cronice concomitente pot contribuie la severitatea bolii la anumiţi pacienţi. Diagnosticul de BPOC necesită prezenţa obstrucţiei difuze a căilor aeriene incomplet reversibile demonstrate pe o spirometrie:

- de calitate bună: minimum 3 manevre valide, diferenţa dintre cele mai mari două valori ale VEMS şi CV fiind < 150 ml;

- efectuată postbronhodilatator: la 15 - 30 de minute după administrarea a 200 - 400 mcg de salbutamol inhalator;

- care prezintă valoarea raportului VEMS/CV < 0,7.

II. Stadializarea afecţiunii

Stadializarea afecţiunii se face în principal în funcţie de severitatea obstrucţiei bronşice (mai precis de valoarea VEMS postbronhodilatator), conform clasificării GOLD.

Stadiu	VEMS postbronhodilatator (% din valoarea prezisă)
GOLD 1	> 80%
GOLD 2	50 - 79%
GOLD 3	30 - 49%

GOLD 4	< 30%

Alte elemente ce influenţează deciziile terapeutice sunt:

- prezenţa bronşitei cronice definită prin prezenţa tusei şi expectoraţiei în majoritatea zilelor timp de minimum 3 luni pe an, minimum 2 ani consecutiv;

- numărul de exacerbări severe, definite prin agravări acute ale simptomelor (i.e. dispnee, tuse, expectoraţie) ce necesită o schimbare în tratament (administrare de corticosteroid sistemic sau antibiotic ori prezentare la camera de gardă sau spitalizare pentru exacerbare BPOC);

- prezenţa bolilor cronice concomitente.

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

Se recomandă tratamentul cu erdosteină la pacienţii:

- cu vârstă > 40 de ani (rezultă din definiţia BPOC);

- cu diagnostic de BPOC confirmat prin spirometrie (conform definiţiei de la pct. I);

- VEMS postbronhodilatator < 70% din valoarea prezisă;

- cu simptome de bronşită cronică (conform definiţiei de la pct. II);

- cu istoric de minimum o exacerbare severă în ultimul an (conform definiţiei de la pct. II);

- care urmează un tratament de fond pentru BPOC cu cel puţin unul dintre medicamentele: anticolinergic cu durată lungă de acţiune (tiotropium), beta-2-agonist cu durată lungă de acţiune (salmeterol/formoterol/indacaterol) sau corticosteroid inhalator (beclometazonă/budesonid/fluticazonă/ciclesonid/mometazonă) timp de minimum 6 luni, cu persistenţa criteriului anterior.

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

Erdosteina se administrează în doză de 300 mg de două ori pe zi, minimum un an, posibil durată nelimitată.

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

Monitorizarea tratamentului este similară cu monitorizarea obişnuită a BPOC cu evaluare la interval minim de 3 luni şi maxim de un an a:

- gradului de dispnee (subiectiv);

- VEMS postbronhodilatator;

- numărului de exacerbări severe în ultimul an;

- bolilor cronice concomitente.

VI. Criterii de excludere din tratament

Erdosteina este contraindicată la pacienţii cu boală ulceroasă gastrointestinală activă, sarcină în evoluţie şi în perioada de alăptare.

Erdosteina va fi oprită la pacienţii care prezintă:

- efecte adverse importante intolerabile (în principal gastrointestinale: greaţă,

vărsături, dureri abdominale, diaree);

- absenţa efectului benefic asupra BPOC evaluat la minimum un an (ameliorarea tusei şi expectoraţiei cronice, scăderea numărului de exacerbări).

VII. Prescriptori: medicii specialişti pneumologie, medicină internă

#B

ANEXA 2

Anexa nr. 2 se găseşte în Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008, partea a II-a.