

DCI: ACITRETINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 81, cod (D002L): DCI ACITRETINUM

I. Definiția afecțiunii: afecțiuni cutanate cu modificarea keratinizării (exemplu: psoriazis eritrodermic; psoriazis pustulos; psoriazis generalizat; tulburări severe de keratinizare: ihtioză congenitală, pitiriazis rubra pilar, boala Darier, etc.; alte tulburări de keratinizare, rezistente la alte tratamente).

II. Stadializarea afecțiunii: nu se aplică; diagnosticul este stabilit de medicul dermato-venerolog.

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

- a. Diagnostic de afecțiune cu modificarea keratinizării autentificat de medic dermato-venerolog
- b. Pentru femei la vârsta fertilă: semnarea consimțământului informat (vezi anexă)
- c. Nu vor fi incluse femeile însărcinate sau care alăptează

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

- a. Pentru adulți doză de inițiere este de 30 - 75 mg/zi conform cu decizia medicului dermato-venerolog pentru 1 lună apoi doză de întreținere de 10 - 50 mg/zi pentru 2 luni
- b. Pentru copii doza de inițiere este maxim 35 mg/zi
- c. Curele se pot repeta la solicitarea medicului dermato-venerolog

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

- a. Monitorizarea clinică și paraclinică a tratamentului se realizează: la inițierea tratamentului, la o lună de la inițiere, la 3 luni de la inițiere și apoi trimestrial
- b. Monitorizarea clinică urmărește suprafața leziunilor, îndurarea leziunilor și descuamarea leziunilor; pentru copii se va monitoriza creșterea osoasă; se monitorizează și semnele și simptomele hipervitaminozei A
- c. Monitorizarea paraclinică urmărește: funcția hepatică (TGO, TGP), colesterolul plasmatic, trigliceridele plasmatic, pentru copii se va monitoriza creșterea osoasă (radiografii osoase)

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Apariția de reacții adverse
- Pacient non-responder după 3 luni de la inițierea tratamentului
- Pacient non-compliant - neaparențare la vizitele de monitorizare

VII. Reluare tratament (condiții) - nu este cazul; curele se pot repeta cu avizul medicului dermato-venerolog

VIII. Prescriptori: medicul de specialitate dermatologie/venerologie

DCI DUPILUMABUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 82 cod (D11AH05): DCI DUPILUMABUM

I. Dermatita atopica (D.A.) este o afecțiune inflamatorie cronică, care afectează în mod caracteristic prima copilărie dar poate debuta la toate grupele de vârstă. Aproximativ 60% din cazuri apar în primul an de viață, și până la 85% debutează până la 5 ani. Se apreciază prevalența ca fiind între 10-25% la copii și 2-4% până la 10% la adulți. D.A. este o afecțiune multifactorială din care menționăm mecanisme genetice (predispoziția ereditară), factori imunologici, afectarea funcției de barieră tegumentară etc. În prezent se discută despre probabilitatea de a exista endotipuri ale acestei afecțiuni.

II. Scoruri și Clasificare

Clasificarea dermatitei atopice are în vedere indicatori clinici: suprafața tegumentului afectat, regiunea topografică afectată și caracteristica afectării cutanate precum și simptome subiective sintetizate în scorul SCORAD (SCoring Atopic Dermatitis). Valoarea maximă a acestui scor este de 103.

Dermatita atopică:

- forma ușoară SCORAD < 25
- forma moderată SCORAD 25-40
- forma severă SCORAD \geq 40

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic. Se consideră afecțiune severă la un scor mai mare de 10.

III. Diagnosticul pacientului cu D.A.

- diagnosticul pacientului suferind de D.A. se realizează pe baza anamnezei, antecedentelor heredocolaterale și personale și a examenului clinic cu obiectivare prin scorul SCORAD
- calitatea vieții pacientului suferind de D.A. se evaluează pe baza scorului DLQI
- pentru diagnosticul de certitudine se utilizează criteriile Hanifin & Rajka (vezi anexa 6).
- pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu D.A. formă moderat-severă aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, electroliți (Na⁺, K⁺), ASAT, ALAT, GGT, IgE, LDH, examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (opțional în cazul Dupilumab), radiografie pulmonară. La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru îngrijire carora este în evidență. În cazul afecțiunilor care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toți pacienții cu D.A. în tratament cu agent biologic. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicului curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

IV. Tratamentul pacientului cu D.A.

D.A. este o afecțiune cu evoluție cronică, cu numeroase episoade de acutizare. Tratamentele utilizate până în prezent în D.A. își propun să obțină remisiunea sau diminuarea leziunilor și să reducă simptomatologia subiectivă până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor de acutizare nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice. Din aceste considerente și nu numai, medicația în D.A. trebuie să fie eficientă și sigură în administrare pe termen lung.

Terapia topică constituie o opțiune de tratament frecvent utilizată atât ca monoterapie în formele ușoare cât și ca terapie adjuvantă în formele moderat-severe. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii, indiferent dacă vorbim despre dermatocorticoizi, inhibitori topici de calcineurina sau creme emoliente.

Tratamentul D.A. cu raze ultraviolete poate da rezultate satisfăcătoare. Se poate utiliza atât PUVA (UVA plus 8-metoxi psoralen) cât și UVB cu bandă îngustă. Aceste terapii se pot efectua atât în spital cât și în ambulatoriu.

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu ciclosporină sau corticoterapie sistemică (în special în pusee), în funcție de particularitatea cazului. Pentru remisiune leziunilor de D.A. se pot efectua și tratamente combinate.

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenți biologici induce remisiuni de lungă durată și permite o calitate a vieții normală a pacienților cu forme moderat sau severe de D.A.

V. Terapiile biologice disponibile în România

Dupilumab – este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 produs în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO), cu ajutorul tehnologiei ADN recombinant. Realizează o acțiune duală, inhibitoare asupra semnalizării celulare a IL-4/IL-13 (receptorul alfa al interleukinei 4).

Adulți-peste 18 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice formă moderată la severă la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza de dupilumab pentru pacienții adulți este de 600 mg (două injecții de 300 mg) ca doză inițială, urmată de administrare injectabilă subcutanată a unei doze de 300 mg, la interval de 2 săptămâni. Dupilumab se administrează injectabil subcutanat la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepția unei zone circulare cu o sferă de 5 cm situată periombilical. Dacă injecția este administrată de o altă persoană, poate fi și în regiunea superioară a brațului.

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu răspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunătățire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Daca intreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesara, este totusi posibil ca pacienții sa fie re-tratați cu succes.

Adolescenți cu vârsta cuprinsa între 12-17 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice forma moderată la severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 12-17 ani care sunt candidati pentru terapie sistemică.

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani este variabilă în funcție de greutatea corporală. Astfel pentru cei cu greutate sub 60 kg doza inițială este de 400 mg (două injecții de 200 mg) urmată la intervale de câta două săptămâni de câte o doză de 200 mg. Pentru cei cu greutate de 60 kg sau mai mare doza inițială este de 600 mg (două injecții de 300 mg) urmată de administrarea de 300 mg din două în două săptămâni (vezi tabel 1).

Tabelul 1: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la pacienți adolescenți cu vârstă cuprinsă între 12 ani și 17 ani

Greutate corporală a pacientului	Doză inițială	Doze ulterioare (administrare la interval de 2 săptămâni)
sub 60 kg	400 mg (două injecții de 200 mg)	200 mg
60 kg sau peste	600 mg (două injecții de 300 mg)	300 mg

Trebuie avuta în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu răspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunătățire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Daca intreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesara, este totusi posibil ca pacienții sa fie re-tratați cu succes.

Copii cu vârsta între 6-11 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice forma severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 6-11 ani care sunt candidati pentru terapie sistemică.

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani este variabilă în funcție de greutatea corporală. Astfel pentru cei cu greutate între 15 kg până la mai puțin de 60 kg doza inițială este de 300 mg (o injecție de 300 mg) în ziua 1 urmată de o doză de 300 mg în ziua 15 și apoi urmată de o doză de 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)*, începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15. * La pacienții cu greutatea corporală de 15 kg până la mai puțin de 60 kg, dozele ulterioare (de întreținere) pot fi crescute la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului. Pentru cei cu greutate de 60 kg și mai mare doza inițială este de 600 mg (două injecții de 300 mg) urmată de administrarea de 300 mg din două în două săptămâni (Q2W)-vezi tabel 2.

Tabelul 2: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la pacienții copii cu vârstă cuprinsă între 6 ani și 11 ani

Greutate corporală a pacientului	Doză inițială	Doze ulterioare
15 kg până la mai puțin de 60 kg	300 mg (o injecție de 300 mg) în Ziua 1, urmată de o doză de 300 mg în Ziua 15	300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)*, începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15
60 kg sau peste	600 mg (două injecții de 300 mg)	300 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)

*La pacienții cu greutatea corporală de 15 kg până la mai puțin de 60 kg, doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului curant

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu răspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunătățire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie re-tratați cu succes.

VI.1. Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adulți (peste 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici:

- pacientul suferă de dermatita atopică (forma moderat-severa (SCORAD ≥ 25) de peste 6 luni
- și**
- DLQI ≥ 10
- și**
- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică
- și**
- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:
 - a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) după cel puțin 2 luni de la inițierea tratamentului **și**
- îmbunătățire a scorului DLQI cu mai puțin de 5 puncte de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care menționăm:
 - corticoterapie sistemică
 - ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
 - fototerapie UVB cu banda îngustă sau PUVA terapie (minim 4 sedinte/saptamana)
- sau**
- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice
- sau**

- pacientul este la risc sa dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite
- sau**
- sunt cu o boală cu recadere rapidă

VI.2. Criterii de includere in tratamentul cu agenti biologici pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6-17 ani

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici:

- pacientul suferă de dermatita atopica (forma moderat-severa (SCORAD \geq 25) de peste 6 luni
- și**
- cDLQI \geq 10
- și**
- pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapie biologică
- și**
- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice dupa cum urmează: îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:
 - a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) dupa cel puțin 2 luni de la inițierea tratamentului **și**
 - îmbunătățire a scorului cDLQI cu mai puțin de 5 puncte de scorul de la inițierea tratamentului, dupa cel puțin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care mentionam:
 - corticoterapie sistemică
 - fototerapie UVB cu banda îngusta sau PUVA terapie (minim 4 sedinte/saptamana)
- sau**
- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice
- sau**
- pacientul este la risc sa dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite
- sau**
- sunt cu o boală cu recadere rapidă

VII. Consimțământul pacientului

Pacientul trebuie sa fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei biologice. Informatii scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie sa aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declaratia de consimțământ la initierea terapiei biologice. (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 6 - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

VIII. Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici

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

Contraindicații absolute (se vor exclude) :

1. Pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoza activă, infecții oportuniste;
2. Antecedente de hipersensibilitate la dupilumab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
3. Administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (excepție pentru situații de urgență unde se solicită avizul explicit al medicului infecționist)
4. Orice alte contraindicații absolute recunoscute agenților biologici.

Contraindicații relative:

1. Sarcina și alăptare
2. Infecții parazitare (Helminth)
3. Simptome acute de astm, stare de rău astmatic, acutizări, bronhospasm acut etc
4. Afecțiuni însoțite de eozinofilie
5. Infecție HIV sau SIDA
6. Afecțiuni maligne sau premaligne
7. PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
8. Conjunctivită și cheratită
9. Orice alte contraindicații relative recunoscute agenților biologici

Evaluarea tratamentului

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

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

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

Ținta terapeutică se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului SCORAD față de momentul inițierii și
- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI/cDLQI față de momentul inițierii

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice nu s-a obținut ținta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată

în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deși pacientul se afla în ținta terapeutică - de ex. sarcina, intervenție chirurgicală etc), tratamentul poate fi reluat după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.

Dacă se întrerupe voluntar tratamentul biologic pentru o perioadă de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenționale sistemice și doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definiției anterioare) sau care prezintă reacții adverse importante și este eligibil conform protocolului se poate reinitia terapia biologică. Dacă întreruperea tratamentului biologic este de data mai mică și pacientul este responder conform definiției de mai sus, se poate continua terapia biologică.

Calendarul evaluatorului:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice la 3 luni
3. prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice.
4. monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice (vezi anexa 4 sau anexa 5).

1. Evaluarea de pre-tratament

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

Severitatea bolii	SCORAD și DLQI/cDLQI
Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)	
Infecție TBC*	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA
Teste serologice	- HLG, VSH - creatinina, uree , , electroliti (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH
Urina	analiza urinii
Radiologie	Radiografie cardio-pulmonară
Alte date de laborator semnificativ	- după caz

*optional, pentru Dupilumab

2. Evaluarea sigurantei terapeutice si a eficacitatii clinice

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

Severitatea bolii	SCORAD și DLQI/cDLQI reduse
Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)	
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH
Urina	- analiza urinii
Alte date de laborator semnificativ	- după caz

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

Severitatea bolii	SCORAD redus cu 50% fata de momentul initerii și DLQI/cDLQI (scăderea scorului cu minim 5 puncte fata de momentul initerii)
Teste serologice	HLG, VSH
	creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH
Urina	Analiza urinii
Alte data de laborator semnificativ	dupa caz

4. Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a sigurantei terapeutice se realizeaza la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice

		Monitorizare
Severitatea bolii	-SCORAD redus cu 50% fata de scorul inițial - DLQI/cDLQI (menținerea reducerii scorului cu minim 5 puncte fata de scorul inițial).	la fiecare 6 luni

Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)	Manifestari clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții , malignați etc.	la fiecare 6 luni
Infecție TBC	- testul cutanat tubercolic sau - IGRA	Dupa primele 12 luni pentru pacienții care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanata sau IGRA. Incepand cu al doilea an si pentru acestia se solicita doar avizul medicului pneumolog Pentru ceilalți pacienți doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog Daca se considera necesar de catre medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectueaza din nou analizele (test cutanat sau IGRA).
Teste serologice	HLG, VSH	la fiecare 6 luni
	creatinina, uree, electroliti (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT,IgE , LDH	la fiecare 6 luni
Urina	analiza urinii	la fiecare 6 luni
Radiologie	radiografie cardio-pulmonară	Anual
Alte data de laborator semnificativ	dupa caz	dupa caz

IX. PRESCRIPTORI: tratamentul se inițiază și se continuă de medici din specialitatea dermatologie-venerologie. Aceștia au obligația de a introduce pacientul în Registrul Național de Dermatita Atopica.

Anexa nr. 1

SCORUL DLQI pentru adulți

Scorul DLQI

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

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

Scorul DLQI pentru adulți

Unitatea sanitară:

Data:

Nume pacient:

Diagnostic:

Semnatura pacient:

Nume si parafa medic:

Adresa:

Scor:

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

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

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

Da/Nu Nerelevant

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

Mult/Puțin/Deloc

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

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

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

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

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

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

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

Interpretarea scorului:

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

Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:

Data:

Nume:

Nume parinti:

Adresa:

Scor:

Vârsta:

Nume si parafa medic

Diagnostic:

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

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzația de **mâncărime, rană, durere** sau ai simțit **nevoia de a te scărpină**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conștient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat pielea **relațiile cu prietenii**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influențat pielea ta **ieșitul afară, jocurile sau activitățile preferate**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

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

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

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

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

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

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

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

Interpretarea scorului:

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

Anexa nr. 2

Declarație de consimțământ pacient adult

DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT

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

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

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

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

Pacient: (completați cu MAJUSCULE)

Medic: (completați cu majuscule)

NUME

NUME.....

PRENUME

PRENUME.....

Semnătura pacient:

Semnătura și parafa medic:

Data: _ / _ / _ _ _ _

Anexa nr. 4

Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu D.A. forma moderat-severa aflat în tratament cu agent biologic

PACIENT

Nume

Prenume

Data nașterii:

CNP:

Adresa

.....

.....

Telefon

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa:

Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

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

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice			

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

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

Certificat de diagnostic de D.A. : anul _ _ _ _ luna _ _

Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor

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

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observatii (motivul intreruperii, reactii adverse*, ineficienta etc.)

*) termenele de "reacții adverse" se refera la **reacții adverse majore**, de principiu manifestarile digestive de tip dispeptic nu se incadreaza la aceasta categorie și nu justifica întreruperea/modificarea terapiei.

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

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

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

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU D.A. :

Medicament	Doză	Date începerii	Observatii (motivul introducerii)

VI. EVALUAREA CLINICA:

Date: __/__/____

Greutate (kg): ___ Talie (cm): ___

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor SCORAD			
Scor DLQI (se vor anexa formulare semnate de pacient și semnate și parafate de medicul dermatolog curant)			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

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

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

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			

Creatinină			
Uree			
Electroliti (Na ⁺ , K ⁺)			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
IgE			
LDH			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUS:

INIȚIERE |

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

	interval	administrare a datelor	doza	mod administrare
1	Vizita inițială	zz/ll/a		
2	Vizita de evaluare	zz/ll/a		

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legat de terapia D.A. (descriere a RA aparute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se intelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate fata de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvarii, tratamentul aplicat):

.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Buna | Necorespunzătoare |

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....

NOTA:

Fișa se completează citiț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de D.A. Este obligatorie introducerea în Registrul Național de D.A. si a unui pacient care are terapie conventionala sistemica din momentul initierii acesteia sau din momentul preluarii pacientului de catre medicul dermatolog curant (cu mentionarea la rubrica de observatii din Registru a documentelor justificative-nr. de înregistrare consutlatie, reteta etc) pentru a avea dovada eligibilitatii acestuia.**

Completa fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, la sase luni de la initierea terapiei biologice și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie pastrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuala solicitare a ale forurilor abilitate.

Anexa nr. 5

Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului copil cu vârsta între 6-11 ani cu DA forma severa și a pacientului adolescent cu vârsta între 12-17 ani cu D.A. forma moderat-severa, aflat în tratament cu agent biologic

PACIENT

Nume

Prenume

Data nașterii:

CNP:

Adresa

.....

Telefon aparținător legal

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa:

Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

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

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

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

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

Certificat de diagnostic de D.A. : anul ____ luna __

Data debutului: anul ____ luna __

III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiei

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

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observatii (motivul intreruperii, reactii adverse*, ineficienta etc.)

--	--	--	--	--

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

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

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

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

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU D.A. :

Medicament	Doză	Date începerii	Observatii (motivul introducerii)

VI. EVALUAREA CLINICA:

Date: __/__/_____

Greutate (kg): ___ Talie (cm): ___

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor SCORAD			
Scor cDLQI (se vor anexa formulare semnate de parinte/tutore legal și semnate și parafate de medicul dermatolog curant)			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

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

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

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale

VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
Electroliti (Na ⁺ , K ⁺)			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
IgE			
LDH			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:

INIȚIERE |

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

	interval	administrare a datelor	doza	mod administrare
1	Vizita inițială	zz/ll/a		
2	Vizita de evaluare	zz/ll/a		

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legat de terapia D.A. (descriere a RA aparute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se intelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate fata de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvarii, tratamentul aplicat):

.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Buna | Necorespunzătoare |

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....

NOTA:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de D.A. Este obligatorie introducerea în Registrul National de D.A.si a unui pacient care are terapie conventionala sistemica din momentul initierii acesteia sau din momentul preluarii pacientului de catre medicul dermatolog curant (cu mentionarea la rubrica de observatii din Registru a documentelor justificative-nr. de înregistrare consutlatie, reteta etc) pentru a avea dovada eligibilitatii acestuia.**

Completa fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, la sase luni de la initierea terapiei biologice și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie pastrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuala solicitare a ale forurilor abilitate.

Anexa nr. 6

Standardul de diagnosticare a Hanifin & Rajika

1. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici de bază descrise mai jos
 - (1) Prurit
 - (2) Morfologia și distribuția tipică:
 - Lichenificare flexurală la adulți
 - Erupții faciale și pe zonele de flexie la sugari și copii
 - (3) Dermatită cronică sau cu recăderi
 - (4) Antecedente personale sau familiale de atopie (astm bronșic, rinită, dermatită atopică)
2. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici minore următoarele:
 - (1) Xeroza
 - (2) Ihtioză/hiperlinearitate palmară, keratoză pilară
 - (3) Reacție imediată (de tip I) la teste cutanate
 - (4) IgE seric crescut
 - (5) Vârsta precoce a debutului
 - (6) Tendința spre infecții cutanate (în special Staph. aureus și herpes simplex)
 - (7) Dermatită nespecifică a mâinii sau piciorului
 - (8) Eczema mamelonară
 - (9) Cheilită
 - (10) Conjunctivită recurentă
 - (11) Pliul infraorbital Dennie -Morgan
 - (12) Keratoconus
 - (13) Cataractă subcapsulară anterioară
 - (14) Pigmentare periorbitală
 - (15) Paloare facială, eritem facial
 - (16) Pitiriazis alb
 - (17) Pliuri anterioare ale gâtului
 - (18) Prurit indus de hipersudorație
 - (19) Intoleranță la lâna și solvenți lipidici
 - (20) Dermatita folliculară
 - (21) Intoleranță alimentară
 - (22) Leziuni influențate de mediu și factori emoționali
 - (23) Dermografism alb și albire întârziată.”

DCI DUPILUMABUM- astm

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 282 cod (D11AH05-A): DCI DUPILUMABUM

I. Indicații terapeutice

Dupilumab este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, ca tratament add-on pentru astm sever de tip T2 - caracterizat conform GINA, care este inadecvat controlat cu doze mari de corticosteroizi inhalatori plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere.

Inflamația de tip T2 este o componentă importantă în mecanismul fiziopatologic al astmului. Dupilumab este un anticorp monoclonal umanizat de tip IgG4 care exercită o acțiune inhibitorie asupra semnalizării celulare a interleukinei-4 (IL-4) și interleukinei-13(IL-13).

Dupilumab inhibă semnalizarea celulară a IL-4 prin intermediul receptorului de tip I (IL-4 R α / γ c), precum și semnalizarea celulară a IL-4 și IL-13 prin intermediul receptorului de tip II (IL-4 R α /IL-13R α). IL-4 și IL-13 sunt factorii principali implicați în afecțiunile inflamatorii de tip T2 la om, cum este astmul de tip T2.

La pacienții tratați cu Dupilumab asistăm la blocarea timpurie a inflamației de tip T2, accesând receptorii specifici pentru IL-4 și IL-13 impactând în cascada un număr mare de mediatori proinflamatori.

II. Criterii de includere a pacienților cu astm sever în tratament cu Dupilumab

a) Criterii de includere:

1. Adulți și adolescenți cu astm sever cu vârsta de 12 ani și peste;
2. Pacienți cu astm sever inadecvat controlat cu doze mari de CSI sau controlați doar cu CSO (fie cea mai mică doză posibilă de CSO în cure intermitente, fie pacienți corticodependenți) care la evaluarea fenotipului de astm sever de tip T2, conform recomandărilor Strategiei Globale pentru Managementul și Prevenirea Astmului (GINA 2021) încă prezintă:
 - Eozinofile în sânge ≥ 150 elemente/ μ L sau
 - FeNO ≥ 20 ppb sau
 - Eozinofile în spută $\geq 2\%$ sau
 - Elemente ale astmului alergic (inclusiv IgE crescut >30 UI) sau
 - Necesitatea menținerii CSO pentru a asigura controlul și lipsa exacerbărilor frecvente: frecvente (≥ 2 /an) care necesită corticosteroizi orali sau exacerbări severe (≥ 1 /an) care necesită spitalizare.(Se recomandă repetarea eozinofilelor din sânge sau FeNO până la 3x, cu cea mai mică doză posibilă de CSO)
3. Management al astmului prescris de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:
 - a. tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (Anexa 1), în asocieră cu beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune (tehnică inhalatorie corectă și aderență la tratament confirmată de medicul curant);
 - b. managementul corect al comorbidităților (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau al altor condiții (fumatul de țigarete);
4. Lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA 2021, definită prin una dintre:
 - a. control redus al simptomelor (simptome frecvente sau utilizarea frecventă a terapiei de ameliorare a simptomelor, activitate limitată de astm, treziri nocturne cauzate de astm);

- b. exacerbări frecvente ($\geq 2/\text{an}$) care necesită corticosteroizi orali sau exacerbări severe ($\geq 1/\text{an}$) care necesită spitalizare.

*CSO – corticoterapie orală

*CSI - corticoterapie inhalatorie

*FeNO – fracția de oxid nitric în aerul exhalat

b) Criterii de excludere din tratamentul cu Dupilumab

Hipersensibilitate/intoleranță la dupilumab sau la unul din excipienți

III. Tratament

1. Posologie

Doza recomandată la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste):

- la următoarele categorii de pacienți se recomandă o doză inițială de 600 mg (două injecții de 300 mg), urmată de administrarea a 300 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni
 - pacienți cu astm sever și care se află în tratament de menținere cu corticosteroizi orali
 - pacienți cu astm sever și dermatită atopică moderată până la severă concomitentă
 - adulți cu astm sever și cu rinosinuzită cronică severă concomitentă, însoțită de polipoză nazală
- Pentru toți ceilalți pacienți, se recomandă o doză inițială de 400 mg (două injecții de 200 mg), urmată de administrarea a 200 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.

2. Durata terapiei: dupilumab este indicat în tratamentul pe termen lung. Decizia de a continua terapia trebuie stabilită cel puțin anual, în funcție de severitatea afecțiunii și controlul exacerbărilor.

3. Mod de administrare

Dupilumab se administrează injectabil subcutanat la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepția unei zone circulare cu o rază de 5 cm situată periombilical. Dacă injecția este administrată de o altă persoană, poate fi utilizată și regiunea superioară a brațului.

Pentru doza inițială de 600 mg se administrează consecutiv două injecții de Dupixent 300 mg, în două locuri de administrare diferite.

Se recomandă utilizarea alternativă a locurilor de administrare a injecției, la fiecare injecție în parte.

Dupilumab nu trebuie administrat injectabil la nivelul pielii sensibile, lezate sau care prezintă echimoze ori cicatrici.

Un pacient își poate autoadministra injectabil dupilumab sau persoana care îngrijește pacientul poate administra dupilumab dacă medicul curant stabilește că acest lucru este adecvat.

Se recomandă ca prima doză să se administreze sub supraveghere medicală.

Pacienților și/sau persoanelor care îngrijesc pacienții trebuie să li se asigure instruirea corespunzătoare privind pregătirea și administrarea dupilumab, anterior utilizării,

Stiloul injector (pen-ul) preumplut de dupilumab nu este destinat utilizării la copii cu vârsta sub 12 ani.

4. Reacții adverse posibile

Reacții de hipersensibilitate: Dacă apare o reacție de hipersensibilitate sistemică (imediată sau întârziată), administrarea dupilumab trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiată terapia adecvată. Au fost raportate cazuri de reacție anafilactică, angioedem și boală a serului/reacții asemănătoare cu boala serului. Cazurile de reacție anafilactică și angioedem au debutat în decurs de câteva minute până la șapte zile după administrarea injectabilă a dupilumab

Alte reacții adverse frecvente pot fi: reacții la locul de administrare al injecției (includ eritem, edem, prurit, durere și inflamație), conjunctivită, artralgie, herpes oral și eozinofilie. Au fost raportate cazuri rare de boală a serului, reacții asemănătoare cu boala serului, reacție anafilactică și keratită ulcerativă

Raportarea reacțiilor adverse. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adverse suspectată prin intermediul sistemului national de raportare (<https://adr.anm.ro>).

IV. Atentionari si precautii speciale pentru utilizare

1. Pacienții care prezintă infestări cu helminți preexistente trebuie tratați înainte de inițierea tratamentului cu dupilumab. Dacă pacienții se infestază în timpul tratamentului cu dupilumab și nu răspund la tratamentul antihelmintic, administrarea dupilumab trebuie întreruptă până la eliminarea infestării.

2. Vaccinurile vii și vaccinurile vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu dupilumab, întrucât siguranța și eficacitatea clinică nu au fost încă stabilite. Se recomandă ca imunizarea pacientului cu vaccinuri vii și vaccinuri vii atenuate să fie adusă la zi, în conformitate cu ghidurile în vigoare privind imunizarea, înainte de administrarea tratamentului cu dupilumab.

3. Dupilumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potential justifică riscul posibil pentru făt. Se recomandă și opinia medicului ginecolog. Nu se cunoaște dacă dupilumab se excretă în laptele uman sau se absoarbe sistemic după ingestie. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu dupilumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie. Se recomandă și opinia medicului pediatru/neonatolog.

4. Administrarea corticosteroizilor pe cale sistemică, topică sau inhalatorie nu trebuie întreruptă brusc la inițierea tratamentului cu dupilumab. Scăderea dozei de corticosteroizi, dacă este cazul, trebuie efectuată progresiv și sub directă supraveghere a unui medic.

5. Pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală în cazul în care astmul nu este controlat sau dacă se agravează după inițierea tratamentului.

6. Intercurentele respiratorii aparute pe perioada tratamentului cu dupilumab nu necesită întreruperea tratamentului cu dupilumab, și trebuie manageriate conform practicii curente de tratament al exacerbarilor.

V. Monitorizarea tratamentului cu dupilumab

Evaluarea tinte terapeuțice de către medicul specialist curant privind severitatea bolii și a gradului de control al exacerbarilor se va face cel puțin la 12 luni de la inițierea tratamentului, prin următorii parametri (comparative cu valorile preexistente inițierii tratamentului cu dupilumab):

1. controlul astmului prin chestionar ACT sau ACQ (Anexele 2 și 3);
2. frecvența exacerbarilor severe;
3. spirometrii minim 3 pe an.

Pe baza acestor parametri medicul specialist curant va clasifica răspunsul la tratament ca:

1. **răspuns favorabil complet** toate criteriile:

- ameliorarea scorului simptomatic ACT cu minimum 3 pct sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 pct;
- ameliorarea sau menținerea funcției pulmonare;
- reducerea frecvenței exacerbarilor severe în ultimul an;

2. **răspuns parțial favorabil** (cel puțin 1 criteriu de răspuns favorabil);

3. **răspuns nefavorabil** (niciun criteriu de răspuns favorabil) sau agravare.

Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienții la care se menține răspunsul favorabil (complet sau parțial) pe perioada nedeterminată, în baza evaluării anuale.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Oprirea tratamentului cu dupilumab se face prin:

1. Decizia unilaterală a pacientului de a întrerupe tratamentul;

2. Decizia medicală de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament sau răspunsului nefavorabil (lipsa răspunsului)

VII. Prescriptori

Medicii din specialitățile pneumologie, alergologie și imunologie clinică, pneumologie pediatrică.

Anexa 1. Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori. GINA 2021

Adulți și adolescenți (> 12 ani)			
Corticosteroid inhalator	doză zilnică (mcg) (doza măsurată)		
	Mica	Medie	Mare
Beclometazonă dipropionat (CFC)	200-500	500-1000	≥1000
Beclometazonă dipropionat (HFA)	100-200	200-400	≥400
Budesonidă (DPI)	200-400	400-800	≥800
Ciclesonidă (HFA)	80-160	160-320	≥320
Fluticazonă furoat (DPI)	100	n/a	≥200
Fluticazonă propionat (DPI)	100-250	250-500	≥500
Fluticazonă propionat (HFA)	100-250	250-500	≥500
Mometazonă furoat	110-220	220-440	≥440
Triamcinolon acetonid	400-1000	1000-2000	≥2000

Anexa 2. Chestionar privind controlul asupra astmului (ACT™)

1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceți la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la școală sau acasă?				
Tot timpul Puțin timp	Majoritatea timpului Niciodată		0 parte din timp	
1		2		3
4	5			
2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați avut dificultăți de respirație?				
Mai mult de o dată pe zi două ori pe săptămână	0 dată pe zi Deloc	De 3 - 6 ori pe săptămână	0 dată sau de	
1		2	3	
4	5			
3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-ați trezit în timpul nopții sau mai devreme decât de obicei dimineața, din cauza simptomelor astmului dvs. (respirație șuierătoare, tuse, respirație dificilă, apăsare sau durere în piept)?				
4 sau mai multe nopți pe săptămână sau de două ori	2-3 nopți pe săptămână Deloc		0 dată pe săptămână	0 dată
1	2	3	4	5
4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați utilizat medicația de criză, prin inhalator sau nebulizator?				
De 3 sau mai multe ori pe zi săptămână sau mai puțin	De 1 sau 2 ori pe zi Deloc	De 2 sau 3 ori pe săptămână	0 dată pe	
1		2	3	
4	5			

5. Cum ați evalua controlul pe care l-ați avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni?

Nu a fost controlat deloc controlat	Slab controlat Controlat pe deplin	Oarecum controlat	Bine
4	1	2	3
	5		

Interpretare:

- 1 – total necontrolat
- 2 – slab controlat
- 3 – relativ controlat
- 4 – bine controlat
- 5 – total controlat

Anexa 3. Asthma Control Questionnaire®(ACQ)

1. În ultimele 7 zile, cât de des v-ați trezit , în medie, noaptea, din cauza astmului?	0 Niciodată 1 Rareori 2 De puține ori 3 De câteva ori 4 De multe ori 5 De foarte multe ori 6 Nu am putut să dorm din cauza astmului
2. În ultimele 7 zile, cât de grave au fost , în medie, simptomele dvs. de astm , când v-ați trezit dimineața?	0 Nu am avut simptome 1 Simptome foarte slabe 2 Simptome slabe 3 Simptome moderate 4 Simptome destul de grave 5 Simptome grave 6 Simptome foarte grave
3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă ați fost, în general, în activitățile dvs. din cauza astmului?	0 Deloc limitat/ă 1 Foarte puțin limitat/ă 2 Puțin limitat/ă 3 Moderat limitat/ă 4 Foarte limitat/ă 5 Extrem de limitat/ă 6 Total limitat/ă
4. În ultimele 7 zile, câtă lipsă de aer ați simțit, în general, din cauza astmului?	0 Deloc 1 Foarte puțină 2 Puțină 3 Moderată 4 Destul de multă 5 Multă 6 Foarte multă
5. În ultimele 7 zile, cât timp ați avut, în general, un hârâit în piept?	0 Niciodată 1 Rareori 2 Puțin timp 3 O perioadă moderată de timp 4 Mult timp 5 Cea mai mare parte din timp 6 Tot timpul
6. În ultimele 7 zile, câte pufuri/inhalații cu bronhodilatator cu acțiune pe termen scurt (ex. Ventolin/Bricanyl) ați folosit, în medie, în fiecare zi? <i>(Dacă nu sunteți sigur/ă cum să răspundeți la această</i>	0 Deloc 1 1-2 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 2 3-4 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 3 5-8 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 4 9-12 pufuri/inhalații în cele mai multe zile

<i>întrebare, vă rugăm să cereți ajutor)</i>	5 13-16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile 6 Mai mult de 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile
--	---

Interpretare

0.0 - 0.75 – total controlat

0.75 - 1.5 – partial controlat

>1.5 – necontrolat”

DCI CABERGOLINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 83 cod (G001C): DCI CABERGOLINUM

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU CABERGOLINUM

1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu cabergolinum

- A. Pacienți cu prolactinoame certificate prin următoarele două criterii: adenoame hipofizare documentate CT sau RMN, fără sindrom de compresiune optochiasmatică și valori ale prolactinei serice ≥ 100 ng/ml sau de $> 4X$ valoarea sup. A normalului pentru sex.
- B. Pacienți cu prolactinoame **rezistente la tratamentul cu bromocriptină** – rezistența fiind definită ca lipsa normalizării valorilor prolactinei și/sau lipsa scăderii diametrului tumoral sub tratament cu bromocriptină în doze de maxim 20 mg/zi, administrate timp de 6 luni.
- C. Pacienți cu prolactinoame care au dovedit intoleranță (datorită reacțiilor adverse) la terapia cu bromocriptină.
- D. Pacienți cu prolactinoame operate, în condițiile persistenței unui rest tumoral funcțional.
- E. Adenoamele cu secreție mixtă de GH și prolactină, dovedită prin imunohistochimie sau prin valori crescute ale prolactinei serice preoperator.
- F. Pacienți cu acromegalie care nu răspund la dozele maxime de analogi de somatostatin, ca terapie adjuvantă la aceștia.
- G. Pacienți cu sindrom de tija hipofizară și hiperprolactinemie, determinate de procese expansive (tumurale, infiltrative, vasculare) în regiunea hipotalamo-hipofizară sau postchirurgical sau posttraumatic.
- H. Pacienți cu Boala Cushing, cu persistența bolii post chirurgical și/sau radioterapie, sau pacienți cu Boala Cushing forma severa, în vederea pregătirii intervenției chirurgicale.
- I. Pacienți cu adenoame hipofizare nefuncționale, persistente și evolutive post chirurgie și /sau radioterapie.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu cabergolină (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

- 2. Caracteristici clinice prolactinom (manifestări de hipogonadism, eventuale semne de compresie tumorală sau de insuficiență 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 funcțională:

- excluderea unei sarcini în evoluție: anamneză, test de sarcină/dozarea hCG
 - medicamentoasă – prin anamneză completă; întreruperea administrării medicației timp de 72 ore ar trebui să se asocieze cu normalizarea valorilor PRL
 - insuficiența tiroidiană sau sindromul ovarelor polichistice (prin dozări hormonale specifice);
 - insuficiența hepatică sau renală severe;
 - excluderea prezenței macroprolactinei (dozare PRL după prealabila precipitare cu polietilenglicol);
- b) Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau MRI, pentru localizare, raporturi cu structurile învecinate, dimensiuni: diametre.
3. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (susținute prin documente anexate), a terapii urmate și a contraindicațiilor pentru alte terapii (susținute prin documente anexate).
4. **Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea tratamentului cu cabergolinum:**
- Biochimie generală: glicemie, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină
 - Dozări hormonale: gonadotropi + Estradiol (sex feminin) sau gonadotropi + Testosteron 8-9 a.m. (sex masculin).
 - În cazul macroprolactinoamelor și:
 - GH bazal sau IGF1, cortizol plasmatic bazal 8 – 9 a.m., fT4, TSH
 - Ex. Oftalmologic: ex. FO, câmp vizual – În cazul sd. De compresiune optochiasmatică tratamentul de primă intenție este cel chirurgical, cu excepția modificărilor minime de câmp vizual.
 - Ecografie cardiacă pentru excluderea valvulopatiei.
5. Evaluari hormonale si imagistice (RMN) pentru pacienții cu Boala Cushing, respectiv adenom hipofizar nefuncțional
- Istoricul tratamentelor anterioare
 - Dovada RMN a persistenței bolii si a caracterului sau evolutiv
 - Dozari hormonale (ciclu de cortizol, CLU, ACTH, test la Dexametazona 1 mg)

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă (având prioritate cei tineri) și de:

- a. dimensiunile adenomului și eventuală extensie extraselară, cu excepția sd. De compresiune optochiasmatică (apreciate prin CT sau RMN și examen oftalmologic).
- b. existența insuficienței hipofizare asociate;
- c. dorința de concepție în cazul pacientelor de vârstă reproductivă.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI ÎN TRATAMENT CU CABERGOLINUM

Tratamentul cu cabergolinum se va administra pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu cabergolinum (a se vedea punctul I.1).

Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Acest preparat se administrează pe cale orală în două prize pe săptămână, la interval de 3 zile, cu creșterea progresivă a dozelor până la obținerea unui răspuns terapeutic adecvat sau până la apariția reacțiilor de intoleranță.

Doza inițială este de 0,25- 0,5 mg /săptămână, administrate în două prize la interval de 3 zile, urmând să se crească progresiv în funcție de controlul simptomatologiei și al secreției tumorale până la o doză maximă de 3-4 mg/saptamana. Ocazional, la pacienti rezistenti dpdv al hiperprolactinemiei (lipsa normalizării prolactinemiei) și dimensiunilor tumorale (nu scad cu 50% în termen de 1 an) , se poate crește progresiv doza până la 11 mg/saptamana. (conform Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011) .

Durata tratamentului va fi de minim 2 ani în cazul răspunsului terapeutic adecvat. În cazul prolactinomului, tratamentul cu cabergolinum poate fi întrerupt după minim 2 ani în care valorile prolactinei au fost în mod repetat normale cu condiția ca examenul RMN să constate dispariția prolactinomului sau persistența unui adenom hipofizar cu dimensiuni reduse cu > 50% față de cele inițiale, dar constante la cel puțin 3 examene RMN/CT efectuate la intervale de 6 luni. După întreruperea tratamentului se va determina valoarea prolactinei la 3 luni, reapariția valorilor patologice reprezentând indicație de reluare a tratamentului. Dacă valorile PRL se mențin în limite normale, se repetă peste alte 3 luni când se repetă și imagistica hipotalamo-hipofizară, pentru confirmarea aspectului staționar. Ulterior monitorizarea se va face anual sau la 2 ani.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU CABERGOLINUM

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților 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 și 12 luni pentru stabilirea dozei eficiente de terapie și monitorizarea reacțiilor adverse la tratament.

Evaluările vor cuprinde evaluarea simptomatologiei, dozarea valorilor prolactinei și în funcție de caz a celorlalți tropici hipofizari, ecografia utero-ovariană la femei și dozarea testosteronului la bărbați, pentru aprecierea funcției reproductive.

Evaluarea imagistică se va face în funcție de dimensiuni și de prezența complicațiilor neurooftalmice fie la interval de 6 luni, fie la interval de 1 an.

b. După stabilirea dozei de cabergolină care mențin 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 excepția adenoamelor cu extensie extraselară care pot fi evaluate prin CT sau RMN la intervale de 6 luni).

2. Criterii de eficacitate terapeutică pentru pacienții cu prolactinom:

a. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- Valori normale ale prolactinei
- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu peste 50% din dimensiunile inițiale

b. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

- Simptomatologie controlată
- Valori normale ale prolactinei
- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu maxim 30% din dimensiunile inițiale

c. Criterii de control terapeutic minim:

- Simptomatologie controlată
- Scăderea valorilor prolactinei dar fără normalizarea lor (cu menținerea lor ≤ 2 x normal)
- Dimensiuni constante sau în regresie ale adenomului hipofizar

3. Criterii de ineficiență terapeutică:

- Menținerea insuficienței gonadice (clinic și hormonal)
- Valori ale PRL > 2 x normal
- Dimensiuni constante sau evolutive ale adenomului hipofizar
- Neinfluențarea parametrilor hormonalți în Boala Cushing (CLU, ACTH) cu minim 10% la 3 luni de la inițierea tratamentului

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM

- Sarcina apărută în timpul tratamentului, cu excepția paciențelor cu macroprolactinoame la care tratamentul se va continua, putând fi opțional înlocuit cu Bromocriptina (conform Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011)
- Apariția reacțiilor adverse la tratament;
- Valvulopatiile moderate-severe constatate în timpul terapiei cu cabergolină;
- Complanța scăzută la tratament și monitorizare.
- Progresia tumorală după un an de tratament cu minim 2 mg/sapt în cazul adenoamelor nefuncționale.
- Absența diminuării parametrilor hormonalți (CLU, ACTH) în cazul bolii Cushing.

VI. PRESCRIPTORI

Inițierea se face de către medicii endocrinologi, cu respectarea prevederilor prezentului protocol; continuarea se poate face și de către medicii de familie, pe baza scrisorii medicale, în dozele și pe durata recomandată în scrisoare.

DCI: ESTRADIOLUM VALERAT + DIENOGEST/COMBINAȚII

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 84, cod (G002N): DCI ESTRADIOLUM

VALERAT + DIENOGEST

Combinajii

Menopauza, etapa fiziologică a procesului de sexualizare, a fost definită de Organizația Mondială a Sănătății ca fiind acel moment în timp în care apare oprirea definitivă a menstruelor ca urmare a pierderii activității foliculare ovariene; este practic un diagnostic retrospectiv, confirmat convențional 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 funcție de factori multipli, deși simptomele ce reflectă declinul activității ovariene încep de obicei cu 5 ani anterior menopauzei.

Simptomatologia menopauzei constă în amenoree secundară definitivă, manifestări vaso-motorii, modificări involutive și de troficitate la nivelul pielii, mucoaselor, sânului și aparatului urinar, diminuarea masei osoase cu apariția osteoporozei, boli cardiovasculare, modificări psihice și alte fenomene asociate.

Obiectivele terapiei constau în ameliorarea sau amendarea fenomenelor vegetative, magnitudinea răspunsului fiind direct proporțională cu doza agentului terapeutic utilizat, ameliorarea simptomelor determinate de fenomenele de atrofie și prevenția/tratarea osteoporozei și reducerea riscului de fractură.

Terapia cu preparate estrogenice constituie cel mai eficient tratament pentru simptomatologia de tip vasomotor; se pot utiliza în acest scop toate formele de preparate estrogenice și 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 absorbție 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 și previne pierderea de masă osoasă, reducând riscul de osteoporoză și de fractură.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate

1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu agenți terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate

A. Paciente cu menopauză timpurie (sub 40 de ani) indusă chirurgical, medicamentos sau radică;

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 ținut pentru simptome vulvo-vaginale;
- prevenția osteoporozei de postmenopauză; dacă indicația este strict doar pentru osteoporoză se utilizează preparatele nonestrogenice.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu agenți terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

A. anamneza și examen clinic;

B. examen ginecologic;

C. investigații paraclinice:

- examene biochimice incluzând obligatoriu glicemie, transaminaze, profil lipidic;
- examen Babeș-Papanicolau;
- mamografie bilaterală;
- evaluarea densității minerale osoase - examen DXA - în prezența 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 inițierea tratamentului cu agenți terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate:

- determinarea nivelului de FSH; o valoare peste 40 mUI/ml este diagnostică pentru menopauză; o valoare de peste 10 - 12 mUI/ml în ziua 3 a ciclului menstrual la femeii în perimenopauză indică o rezervă ovariană diminuată.
- consult cardiologic cu EKG.

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL CNAS A TRATAMENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă (având prioritate cei cu menopauză precoce de diverse cauze) și de intensitatea simptomelor vasomotorii, la pacientele fără răspuns la terapiile alternative nonestrogenice.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate

Tratamentul cu agenți terapeutici estrogenici - terapia combinată se va administra pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic (a se vedea punctul I.1). Medicația va fi prescrisă de medicul specialist endocrinolog. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Când se folosește terapia combinată, medicul poate opta pentru administrarea secvențială sau continuă a progestativului; cea mai obișnuită schema terapeutică este cea secvențială de mimare a secreției și a raportului estro-progesteronic normal, care constă în administrarea a 0,625 mg de Estrogeni Conjuțați sau Estradiol micronizat sau valerat 1 mg (sau doze echivalente din alți produși) cu Medroxiprogesteron acetat 5 mg 14 zile/lună. Se mai pot administra în același 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 combinații estro-progestative fără pauză caracteristică regimurilor secvențiale. Dozele de estrogeni sunt aceleași cu cele menționate anterior, în timp ce administrarea continuă a progestativelor permite și utilizarea unor doze mai mici (2,5 mg Medroxiprogesteron, 100 mg Progesteron micronizat, 0,35 mg Norethindrone, Cyproteron acetat 1 mg). Beneficiul major al acestui tip de administrare este absența sângerărilor lunare, datorită atrofiei endometriale indusă de efectul continuu al progesteronului.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu agenți terapeutici estrogenici vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog**.

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

- clinică - 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
- inițial 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 Babeș-Papanicolau - anual.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

- ameliorarea tulburărilor de tip vasomotor și de troficitate

3. Criterii de ineficiență terapeutică:

- menținerea simptomatologiei de tip vegetativ și atrofie
- scăderea densității minerale osoase sau apariția de fracturi de fragilitate

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

- Pacienți cu contraindicații la tratamentul cu agenți terapeutici estrogenici:
 - cancer de sân prezent, trecut, suspect;
 - alte boli maligne estrogen-sensibile cunoscute/suspecte;
 - sângerare genitală nedagnosticată;
 - hiperplazie endometrială netratată;
 - trombo-embolism venos - tromboză venoasă sau embolie pulmonară sau AHC de boli trombo-embolice;
 - boala trombo-embolică arterială recentă sau activă - angină, infarct miocardic;
 - HTA netratată;
 - Boala hepatică activă;
 - Dislipidemie severă;
 - Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau excipienți;
 - Porfirie 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.
- Intervențiile chirurgicale, mai ales cele care presupun o imobilizare prelungită necesită întreruperea terapiei cu 4 săptămâni anterior intervenției.
- Apariția reacțiilor adverse la tratament;
- Complanța scăzută la tratament și monitorizare.

Prescriptori: Medici endocrinologi și ginecologi, cu respectarea protocolului, inițiază tratamentul, ce poate fi continuat și de medicul de familie în baza scrisorii medicale.

DCI FOLLITROPINUM ALFA

I. Definiția afecțiunii:

Infertilitate: absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se așteaptă că 86 - 94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

INDICAȚII ALE ADMINISTRĂRII DE GONADOTROPI ÎN FUNCȚIE DE CLASIFICAREA DISFUNCȚIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producție de estrogeni endogeni. Nivel de prolactină normal.

Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicație terapeutică: administrarea de primă intenție de FSH și LH

OMS Grup II: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, disfuncții ale ciclului menstrual, deficiențe ale fazei luteale. Producție endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

Indicație terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat sau letrozol.

II. Stadializarea afecțiunii:

Afecțiune cronică

Indicațiile tratamentului:

1. Disfuncții ovulatorii:
 - Oligoovulația (ovulații rare, neregulate)
 - Anovulația (ovulație absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
 - Deficiențe ale fazei luteale
2. Infertilitate de cauză neexplicată
3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH și LH. Administrarea concomitentă de FSH și LH, tratament de primă intenție.

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

- Vârsta: minimă 18 ani
- Sex: feminin și masculin

Parametri clinico-paraclinici:

- Absența afecțiunilor care contraindică sarcina
- Absența infecțiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu Papanicolau - normal
- Culturi sterile din col și sperma partenerului
- Uter și cel puțin o trompă permeabile

- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

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

Femei care nu au ovulație și au cicluri menstruale neregulate sau nu au menstruație deloc

Follitropinum alfa se administrează zilnic. Dacă există ciclul menstrual, tratamentul trebuie să înceapă în primele 7 zile ale ciclului.

Un protocol obișnuit 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 obține un răspuns adecvat, dar nu excesiv. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 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 inițiale mai mari decât în ciclul abandonat.

Când a fost obținut un răspuns optim, se administrează o singură injecție cu alt medicament (hCG) la 24 - 48 ore după ultima injecție cu follitropinum alfa. Se recomandă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obține un răspuns excesiv, se întrerupe tratamentul și nu se mai administrează hCG. Pentru ciclul următor se va prescrie o doză mai mică decât în ciclul anterior.

Femei care nu au ovulație, nu au menstruație deloc și 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 funcție de răspunsul individual, se poate crește doza de Follitropinum 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 obținut, trebuie administrată o singură injecție de hCG la 24 - 48 ore după ultima injecție de follitropinum alfa și lutropina alfa. Pacienta trebuie să aibă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit și hCG nu se va mai administra. Tratamentul poate reîncepe în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât în cel precedent

Bărbați infertili cu deficite hormonale

Hipogonadism hipogonadotrop – la minim 6 luni de la inițiere terapiei cu hCG cu lipsă de răspuns pe spermatogeneză

SCHEMA DE TRATAMENT CU FOLLITROPINUM ALFA LA SEXUL MASCULIN:

Follitropinum alfa se prescrie, de obicei, în doze de 150 UI de 3 ori pe săptămână în combinație cu hCG timp de minimum 6 luni. Dacă nu răspund la tratament după această perioadă, tratamentul poate continua cel puțin 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 aprox. 14 mm)

În cazul unui răspuns prezent:

1. Se menține doza de 75 - 150 UI FSH în zilele 8, 9 ale ciclului
2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)
3. Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 10 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se crește 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 aprox. 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 11 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se crește 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 aprox. 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 obținut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

În cazul obținerii unui răspuns excesiv:

Tratamentul trebuie oprit, nu 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 și periodicitate)

Parametrii clinici:

Evaluarea cuplului:

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârsta, greutate, stare civilă, durata infertilității, metode de contracepție utilizate și durata de timp, stil de viață (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiție fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiații sau toxice, traume, stres.
2. Antecedente medicale familiale: afecțiuni genetice, afecțiuni maligne
3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare și evoluția lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecții pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieții sexuale (disfuncții

sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreție de mucus, conizație, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecțioase și vaccinări.

4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupația (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecții (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcția sexuală (frecvența coitului, erecție/ejaculare)
- b. Depistarea factorilor de risc care reduc șansele de succes ale tratamentului
- c. Depistarea apariției situațiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

Parametrii paraclinici:

1. Investigații paraclinice ce trebuie efectuate înainte începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigații generale:

- Examen clinic general: înălțime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului
- Hemoleucograma
- Grupa sanguină
- Screening pentru Hepatita B și HIV
- Frotiu cervico-vaginal
- Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani
- Testarea imunității la rubeolă, eventual varicelă
- Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului
- Monitorizarea ovulației
- Ecografie genitală

B. Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:

- Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B
- Testări: Chlamydia, Mycoplasma/ Ureaplasma, Toxoplasma, Listeria
- Histerosalpingografia
- Laparoscopie
- Investigații imunologice
- Investigații genetice
- Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului
- Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreție vaginală

INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN

Investigații generale

- **Examen clinic general: înălțime, greutate, palpare abdomen, examenul genital – volum testicular, piloizitate**
- **Hemoleucograma**
- **Grupa sanguină**
- **Screening pentru Hepatita B și HIV**
- **Spermocultură**

- **Profil hormonal bazal: FSH, LH, testosteron**
- **Ecografie testiculară & prostată**
- **PSA**
- **Funcție hepatică, glicemie, sideremie transaminaze**
- **Spermogramă – înainte de inițiere**

Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:

- **Alte analize hormonale: funcție tiroidiană, prolactină,**
- **Testări: Chlamydia, Mycoplasma/Ureaplasma, Toxoplasma, Listeria**
- **Investigații genetice**
- **feritină, transferină, CTLF**
- **investigații imunologice**

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI PACIENTELOR DE SEX FEMININ:

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 declanșarea ovulației
- Se recomandă raport sexual la 24 și 48 ore după administrarea de hCG

*) Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

Se urmărește ecografic:

- evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulației)
- evaluarea numărului și mărimii foliculilor ovarieni

2. Analize hormonale:

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 și 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/l șansa 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

Prezența 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 susținerea luteală)
- se poate face reducere foliculară

EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Debut: imediat postovulator

Forma ușoară:

- disconfort abdominal
- creștere în greutate
- distensie abdominală ușoară
- ovare de 5 - 8 cm diametru

Conduită terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

Forma medie:

- greață, vomă, durere abdominală
- dispnee
- distensie abdominală, ascită moderată
- ovare < 12 cm diametru

Conduită terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor și a raportului sexual
- administrare de analgetice orale

Formă severă:

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată
- hemoconcentrație, hipovolemie, oligurie
- insuficiență renală, tromboembolism, ruptură ovariană

Conduită terapeutică:

- spitalizare, monitorizare clinică și paraclinică
- reechilibrare hidroelectrolitică
- administrare de albumină și heparină
- prudență deosebită în administrarea de diuretice
- paracenteză, toracocenteză

3. Criterii de eficiență 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 PENTRU SINDROMUL DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

- vârsta tânără
- masă corporală redusă
- sindromul ovarelor polichistice
- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml
- dezvoltarea a numeroși foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI SEX MASCULIN:

- Spermogramă
- ±Spermocultură
- Testosteron

Criterii de eficiență a tratamentului

- Valori ale testosteronului în limite normale
- Spermogramă – obținere spermatozoizi viabili

VI. Criterii de excludere din tratament:

1. Reacții adverse:

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienți
Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

2. Comorbidități:

- carcinom ovarian, uterin sau mamar
- tumori ale hipotalamusului și hipofizei
- creșterea dimensiunilor ovarului sau apariția chisturilor nedatorată bolii ovariene polichistice
- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută
- malformații incompatibile cu sarcina ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina
- insuficiența primară ovariană
- pentru sexul masculin – tumori testiculare, creșteri PSA – suspiciune carcinom de prostată

3. Sarcina și alăptarea

4. Menopauza

VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile 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 apariției unei reacții adverse, tratamentul cu follitropinum alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcție de răspunsul individual al pacientei.

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie și endocrinologie.”

DCI: GANIRELIXUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 86, cod (G004N): DCI GANIRELIXUM

I. Definiția afecțiunii

Infertilitate: absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se așteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

II. Tip de tratament

Inseminare Intrauterină cu Stimulare Ovariană

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

- Condiția esențială - integritate anatomică și funcțională a trompelor uterine.
- Ganirelixum se folosește 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 ostilității cervicale
- Endometrioză ușoară
- Infertilitate datorată anticorpilor antispermatici

IV. Tratament (doze, condițiile 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 stimulare ovariană. **Stimularea ovariană cu FSH poate începe în ziua 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 absența maturării foliculare, totuși experiența clinică se bazează pe începerea tratamentului cu ganirelixum în ziua a 6-a administrării de FSH. Ganirelixum și FSH trebuie administrate aproximativ în același timp. Cu toate acestea, produsele nu trebuie amestecate și folosite locuri diferite de injectare.

Ajustările dozei de FSH trebuie să se facă pe baza numărului și mărimii de foliculi în curs de maturare, și nu bazat pe valorile estradiolului circulant.

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat până în ziua în care sunt prezenți suficienți foliculului de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropina corionică umană. Din cauza timpului de înjumătățire a produsului ganirelixum, intervalul dintre 2 injecții precum și intervalul între ultima injecție și injecția de hCG nu trebuie să depășească 30 de ore, astfel poate apărea o descărcare prematură de LH. Prin urmare, atunci când se injectează ganirelixum dimineața, tratamentul trebuie continuat de-a lungul perioadei cu gonadotropină, inclusiv în ziua declanșării ovulației. Când se injectează ganirelixum după masă, ultima injecție trebuie administrată în după amiaza anterioară zilei declanșării ovulației.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și 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 prezenți suficienți foliculului de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropină corionică umană.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă.
- Tumori de ovar
- Hemoragii vaginale nediagnosticate
- Insuficiență ovariană primară
- Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice
- Malformații ale organelor genitale incompatibile cu sarcina
- Fibroame uterine incompatibile cu sarcina.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Hipersensibilitate de hormonul GnRH
- Insuficiența moderată sau severă a funcției hepatice
- Sarcină sau alăptare.

Comorbidități:

Reacții adverse:

Ganirelixum poate provoca o reacție cutanată locală la locul injectării (în principal eritem, cu sau fără edem).

În studii clinice, la o oră după injectare, incidența a cel puțin o reacție locală cutanată, moderată sau severă, pe ciclu de tratament, a fost de 12% la pacientele tratate cu ganirelixum și 25% la pacientele tratate cu un agonist de GnRH administrat subcutanat. Reacțiile locale dispar în general în 4 ore după administrare. Starea de rău a fost raportată la 0,3% din pacienți.

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/ml)

Non-compliant:

Nu este cazul.

VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

- 4 cicluri de tratament

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie cu competență în tratamentul infertilității.

DCI: LEVONORGESTRELUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 87, cod (G005N): DCI LEVONORGESTRELUM

I. Definiția afecțiunii

Indicații: menoragie idiopatică

II. Stadializarea afecțiunii

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h este recomandat în cazul în care cavitatea uterină nu este deformată, astfel încât inserția sistemului intrauterin să se facă în condiții 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 funcționale care depășesc 80 de ml cantitativ și 7 zile ca durată.

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

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h necesită o singură administrare la 5 ani. Acesta eliberează în mod constant din rezervorul de pe brațul vertical al sistemului intrauterin 20 micrograme de levonorgestrelum, care asigură timp de cinci ani efectul terapeutic antimenoragie.

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

Menoragia se poate monitoriza prin numărul de tampoane utilizate (un tampon normal reține 5 ml sânge) și prin nivelurile hemoglobinei serice la intervale de 3 - 4 luni.

VI. Criterii de excludere din tratament:

– Reacții adverse:

Reacțiile adverse sunt mai dese în timpul primei luni de la inserare și se răresc cu timpul. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt tulburările menstruale. Următoarele reacții adverse raportate în ordinea frecvenței au fost: cefalee (rar migrenă), dureri în etajul abdominal inferior, dureri de spate, afectări cutanate (de exemplu, acnee, rash și prurit), secreții vaginale, dureri ale sânilor, vaginite, depresii sau alte modificări ale dispoziției, greață și edeme. Ocazional s-au raportat alte reacții adverse: creștere în greutate, alopecie sau seboree, hirsutism, meteorism. Reacții adverse similare au fost raportate când sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h a fost folosit pentru terapia de substituție hormonală în combinație cu preparate estrogenice.

Cele mai frecvente reacții adverse la sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h constau în modificări ale sângerării menstruale cum sunt: mici sângerări, scurtarea sau prelungirea perioadei menstruale, sângerări neregulate, oligomenoree, amenoree, hemoragii abundente, dureri de spate și 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 puțin 3 luni.

Când este folosit în combinație cu terapia de substituție 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 și 30 - 60% din paciente nu prezintă deloc sângerări.

În cazul eșecului tratamentului contraceptiv, se poate instala o sarcină ectopică. Afecțiuni inflamatorii pelvine, care pot fi grave, pot să apară la pacientele care utilizează sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h, dar incidența acestora este mică. Dispozitivul sau părți din el pot perfora peretele uterin. Se pot dezvolta foliculi măriți (chisturi ovariene funcționale), care pot fi diagnosticați la aproximativ 12% din femeile care folosesc sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h.

- Co-morbidități/Contraindicații

Hipersensibilitate la levonorgestrelum sau la oricare dintre componentii produsului; sarcină sau suspiciune de sarcină; afecțiuni inflamatorii pelvine acute sau cronice; infecții ale tractului genital inferior; endometrită postpartum; avort septic în ultimele 3 luni; cervicită; displazie cervicală; cancer cervical sau uterin; hemoragie uterină de etiologie nedeterminată; anomalii uterine congenitale sau dobândite incluzând fibroame care deformează cavitatea uterină; condiții asociate cu creșterea sensibilității la infecții; afecțiuni hepatice acute sau tumori hepatice.

- Non-responder
- Nu este cazul
- Non-compliant
- Vedeți reacții adverse

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

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h se administrează o dată la cinci ani. Se poate repeta inserția imediat după extragerea celui anterior.

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie.

DCI: LUTROPINA ALFA

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 88, cod (G006N): DCI LUTROPINA ALFA

I. Definiția afecțiunii:

Infertilitate: absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se așteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

Indicații ale stimulării ovariene în infertilitate:

1. Disfuncții ovulatorii:
 - Oligoovulația (ovulații rare, neregulate)
 - Anovulația (ovulație absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
 - Deficiențe ale fazei luteale
2. Infertilitate de cauză neexplicată
3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit de FSH și LH. Administrarea concomitentă de FSH și LH, tratament de primă intenție.

INDICAȚII DE ADMINISTRARE DE GONADOTROPI ÎN FUNCȚIE DE CLASIFICAREA DISFUNCȚIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producție de estrogeni endogeni. Nivel de prolactină normal.

Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicație terapeutică: administrarea de primă intenție de FSH și LH

OMS Grup II: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, disfuncții ale ciclului menstrual, deficiențe ale fazei luteale. Producție endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

Indicație terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat.

II. Stadializarea afecțiunii:

Afecțiune cronică

Indicațiile tratamentului:

Lutropina alfa, în asociere cu hormon foliculostimulant (FSH), este recomandat pentru stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficiențe de LH și FSH.

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

- Vârsta: minimă 18 ani
- Sex: feminin

Parametri clinico-paraclinici:

- Absența afecțiunilor care contraindică sarcina
- Absența infecțiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu Papanicolau - normal
- Culturi sterile din col și sperma partenerului
- Uter și cel puțin o trompă permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

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

La femeile cu deficiență de LH și FSH, obiectivul tratamentului cu lutropină 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 injecții zilnice, concomitent cu FSH. Pentru această indicație, toată experiența clinică de până acum cu lutropina alfa a fost obținută 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 și a răspunsului estrogenic. Regimul terapeutic recomandat începe cu 75 UI lutropină alfa (un flacon) zilnic, împreună cu 75 - 150 UI FSH.

Dacă se consideră adecvată creșterea dozei de FSH, doza trebuie ajustată preferabil, la intervale de 7 - 14 zile, prin creșteri de 37,5 - 75 UI. Este posibilă extinderea duratei stimulării în orice ciclu de tratament până la 5 săptămâni.

După obținerea răspunsului optim, după 24 - 48 ore de la ultima injecție cu lutropina alfa și FSH trebuie administrată o injecție unică cu 5000 - 10000 UI hCG. Se recomandă că pacienta să aibă raport sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Deoarece lipsa substanțelor cu activitate luteotropă (LH/hCG) după ovulație poate duce la o insuficiență prematură a corpului galben, poate fi luată în considerare și susținerea fazei luteale.

Dacă se obține 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 și 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 ~ 14 mm)

În cazul unui răspuns prezent:

1. Se menține doza de 75 - 150 UI FSH și 75 UI lutropina alfa în zilele 8, 9 ale ciclului
2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)
3. Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 10-a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se crește doza de FSH cu 37,5 - 75 UI și se menține doza de 75 UI de lutropină alfa 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 ~ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 11-a ciclului.

În cazul unui răspuns absent:

Se crește doza de FSH cu 37,5 - 75 UI și se menține doza de 75 UI de lutropină alfa 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 ~ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua 15 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 obținut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

În cazul obținerii unui răspuns excesiv:

Tratamentul trebuie oprit, nu 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 și periodicitate)

Parametrii clinici:

Evaluarea cuplului:

- a. Anamneza ambilor parteneri:
 1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilității, metode de contracepție utilizate și durata de timp, stil de viață (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiție fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiații sau toxice, traume, stres.
 2. Antecedente medicale familiale: afecțiuni genetice, afecțiuni maligne.
 3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare și evoluția lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecții pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieții sexuale (disfuncții sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreție de mucus, conizație, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecțioase și vaccinări.
 4. Anamneza specifică partenerului masculin: ocupația (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecții (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente

(chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcția sexuală (frecvența coitului, erecție/ejaculare).

- b. Depistarea factorilor de risc care reduc șansele de succes ale tratamentului;
- c. Depistarea apariției situațiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament;

Parametrii paraclinici:

1. Investigații paraclinice ce trebuie efectuate înainte începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigații generale:

- Examen clinic general: înălțime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului
- Hemoleucograma
- Grupa sanguină
- Screening pentru Hepatita B și HIV
- Frotiu cervico-vaginal
- Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani
- Testarea imunității la rubeolă, eventual varicelă
- Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului
- Monitorizarea ovulației
- Ecografie genitală

B. Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:

- Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B
- Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria
- Histerosalpingografia
- Laparoscopie
- Investigații imunologice
- Investigații genetice
- Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului
- Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreție 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 declanșarea ovulației
- Se recomandă raport sexual la 24 și 48 ore după administrarea de hCG

*) Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

Se urmărește ecografic:

- a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulației)
- b. evaluarea numărului și mărimii foliculilor ovarieni

2. Analize hormonale:

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 și 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/l șansa 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

Prezența 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 susținerea luteală);
- se poate face reducere foliculară.

EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Debut: imediat postovulator

Forma ușoară:

- disconfort abdominal;
- creștere în greutate;
- distensie abdominală ușoară;
- ovare de 5 - 8 cm diametru.

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator;
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei;
- evitarea eforturilor și a raportului sexual;
- administrare de analgetice orale.

Forma medie:

- greață, vomă, durere abdominală;
- dispnee;
- distensie abdominală, ascita moderată;
- ovare < 12 cm diametru;

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator;
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei;
- evitarea eforturilor și a raportului sexual;
- administrare de analgetice orale;

Forma severă:

- ascita, hidrotorax, distensie abdominală marcată;
- hemoconcentrație, hipovolemie, oligurie;

- insuficiență renală, tromboembolism, ruptură ovariană;

Conduita terapeutică:

- spitalizare, monitorizare clinică și paraclinică;
- reechilibrare hidroelectrolitică;
- administrare de albumină și heparină;
- prudență deosebită în administrarea de diuretice;
- paracenteza, toracocenteza;

3. Criterii de eficiență 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;
- masă corporală redusă;
- sindromul ovarelor polichistice;
- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml;
- dezvoltarea a numeroși foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm;
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană;

VI. Criterii de excludere din tratament:

1. Reacții adverse:

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienți.

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană.

2. Comorbidități:

- carcinom ovarian, uterin sau mamar;
- tumori active, netratate ale hipotalamusului și hipofizei;
- creșterea dimensiunilor ovarului sau apariția chisturilor nedatorată bolii ovariene polichistice;
- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută;
- malformații incompatibile cu sarcina, ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina;

3. Sarcina și alăptarea

4. Menopauza

VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile 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 apariției unei reacții adverse, tratamentul cu lutropin alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcție de răspunsul individual al pacientei.

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie și endocrinologie.

DCI: TIBOLONUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 89, cod (G007N): DCI TIBOLONUM

Menopauza reprezintă încetarea ciclurilor menstruale și simptomatologia ei este consecința deficitului estrogenic prin declinul funcției hormonale ovariene.

Vârsta de apariție 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, palpitații, tulburări de somn, cefalee;
- simptome neuropsihice: astenie, iritabilitate, depresie, dificultate de concentrare;
- simptome urogenitale: uscăciune vaginală, dispareunie, scăderea libido, infecții recurente de tract urinar, incontinență urinară;
- simptome cardiovasculare: creșterea incidenței bolii coronariene, alterarea profilului lipidic cu creșterea colesterolului total și a LDL colesterolului și scăderea HDL cholesterol;
- osteoporoză și fracturi de fragilitate.

Cel mai important factor de risc pentru pierderea de masă osoasă este menopauza care prin deficitul estrogenic duce la creșterea resorbției osoase; femeile pierd în cursul vieții cca 50% din osul trabecular și 30% din osul cortical, iar jumătate se pierde în primii 10 ani de menopauză. Fracturile osteoporotice (radius, vertebre, șold) reprezintă o cauză importantă de mortalitate și morbiditate.

Indicații 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 inițială 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 cardiologic.

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.

Contraindicațiile terapiei cu tibolonum:

- tumori estrogeno-dependente (sân, endometru);
- HTA;
- Diabet zaharat;
- Astm bronșic;
- Lupus eritematos systemic;
- Epilepsie;
- Migrenă/cefalee severă;
- Otoscleroză;
- Sechele AVC, BCI;
- Boli hepatice;

Prescriptori: medici endocrinologi și ginecologi, iar la recomandarea acestora pot continua prescripția și medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

DCI: FOLLITROPINUM BETA

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 90, cod (G008N): DCI FOLLITROPINUM BETA

I. Definiția afecțiunii

Anovulație cronică (inclusiv sindromul ovarelor polichistice).

II. Stadializarea afecțiunii

Nu e cazul.

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

Disfuncții hipotalamo-pituitare OMS-2:

- Amenoree/oligomenoree.
- FSH prezent/scăzut.
- Prolactină normală.
- Ovar polichistic.

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

Există mari variații inter și 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 și monitorizarea concentrațiilor 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 convențională, 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 secvențial se recomandă să înceapă cu administrarea zilnică de 50 IU Puregon, cel puțin 7 zile, până la 14 zile.

Recomandăm 14 fiole/lună, maxim 3 cicluri lunare.

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

Anovulația cronică:

Dacă nu există nici un răspuns ovarian după 7 zile, doza zilnică este crescută treptat până când creșterea foliculară și/sau concentrațiile plasmatiche de estradiol indică un răspuns farmacodinamic adecvat. Este considerată optimă o creștere zilnică a concentrațiilor plasmatiche de estradiol de 40 - 100%. Apoi se menține doza zilnică până când se obțin condițiile preovulatorii.

Condițiile preovulatorii se obțin atunci când există dovada ultrasonografică a unui folicul dominant de cel puțin 18 mm diametru și/sau sunt atinse concentrațiile plasmatiche 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 și ovulația 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 concentrațiile plasmatiche de estradiol cresc prea repede, de exemplu mai mult decât dublarea zilnică a concentrațiilor plasmatiche de estradiol timp de 2 sau 3 zile. Deoarece foliculii de peste 14 mm pot duce la sarcină, prezența unor foliculi preovulatori multipli care depășesc 14 mm semnaleză 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 substanță activă.
- Tumori de ovar.
- Hemoragii vaginale nediagnosticate.
- Insuficiență ovariană primară.
- Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice.
- Malformații ale organelor genitale incompatibile cu sarcina.
- Fibroame uterine incompatibile cu sarcina.

- **Comorbidități:**

Reacții adverse:

Reacții locale la locul injectării, cum ar fi hematom, roșeață, edem local, mâncărime, majoritatea fiind ușoare și trecătoare. S-au remarcat foarte rar, reacții generalizate incluzând eritem, urticarie, erupție cutanată și prurit. În cazuri foarte rare, ca și 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 inhibină 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 (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

- 4 cicluri de tratament

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie și endocrinologie.

DCI: SOLIFENACINUM SUCCINAT

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 91, cod (G009N): DCI SOLIFENACINUM SUCCINAT

I. Definiția afecțiunii

Vezica hiperactivă (OAB-overactive bladder) este o afecțiune complexă caracterizată prin imperiozitate micțională însoțită sau nu de incontinență urinară, asociată de obicei cu polachiurie și nocturie, în absența infecției sau a altei patologii dovedite (definiție ICS - Societatea Internațională de Continență).

II. Stadializarea afecțiunii

TIP

SIMPTOME PREZENTE

Vezica hiperactivă "uscată"	Imperiozitate micțională , de obicei asociată cu polachiurie și/sau nocturie
Vezica hiperactivă "umedă"	Imperiozitate micțională , de obicei asociată cu polachiurie și/sau nocturie , plus Incontinență urinară
Vezica hiperactivă cu incontinență urinară predominant prin urgență	Imperiozitate micțională , de obicei asociată cu polachiurie și/sau nocturie , plus Incontinență mixtă având ca și componentă principală incontinența urinară prin urgență
Vezica hiperactivă cu incontinență urinară predominant prin stress	Imperiozitate micțională , de obicei asociată cu polachiurie și/sau nocturie , plus Incontinență mixtă având ca și componentă principală incontinența urinară

	de stress
Incontinență urinară de stress	Incontinență 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 incontinenței de urgență și/sau frecvenței crescute și urgenței micțiunilor, așa cum pot apărea la pacienții de sex feminin și masculin cu sindromul vezicii urinare hiperactive.

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

Doze și mod de administrare

Doze

Adulți 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 și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii nu au fost încă stabilite. Din acest motiv, solifenacinum succinat nu trebuie utilizat la copii.

Populații speciale

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei > 30 ml/min). Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie tratați cu prudență (clearance creatinină ≤ 30 ml/min) și nu vor primi mai mult de 5 mg o dată pe zi.

Pacienții cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu este necesară ajustarea dozei. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 - 9) vor fi tratați cu precauție fără a depăși 5 mg o dată pe zi.

Inhibitori potenți ai citocromilor P450 3A4

Doza maximă de solifenacinum succinat se limitează la 5 mg pe zi în cazul tratamentului simultan cu ketoconazol sau alți inhibitori potenți ai CYP3A4 în doze terapeutice, de exemplu ritonavir, nelfinavir, itraconazol.

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

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puțin 4 săptămâni.

Rezultatele studiilor clinice au arătat un raport favorabil de eficacitate și tolerabilitate pentru Solifenacinum succinat atât în tratamentul pe termen scurt, cât și 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:

– Contraindicații

Solifenacinum succinat este contraindicat la:

- Pacienții cu retenție urinară, tulburări severe gastrointestinale (incluzând megacolonul toxic), miastenia gravis, glaucomul cu unghi îngust și la pacienți cu risc pentru afecțiunile de mai sus.
- Pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului;
- Pacienți sub hemodializă;
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă.
- Pacienți cu insuficiență renală severă sau cu insuficiență hepatică moderată, aflați în tratament cu un inhibitor potent ai CYP3A4, de exemplu: ketoconazol

– Reacții adverse

Ca urmare a efectului farmacologic al solifenacinului succinat, acesta poate produce reacții adverse anticolinergice, în general ușoare până la moderate. Frecvența reacțiilor adverse anticolinergice este dependentă de doză.

Cea mai frecventă reacție adversă raportată este uscăciunea gurii. Aceasta a apărut la 11% din pacienții tratați cu 5 mg o dată pe zi și la 22% din pacienții tratați cu 10 mg o dată pe zi, comparativ cu 4% în cazul pacienților tratați cu placebo. Severitatea reacției a fost în general ușoară și nu a

des decât ocazional la oprirea tratamentului. În general, complianța la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) și aproximativ 90% din pacienții tratați cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

Tabelul de mai jos indică informațiile obținute cu solifenacinum succinat în studii clinice

Clasificarea MedDRA pe sisteme și organe	Comune > 1/100, < 1/10	Neobișnuite > 1/1000, < 1/100	Rare > 1/10000, < 1/1000
Gastrointestinale	Constipație Greață Dispepsie Durere abdominală	Reflux gastroesofagian Uscăciunea gâtului	Obstrucția colonului Impastarea fecalelor
Infecții și infestări		Infecții de tract urinar Cistite	
Sistem nervos		Somnolență Disgeuzie	
Tulburări oculare	Vedere încețoșată	Uscăciune oculară	
Tulburări generale și la locul de administrare		Oboseală Edemul membrului inferior	
Tulburări toracice, respiratorii și mediastinale		Uscăciune nazală	
Tulburări dermatologice și subcutanate		Piele uscată	
Tulburări renale și urinare		Dificultăți micționale	Retenție urinară

Pe parcursul dezvoltării clinice nu au fost observate reacții alergice. Totuși, apariția reacțiilor alergice nu poate fi exclusă.

– **Comorbidități**

Atenționări și precauții speciale

Înainte de începerea tratamentului cu solifenacinum succinat, trebuie evaluate alte cauze ale micțiunilor frecvente (insuficiența cardiacă sau afecțiune renală). În cazul infecției urinare, se va iniția un tratament antibacterian adecvat.

Solifenacinum succinat se administrează cu precauție la pacienții cu:

- risc crescut de retenție urinară prin obstrucție subvezicală semnificativă clinic;
- tulburări obstructive gastrointestinale;
- risc de motilitate gastrointestinală scăzută;
- insuficiență renală severă (clearance al creatininei ≤ 30 ml/min), dozele nu vor depăși 5 mg la acești pacienți;
- insuficiența hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 la 9), dozele nu vor depăși 5 mg la acești pacienți;
- administrarea concomitentă a unui inhibitor potent al CYP3A4, de exemplu ketoconazol;
- hernie hiatală/reflux gastroesofagian, pacienți sub tratament cu medicamente care exacerbează esofagita (cum ar fi bifosonați);
- neuropatie autonomă.

Siguranța și eficacitatea nu au fost încă stabilite la pacienți cu etiologie neurogenică a hiperactivității detrusorului.

Pacienților cu probleme de intoleranță ereditară la galactoză, deficit de Lapp lactaza sau tulburări în absorbția glucozei-galactozei nu li se va indica acest produs.

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puțin 4 săptămâni.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date disponibile de la femei însărcinate în timpul tratamentului cu solifenacinum succinat. Studiile la animale nu indică efecte directe nocive asupra fertilității, dezvoltării embrionare și fetale sau asupra nașterii. Riscul potențial la om este necunoscut. Ca urmare, se recomandă precauție în administrarea la gravide.

Alăptare

Nu există date despre excreția Solifenacinului succinat în laptele matern. La șoareci, solifenacinum succinat și/sau metaboliții săi au fost excretați în lapte, determinând o incapacitate de a supraviețui dependentă de doză. Ca urmare, utilizarea solifenacinum succinat se evită în timpul alăptării.

- **Non-respondenți**

Nu există date clinice.

- **Non-complianți**

În general, complianța la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) și aproximativ 90% din pacienții tratați cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

Referință: Rezumatul Caracteristicilor Produsului Vesicare 5 mg și 10 mg

VII. Prescriptori

Medicii specialiști ginecologi, urologi și uroginecologi cu respectarea protocolului actual, iar la recomandarea acestora pot continua prescripția și medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

DCI: TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM SUCCINAT

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 92, cod (G010N): DCI TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM SUCCINAT

Indicații

Tolterodina și Solifenacin fac parte din arsenalul terapeutic de primă linie, folosit în tratamentul medicamentos în caz de **vezică urinară hiperactivă** cu simptome de **incontinență urinară, frecvență crescută a micțiunilor și incontinență prin imperiozitate**. De asemenea sunt indicate ca și terapie complementară în tratamentul vezicii neurologice și 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 funcție de răspunsul individual și toleranță. 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 funcției renale sau hepatice nu se administrează mai mult de 1 mg de două ori pe zi în cazul comprimatelor cu eliberare rapidă și 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 pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, doza zilnică nu trebuie să depășească 5 mg/zi.

DCI MECASERMIN

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 97, cod (H01AC03): DCI MECASERMIN

INTRODUCERE

Creșterea liniară postnatală la copii este influențată de o serie de factori de mediu și genetici printre care un rol major îl are axul GH (hormonul de creștere hipofizar)/IGF-1 (factorul de creștere asemănător insulinei tip 1). IGF-1 este un hormon peptidic cu 70 de aminoacizi, sintetizat la nivel hepatic, cu o structură similară proinsulinei, având rol și de factor de creștere. La copiii normali, GH este principalul reglator al secreției IGF-1 care circulă în sânge sub forma unui complex ternar alcătuit din IGF-1, subunitatea acid-labilă (ALS) și proteina de legare a IGF-1 (IGFBP-3). Nivelul seric al ultimelor două (ALS și IGFBP-3) este de asemenea dependent de un nivel normal de GH.

Deficitul primar sever de IGF-1 (DPSIGF) se caracterizează printr-o producție inadecvată de IGF-1, în ciuda unei secreții suficiente de GH, cu repercusiuni importante asupra creșterii staturale. Forma clasică severă se datorează unui defect genetic care afectează receptorul hormonului de creștere (GHR) și poartă denumirea de nanism Laron. Acesta asociază valori extrem de reduse, chiar nedozabile, ale nivelului plasmatic al IGF-1.

Din punct de vedere genetic și molecular sunt descrise și alte defecte sau anomalii postreceptor ce afectează căile de transmitere a GH (de exemplu STAT5b) sau include mutații ale genei IGF-1.

Indicație

- tratamentul de lungă durată al deficitului de creștere la copiii și adolescenții cu vârste cuprinse între 2 - 18 ani cu diagnosticul de DPSIGF.

SCOPUL TRATAMENTULUI CU MECASERMIN LA COPII

- Promovarea pe termen lung a unei creșteri liniare compensatorii la cei cu hipostatură datorat deficitului de IGF-1 în condiții de siguranță terapeutică.
- Atingerea potențialului genetic și familial propriu fiecărui individ; atingerea înălțimii finale a populației normale, dacă este posibil.

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU MECASERMIN

1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratament: copii peste 2 ani cu statură mai mică sau egală -3 DS față de talia medie normală pentru vârstă și sex, cu vârsta osoasă întârziată față de vârsta cronologică, la care s-au exclus în mod obligatoriu cauzele secundare de deficitul de IGF-1 precum: malnutriția, afecțiunile inflamatorii cronice sau terapia sistemică cu doze farmacologice de corticosteroizi, hipotirodismul precum și orice alte cauze de faliment al creșterii și care se încadrează în una din următoarele situații*):

• **Pacienții cu tabloul clinic și genetic clasic de nanism Laron (identificarea mutațiilor în gena GHR, istoric familial pozitiv, consangvinitate, trăsături clasice fenotipice - hipotrofia etajului mijlociu facial, bose frontale, privire în "apus de soare", nas "în șă") sau cei cu alte mutații documentate ale genelor implicate în transmiterea semnalului GH.** La aceștia valori bazale crescute ale GH asociate cu valori reduse de IGF-1 și/sau IGFBP-3 (sub percentila 2,5, respectiv sub -2DS pentru vârstă și sex) permit începerea tratamentului. Aceste dozări hormonale trebuie efectuate prin metode imunometrice de dozare, la un laborator acreditat, care utilizează calibratorul recomandat de OMS - IS 02/254 WHO reference standard și cu precizarea intervalului de confidență.

• **În absența trăsăturilor clasice de nanism Laron și/sau a mutațiilor identificate pentru DPSIGF** investigarea axului GH/IGF-1 se va face respectând obligatoriu următoarele etape:

- **Dacă GH bazal (măsurat prin metode imunometrice) este sub 10 ng/ml**, copilul trebuie să aibă cel puțin un test pentru aprecierea secreției GH (insulina, arginina hidroclorid/arginină hidroclorid-GHRH, clonidina, glucagon, L-DOPA). O valoare a GH de peste 10 ng/ml în testul de stimulare (minim 4 probe de GH în testul de stimulare) concomitent cu **o valoare a IGF-1 sub percentila 2,5, respectiv -2 DS pentru vârstă și sex** este înalt sugestivă pentru rezistență la GH, care va fi confirmată prin testul de generare IGF-1 (punctul următor); o valoare a GH **bazal** ≥ 10 ng/ml (metode imunometrice de dozare) nu mai impune test de stimulare a secreției de GH;
- Confirmarea diagnosticului se va face cu testul de generare IGF-1 care evaluează capacitatea hepatică de producere a IGF-1 la administrarea exogenă de rhGH. Se vor administra seara, timp de 4 zile, 0,033 mg/kg corp/zi Somatropinum cu dozarea IGF-1 +/- IGFBP3 în prima zi și în ziua 5. O creștere a IGF 1 față de valoarea bazală cu mai puțin de 15 ng/ml și/sau a IGFBP3 cu mai puțin de 0,4 mg/l este sugestivă pentru DPSIGF.

*) este preferabilă confirmarea genetică (analiza mutațiilor receptorului de GH/STAT5b/ALS/genă IGF1); în cazul în care aceasta nu se poate realiza se indică recoltarea și păstrarea probelor de ADN înainte de inițierea terapiei în vederea unei eventuale viitoare evaluări genetice.

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu Mecasermin (*) evaluări nu mai vechi de 3 luni, **) evaluări nu mai vechi de 6 luni):

- a. criterii antropometrice*) (greutate, înălțime, talie în poziție șezândă, BMI) + evaluare clinică (stadiu pubertar după criteriile Tanner, TA etc.)*
 - **standardele antropometrice recomandate pentru înălțime sunt curbele sintetice pentru România** - anexate (Pascanu I, Pop R, Barbu CG, Dumitrescu CP, Gherlan I, Marginean O, Preda C, Procopiuc C, Vulpoi C, Hermanussen M. Development of Synthetic Growth Charts for Romanian Population. Acta Endocrinologica (Buc), 2016, 12 (3): 309-318)
- b. radiografie mână nondominantă pentru vârsta osoasă**);
- c. aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959
- d. dozare IGF I*) (prin metode imunometrice, cu precizarea intervalului de confidență)
- e. dozare GH în cursul unuia dintre testele de stimulare (testele descrise la punctul 1)**).
- f. biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină, profil lipidic, calcemie totală, ionică, fosfatemie, explorarea funcției tiroidiene*)

- g. fund de ochi*)
- h. examen cardiologic cu ecografie cardiacă**)
- i. opțional DXA - întregul corp**)
- j. opțional - examen ORL - status auditiv, status tonsilar**)
- k. opțional, în cazuri selecționate, și în cadrul unor laboratoare acreditate - IGFBP3 (proteina de legare 3 a IGF1), subunitatea acid-labila (ALS), GHBP (proteina de legare GH).
- l. se mai recomandă pentru excluderea altor cauze de hipostatură: teste genetice, cariotip, talie părinți, screening pentru boala celiacă sau alte enteropatii, parazitoze, deficit proteo-energetic, boli organice: cardiace, renale, hepatice**)

SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU MECASERMIN ÎN DPSIGF (INIȚIERE ȘI MONITORIZARE)

- Terapia cu Mecasermin trebuie inițiată și monitorizată, în toate circumstanțele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia de promovare a creșterii la copii.
- Contraindicațiile inițierii tratamentului sunt: sensibilitatea la substanța activă și prezența sau suspiciunea de neoplazii active.
- Inițierea tratamentului poate necesita internarea în clinicile de specialitate pentru câteva zile, în special în cazul copiilor de vârstă mică datorită riscului potențial de hipoglicemie.
- Doza de inițiere este de 40 ug/kg corp de două ori pe zi, administrată la 20 - 30 de minute după o masă sau gustare - doza se menține cel puțin o săptămână și se va crește treptat, doar în lipsa reacțiilor adverse, cu 40 ug/kg corp de două ori pe zi la fiecare 1 - 2 săptămâni pentru a se ajunge la doza eficientă, de menținere, de 120 ug/kg corp de două ori pe zi. După fiecare creștere se recomandă monitorizarea glicemiei preprandial (dimineața și seara) pentru 2 zile. În primele luni de tratament se va evita efortul fizic susținut și intens la 2-3 ore de la administrarea preparatului. Intervalul recomandat pentru atingerea dozei eficiente este de aproximativ 3 luni.
- Vizitele clinice se vor efectua la interval de 3 - 4 luni și vor include
 - evaluare auxologică, clinică (inclusiv examinarea locului de injectare), oftalmologică, evaluarea hipertrofiei amigdaliene,
 - consiliere dietetică.
 - evaluarea aderenței la tratament (prezentarea flacoanelor goale)
 - monitorizarea apariției celor mai frecvente reacții adverse: hipoglicemia, hiperplazia limfoidă (vegetații adenoide, hipertrofia amigdaliană), hipertensiunea intracraniană, epifizioliza capului femoral, scolioza, reacții alergice, lipohipertrofia, hipoacuzia, tahicardia, excesul ponderal, hiperandrogenism, hipertrofie cardiacă.
- Evaluarea biochimică se va efectua la 6 luni sau ori de câte ori este nevoie.
- Anual se recomandă dozarea IGF-1 (acesta este recomandat a se efectua ori de câte ori există suspiciune de non-complianță), examen cardiologic cu ecografie cardiacă și radiografie de mână pentru vârstă osoasă.
- Opțional, anual se poate efectua DXA (întregul corp) și audiologie. În caz de simptomatologie clinică se recomandă și polisomnografie și pulsoximetrie.

CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU MECASERMIN

- Evaluarea și reevaluarea pacienților se face de către un medic PRIMAR ENDOCRINOLOG dintr-o clinică universitară de Endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie cu experiență în terapia de promovare a creșterii la copil (București, Iași, Tg. Mureș, Cluj) numit evaluator.
- Criterii de apreciere a eficienței terapiei: în cursul primului an de tratament creșterea vitezei de creștere cu cel puțin 30% față de viteza de dinaintea începerii tratamentului sau recuperarea a 0,3 DS din întârzierea de creștere
- În cursul următorilor ani de tratament reducerea progresivă a deficitului statural (DS) cu excepția cazurilor în care înălțimea a ajuns deja pe canalul genetic de creștere
- Rezultatul reevaluării poate fi:
 - ajustarea dozei zilnice,
 - oprirea temporară (min 6 luni) sau definitivă a tratamentului.
- Situații de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creșterii:
 - Vârsta osoasă 14 ani la fete și 15,5 ani la băieți sau
 - Viteza de creștere sub 2,5 cm pe an sau
 - Refuzul părinților, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani sau
 - Compliantă inadecvată sau
 - Apariția de reacții adverse grave sau contraindicații ale tratamentului - pe parcursul terapiei

Prescriptori: medici endocrinologi și pediatri. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la modificările de greutate, vor monitoriza corectitudinea administrării și a complianței între evaluări.

DCI: PASIREOTIDUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 98, cod (H01CB05): DCI PASIREOTIDUM

Indicația:

Tratamentul pacienților adulți cu boala Cushing pentru care o intervenție chirurgicală nu constituie o opțiune terapeutică, sau la care intervenția chirurgicală a eșuat.

Boala Cushing este o afecțiune rară, caracterizată prin hipercortizolism cronic, datorat unui adenom hipofizar corticotrop hipersecretant de ACTH (hormon adrenocorticotrop). Boala Cushing se asociază cu o scădere importantă a calității vieții pacienților, cu o morbiditate crescută (obezitate centrală, boală cardiovasculară și hipertensiune arterială, dislipidemie, rezistență la insulină, diabet zaharat, osteoporoză și risc crescut de fracturi osteoporotice etc.), precum și cu o mortalitate de patru ori mai mare comparativ cu populația normală.

I. Criterii de includere în tratamentul cu Pasireotid:

Pacienți adulți (≥ 18 ani) cu boala Cushing activă, în oricare din următoarele situații:

- Persistența sau recidiva bolii după intervenția chirurgicală (hipofizectomie);
- Intervenția chirurgicală nu constituie o opțiune terapeutică.

II. Boala Cushing activă este documentată prin:

- Simptomatologia clinică specifică (redistribuire centripetă a adipozității, hipertensiune arterială, facies pletoric, striuri violacei, hirsutism, sindrom hemoragipar, depresie, tulburări menstruale la femei, disfuncție erectilă la bărbați, infertilitate, miopatie proximală, osteoporoză și risc de fracturi de fragilitate, modificări ale homeostatului glicemic, litiază renală etc.);
- Valori crescute ale cortisolului plasmatic/cortisolului liber urinar (cel puțin două măsurători);
- Pierderea ritmului circadian de secreție al glucocorticoizilor (verificat prin dozarea de cortizol salivar și/sau seric matinal, 8 - 9 a.m. și nocturn, ora 23:00);
- Testul de inhibiție cu Dexametazonă 1 mg overnight sau cu Dexametazonă în doză mică: 2 mg x 2 zile cu lipsa supresiei cortisolului plasmatic sub 1,8 $\mu\text{g/dl}$ (50 nmol/l);
- Valori ale ACTH-ului plasmatic, recoltat matinal, ora 8 - 9 a.m., peste limita superioară a normalului;
- Testul de inhibiție cu Dexametazonă în doză mare: 8 mg x 2 zile, cu supresia cortisolului plasmatic peste 50% din valoarea inițială;

- La pacienții care au fost supuși hipofizectomiei, examen histopatologic pozitiv pentru adenomul hipofizar corticotrop, secretant de ACTH;
- În cazul în care este relevant, se pot efectua înainte de inițierea terapiei cu Pasireotidum și examene imagistice: RMN sau CT hipofizar.

Confirmarea diagnosticului pozitiv se recomandă a fi făcută de către endocrinolog, într-un centru universitar de endocrinologie specializat.

III. Înaintea inițierii terapiei cu pasireotid se recomandă efectuarea următoarelor investigații suplimentare (care vor fi utile în monitorizarea evoluției pacientului în tratament cu Pasireotidum):

- Evaluarea status-ului glicemic: glicemia a jeun și hemoglobina glicozilată (HbA1c);
- Enzimele hepatice: TGO, TGP;
- Ecografia de colecist;
- Consultul cardiologic și EKG;
- Evaluarea funcției adenohipofizare (TSH/T4 liber, GH/IGF1), în special în cazul pacienților cu boala Cushing care au fost supuși chirurgiei transsfenoidale și/sau iradierii hipofizare.

IV. Contraindicații pentru includere în tratamentul cu Pasireotidum:

- Pacienți cu boala Cushing care au indicație de intervenție chirurgicală;
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă;
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Posologie/Recomandări privind administrarea de Pasireotidum

- Doza inițială recomandată de Pasireotidum este de 0,6 mg, administrată prin injecție subcutanată, de două ori pe zi.
- Rezolvarea reacțiilor adverse suspectate în orice moment în timpul tratamentului poate necesita o reducere temporară a dozei de Pasireotidum. Se recomandă reducerea treptată a dozei cu câte 0,3 mg, de două ori pe zi;
- Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile;
- Pasireotidum va fi administrat subcutanat prin autoinjectare. Pacienții trebuie să primească instrucțiuni de la medic sau de la personalul medical avizat privind modul de injectare subcutanată a Pasireotidum.

VI. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Pasireotidum

1. La două luni de la începerea administrării tratamentului cu Pasireotidum, pacienții trebuie evaluați pentru a se identifica beneficiul terapeutic, prin:

- Examen clinic;

- Măsurarea **cortizolului urinar liber/plasmatic**. Pacienții care prezintă o reducere semnificativă a concentrațiilor de cortizol liber urinar/plasmatic trebuie să continue administrarea de Pasireotidum atâta timp cât se menține beneficiul terapeutic. Poate fi avută în vedere o creștere a dozei până la 0,9 mg, sc de două ori pe zi, în funcție de răspunsul la tratament, atâta timp cât doza de 0,6 mg a fost bine tolerată de pacient. Pacienții care nu au răspuns la administrarea Pasireotidum, după două luni de tratament, trebuie avuți în vedere pentru întreruperea tratamentului.

2. Ulterior răspunsul terapeutic se va evalua la fiecare 3 luni de tratament, prin:

- Examen clinic;
- Determinarea cortizolului liber urinar/plasmatic;
- Dozarea ACTH;
- Examele imagistice numai dacă sunt considerate relevante (RMN sau CT).

VII. Monitorizarea posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Pasireotidum:

1. Monitorizarea metabolismului glucozei:

- Monitorizarea glicemiei à jeun și a hemoglobinei A1c în timpul tratamentului trebuie să respecte reguli stricte. La pacienții cu diabet zaharat necontrolat, terapia antidiabetică trebuie inițiată înaintea începerii tratamentului cu Pasireotid.

Determinarea glicemiei trebuie să fie efectuată în fiecare săptămână în primele două până la trei luni de tratament cu Pasireotidum și ulterior, periodic, după cum se impune în funcție de evoluția individuală a pacienților. Suplimentar, trebuie efectuată monitorizarea glicemiei à jeun la 4 săptămâni și a HbA1c la 3 luni de la oprirea tratamentului cu Pasireotid.

- Dacă apare hiperglicemie la un pacient tratat cu Pasireotidum, se recomandă inițierea sau ajustarea tratamentului antidiabetic. **Dacă hiperglicemia necontrolată persistă în ciuda terapiei antidiabetice adecvate, doza de Pasireotidum trebuie redusă sau tratamentul cu Pasireotidum trebuie întrerupt.**

2. Monitorizarea funcției cardiace pentru riscul de bradicardie și a alungirii intervalului QT:

- Pacienții cu afecțiuni cardiace și/sau factori de risc pentru bradicardie trebuie atent monitorizați;
- Repetarea periodică a EKG în timpul tratamentului cu Pasireotidum la pacienții cu risc de a dezvolta alungirea intervalului QT (insuficiența cardiacă congestivă, angina instabilă, terapie antiaritmică, hipokaliemie, hipomagneziemie etc.).

3. Evaluarea funcției hepatice: transaminaze (ALT, AST), bilirubina, fosfataza alcalină

- Testele hepatice trebuiesc efectuate după primele 2 săptămâni de tratament, apoi lunar pentru 3 luni și apoi la 6 luni. Creșteri importante ale ALT (3 - 5 ori peste limita superioară a normalului) impun repetarea testelor săptămânal sau chiar la 48 de ore, și în cazul confirmării creșterii

acestora se impune oprirea tratamentului cu Pasireotidum pentru elucidarea cauzei afectării hepatice.

4. Riscul de litiază biliară: ecografia de colecist trebuie repetată la 6 - 12 luni în timpul tratamentului.

5. Monitorizarea funcției adenohipofizare: se efectuează periodic în timpul tratamentului atunci când evoluția clinică o impune, în special în cazul pacienților cu boala Cushing care au fost supuși chirurgiei transsfenoidale și/sau iradierii hipofizare.

VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia bolii sau pierderea răspunsului terapeutic conform criteriilor de monitorizare a eficacității;
- Reacții adverse severe (ex. Hiperglicemie necontrolată în ciuda tuturor măsurilor terapeutice recomandate);
- Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare a evoluției sub tratament;
- Lipsa de răspuns după două luni de tratament.

IX. Prescriptori: Medicii din specialitatea endocrinologie.

DCI: CINACALCET HIDROCLORID

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 93, cod (H003N): DCI CINACALCET HIDROCLORID

Indicații

Cinacalcet hidrocloreid este recomandat în BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia a treia a hiperparatiroidismului sever, în cazuri selecționate:

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. absența corectării iPTH sub tratamentul cu calcitriolum/alfacalcidolum sau imposibilitatea continuării terapiei cu aceștia datorită hipercalcemiei (calcemie totală corectată > 10.2 mg/dL) și hiperfosfatemiei (> 5.5 mg/dL) recurente chiar după reducerea calciului în dializant, optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei și reducerea dozelor;
3. calcemie totală corectată \geq 8.4 mg/dL;
4. aluminemie < 20 μ g/L sau între 20 - 60 μ g/L, dacă testul la desferioxamină este negativ.

Tratament

Ținta tratamentului

Controlul hiperparatiroidismului sever (vezi mai sus) și a valorilor calciului și fosfaților serici (vezi mai sus).

Doze

Doza de inițiere: 30 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în timpul meselor sau imediat după masă.

Doza de întreținere: între 30 - 180 mg/zi și trebuie individualizată (uzual 60 - 90 mg/zi).

Ajustarea dozei: se face la 2 - 4 săptămâni prin creșterea secvențială a dozei cu câte 30 mg până la atingerea valorilor recomandate ale iPTH (150 - 300 pg/mL), fără apariția hipocalcemiei:

– 30 mg/zi \rightarrow 30 mg x 2/zi \rightarrow 90 mg/zi \rightarrow 60 mg x 2/zi \rightarrow 90 mg x 2/zi, în funcție de:

1. în funcție de calcemie (clinic și paraclinic):

- a. calcemie totală corectată > 8,4 mg/dL - doza de cinacalcet este menținută sau crescută pentru a atinge obiectivul terapeutic de reducere a iPTH;
- b. calcemie totală corectată între 7,5 - 8,4 mg/dL și/sau apariția semnelor clinice de hipocalcemie - se reduce doza de cinacalcet cu 30 mg/zi, se adaugă sau se cresc dozele sărurilor de calciu, se crește concentrația calciului în dializant la 3,5 mEq/L (1,75 mmol/L), se adaugă sau se cresc dozele derivaților vitaminei D (dacă fosfatemia este <

5,5 mg/dL și produsul fosfo-calcic $< 55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$). Dacă persistă semnele clinice de hipocalcemie și 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 creșterea calcemiei $> 8,4 \text{ mg/dL}$ și dispariția semnelor clinice de hipocalcemie, administrarea cinacalcet poate fi reluată cu doza imediat inferioară celei pe care o urma bolnavul în momentul incidentului.

2. în funcție de nivelul iPTH seric:

- a. între 150 - 300 pg/mL - se menține aceeași doză;
- b. peste 300 pg/mL - se crește doza cinacalcet treptat, cu câte 30 mg/zi la 2 - 4 săptămâni interval, până la atingerea obiectivului terapeutic, fără apariția 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. persistența iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de cinacalcet și utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;
 - b. apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului sever (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

Monitorizare

1. Calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia totală corectată) - săptămânal în fazele de inițiere și ajustare a dozei, apoi lunar;
2. Fosfatemie și produs fosfo-calcic - săptămânal în fazele de inițiere și ajustare a dozei, apoi lunar;
3. iPTH - lunar în fazele de inițiere și ajustare a dozei, apoi trimestrial;
4. Aluminemie - anual.

Prescriptori

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu cinacalcet hidrocloric va fi efectuată de către medicii nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacia cu circuit deschis pentru cinacalcet hidrocloric, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă

DCI: CETRORELIXUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 94, cod (H004E): DCI CETRORELIXUM

I. Definiția afecțiunii:

Infertilitate: absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se așteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

Indicații ale stimulării ovariene în infertilitate:

1. Disfuncții ovulatorii:
 - Oligoovulația (ovulații rare, neregulate)
 - Anovulația (ovulație absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
 - Deficiențe ale fazei luteale
2. Infertilitate de cauză neexplicată
3. Stimularea dezvoltării foliculare la femeii cu deficit sever de FSH și LH. Administrarea concomitentă de FSH și LH, tratament de primă intenție.

CLASIFICAREA DISFUNCȚIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producție de estrogeni endogeni.

Nivel de prolactină normal.

Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicație terapeutică: administrarea de primă intenție de FSH și LH

OMS Grup II: Disfuncții hipotalamo-hipofizare, disfuncții ale ciclului menstrual, deficiențe ale fazei luteale. Producție endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

II. Stadializarea afecțiunii:

Afecțiune cronică

Indicațiile tratamentului:

Prevenirea ovulației premature la pacientele aflate în perioada stimulării ovariene.

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

- Vârsta: minimă 18 ani
- Sex: feminin

Parametri clinico-paraclinici:

- Absența afecțiunilor care contraindică sarcina
- Absența infecțiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu Papanicolau - normal
- Culturi sterile din col și sperma partenerului
- Uter și cel puțin o trompă permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

IV. Tratament (doze, condițiile 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 și în condiții ce permit instituirea de urgență a tratamentului în cazul apariției reacțiilor alergice/pseudoalergice. Următoarea injecție poate fi autoadministrată dacă pacienta este avertizată asupra semnelor și simptomelor care pot indica hipersensibilitatea, consecințele acesteia și necesitatea unei intervenții medicale imediate.

Conținutul unui flacon (0,25 mg cetrorelixum) se administrează injectabil o dată pe zi, la interval de 24 ore, fie dimineața, fie seara. După prima administrare se recomandă ținerea sub observație a pacientei timp de 30 minute pentru siguranța că nu apar reacții alergice/pseudoalergice. Măsurile de tratament în cazul unor astfel de situații 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 inițierea stimulării ovariene) cu

gonadotrofine urinare sau recombinante și se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine inclusiv în ziua de inducere a ovulației.

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 inițierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante și se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine până în seara precedentă zilei de inducere a ovulației.

Numărul de cicluri de tratament este variabil în funcție de răspunsul individual la tratament al pacientei.

SCHEMA DE TRATAMENT CU ANTAGONIȘTI 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 funcție de ora administrării);
3. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant ~ 14 mm);
4. Administrare de FSH 225 UI și 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 10 a ciclului

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

Parametrii clinici:

Evaluarea cuplului:

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilității, metode de contracepție utilizate și durata de timp, stil de viață (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiție fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiații sau toxice, traume, stres.
2. Antecedente medicale familiale: afecțiuni genetice, afecțiuni maligne;
3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare și evoluția lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecții pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieții sexuale (disfuncții sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreție de mucus, conizație, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual,

hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocele, boli infecțioase și vaccinări.

4. Anamneza specifică partenerului masculin: ocupația (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecții (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcția sexuală (frecvența coitului, erecție/ejaculare)
- b. Depistarea factorilor de risc care reduc șansele de succes ale tratamentului;
- c. Depistarea apariției situațiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament.

Parametrii paraclinici:

1. Investigații paraclinice ce trebuie efectuate înainte începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigații generale:

- Examen clinic general: înălțime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului
- Hemoleucograma
- Grupa sanguină
- Screening pentru Hepatită B și HIV
- Frotiu cervico-vaginal
- Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani
- Testarea imunității la rubeolă, eventual varicelă
- Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului
- Monitorizarea ovulației
- Ecografie genitală

B. Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:

- Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B
- Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria
- Histerosalpingografia
- Laparoscopie
- Investigații imunologice
- Investigații genetice
- Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului
- Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreție 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 declanșarea ovulației
- 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 urmărește ecografic:

- a. evaluarea dezvoltării endometriului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulației);
- b. evaluarea numărului și mărimii foliculilor ovarieni.

2. Analize hormonale:

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 și 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/l șansa 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**;

Prezintă 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 susținerea luteală);
- se poate face reducere foliculară.

EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Debut: imediat postovulator

Forma ușoară:

- disconfort abdominal;
- creștere în greutate;
- distensie abdominală ușoară;
- ovare de 5 - 8 cm diametru;

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator;
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei;
- evitarea eforturilor și a raportului sexual;
- administrare de analgetice orale;

Forma medie:

- greață, vomă, durere abdominală;
- dispnee;
- distensie abdominală, ascită moderată;
- ovare < 12 cm diametru;

Conduita terapeutică:

- tratament conservator, simptomatic, ambulator;
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei;

- evitarea eforturilor și a raportului sexual;
- administrare de analgetice orale;

Forma severă:

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată;
- hemoconcentrație, hipovolemie, oligurie;
- insuficiență renală, tromboembolism, ruptură ovariană;

Conduita terapeutică:

- spitalizare, monitorizare clinică și paraclinică;
- reechilibrare hidroelectrolitică;
- administrare de albumină și heparină;
- prudență deosebită în administrarea de diuretice;
- paracenteză, toracocenteză;

3. Criterii de eficiență a tratamentului (criterii de măsurare 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 numeroși foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm;
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană.

VI. Criterii de excludere din tratament:

1. Reacții adverse:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau orice analog structural de GnRH, hormoni peptidici sau oricare dintre excipienți
- Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

2. Comorbidități: Paciente cu afecțiuni renale sau hepatice moderate sau severe

3. Sarcina și alăptarea

4. Menopauza

VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile 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 apariției unei reacții adverse, tratamentul cu cetrorelixum este reluat la următorul ciclu de tratament în aceleași condiții de prescriere.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcție de răspunsul individual al pacientei.

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie și endocrinologie.

ACROMEGALIE ȘI GIGANTISM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 7 cod (H005E): ACROMEGALIE ȘI GIGANTISM

I. Criterii de diagnostic:

1. Examen clinic endocrinologic: manifestări clinice tipice de acromegalie și/sau afecțiuni asociate: hiperhidroza, artralгии, astenie, cefalee, extremități în curs de lărgire; hipertensiune arterială, diabet zaharat, sindrom de apnee în somn, sindrom de tunel carpian; semne date de expansiunea tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficiență hipofizară etc.
2. Determinarea hormonului de creștere (GH) în cursul probei de toleranță orală la glucoză (OGTT) sau media GH seric bazal, minim 4 determinări la interval de 4 ore (la pacienții diabetici)
3. Determinarea insulin-like growth factor (IGF1) cu referință față de grupele de vârstă și sex din România.
4. Imagistica - ideal rezonanță magnetică nucleară (IRM), sau tomografie computerizată (CT) hipofizară, sau de regiunea suspectată de tumoră secretantă de GH/GHRH, preferabil cu substanță de contrast.
5. Examen histopatologic ± imunohistochimie.

Diagnosticul pozitiv de acromegalie activă se pune pe baza semnelor clinice și se certifică prin GH nesupresibil sub 0,4 ng/ml în cursul OGTT și IGF1 crescut pentru vârstă și sex (vezi punctul 3 anterior). În cazul pacienților cu diabet zaharat, în loc de OGTT se calculează media/24 h a GH bazal; o valoare peste 1 ng/ml confirmă acromegalia activă cu risc crescut pentru complicații.

Aceste cut-off-uri nu se aplică la pacienții cu vârsta sub 18 ani, la care rezultatele se vor interpreta în funcție de stadiul pubertar, vârstă și sex.

Există și cazuri de acromegalie cu discordanță între GH și IGF1, ceea ce nu exclude tratamentul bolii.

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 evidențiază celulele somatotrope.

II. Tratament

Obiective:

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

Metode terapeutice:

1. chirurgia tumorii hipofizare

2. tratamentul medicamentos (de scădere a secreției de GH, de scădere a IGF1)
3. radioterapia hipofizară

1. Chirurgia hipofizară transsfenoidală este tratamentul de elecție pentru:

- microadenoamele și macroadenoamele hipofizare secretante de GH neinvazive (fără extensie în sinusul cavernos sau osoasă)
- atunci când tumora determină simptome compresive, în absența contraindicațiilor.

În cazul macroadenoamelor, inclusiv celor cu extensie paraselară, a căror evoluție locală sau a căror secreție nu poate fi controlată medicamentos, reducerea volumului tumoral prin chirurgie hipofizară poate reprezenta o măsură necesară pentru controlul adecvat al bolii.

Chirurgia transsfenoidală poate fi repetată la pacientul cu rest tumoral intraselar.

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

Contraindicațiile chirurgiei sunt cardiomiopatia severă cu insuficiență cardiacă, boală respiratorie severă sau alte afecțiuni cu risc anestezic/chirurgical crescut.

Chirurgia transfrontală este foarte rar indicată.

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

a) **Agoniștii dopaminergici** (Bromocriptina, Cabergolina). Monoterapia cu Cabergolina s-a dovedit a fi eficace la mai puțin de 10% dintre pacienți. Indicații:

- când pacientul preferă medicația orală
- la pacienți cu niveluri mult crescute ale prolactinei și/sau niveluri GH modest crescute și IGF-1 $< 2,5 \times$ LSN (limita superioară a normalului).
- ca terapie adițională la pacienții parțial responsivi la o doză maximală de analogi de somatostatin sau combinație analog de somatostatin și Pegvisomant sau Pegvisomant în doză maximală
- doza de Cabergolină recomandată: 2 - 4 mg/săptămână.

Există dovezi că tratamentul cu doze mari de cabergolină pe perioade lungi de timp sunt asociate cu apariția disfuncțiilor valvulare cardiace. Deși la pacienții care primesc dozele convenționale din tumorile hipofizare nu s-au găsit valvulopatii, se recomandă ca pacienții care primesc Cabergolină pe o perioadă mai mare de 5 ani să fie monitorizați ecocardiografic anual prin efectuarea de ecocardiografie.

b) **Analogii de somatostatin** (octreotid, lanreotid, pasireotid) se leagă de receptorii de somatostatin, având efect antisecretor pentru GH și de reducere a volumului tumoral.

Octreotidul și Lanreotidul par a fi echivalenți din punctul de vedere al controlului simptomatologiei și al scăderii hipersecreției de GH.

Efecte adverse: abdominale în primele luni de tratament. Frecvent apar multipli calculi biliari mici și sediment biliar, dar rar se produce colecistită. Scăderea secreției de insulină cu agravarea diabetului poate surveni la unii dintre pacienți. Au existat câteva cazuri de pancreatită. La analogii de somatostatin de generația a II-a (Pasireotid), modificările metabolismului glucidic sunt mai frecvente și mai severe.

c) **Antagonistul receptorului de GH (Pegvisomant)** se leagă de receptorii celulari de suprafață ai hormonului de creștere, blocând legarea acestuia.

Pegvisomant este indicat în tratamentul pacienților adulți cu acromegalie, care au răspuns insuficient la metodele chirurgicale și/sau radioterapeutice și la care tratamentul adecvat cu analogi de somatostatină nu a dus la normalizarea concentrației de IGF1 sau nu a fost tolerat.

Poate fi administrat în monoterapie sau în combinație cu un agonist de somatostatin și/sau Cabergolină.

Efecte adverse: anomalii ale funcției hepatice, cefalee și artralгии. Precauții și atenționări: dimensiunile tumorii pot crește rar (< 2% din pacienți), posibil ca fenomen de rebound după oprirea analogului de somatostatină, sau, mai degrabă, datorită absenței tratamentului cu acesta.

3. Radioterapia hipofizară este o metodă de a treia linie terapeutică; este indicată la pacienții la care nu s-a obținut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie și tratament medicamentos, sau în cazul în care acestea nu sunt disponibile sau tolerate. Radioterapia poate fi luată în considerare în orice moment al terapiei după insuccesul chirurgiei transsfenoidale sau dacă intervenția chirurgicală este contraindicată.

Radioterapia stereotactică este preferată radioterapiei convenționale.

Eficacitatea și efectele adverse ale radioterapiei se monitorizează anual.

Complicațiile radioterapiei: insuficiență hipofizară, nevrită optică, complicații cerebrovasculare, creșterea riscului de apariție a unor tumori secundare.

Indiferent de tehnica aleasă, insuficiența hipofizară este cea mai frecventă complicație și se amplifică odată cu trecerea timpului, ajungând la rate de 25-50% după 5 ani. Un răspuns complet la radioterapie poate apărea abia după 10-15 ani de la intervenție.

PROTOCOL DE TRATAMENT

Indicații:

- Chirurgia transsfenoidală reprezintă prima opțiune la majoritatea pacienților, indiferent de mărimea tumorii, oferind șansa de vindecare a bolii. Ea poate fi practică și în vederea reducerii masei tumorale la acei pacienți la care invazia locală face puțin probabilă excizia în totalitate a masei tumorale;
- În cazul tumorilor cu sindrom neurooftalmic, apoplexie hipofizară (care necesită decompresie) sau hipertensiune intracraniană, chirurgia se practică cu prioritate.
- Indiferent de mărimea tumorii, în caz de sindrom sever de apnee de somn (documentat prin polisomnografie, cu indice apnee-hipopnee peste 30) sau insuficiență cardiacă cu debit cardiac crescut, se poate opta pentru tratament cu analogi de somatostatin până la normalizarea parametrilor clinici pentru maxim 6 luni, cu scopul de a reduce riscul operator.
- Postoperator, în cazul în care rezecția nu este completă și boala nu este controlată, se va opta pentru
 - administrarea de tratament medicamentos conform protocolului (agoniști dopaminergici, analogi de somatostatin, inclusiv pasireotid, Pegvisomant sau terapie combinată) sau
 - reintervenția chirurgicală sau
 - radioterapie .

- La pacienții cu contraindicații operatorii, precum și selecționat la acei pacienți la care terapia chirurgicală are puține șanse de reușite (de exemplu tumorile hipofizare mari, fără sindrom neurooftalmic, la care rata de succes a rezecției complete a tumorii este de sub 40%), se poate opta pentru terapia medicamentoasă conform algoritmului (analogii de somatostatina de generația I – vezi figura 1)

III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

1. Categoriile de pacienți eligibili

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

- Postoperator, în condițiile menținerii criteriilor de acromegalie activă, indiferent de mărimea tumorii restante
- Pacienții care au contraindicație chirurgicală motivată medical și specificată în dosarul medical al pacientului/foaia de observație sau selecționat pacienții care au șanse mici de succes terapeutic prin terapie chirurgicală (macroadenomă invazivă cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică)
- Pacienți operați și iradiați, nevindecați după dubla terapie.
- *) La pacienții sub 18 ani indicația, schema de tratament și posologia vor fi individualizate.

*) Cazurile vor fi supuse discuției în consiliile medicale din centrele universitare în care se face evaluarea, diagnosticarea și recomandarea terapiei (opinia comisiei de experți).

2. Evaluări pentru inițierea tratamentului

Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.

2.1. Evaluarea minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

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

- Supresia GH în test oral de toleranță la glucoză _ OGTT (75 g glucoză p.o. la adulți, respectiv 1,75 g/KgC, maxim 75 g la copii)

Data	0 min	30 min	60 min	120 min
Glicemia				
GH				

Interpretare: în acromegalia activă GH seric este peste 0,4 ng/ml în cursul OGTT, în toate probele. Acest test nu se va efectua la pacienții cu diabet zaharat.

- Curba de GH seric în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) va înlocui OGTT la pacienții cu diabet zaharat. Media GH pe 24 ore ≥ 1 ng/ml confirmă acromegalia activă.

- c. IGF1. Cel puțin două valori crescute, **în prezența tabloului clinic sugestiv**, susțin diagnosticul de acromegalie activă, indiferent de valoarea GH.

Postoperator, evaluarea hormonală (GH, IGF-1 conform protocolului) se va face după cel puțin 12 săptămâni de la intervenția chirurgicală.

Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau, preferabil IRM cu substanță de contrast, pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maxime - cranial, transversal.

N.B. Absența restului tumoral la examenul imagistic postoperator în condițiile criteriilor a. b. sau c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.

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

2.2. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) sunt necesare în dosarul pacientului pentru a preveni și evidenția complicațiile și a indica medicația adjuvantă.

- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienții 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 bărbați).
- Ex oftalmologic: FO, câmp vizual
- Electrocardiograma (EKG)
- Ecografie colecist

2.3. Evaluări suplimentare pentru depistarea eventualelor complicații:

- Consult cardiologic clinic, echocardiografie - criterii **pentru complicațiile cardiovasculare**
- **Colonoscopie** - criteriu pentru depistarea și tratarea polipilor colonici cu potențial malign
- Polisomnografie - criterii pentru depistarea și tratarea sindromului de apnee de somn.
- ecografie tiroidiană

IV. DOZE

LANREOTID (Lanreotidum PR/Lanreotidum AUTOGEL)

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la inițiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu Lanreotidum PR doză de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg subcutanat la 56 zile. În condiții de eficiență scăzută la Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile sau Lanreotidum Autogel la 56 zile timp de 3 luni, se va crește doza de Lanreotidum PR la 30 mg la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg la 28 zile.

OCTREOTID (Octreotidum LAR)

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la inițiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant

este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu doză de 20 mg Octreotidum LAR administrat intramuscular la intervale de 4 săptămâni (28 zile), timp de 3 luni. În condiții de eficiență scăzută la această doză, se va administra Octreotidum LAR 30 mg la 28 zile. Pentru pacienții insuficient controlați cu doza de Octreotidum LAR 30 mg/28 zile timp de 3 luni, doza se poate crește la 40 mg/28 zile.

Pentru pacienții cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentrații de GH bazal sub 1 ng/l și cu niveluri scăzute de IGF-1 se poate reduce doza de analogi de somatostatina (în cazul octreotidum LAR) sau se poate crește intervalul de administrare (în cazul Lanreotidum PR sau Autogel) la recomandarea medicului endocrinolog.

PASIREOTID (Pasireotid LAR)

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la inițiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu pasireotid LAR 40 mg la fiecare 4 săptămâni. Doza poate fi crescută până la maximum 60 mg la 4 săptămâni pentru pacienții la care nivelurile hormonului de creștere (GH) și/sau factorului de creștere de tip insulinic (IGF-1) nu sunt complet controlate după 3 luni de tratament la o doză de 40 mg.

Rezolvarea reacțiilor adverse (în mod deosebit controlul diabetului zaharat) sau a răspunsului exagerat la tratament (IGF-1 < limita normală inferioară) poate necesita o reducere temporară a dozei de pasireotid. Doza poate fi redusă fie temporar, fie permanent, cu câte 20 mg.

V. MONITORIZAREA PACIENTILOR CU ACROMEGALIE ÎN TIMPUL TERAPIEI CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

Monitorizarea va fi efectuată de un medic specialist endocrinolog, dintr-o clinică universitară.

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

În primul an de tratament: din 3 în 3 luni până la stabilirea dozei terapeutice cu eficacitate optimă, apoi evaluări anuale.

Evaluările vor cuprinde:

- GH bazal (random) sau GH în OGTT, IGF1 seric, glicemie a jeun și hemoglobina glicozilată (la pacienții diabetici)
- examen oftalmologic: FO, câmp vizual (la 6 luni de tratament, apoi anual) - în funcție de volumul tumoral și extensie, dacă tumora hipofizară determină compresie pe structurile optice
- ecografie de colecist (la 6 luni de tratament, apoi anual sau la apariția manifestărilor sugestive de litiază biliară)
- examene imagistice hipofizare (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- EKG și analize curente;
- ecocardiografie la cei tratați cu Cabergolină cel puțin 5 ani (anual)

După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienții iradiati și 5 ani la cei neiradiati, cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficiență terapeutică optimă), medicația cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate cele din evaluarea inițială. Pacienții cu valori hormonale parțial controlate sub tratament vor putea să continue tratamentul fără a face pauză terapeutică.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- GH bazal (random) ≤ 1 ng/ml sau GH în OGTT sub 0,4 ng/ml
- IGF1 = 1-1,3 X LSN pentru vârstă și sex

B. Criterii pentru răspuns parțial (incomplet)

- Simptomatologie controlată
- GH bazal (random) peste 1 ng/ml, dar redus cu peste 50% față de GH bazal înainte de tratament
- IGF1 $>1,3$ x LSN, dar redus cu $\geq 50\%$ din valoarea inițială

3. Criterii de ineficiență terapeutică:

- Simptomatologie specifică de acromegalie evolutivă sau
- GH seric bazal peste 1 ng/ml (random), a cărui valoare nu s-a redus cu peste 50% față de GH bazal înregistrat înainte de tratament
- IGF1 $>1,3$ x LSN, care nu s-a redus cu $\geq 50\%$ din valoarea inițială (apreciată cu aceeași metodă de dozare după același standard)
- Masa tumorală hipofizară evolutivă.

Medicul curant are la dispoziție instrumente care pot facilita monitorizarea pacienților, precum **SAGIT** (Signs and symptoms, Associated comorbidities, GH levels, IGF1 levels and Tumour profile) și **ACRODAT** (Acromegaly Disease Activity Tool).

Pacienții trebuie introduși și monitorizați în Registrul Național de Acromegalie. Datele furnizate de acest registru vor fi utilizate pentru actualizarea periodică a protocolului de tratament al acromegaliei.

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

- Pacienții care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică optimă nici după 3 luni de tratament cu doză maximă (în condițiile în care creșterea dozelor de analogi de somatostatin s-a făcut conform protocolului). Aceștia trebuie să beneficieze de o metodă terapeutică anti-tumorală complementară (chirurgie sau radioterapie) sau de monoterapie cu Pegvisomant sau tratament combinat.
- Pacienți cu acromegalie neoperată care au beneficiat 12 luni de tratament cu analog de somatostatină în asociere cu Cabergolină 2 - 4 mg/săptămână, (minim 3 luni doză maximă) în cazul în care se încadrează în categoria de insuficiență terapeutică; li se va recomanda chirurgie hipofizară (postoperator pacienții pot redeveni eligibili pentru tratament cu analog

de somatostatin, conform criteriilor de includere) sau, în caz de contraindicații operatorii, tratament asociat analog de somatostatin din generația I în doză maximă în asociere cu Pegvisomant +/- Cabergolină sau radioterapie hipofizară.

- Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu analog de somatostatin
- **Compliance scăzută la tratament și monitorizare**

VII. CRITERII DE INCLUDERE PENTRU TRATAMENTUL CU BLOCANȚI DE RECEPTOR AL GH: PEGVISOMANT

1. Pacienții cu acromegalie în evoluție, operați/neoperați dar cu contraindicație pentru intervenția chirurgicală, iradiați sau neiradiați, care au primit tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului de mai sus) +/- Cabergolină și nu au îndeplinit criteriile de eficiență a tratamentului cu analogi de somatostatină (conform aceluiași protocol).
2. Pacienții cu acromegalie în evoluție, care nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină.

VIII. DOZE PEGVISOMANT

Trebuie administrată subcutanat o doză de încărcare de 80 mg Pegvisomant, sub supraveghere medicală. Apoi, 10 mg Pegvisomant reconstituit în 1 ml apă pentru preparate injectabile trebuie administrat subcutanat, o dată pe zi.

Ajustarea dozei trebuie făcută în funcție de concentrația serică de IGF1. Concentrația serică a IGF1 trebuie măsurată la fiecare 4 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creșterea cu câte 5 - 10 mg/zi, (sau scăderea dozei) pentru a aduce și menține concentrația serică de IGF1 în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.

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

În cazul în care doza maximă de Pegvisomant (30 mg/zi) nu reușește să normalizeze nivelul IGF1 se poate opta pentru una dintre celelalte variante prezentate în Algoritmul terapeutic.

IX. Criteriile de eficacitate terapeutică a Pegvisomantului

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

A. La interval de 4 - 8 săptămâni, în primele 6 luni:

- a) Determinări de IGF1 pentru ajustarea dozei optime de Pegvisomant, iar ajustările necesare vor fi făcute prin creșterea dozei de Pegvisomant cu 5 - 10 mg/zi în paliere lunare, pentru a reduce și menține concentrația serică de IGF1 în limitele normale (1-1,3 X LSN) pentru vârsta și sexul pacientului, corespunzător unui răspuns terapeutic optim.
- b) Determinări ale transaminazelor (AST, ALT), creșterea lor de peste 5 ori limita superioară a valorilor normale fiind criteriu de excludere din tratament.

B. La fiecare 6 luni:

- a) Imagistica - rezonanță magnetică nucleară sau tomografie computerizată hipofizară, pentru supravegherea volumului tumoral în primul an de tratament, apoi anual;
- b) IGF1 (insulin-like growth factor 1) - criteriu de eficiență
- c) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) și acuitate vizuală pentru supravegherea complicațiilor neurooftalmice, fund de ochi

- d) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinină, fosfatemie, pentru complicațiile metabolice.

C. Anual, în plus față de investigațiile de la punctul B:

- a) Analize hormonale pentru depistarea insuficienței hipofizare: LH și FSH seric, cortizol, TSH și T4 liber, testosteron/estradiol la pacienții iradiați.
b) Consult cardiologic clinic, EKG, opțional echocardiografie pentru complicațiile de cardiomiopatie

D. După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienții iradiați și 5 ani la cei neiradiați, cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficiență terapeutică optimă), medicația cu Pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active.

Dacă nu se obține controlul optim al acromegaliei sub tratament cu Pegvisomant (administrat în monoterapie sau terapie asociată cu analogi de somatostatină și Cabergolină), se poate opta pentru una dintre celelalte variante prezentate în Algoritmul terapeutic

Medicul curant are la dispoziție instrumente care pot facilita monitorizarea pacienților, precum **SAGIT** (Signs and symptoms, Associated comorbidities, GH levels, IGF1 levels and Tumour profile) și **ACRODAT** (Acromegaly Disease Activity Tool).

Pacienții trebuie introduși și monitorizați în Registrul Național de Acromegalie. Datele furnizate de acest registru vor fi utilizate pentru actualizarea periodică a protocolului de tratament al acromegaliei.

X. Criteriile de excludere din programul terapeutic cu Pegvisomant

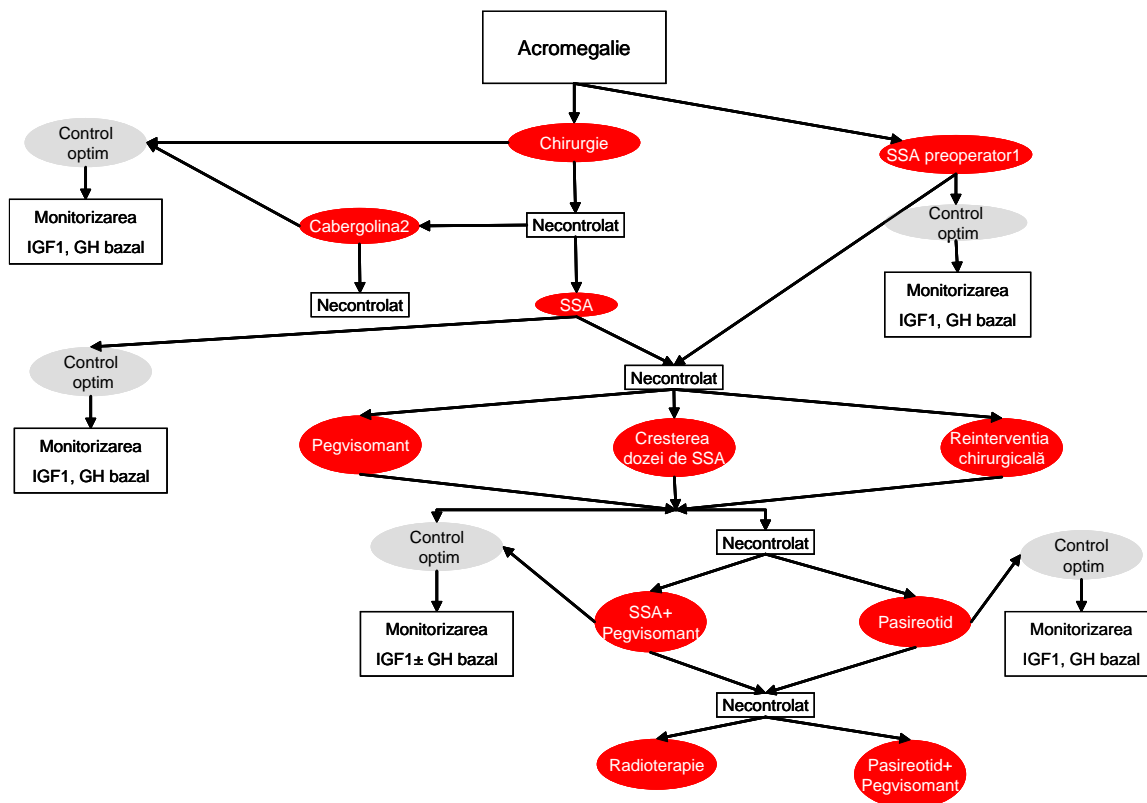
- Creșterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel inițial +/- apariția complicațiilor oftalmologice/neurologice
- Creșterea titrului transaminazelor la peste 5 ori valoarea maximă a normalului sau peste 3 ori valoarea maximă a normalului asociate cu orice creștere a concentrației plasmatice a bilirubinei totale;
- Lipsa de complianță a pacientului/personalului medical la monitorizarea tratamentului.

XI. ALGORITM TERAPEUTIC

Algoritm pentru managementul multidisciplinar al acromegaliei;

Adaptat după:

Giustina A, Melmed S. et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. Rev Endocr Metab Disord. 2020 Dec;21(4):667-678. doi: 10.1007/s11154-020-09588-z. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32914330.



¹ dacă abordarea chirurgicală nu e fezabilă;

² postoperator, la pacienți cu niveluri de GH moderate crescute și IGF1 <2,5 X LSN;

Control optim: valori normale ale GH bazal și IGF1; (în situația tratamentului primar/preoperator cu SSA – vezi recomandări la criteriile de excludere)

Necontrolat: orice altă situație în afara de control optim;

SSA: analog de somatostatina de generația I, octreotid sau lanreotid.

A. Se recomandă tratament medicamentos la pacientul cu acromegalie persistentă după tratamentul chirurgical, la pacienții cu contraindicații operatorii sau preoperator, 6 luni, la cei cu insuficiență cardiacă sau apnee de somn severă sau, selecționat, la pacienții care au șanse mici de succes terapeutic prin terapie chirurgicală (macroadenome invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică).

La pacienții cu creșteri moderate ale IGF1 (<2,5 x LSN) și semne și simptome moderate determinate de excesul de GH se poate încerca monoterapia cu agoniști dopaminergici, preferabil Cabergolina ca tratament inițial adjuvant.

La pacienții cu boală moderat severă și niveluri crescute de IGF1 sau la cei neresponsivi la cabergolina după 3 luni se recomandă inițierea tratamentului medicamentos cu analogi de somatostatina. Se recomandă inițierea tratamentului cu doza minimă de 30 mg Lanreotidum PR la 14 zile sau 120 mg Lanreotidum Autogel la 56 zile sau 20 mg Octreotidum LAR la 4 săptămâni.

B. Dacă după primele 3 luni de tratament cu analogi de somatostatina nu sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă, medicul curant va putea alege una dintre variantele de mai jos:

- administrarea unor doze mai mari de analog de somatostatina, dacă pacientul e sensibil la tratamentul cu analogi de somatostatina (pacienții care îndeplinesc criteriile de răspuns partial):

- Lanreotidum PR 30 mg im la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg sc la 4 săptămâni,
- Octreotidum LAR 30 mg im la 28 zile, până la 40 mg la 28 zile;
- administrarea Pegvisomant in monoterapie;
- evaluarea reintervenției chirurgicale.

C. Dacă sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă, pacientul va continua cu aceeași doză până la 3 ani la pacienții iradiați, 5 ani la cei neiradiați. El va fi evaluat anual, pentru aprecierea eficienței și siguranței tratamentului.

D. Dacă nu sunt îndeplinite criteriile de **eficiență terapeutică optimă**, medicul curant va putea alege una dintre variantele de mai jos:

- tratament combinat: analogi de somatostatină de generația I (Octreotidum LAR doză de 40 mg/28 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg/28 zile) asociat cu Pegvisomant (doza maxima de 30 mg/zi);
- terapie cu analogul de somatostatin de generația a II-a - Pasireotide LAR în doză de 40 mg la fiecare 4 săptămâni, în funcție de profilul clinic și paraclinic al pacientului. Dacă răspunsul obținut după 3 luni de terapie cu Pasireotide LAR 40 mg/4 săptămâni este sub-optimal (clinic și paraclinic), se va recomanda creșterea dozei de Pasireotide LAR la 60 mg la fiecare 4 săptămâni.

E. Dacă nu sunt îndeplinite criteriile de **eficiență terapeutică optimă**, medicul curant va putea lua in considerare una dintre variantele de mai jos:

- Radioterapie
- Tratament combinat: Pegvisomant si Pasireotide.

Pentru pacienții cu niveluri normalizate sau spre limita inferioară ale IGF-1, după 3 luni de tratament, se poate încerca reducerea dozei de Pegvisomant/analog de somatostatin, la recomandarea endocrinologului curant.

Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu analogi de somatostatină sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare, va decide întreruperea terapiei.

După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienții iradiați și 5 ani la cei neiradiați, în cazul pacienților cu control terapeutic optim, medicația cu analog de somatostatin sau Pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate evaluările inițiale (GH va fi măsurat în cursul probei de toleranță orală la glucoză sau media GH bazal).

În cazul pacienților cu răspuns parțial și al pacienților cu răspuns optim, dar cu istoric și investigații imagistice hipofizare care susțin improbabilitatea vindecării bolii (absența tratamentului chirurgical/radiochirurgical/radioterapie), medicația cu analog de somatostatin/Pegvisomant nu va fi întreruptă.

XII. PRESCRIPTORI: Tratamentul este inițiat de către medicii endocrinologi și poate fi continuat de medicii endocrinologi sau medicii de familie, pe bază de "scrisoare medicală.", in dozele si pe perioada recomandata in aceasta.

DCI TERIPARATIDUM

I. Criterii de includere în tratamentul cu Teriparatidum

Tratamentul cu Teriparatidum poate fi inițiat și menținut pe o perioadă de maxim 24 de luni la femei în postmenopauză sau bărbați peste 50 de ani care se încadrează în una din următoarele situații:

1. Pacienții cu **risc foarte crescut** de fractură, conform stratificării actuale a acestui risc, metoda actuală de selectare a pacienților pentru intervenția terapeutică - (vezi și Protocol terapeutic corespunzător – Osteoporoza). Aceștia prezintă cel puțin una din următoarele:
 - fractură de fragilitate în ultimele 12 luni
 - fracturi multiple osteoporotice
 - fracturi de fragilitate la cel puțin 12 luni de la inițierea unui tratament antiabsorbant antiosteoporotic
 - fracturi de fragilitate în timp ce primesc medicamente care cauzează leziuni scheletice, cum ar fi corticosteroizii pe termen lung
 - scor T mai mic sau egal cu -3 DS (la nivelul coloanei lombare, sold total sau colul femural; treimea distală a radiusului poate fi luată în calcul în cazuri selectate, când evaluarea densitometrică a regiunilor menționate nu este posibilă sau este alterată major)
 - probabilitate **foarte mare** de fractură în urma evaluării prin FRAX® (instrument de evaluare a riscului de fractură accesat pe <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro> sau https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf).

Pentru România stratificarea riscului de fractură calculat prin FRAX conform ghidului european este redat în anexa 1.

2. Pacienții **cu risc crescut** de fractură, care au primit tratament cu BP, în condițiile lipsei de răspuns la tratament antiabsorbant.
 - 2.1. Riscul crescut de fractură se definește conform stratificării actuale a acestui risc, metoda actuală de selectare a pacienților pentru intervenția terapeutică (vezi și Protocol terapeutic corespunzător – Osteoporoza) la pacienții care au oricare din următoarele:
 - fractură de fragilitate în antecedente
 - scor T mai mic sau egal cu -2,5 DS
 - scor T între -1 și -2,5 DS și probabilitate **mare** de fractură prin calcularea FRAX-ului (vezi anexa 1)
 - 2.2. Lipsa de răspuns la tratamentul antiabsorbant este definită ca pierderea de masă osoasă de cel puțin 5% la coloana vertebrală lombară și respectiv 4% la nivelul colului femural documentată prin evaluări **seriate DXA*** ale densității minerale osoase (pierderi mai mari decât LSC – least significant changes – modificările minime semnificative pe situsurile scheletale respective)

*) examenul DXA trebuie efectuat la același aparat, la interval de un an.

- Pacienții cu risc crescut de fractură la care tratamentul anti-resorbțiv este contraindicat sau necesită a fi întrerupt datorită reacțiilor adverse. Pentru definiția riscului crescut de fractură vezi punctul 2.

Anexa 1

Categoria de vârstă (ani)	PROBABILITATE CRESCUTĂ DE FRACTURĂ BAZATĂ PE FRAX (riscul calculat pentru <i>fractura majoră osteoporotică</i> este mai mare sau egal cu valoarea categoriei de vârstă)	PROBABILITATE FOARTE CRESCUTĂ DE FRACTURĂ BAZATĂ PE FRAX (riscul calculat pentru <i>fractura majoră osteoporotică</i> este mai mare sau egal cu valoarea categoriei de vârstă)
	50-54	5,8
55-60	7,1	8,5
60-64	8,7	10,5
65-69	10	12
70-74	12	14,4
75-79	13	15,6
80-84	14	16,8
peste 85	12	14,4

II. Criterii de excludere din tratamentul cu Teriparatidum

- Pacienți tratați cu Teriparatidum pe durata de 24 luni; se utilizează o singură dată în viață.
- Lipsa de răspuns la tratamentul cu Teriparatidum definită prin:
 - apariția unei fracturi de fragilitate după minim 12 luni de la inițierea tratamentului;
 - pierderea de masă osoasă de cel puțin 5% la coloana vertebrală lombară și respectiv 4% la nivelul colului femural documentată prin evaluări **seriate** DXA* (la același aparat, în același loc) măsurat la minim 12 luni de la inițierea terapiei.
- Pacienți non-complianți la tratament cu Teriparatidum (discontinuități ale terapiei nejustificate medical)
- Pacienți cu contraindicații conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), respectiv:
 - copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) sau la adulți tineri cu cartilaje epifizare deschise;
 - hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
 - sarcina și alăptarea;
 - hipercalcemie preexistentă;

- hiperparatiroidismul;
- insuficiență renală severă;
- boli osoase metabolice (incluzând hiperparatiroidismul și boala osoasă Paget), altele decât osteoporoza primară sau osteoporoza indusă de tratamentul cu glucocorticoizi;
- creșteri inexplicabile ale fosfatazei alcaline;
- radioterapie scheletală anterioară sau radioterapie prin implant;
- pacienții cu tumori maligne osoase sau metastaze osoase.

III. Medici prescriptori :

Inițierea și continuarea tratamentului se efectuează de către medicii cu specialitatea endocrinologie.

IV. Alte recomandări:

- Pentru inițierea terapiei, medicul curant trebuie să corecteze deficitul de vitamina D posibil asociat;
- Programe de educare a populației privind boala, importanța terapiei, costurilor și necesității complianței etc.
- Trebuie minimizați factorii ce cresc riscul de cădere: deficit vizual, boli neurologice, medicație psihotropă, malnutriție, deshidratare, incontinență urinară cu micțiuni imperioase, covorașe și încălzări alunecoase, iluminare insuficientă a locuinței, obstacole pe căile de deplasare în locuință, fumatul, consumul de alcool.

V. MONITORIZARE

5. Documente/investigații obligatorii la INIȚIEREA tratamentului:

1. Raportul complet al evaluării clinice efectuată de medicul specialist endocrinolog;
2. DXA coloană și/sau DXA șold. În condițiile imposibilității măsurării BMD la nivelul coloanei lombare și șoldului, se va efectua DXA antebraț (33% radius);
3. Imagistica – pentru documentarea diagnosticului de fractură vertebrală (radiografie simplă, morfometrie vertebrală pe scanare DXA, RMN, CT);
4. Documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;
5. Tratament anterior pentru osteoporoză dacă este cazul;
6. Examine de laborator pentru diagnosticul pozitiv de osteoporoză severă și excluderea unor cauze secundare (valori teste biochimie funcție de metoda laborator):
 - fosfatază alcalină;
 - calcemie;
 - PTH;
 - 25OH vitamina D;
 - TSH, fT4;
 - osteocalcina și cross-laps.

6. Reevaluare la 12, respectiv 24 luni:

1. Raport complet, care să conțină examen clinic, inclusiv chestionare calitatea vieții;
2. Evaluare morfometrică (prin aceeași metodă ca și prima dată);
3. DXA coloană și/sau DXA șold sau antebraț (33% radius);
4. Evaluare biochimică:

- fosfatază alcalină;
- calcemie;
- 25OH vitamina D;
- osteocalcină, cross-laps.

NOTA:

- Medicul care prescrie va face evaluare periodică clinică și biochimică la 3, 6, 9 luni în funcție de caz, cu supravegherea toleranței terapiei și asigurarea complianței, pacientul trebuind să prezinte pen-urile folosite, dovadă a complianței la tratament.
- Medicul curant are obligația de a întrerupe tratamentul la pacienți dacă:
 - identifică criteriile de excludere;
 - au dezvoltat reacție adversă, eveniment ce împiedică eventuala continuare a tratamentului;
 - în caz de necomplianță a tratamentului.”

DCI PARATHYROID HORMONE

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 283 cod (H05AA03): DCI PARATHYROID HORMONE

Definiție. Insuficiența paratiroidiană sau hipoparatiroidismul reprezintă o situație patologică determinată de hipofuncția glandelor paratiroide și este caracterizată de hipocalcemie asociată cu valori ale parathormonului (PTH) scăzute sau la limita inferioară a normalului (hipocalcemie cu PTH inadecvat scăzut) .

Epidemiologie. Hipoparatiroidismul este rar întâlnit în practica clinică curentă, fiind încadrat în rândul bolilor „orfane” de către Comisia europeană (www.ema.europa.eu/ema/index.jsp). În ceea ce privește prevalența exactă a bolii, există foarte puține date publicate.

Etiologie

Cea mai frecventă cauză a hipoparatiroidismului la adulți o constituie lezarea sau îndepărtarea chirurgicală a glandelor paratiroide în cursul unei operații pe tiroidă. Hipoparatiroidismul tranzitor după intervențiile chirurgicale pe tiroidă este relativ frecvent, însă insuficiența paratiroidiană cronică parțială sau totală este destul de rar întâlnită. Incidența insuficienței paratiroidiene postoperatorii variază foarte mult de la un centru la altul, fiind influențată de experiența chirurgului și de tipul intervenției chirurgicale. În centre cu experiență în chirurgia tiroidei, insuficiența paratiroidiană cronică a fost raportată la 0,9-1,6% dintre cazuri. În schimb, insuficiența paratiroidiană tranzitorie a fost raportată mult mai frecvent, la 6,9-46% dintre cazuri. Diagnosticul de insuficiența paratiroidiană cronică se stabilește atunci când hipoparatiroidismul persistă mai mult de 6 luni postoperator.

A doua cauză de hipoparatiroidism la adulți o constituie etiologia autoimună. Aceasta poate să fie izolată sau în cadrul unei poliendocrinopatii autoimune. În aceste cazuri insuficiența paratiroidiană este determinată de anticorpi ce se dezvoltă împotriva receptorului pentru calciu (anticorpi anti-CaSR), pe care-l blochează, astfel fiind inhibată secreția PTH-ului.

Cauzele genetice ale hipoparatiroidismului trebuie luate în considerare mai ales la copii. Insuficiența paratiroidiană cronică poate fi întâlnită în cadrul sindromului di George sau poate fi determinată de mutații care afectează gena ce codează pre-pro-PTH sau senzorul de calciu (CaSR) de la nivelul celulei paratiroidiene.

Hipomagnezemia severă sau hipermagnezemia pot să inducă un hipoparatiroidism funcțional. Un nivel seric normal al magneziului este esențial pentru secreția normală a PTHului și pentru acțiunea hormonului la nivelul receptorilor renali sau osoși. Corectarea nivelului anormal de magneziu determină restabilirea unei funcții normale a paratiroidelor.

Uneori etiologia hipoparatiroidismului nu poate fi stabilită, acesta fiind etichetat ca idiopatic (vezi anexa 1).

Fiziopatologie.

În toate cazurile, indiferent de etiologia insuficienței paratiroidiene, scăderea secreției de parathormon diminuează absorbția calciului la nivelul intestinului și reduce activitatea osteocitelor și osteoclastelor. La nivelul rinichiului scade fosfaturia. Tot la acest nivel, în lipsa PTH-ului scade hidroxilarea vitaminei D.

Consecințele sunt reducerea concentrației calciului din sânge și creșterea fosfatemiei. Hipocalcemia duce la creșterea excitabilității neuro-musculare, senzitive, vegetative și a sistemului nervos central. Tulburările trofice sunt secundare hipocalcemiei, iar o parte din fosfatul tricalcic ce se formează în circulație datorită hiperfosfatemiei, se depune în oase, viscere și vase. La o scădere a calcemiei totale sub 7 mg/dl poate apărea criza de tetanie.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR ȘI PARACLINIC

Diagnosticul pozitiv rezidă în demonstrarea hipocalcemiei cu PTH normal sau scăzut.

Evaluări recomandate:

1. Parametrii metabolismului fosfo-calcic (obligatorii):

- Calcemia totală corectată (în raport de albuminemie) sau calciul ionic măsurat direct sunt scăzute la mai multe determinări;
- Fosfatemia* este crescută sau la limita superioară a normalului;
- Fosfataza alcalină este normală (în lipsa unor afecțiuni hepatice sau boli inflamatorii intestinale care să justifice o eventuală creștere);
- Calciuria și fosfaturia sunt scăzute;
- Magneziemia trebuie determinată pentru a exclude o hipo- sau hipermagneziemie ca și cauză a insuficienței paratiroidiene;
- 25-OH-vitamina D trebuie determinată pentru a exclude un deficit de vitamina D ca și cauză de hipocalcemie. În deficitul de vitamina D, hipocalcemia este însoțită de o fosfatemie scăzută sau la limita inferioară a normalului și de valori crescute ale PTH.

2. Dozarea PTH-ului (obligatorie): PTH-ul este scăzut, dar poate fi și normal, valoare care este considerată inadecvată în raport cu hipocalcemia (în condițiile unei funcții normale a glandelor paratiroide, hipocalcemia ar fi însoțită de o creștere reactivă a PTH)

3. Explorări electrice:

- Electromiograma (EMG) evidențiază activitate musculară repetitivă – dublete, triplete sau multiplete în repaus sau după hiperpnee;
- Electrocardiograma (ECG) prezintă modificări caracteristice: alungirea intervalului QT, iar unda T este amplă, ascuțită și simetrică; modificările ECG se remit după administrarea de calciu I.V.;
- Electroencefalograma (EEG) poate evidenția modificări iritative difuze, fără să existe un traseu caracteristic tetaniei;

4. Testele genetice pot fi utile și sunt indicate pentru a stabili etiologia insuficienței paratiroidiene, atunci când aceasta nu este cunoscută: analiza genei care codifică CaSR, GATA3 sau proteina AIRE (autoimmune regulator), teste pentru diagnosticul sindromului di George;

5. Teste hormonale, utile pentru diagnosticul altor insuficiențe hormonale, în cadrul poliendocrinopatiilor autoimune.

**Termenul de fosfatemie este sinonim în acest protocol cu cel de fosforemie și reprezintă concentrația fosforului anorganic din plasma sanguină*

TRATAMENT

Tratamentul în hipoparatiroidism urmărește înlăturarea simptomelor induse de hipocalcemie și creșterea calității vieții pacienților. **Tratamentul profilactic** se referă la o serie de precauții care trebuie luate în cursul operațiilor pe tiroidă și paratiroide.

Tratamentul igieno-dietetic presupune administrarea unei diete bogată în lactate și săracă în fosfați. Dintre alimente, laptele și brânzeturile reprezintă cea mai importantă sursă alimentară de calciu.

Obiectivele tratamentului în insuficiența paratiroidiană sunt:

- normalizarea calcemiei sau cel puțin menținerea ei la valori apropiate de limita inferioară a normalului,
- dispariția simptomelor și semnelor clinice determinate de hipocalcemie,
- menținerea excreției urinare de calciu în limite normale,
- normalizarea fosfatemiei, astfel încât produsul calciu-fosfat să fie sub $55\text{mg}^2/\text{dl}^2$

Tratamentul de urgență, în criza de tetanie, trebuie instituit rapid. Scăderea calcemiei se combate cu calciu gluconic 10% administrat în injecție intravenoasă lent, 20 - 60 ml, dar doza poate fi și mai mare. Practic nu se scoate acul din venă până când nu se rezolvă criza de tetanie. Uneori este necesară continuarea administrării de calciu gluconic în perfuzie lentă cu ser sau glucoză. Se asociază întotdeauna și un sedativ injectabil intramuscular, cum ar fi Fenobarbital, Diazepam, Clorpromazină, etc.

Tratamentul de fond se face prin administrarea vitaminei D activată și a preparatelor de calciu. Acest tratament are ca obiectiv menținerea calcemiei la limita inferioară a normalului, prevenirea crizelor de tetanie și a complicațiilor determinate de hipocalcemie.

Vitamina D se asociază obligatoriu preparatelor de calciu orale, recomandabil sub formă activată, deoarece în insuficiența paratiroidiană este redusă hidroxilarea renală a vitaminei D, aceasta fiind dependentă de PTH. Se recomandă Alpha-D3 (Alpha-calcidol) 0,5-4 $\mu\text{g}/\text{zi}$ sau Calcitriol în doză de 0,25-2 $\mu\text{g}/\text{zi}$.

Calciul necesar poate proveni din suplimente administrate oral sau din alimentație. Se recomandă un aport zilnic de calciu elemental de 800-2000 mg/zi , administrat în mai multe prize. Capacitatea de absorbție a calciului este limitată la 500 mg per administrare, de aceea se recomandă ca tratamentul să fie divizat în mai multe prize zilnice. Este bine ca administrarea să se facă în timpul mesei sau după mâncare, eventual cu o băutură pe bază de citrice, pentru creșterea acidității gastrice, ce favorizează ionizarea și absorbția calciului. Calciul cel mai folosit este carbonatul de calciu. Citratul de calciu se recomandă pacienților cu aclorhidrie sau celor ce folosesc antisecretorii gastrice.

Tratamentul substitutiv cu PTH intact (rhPTH(1-84)) sau analogi de PTH (rhPTH(1-34)) nu se recomandă de rutină.

I. INDICAȚII TERAPEUTICE

Hormonul paratiroidian (ADNr) este indicat ca tratament adăugat la pacienții adulți cu hipoparatiroidism cronic, care nu poate fi controlat în mod adecvat doar cu terapia standard cu preparate de calciu și vitamina D activată.

Scopul tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr) este de a obține controlul calcemiei și de a reduce simptomele. Optimizarea parametrilor metabolismului fosfo-calcic trebuie să se realizeze cu respectarea ghidurilor terapeutice curente pentru tratamentul hipoparatiroidismului.

Înainte de inițierea tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr) și în timpul acestuia:

- Este necesară confirmarea faptului că rezervele de 25-OH vitamina D sunt suficiente.
- Este necesară confirmarea faptului că valoarea magneziului seric se încadrează în intervalul de referință.

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMONUL PARATIROIDIAN (ADNr)

1. Pacienți cu vârsta peste 18 ani

2. Se încadrează în una din următoarele situații:

- a. Hipoparatiroidism cronic imposibil de controlat sub tratament standard (reprezentat de calciu și analogi activi de vitamina D în doze maxime cel puțin 6 luni) și calcemie sub 8 mg/dl (2.0mmol/l) sau semne și simptome de hipocalcemie și calcemie serică corectată < 8,2 mg/dl (2.05mmol/l).
- b. Hipoparatiroidism sub terapie standard în dozele maxime cu persistența a minim 2 din următoarele criterii:
 - hipercalciurie >300 mg/24h sau >4mg/kgc/24h
 - hiperfosfatemie >6 mg/dl
 - produs calciu x fosfor serice >55mg²/dl²
 - nefrolitiază
 - nefrocalcinoză
 - boală cronică renală cu rata de filtrare glomerulară <60 ml/min (calculată prin formula CKD EPI sau MDRD)

3. Parametrii de evaluare minimă și obligatorii pentru inițierea tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr)

- dosar medical cu documentarea etiologiei hipoparatiroidismului și schemei de tratament urmate (durată, preparate, posologie)
- metabolism fosfo-calcic – calciu total, fosfor, magneziu, fosfatază alcalină, albumină,
- creatinină, rata de filtrare glomerulară (calculată prin formula CKD EPI sau MDRD), ionogramă serică – sodiu, potasiu
- valori PTH scăzute sau inadecvate pentru valoarea calcemiei serice corectate
- valori ale 25 OH vitamina D > 20 ng/ml

4. Evaluări complementare - nu sunt obligatorii pentru inițierea terapiei:

- Electromiograma (EMG) evidențiază activitate musculară repetitivă – dublete, triplete sau multiplete în repaus sau după hiperpnee;
- Electrocardiograma (ECG) prezintă modificări caracteristice: alungirea intervalului Q-T, iar unda T este amplă, ascuțită și simetrică; modificările ECG se remit după administrarea de calciu I.V.;
- Electroencefalograma (EEG) poate evidenția modificări iritative difuze, dar fără ca să existe un traseu caracteristic tetaniei;
- Testele genetice pot fi utile și sunt indicate pentru a stabili etiologia insuficienței paratiroidiene, atunci când aceasta nu este cunoscută: analiza genei care codifică CaSR, GATA3 sau proteina AIRE (autoimune regulator), teste pentru diagnosticul sindromului di George;
- Teste hormonale, utile pentru diagnosticul altor insuficiențe hormonale, în cadrul poliendocrinopatiilor autoimune

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI ÎN TRATAMENT CU HORMONUL PARATIROIDIAN (ADNr)

a) *Mod de administrare* - Hormonul paratiroidian (ADNr) este adecvat pentru autoadministrare de către pacient. Pacienții trebuie să fie instruiți de către medicul care prescrie sau de asistenta medicală cu privire la tehnica de injectare corectă, în special în timpul perioadei de inițiere a tratamentului.

Fiecare doză trebuie administrată prin injecție subcutanată, o dată pe zi, în fiecare zi în cealaltă coapsă. Este interzis ca hormonul paratiroidian (ADNr) să fie administrat intravenos sau intramuscular.

b) *Doze*

1. Tratamentul trebuie inițiat cu o doză de 50 micrograme, o dată pe zi, administrată prin injecție subcutanată la nivelul coapsei (a se injecta alternativ, în fiecare zi, în cealaltă coapsă).
2. La pacienții care utilizează vitamina D activă, doza de vitamina D activă trebuie scăzută cu 50%, dacă valoarea calciului seric înainte de inițierea tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr) depășește 7,5mg/dl (1,87 mmol/l).
3. La toți pacienții se va menține doza de supliment de calciu.
4. Doza de vitamina D activă sau de supliment de calciu sau ambele trebuie ajustate în funcție de valoarea calciului seric și de evaluarea clinică (adică semne și simptome de hipocalcemie sau hipercalcemie).
5. Se repetă pasul 4 până când sunt atinse obiectivele tratamentului (vezi mai sus)

c) *Ajustarea dozelor* - în tabelul nr. 1 sunt prezentate recomandări de ajustare a dozei de ADNr, de vitamina D activă și de supliment de calciu, în funcție de valoarea calciului seric (Conversie calciu 1 mmol/l = 4 mg/dl)

Tabelul 1. Ajustarea dozei de hormon paratiroidian (ADNr), vitamina D activă și de supliment de calciu

Valoarea calcemiei înainte de administrare	A se ajusta primul	A se ajusta al doilea	A se ajusta al treilea
	Hormonul paratiroidian (ADNr)	Formele de vitamina D activă	Suplimentul de calciu
Peste limita superioară a normalului (10,2 mg/dl sau 2,55 mmol/l)*	A se lua în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu PTH (ADNr) și a se reevalua tratamentul cu ajutorul calcemiei	A se reduce doza sau a se întrerupe administrarea**	A se reduce doza
Mai mare de 9 mg/dl (2,25 mmol/l) și sub limita superioară a normalului (10,2 mg/dl sau 2,55 mmol/l)*	A se lua în considerare reducerea dozei	A se reduce doza sau a se întrerupe administrarea**	Nu se efectuează nici o modificare sau se reduce doza dacă administrarea de vitamina D activă a fost întreruptă deja înainte de această etapă a stabilirii treptate a dozei
Mai mic sau egal cu 9 mg/dl (2,25 mmol/l) și peste 8 mg/dl (2 mmol/l)	Nici o modificare	Nici o modificare	Nici o modificare
Sub 8 mg/dl (2 mmol/l)	A se lua în considerare creșterea dozei, după cel puțin 2-4 săptămâni de tratament cu doza stabilă	A se mări doza	A se mări doza
*Limita superioară a normalului poate diferi în funcție de laborator ** A se întrerupe administrarea la pacienții care utilizează cea mai mică doză disponibilă			

d) *Reacții adverse - Rezumatul profilului de siguranță*

Cele mai frecvente reacții adverse în rândul pacienților tratați cu hormonul paratiroidian (ADNr) au fost hipercalcemia, persistența hipocalcemiei și manifestările clinice asociate cu acestea, inclusiv cefalee, diaree, vărsături, parestezie, hipoestezie și hipercalcemie. În studiile clinice, aceste reacții au fost în general de severitate ușoară până la moderată și tranzitorii, și au fost abordate terapeutic prin ajustarea dozelor de hormon paratiroidian (ADNr), calciu și/sau vitamina D activă.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU HORMONUL PARATIROIDIAN (ADNr)

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu hormon paratiroidian (ADNr) 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. Evaluări la 2-5 zile la ajustări ale dozelor de tratament pînă la stabilizarea calcemiei în limite normale
 - b. Evaluări periodice la 6 luni în cazul stabilizării calcemiei:
 - evaluarea simptomatologiei, chestionare de calitate a vieții
 - metabolism fosfo-calcic – calcemie serică totală, albumină, fosfor seric, magneziu, fosfatază alcalină, calciurie/24h, creatinină, rată de filtrare glomerulară
 - documentare niveluri adecvate vitamina D – dozare 25 OH vitamina D cu valori >20ng/ml
 - evaluări complementare – electrocardiogramă
2. Criterii de eficacitate terapeutică:
 - concentrație a calciului seric înainte de administrarea dozei zilnice de hormon paratiroidian (ADNr) de 8-9 mg/dl (2,0 - 2,25 mmol/l) și o concentrație a calciului seric la 8-12 ore după administrare <10,2 mg/dl (2,55 mmol/l)
 - dispariția simptomelor și semnelor clinice determinate de hipocalcemie,
 - menținerea excreției urinare de calciu în limite normale,
 - normalizarea fosfatemiei, astfel încât produsul calciu x fosfor să fie sub 55mg² /dl²
3. Criterii de ineficiență terapeutică:
 - simptomatologie necontrolată
 - valori ale calcemiei <8 mg/dl (2mmol/l) înainte de administrarea hormonul paratiroidian (ADNr)
 - calciurie peste limita superioară a valorilor normale pentru vârstă și sex
 - produs calciu x fosfor peste 55 mg² /dl²

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE SAU ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI CU HORMONUL PARATIROIDIAN (ADNr)

Hormonul paratiroidian (ADNr) este contraindicat la pacienții:

- cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- care sunt tratați sau au fost tratați anterior prin radioterapie la nivelul scheletului
- cu tumori maligne la nivelul scheletului sau metastaze osoase
- care au risc inițial crescut de osteosarcom, cum sunt pacienții cu boala Paget osoasă sau tulburări ereditare
- cu valori crescute inexplicabile ale fosfatazei alcaline specific osoase
- cu pseudohipoparatiroidism.

Criterii de excludere:

- Oricare din contraindicațiile de mai sus
- Compliantă scăzută – se va monitoriza prin jurnal de administrare al pacientului cu menționarea numărului lotului medicamentului administrat și prin cuantificarea flacoanelor utilizate.

La pacienții la care se suspicionează hipoparatiroidism tranzitor, după o perioadă de 6 luni se va întrerupe tratamentul cu hormonul paratiroidian (ADNr) cu reevaluarea metabolismului fosfo-calcic și reinițiere a terapiei în caz de persistență a hipoparatiroidismului.

Întreruperea temporară sau definitivă bruscă a tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr) poate duce la hipocalcemie severă și trebuie să fie asociată cu monitorizarea valorilor calciului seric și ajustarea, dacă este necesară, a surselor exogene de calciu și/sau vitamina D activă

VI. PRESCRIPTORI

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii endocrinologi, cu respectarea prevederilor prezentului protocol;

Inițierea tratamentului se va face într-o unitate spitalicească cu paturi cu posibilitate de monitorizare a calcemiei la 12 ore.

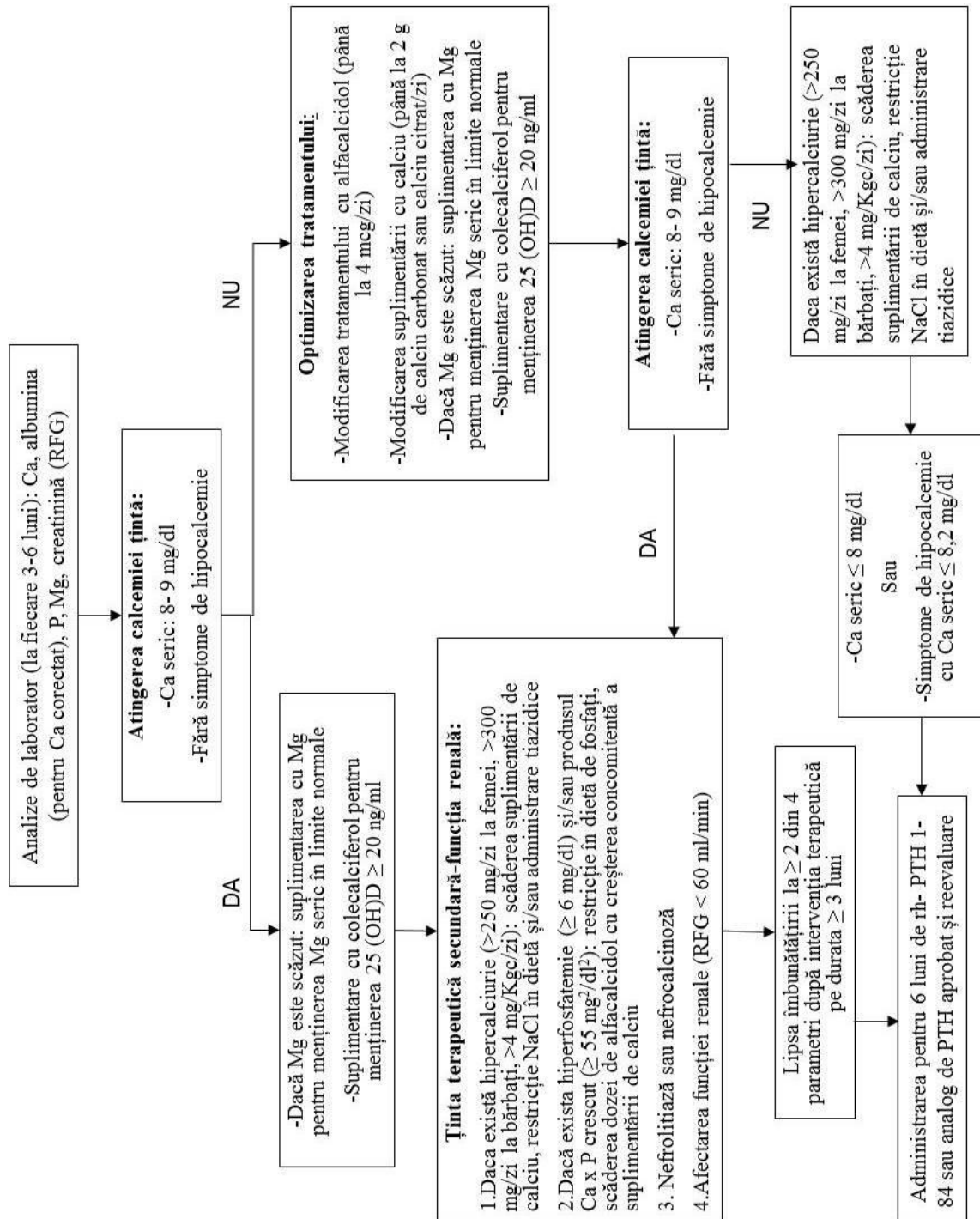
Evaluările periodice sub tratament se efectuează de către medicul endocrinolog și se vor documenta în dosarul de monitorizare al pacientului

Sistarea tratamentului se va face sub supraveghere medicală în unități sanitare cu paturi cu posibilitatea monitorizării calcemiei la 12 ore.

Figura 1 . Schema terapeutică a hipoparatiroidismului

Legendă: P – fosfor, Mg – magneziu, Ca –calciu, Ca x P –produsul calciu x fosfor, RFG –rata filtrării glomerulare

Calciu corectat = Ca total seric (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumina serică (mg/dl)]



Anexa 1

Cauzele insuficienței paratiroidiene

Mecanism	Cauza	Comentarii
Insuficiența paratiroidiană lezională	Posttiroidectomie	- extirparea paratiroidelor - necroza ischemică a paratiroidelor
	Postiradiere	-după radioiodoterapie (foarte rar)
	Afectarea secundară a paratiroidelor prin infiltrarea lor cu metale grele	- sarcoidoză - boala Wilson
	Infiltrarea metastatică	- poate fi întâlnită în diverse tumori maligne, dar este foarte rară
	Autoimună	- anticorpii antiparatiroidieni pot fi crescuți - se poate asocia cu alte boli autoimune în poliendocrinopatia autoimună de tip I sau poate fi izolată
	Neonatală (genetică)	- agenezie paratiroidiană izolată - sindromul di George (când se asociază cu aplazie timică) - alte cauze genetice care afectează sinteza PTH
	Idiopatică	- rară, când nu se găsește altă cauză
Insuficiența paratiroidiană funcțională (tranzitorie)	La nou-născut	- indusă de hipercalcemia maternă
	Hipomagnezemia severă	- în anumite afecțiuni cronice ca alcoolism, malnutriție, malabsorbție, diaree, diabet - indusă de unele medicamente: diuretice, aminoglicozide, amfotericina B, ciclosporina - în unele afecțiuni renale însoțite de pierdere urinară de magneziu
	Hipermagnezemia	- după perfuzii cu magneziu - la pacienți cu insuficiență renală care primesc suplimente cu magneziu, antiacide sau laxative care conțin magneziu
	Postchirurgical	- posttiroidectomie - postparatiroidectomie pentru un hiperparatiroidism primar
Rezistență la acțiunea PTH	Pseudohipoparatiroidism	- este o afecțiune genetică în care este afectat receptorul pentru PTH

TUMORI NEUROENDOCRINE - TRATAMENT CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 8, cod (H006C): TUMORILE NEUROENDOCRINE - TRATAMENT CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

Clasificarea OMS a tumorilor neuroendocrine gastroentero-pancreatice (2017) (WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2017) recunoaște următoarele categorii de TNE:

1. Tumori (Neoplasme) neuroendocrine bine diferențiate, NET G1 (Ki 67 < 3% sau număr de mitoze < 2/10 HPF)
2. Tumori (Neoplasme) neuroendocrine bine diferențiate, NET G2 (Ki 67 între 3 - 20% sau număr de mitoze 2 - 20/10 HPF)
3. Tumori (Neoplasme) neuroendocrine bine diferențiate, NET G3 (Ki 67 > 20% sau număr de mitoze > 20/10 HPF)
4. Neoplasme neuroendocrine slab diferențiate (Carcinoame neuroendocrine), NEC G3 (cu celule mici sau cu celule mari) (Ki 67 > 20% sau număr de mitoze > 20/10 HPF)
5. Neoplasme mixte neuroendocrine - nonneuroendocrine, MINEN (tumori neuroendocrine + adenocarcinoame / carcinoame scuamoase) G1-G3

Grading-ul tumoral, pe baza indicelui de proliferare Ki-67, propus de ENETS (Rindi G, et al. Virchows Arch. 2006; 449: 395 - 401):

Grading propus pentru TNE

Grad	Indexul mitotic (10 HPF*)	Indicele Ki-67 (%)
G1	< 2	< 3
G2	2 - 20	3 - 20
G3	> 20	> 20

*) Ki-67 se bazează pe evaluarea a cel puțin 500 celule în ariile cu cel mai mare număr de mitoze ("hot spots"); pentru determinarea indexului Ki-67 evaluarea vizuală ocazională nu se recomandă, ci se recomandă numărarea manuală pe imagini printate.

Indexul mitotic se exprimă ca număr de mitoze pe 10 HPF (high power field = 0,2 mm²), cel puțin 40 câmpuri evaluate în zona cu cea mai mare densitate de mitoze și se exprimă pe 10 HPF (2,0 mm²).

Strategiile terapeutice pentru TNE includ: rezecția chirurgicală a tumorii primitive, terapia cu analogi de somatostatin, imunoterapia (interferon), chimioterapia, radioterapia țintită pentru receptorii peptidici (PRRT), tratamentul local al metastazelor hepatice (chemoembolizare transarterială, distrucția prin radiofrecvență, rezecția chirurgicală), precum și terapiile biologice: inhibitorii de mTOR și inhibitorii de receptori tirozin-kinazici.

Rezecția chirurgicală a tumorii trebuie efectuată ori de câte ori tumora este localizată.

Tratamentul cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) reprezintă un tratament eficient în controlul simptomatologiei de sindrom carcinoid și în reducerea volumului tumoral (Octreotid, studiul PROMID și Lanreotid autogel, studiul Clarinet și Clarinet-OLE), în cazul TNE G1 și G2, de ansă mijlocie, care au progresat, și în tumorile neuroendocrine pancreatice și

intestinale cu Ki-67 < 10%. Profilul de siguranță al acestor medicamente este foarte bun, sunt bine tolerate, dar sunt și cazuri rezistente la tratament.

I. CRITERII DE DIAGNOSTIC

1. Examenul histopatologic cu imunohistochimie este obligatoriu

Imunohistochimie pozitivă pentru markerii pan-neuroendocrini: cromogranina A, sinaptofizina, enolaza specific neuronală (NSE), CD56, ATRX/DAXX, receptori somatostatini. Obligatoriu pentru încadrarea diagnostică este pozitivitatea a minim 2 markeri (cromogranina A, sinaptofizina, enolaza specific neuronală, CD56, receptori somatostatini).

Pentru stabilirea agresivității tumorii este obligatorie determinarea indexului de proliferare Ki-67 sau a indexului mitotic.

În cazuri selecționate sunt necesare colorații specifice pentru următorii hormoni: serotonină, gastrină, insulină, glucagon, VIP, etc sau imunohistochimia pentru receptorii de somatostatin.

2. Imagistica

Metodele imagistice tradiționale (radiografia toracică, ecografia abdominală, endoscopia digestivă superioară sau inferioară, TC torace, abdomen și pelvis, RMN abdomen și pelvis, echoendoscopia digestivă, bronhoscopia, scintigrafia osoasă cu tehnetiū (dacă există simptomatologie specifică) pot evidenția o tumoră primară sau metastatică, fără a putea preciza însă natura neuroendocrină.

Metodele imagistice moleculare cu specificitate mai mare sunt: scintigrafia receptorilor de somatostatină Octreoscan, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu trăsori selectivi cum ar fi ¹¹C-5HTP sau ⁶⁸Galium sau F-DOPA (fluoro dihidroxi-fenilalanina). PET-CT-ul cu ¹⁸-FDG este utilă doar în identificarea TNE slab diferențiate, anaplazice și a extinderii lor.

3. Criterii biochimice umorale

În ciuda anumitor limitări, cromogranina A este în prezent cel mai util marker circulant pentru tumorile carcinoide și pancreatice și este crescut la 60% până la 100% din NET-uri. La pacienții cu TNE G3 cromogranina A plasmatică este adesea normală, dar enolaza specific neuronală (NSE) în plasmă poate fi modificată.

Pentru tumorile carcinoide de intestin subțire se recomandă măsurarea 5-HIAA, a serotoninei și a cromograninei A. Nivelurile crescute de serotonină, măsurată în urină ca 5 acid hidroxiindolacetic (5HIAA) sunt corelate cu sindromul carcinoide și cu crizele carcinoide.

Markerii umorali specifici pentru diverse tipuri de tumori neuroendocrine sunt: gastrină, insulină, glucagon, ACTH - like, VIP, calcitonină, normetanefrine/metanefrine, VIP, etc.

4. Clinica

1. Sindromul carcinoide (flush, diaree, obstrucție bronșică, cianoză cutanată, boala cardiacă carcinoideă)/ manifestari legate de sindromul funcțional specific (gastrinom, vipom, somatostatinom, insulinom, etc)
2. Alte manifestări clinice (durere abdominală, obstrucție intestinală, sindrom Cushing, acromegalie, etc)
3. Asimptomatic

Diagnosticul pozitiv de TNE se stabilește pe baza următoarelor criterii:

1. Diagnostic histopatologic de TNE cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE sau CD 56, etc și indexul de proliferare Ki-67/mitotic certifică diagnosticul de TNE și permit o clasificare corelată cu răspunsul la terapie și cu prognosticul bolii. De asemenea, pot fi pozitivi receptorii de somatostatina SSTR 2 și SSTR 5 pe examenul imunohistochimic la subtipuri selecționate de NET (Tumori neuroendocrine cu secreții hormonale specifice și NET G3).

2. Confirmare imagistică a tumorii primare și/sau a metastazelor (CT, RMN, echoendoscopia), scintigrafia tip Octreoscan sau PET-CT cu radiotrasori specifici.

3. Niveluri crescute de cromogranina A și/sau serotonină și/sau acid 5 hidroxiindolacetic (5-HIAA) cu semnificație clinică susțin diagnosticul de TNE funcțională.

De asemenea, nivelul crescut seric al hormonilor imunoreactivi specifici pancreatici, gastrici, medulosuprarenali, ai celulelor parafoliculare C tiroidiene sau paraneoplazici susțin diagnosticul în cazurile respective.

Există cauze de rezultate **fals pozitive** ale dozării de cromogranină A (medicamente: inhibitori de pompă protonică, antagoniști de receptori H2; insuficiență renală; HTA; insuficiență cardiacă; ciroză hepatică; hepatită cronică; pancreatită; gastrită atrofică cronică; sindrom de colon iritabil; artrită reumatoidă; BPOC; hipertiroidism; diferite adenocarcinoame, etc.).

4. Tumorile neuroendocrine cu secreții hormonale specifice de tipul: insulinoamelor, gastrinoamelor, feocromocitoamelor, carcinoamelor medulare tiroidiene, etc. se diagnostichează prin teste specifice care evidențiază hormonul produs în exces în sânge (prin imunodozări) sau în țesutul tumoral (imunohistochimic).

Metode terapeutice:

1. Chirurgia radicală în boala locală/loco-regională sau citoreducțională în boala avansată/metastatică;
2. Tratamentul locoregional al metastazelor prin embolizarea sau chemoembolizarea arterei hepatice, ablație prin radiofrecvență (RFA), radioterapie internă selectivă (SIRT);
3. Tratamentul medical cu analogi de somatostatina (Octreotid, Lanreotid) ca terapie de primă linie în TNE G1 și G2, nemetastazate care au progresat sau cu metastaze care au progresat sau nu, funcționale sau nefuncționale.

TNE care au progresat sunt TNE cunoscute (rezecate curativ) la care la un bilanț imagistic de urmărire, se constată creșterea tumorii, apariția recidivei locoregionale sau a metastazelor.

Nu există încă nici o indicație de folosire a analogilor de somatostatina **cu scop adjuvant în TNE G1 sau G2**, indiferent de localizarea tumorii primare sau pentru tratamentul posibilelor metastaze microscopice (ESMO 2012).

4. Chimioterapia sistemică (temozolomid plus capecitabina, 5FU plus leucovorin +/- oxaliplatin/irinotecan, etc)
5. Radioterapia externă pentru metastazele osoase și cerebrale;
6. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatina: Indiu-DTPA-Octreotid, Ytriu90-DOTATOC și Lutețiu177-DOTA-Octreotat;
7. Tratament medical imunologic cu Interferon.

PROTOCOL DE TRATAMENT

I. Principii

1. Rezecția chirurgicală radicală sau citoreducțională a tumorii primare și metastazelor este indicația primară, utilă în orice moment al evoluției bolii dacă se poate face.
2. Tratamentul chimioterapic este indicat pentru TNE slab diferențiate, anaplazice, dar și pentru TNE pancreatice G1, G2 local avansate/metastazate.
Se poate asocia cu analogi de somatostatină, dacă prezintă elemente clinice de sindrom carcinoid clinic manifest, pentru care analogii de somatostatină devin terapie adjuvantă.
3. Tratamentul cu analogi de somatostatină controlează eficient simptomatologia clinică, nivelul seric de hormoni și progresia tumorală.
Studiul PROMID a arătat reducerea volumului tumoral cu Octreotid 30 mg/28 zile în TNE G1 și G2, de ansă intestinală mijlocie care au progresat. Studiul Clarinet a arătat o creștere a supraviețuirii fără progresie la pacienții cu NET pancreatice și intestinale cu Ki-67 < 10%, care au prezentat stabilitatea bolii la includerea în studiu, indiferent de volumul tumoral hepatic. De asemenea, studiul Clarinet OLE a dovedit o creștere a folosirii Lanreotidului autogel 120 mg/28 zile la pacienții incluși în studiul Clarinet care au continuat tratamentul în studiul Clarinet OLE ceea ce a dovedit că analogul de somatostatină are și efect antitumoral.
4. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină (PRRT) este disponibilă în prezent doar în centre europene de referință.
5. Tratamentul medical imunologic cu Interferon.

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

1. Diagnostic histopatologic de tumoră neuroendocrină G1/G2, cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A +/- sinaptofizină, +/- NSE +/- marker specific pentru TNE pancreatice functionale și obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic, cu tumoră prezentă sau metastaze/resturi tumorale prezente postoperator;
2. Tumori neuroendocrine avansate, nefuncționale G1/G2, de ansă intestinală mijlocie sau cu localizare primară necunoscută la care s-au exclus localizările de altă origine decât ansa intestinală mijlocie, cu diagnostic histopatologic și imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE și obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (Studiul PROMID, RCP Octreotid LAR)
3. Tumori neuroendocrine G1 și un subset G2 (indice Ki-67 până la 10%) de origine mezenterică, pancreatică sau necunoscută (acolo unde a fost exclusă originea în hemicolonul stâng și rect), la pacienții adulți cu boală local avansată nerezecabilă sau la cei cu boală metastatică, cu diagnostic histopatologic și imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE și obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (Studiul Clarinet).
4. Prezența elementelor clinice de sindrom carcinoid și unul dintre markerii serici crescuți (cromogranina A +/- serotonina serică +/- 5-HIAA urinar).
5. Tumoră neuroendocrină slab diferențiată, TNE G3 (inclusiv NET bronhopulmonar, nerezecabil sau metastazat - NCCN 2017 -), cu condiția să fie însoțită de elemente clinice de sindrom

carcinoid și confirmate de un marker seric cu nivel crescut +/- prezența receptorilor de somatostatina SSTR 2 și SSTR 5 în masa tumorală

6. Tumorile neuroendocrine diferențiate, funcționale, cu secreții hormonale specifice (gastrină, insulină, catecolamine, ACTH like, calcitonină, etc) care pe lângă tratamentul specific al acestor tumori (în funcție de hormonul secretat și imunohistochimia specifică) vor necesita și o corecție a unui sindrom clinic carcinoid asociat (cu serotonina serică crescută) sau care au receptori pentru somatostatina demonstrați în masa tumorală.

Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatina: unul din următoarele criterii combinate sau unice

- a. 1+2 sau 1+3 sau 1+6**
- b. 4**
- c. 5**

III. Criterii de urmărire terapeutică

- a. simptomatologie clinică de sindrom carcinoid/sindrom funcțional
- b. markeri serici: cromogranina A, serotonina, 5-HIAA sau specific
- c. evaluarea răspunsului tumoral (imagistic)

Prima evaluare se efectuează după 3-6 luni de tratament (a + b), apoi la 6 luni de tratament (a + b + c). Orice mărire a dozei de tratament (în limitele permise de protocol) necesită reevaluare la 3-6 luni (a + b).

Rezultatele evaluării:

- ameliorarea/controlarea simptomatologiei clinice
- scăderea concentrațiilor plasmatice ale markerilor hormonal
- stabilizarea/reducerea volumului tumoral, evaluat imagistic **justifică menținerea aceleiași doze. În caz contrar se recomandă creșterea dozei, în limitele prevăzute de protocol.**

IV. Posologie

1. Octreotid (forme cu eliberare prelungită - LAR) 30 mg i. m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), cu posibilitatea creșterii progresive a dozei până la maxim 60 mg/28 zile (40 mg/28 zile; 50 mg/28 zile; 60 mg/28 zile).

• Pentru tratamentul pacienților cu simptome asociate tumorilor neuroendocrine funcționale gastro-entero-pancreatice (RCP Octreotid LAR) doza inițială este 30 mg, i. m. la fiecare 28 zile.

2. Lanreotid Autogel 120 mg - soluție injectabilă s.c. profund în regiunea gluteală, cu eliberare prelungită, conține acetat de lanreotidă, asigurând injectarea s.c. profund a 120 mg Lanreotid. Doza inițială recomandată este de 120 mg s.c. profund la interval 28 de zile.

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

Doza inițială este de o injecție de Lanreotid autogel s.c. profund la fiecare 28 zile sau Octreotid LAR 30 mg, i. m. odată la 28 de zile. Doza maximă de Octreotid LAR este de 60 mg/28 zile, iar de Lanreotid autogel 120 mg/28 zile.

În lipsa răspunsului la doza maximă cu unul dintre analogii de somatostatin se recomandă reevaluarea pacientului într-o clinică medicală, gastroenterologică, endocrinologică sau oncologică și schimbarea recomandării terapeutice cu celălalt analog de somatostatină (dacă a fost pe Octreotid LAR 60 mg/28 zile va trece pe Lanreotid autogel 120 mg/28 zile sau invers dacă a fost pe Lanreotid autogel 120 mg/28 zile va trece pe Octreotid LAR 60 mg/28 zile)

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

V. Monitorizarea tratamentului

Există obligativitatea înscrierii pacientului de către acest medic, în Registrul Național de Tumori Endocrine de la Institutul Național de Endocrinologie, abilitat de către Ministerul Sănătății, din momentul în care acesta va deveni funcțional.

Perioadele de timp la care se face monitorizarea de către medicul curant: endocrinolog/oncolog/gastroenterolog:

- după trei-șase luni de tratament cu un analog de somatostatină la doza recomandată
- dacă se menține controlul terapeutic, cel puțin stabil sau beneficiu clinic, cu preparatul și doza recomandată anterior, reevaluarea se face la fiecare 6 luni de tratament
- dacă preparatul și doza recomandată de medicul curant nu sunt eficiente la 3 luni, se poate recomanda creșterea dozei, dar nu peste doza maximă recomandată în protocol, cu reevaluare după alte 3-6 luni.

VI. Criterii de întrerupere a terapiei

- progresia bolii, evidențiată imagistic, pe doza maximă admisă (Octreotid LAR 60 mg/28 zile sau Somatuline autogel 120 mg/28 zile), dar în absența simptomatologiei clinice de sindrom carcinoid
- apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor
- lipsa de complianță la tratament și monitorizare
- decesul pacientului

VII. PRESCRIPTORI: medicii endocrinologi și/sau oncologi și/sau gastroenterologi.”

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 95 cod (H006E): DCI SOMATROPINUM LA COPII, ÎN PERIOADA DE TRANZIȚIE ȘI LA ADULȚI CU DEFICIT AL HORMONULUI DE CREȘTERE

Tratamentul cu hormon de creștere este disponibil de peste cincizeci de ani, la ora actuală fiind un produs biosintetic, GH uman recombinant (rhGH), cu administrare zilnică. Asigurarea securității terapeutice rămâne o preocupare majoră a acestei terapii, de aceea NU se recomandă administrarea acestui preparat în afara indicațiilor din acest protocol.

COPII

SCOPUL TRATAMENTULUI CU rhGH LA COPII

Promovarea pe termen scurt și lung a unei creșteri liniare compensatorii la anumite categorii de copii hipostaturali - deficit de hormon de creștere (GH), sindrom Turner, mutații SHOX, copii născuți mici pentru vârsta gestațională (SGA nerecuperat), copii cu boli renale cronice.

Atingerea potențialului genetic și familial propriu fiecărui individ, atingerea înălțimii finale a populației de referință, dacă este posibil - pentru categoriile sus-menționate.

Substituția GH după închiderea cartilajelor de creștere la copii cu deficit reconfirmat de GH - perioada de tranziție.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREȘTERE

I. 1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu rhGH

I. 1.1. Terapia cu rhGH (somatotropin) este indicată la copiii cu deficiență demonstrabilă de hormon de creștere (GH), prin integrarea criteriilor auxologice cu investigații biochimice, hormonale și auxologice.

Următoarele criterii trebuie îndeplinite cumulativ*):

Criteriul auxologic

Talie < -2,5 DS față de media pentru vârstă sau sex

sau

Talie între -2 și -2,5 DS și accentuarea deficitului statural cu 0,5 DS/an sau cu 0,7 DS/2 ani sau cu 1 DS/interval nedefinit

sau

Talie între -2 și -2,5 DS și talie mai mică cu 1,6 DS sub talia țintă genetic

Vârsta osoasă trebuie să fie peste 2 ani întârziere față de vârsta cronologică

Copilul (în general peste 3 ani) trebuie să aibă 2 teste DIFERITE negative ale secreției GH (anexa 1) sau 1 test negativ și o valoare a IGF-1 în ser mai mică decât limita de jos a normalului pentru vârstă. În cursul testelor sunt necesare minim 4 probe de GH.

Primingul este obligatoriu la fete > 13 ani și la băieți > 14 ani dacă nu sunt prezente semnele clinice/hormonale de debut pubertar

Se recomandă efectuarea priming-ului la fete cu vârsta cronologică > 10 ani și băieți > 11 ani dacă nu sunt prezente semnele clinice/hormonale de debut pubertar atunci când talia finală predictată este cu mai puțin de 2 DS sub media populației de referință (în limite normale).

*) EXCEPȚII/SITUAȚII PARTICULARE:

Copiii cu deficit GH dobândit post iradiere sau postoperator fără creștere recuperatorie sau care se încadrează la punctul 1.1.

la această categorie de pacienți terapia cu somatropinum se va iniția după minim 1 an de la momentul stabilirii statusului de vindecare/remisie/staționar (în funcție de diagnosticul etiologic și de tipul terapiei aplicate) și obligatoriu cu avizul scris al oncologului și/sau neurochirurgului.

Pacienții cu deficit de GH dobândit postoperator și/sau postiradiere nu necesită documentarea prin testarea dinamică a deficitului de GH dacă valoarea IGF1 este sub limita inferioară a normalului pentru vârstă și sex sau dacă asociază minim un alt deficit hipofizar.

Nou-născuții**), sugarii și copiii mici (1 - 3 ani) cu suspiciune înaltă de deficit congenital de GH (hipoglicemii persistente și/sau recurente la care au fost excluse toate celelalte cauze pediatrice de hipoglicemii), care au imagistică cerebrală sugestivă (neurohipofiză ectopică + hipoplazie hipofizară + anomalii de tijă) și/sau coexistența a cel puțin încă unui deficit de hormoni hipofizari) - pot beneficia de terapia cu Somatropinum fără testarea în dinamică a secreției.

**) La nou născut cu vârsta < 7 zile este nevoie și de o valoare GH < 5 ng/ml.

Nanismul idiopatic este considerat o tulburare a axului GH - IGF1 și are aceeași indicație de principiu dacă îndeplinește concomitent toate următoarele condiții:

au statură mai mică sau egală -3 DS față de talia medie normală pentru vârstă și sex;

statură mai mică de 2 DS față de talia medie parentală exprimată în DS;

au VO normală sau întârziată față de vârsta cronologică;

au IGF 1 normal sau mai mic pentru vârstă;

fără istoric de boli cronice, cu status nutrițional normal (IMC > -2 DS pentru vârstă și sex conform criteriilor OMS) la care au fost excluse alte cauze de faliment al creșterii

Această indicație se codifică 251.

I.1.2. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandată fetelor cu sindrom Turner și copiilor de ambele sexe cu deficitul genei SHOX (deleție completă sau mutații).

Următoarele CRITERII TREBUIE ÎNDEPLINITE CUMULATIV:

Confirmarea citogenetică sau moleculară este obligatorie;

Se recomandă inițierea tratamentului la vârstă cât mai mică (dar nu înainte de 3 ani de vârstă), de îndată ce există dovada falimentului creșterii (talie sub -1,8 DS față de media populației normale) și părinții/apartinătorii sunt informați în legătură cu riscurile și beneficiile acestei terapii;

Se recomandă introducerea la o vârstă adecvată (11 - 12 ani) a terapiei cu hormoni sexuali pentru sindromul Turner; deleția unuia dintre cromozomii X distal de Xq24 nu este considerat sindrom Turner fiind catalogat ca și insuficiență ovariană primară;

La fetele cu sindrom Turner, în cazul prezenței cromozomului Y în întregime sau fragmente (evidențiate prin FISH, cariotip) se recomandă gonadectomia profilactică înainte de începerea tratamentului. Prezența la examenul clinic a unor semne de masculinizare/virilizare impune precauție și consultarea unui centru de genetică moleculară pentru testarea moleculară a fragmentelor de cromozom Y criptic.

Această indicație se codifică 865.

I.1.3. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă la copiii cu boală renală cronică (filtrat glomerular sub 75/ml/min/1.73 mp sup corp) cu condiția să îndeplinească toate condițiile de mai jos:

talie < -2 DS;

criteriile de viteză descrise la 1.1;

status nutrițional optim;

anormaliile metabolice minimize;

terapia steroidă redusă la minim.

În timpul terapiei este obligatoriu:

Asigurarea unui aport caloric adecvat și a unui aport proteic optim;

Corectarea anemiei;

Corectarea acidozei (bicarbonat seric > 22 mEq/l);

Tratarea osteodistrofiei renale (Nivelul fosforului seric nu mai mare de 1,5 ori față de limita superioară pentru vârstă, PTH < 800 pg/ml pentru IRC std 5 și PTH < 400 pg/ml pentru IRC std 2 - 4);

Administrare de derivați de vitamina D.

Această indicație se codifică 251.

I.1.4. Terapia cu rhGH (somatropin) la copiii mici pentru vârsta gestațională (SGA, MVG) este indicată și este parte a acestui ghid. Terapia se administrează la copiii care îndeplinesc toate următoarele criterii:

Au greutatea la naștere sub 2 DS sau/și lungimea sub 2 DS raportat la valorile normale corespunzătoare vârstei gestaționale (anexa 2);

Au la 4 ani o statură < -2,5 DS;

Au vârsta osoasă normală/mai mică decât vârsta cronologică;

Au IGF-1 mai mic sau normal pentru vârstă.

Sindromul Russell Silver (SRS) este considerat o formă de nanism SGA și are aceeași indicație de principiu.

Diagnosticul necesită confirmarea medicului specialist genetician (prin diagnostic molecular sau clinic conform criteriilor Netchine-Harison - anexa 3 - după efectuarea diagnosticului diferențial).

Considerații de terapie:

Boala necesită îngrijire multidisciplinară (comisie alcătuită din medic genetician, pediatru, endocrinolog, neuropsihiatru infantil);

Vârsta recomandată de începere a tratamentului este de 4 ani;

Copiii cu SRS cu vârstă mai mică de 4 ani pot fi avuți în vedere pentru terapia cu Somatropinum în cazuri selectate și cu avizul comisiei multidisciplinare (alcătuite din medic genetician, pediatru, endocrinolog, neuropsihiatru infantil);

Se recomandă temporizarea inițierii terapiei până la corectarea deficitului caloric.

Această indicație se codifică 261.

Considerații tehnice

Standardele antropometrice recomandate pentru înălțime sunt curbele sintetice pentru România - anexa 4 (Pascanu I, Pop R, Barbu CG, Dumitrescu CP, Gherlan I, Marginean O, Preda C, Procopiuc C, Vulpoi C, Hermanussen M. Development of Synthetic Growth Charts for Romanian Population. Acta Endocrinologica (Buc), 2016, 12 (3): 309-318)

Standardele antropometrice pentru definirea nou-născutului cu greutate mică la naștere sunt cele publicate de OMS în urma studiului INTERGROWTH-21st - anexa 2 (Villar et al. Lancet 2014;384:857-68)

Aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959

Dozarea GH trebuie realizată cu ajutorul unor metode imunologice care identifică izoforma de 22 kDa, folosind standardul internațional acceptat (IRP IS 98/574)

Valoarea limită (cutoff) pentru GH în cursul testelor este de 7 ng/ml inclus

Testele recomandate pentru diagnosticul deficitului de GH sunt cuprinse în anexa 1

Diagnosticul și tratamentul hipotiroidismului central sau periferic (inclusiv subclinic) înainte de testele dinamice este obligatoriu.

DS talie medie parentală = [(DS talie mamă + DS talie tată)/2] x 0,72

Primingul se va realiza:

la fete cu Oestrogel ½ regleta/zi (adică 0,75 mg/zi estradiol) 4 zile, cu test efectuat a 5-a zi

la băieți cu testim/androgel ½ doza (25 mg/zi) 4 zile cu test efectuat a 5-a zi sau Testosterone propionat 50 mg - testare după 7 zile

atât la fete cât și la băieți β-estradiol 2 mg (1 mg/kg corp sub 20 kg) pentru 2 zile apoi testare.

I.2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu rhGH

(* evaluări nu mai vechi de 3 luni, ** evaluări nu mai vechi de 6 luni):

criterii antropometrice*

radiografie pumn mână nondominantă pentru vârsta osoasă**;

dozare IGF-1*;

dozare GH după minim 2 teste de stimulare (testele din anexa 4)**.

biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină*

dozări hormonale: explorarea funcției tiroidiene*; atunci când contextul clinic o impune evaluarea funcției suprarenale sau gonadice*.

imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale** (la pacienții de la punctul 1.1).

în funcție de categoria de pacienți eligibili se mai recomandă: teste genetice, cariotip, filtrat glomerular*,

excludere documentată a altor cauze de hipostatură - talie părinți, screening pentru boala celiacă sau alte enteropatii, parazitoze, deficit proteo-energetic, boli organice: cardiace, renale, hepatice).

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU SOMATROPINUM LA COPIII CU DEFICIENȚĂ STATURALĂ

Deficiența staturală produce invaliditate permanentă dacă nu este tratată. În această situație "prioritizarea" este inacceptabilă din punct de vedere etic, după normele europene.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A COPIILOR CU DEFICIENȚĂ STATURALĂ

Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie inițiată și monitorizată, în toate circumstanțele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copii. Se administrează somatropină biosintetică în injecții subcutanate zilnice în dozele recomandate pentru fiecare tip de afecțiune - între 25 - 60 mcg/kg corp/zi până la terminarea creșterii (a se vedea mai jos paragraful IV.3. "situații de oprire definitivă a tratamentului") sau apariția efectelor adverse serioase (vezi prospectele). Administrarea preparatelor de somatropină biosimilare se face după scheme asemănătoare. Se va folosi doza minimă eficientă și dozele se vor manipula în funcție de încadrarea diagnostică și de răspunsul la terapie.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU rhGH (SOMATROPINUM)

IV.1. Inițierea și monitorizarea pacienților se face de către un medic endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copil dintr-o clinică de endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie (București, Cluj, Tg. Mureș, Iași, Timișoara, Constanța, Craiova, Sibiu) numit evaluator.

Se apreciază la interval de 6 luni următorii parametri:

auxologici

de laborator (hemogramă, biochimie, IGF1, funcție tiroidiană și dacă este cazul adrenală, gonadică, evaluarea metabolismului glucidic)

clinic (efecte adverse)

aderența la tratament

Vârsta osoasă se va monitoriza la 6 - 24 luni în mod individualizat.

IV.2. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:

În cursul primului an de tratament:

în nanismul prin deficit GH un câștig DS talie de cel puțin 0,5

în nanismele GH suficiente un câștig în DS talie de cel puțin 0,3

În cursul următorilor ani de tratament:

reducerea progresivă a deficitului statural (DS) cu excepția cazurilor în care înălțimea a ajuns deja pe canalul genetic de creștere.

Rezultatul reevaluării poate fi:

Ajustarea dozei zilnice

Oprirea temporară (minim 6 luni) sau definitivă a tratamentului.

IV.3. Situații de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creșterii:

Vârsta osoasă 14 ani la fete și 15,5 ani la băieți sau

Viteza de creștere sub 2,5 cm pe an sau

Atingerea taliei dorite sau

Refuzul părinților, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani

Neîndeplinirea criteriului de eficiență terapeutică specific de la punctul IV.2.

V. Prescriptori: medici endocrinologi și/sau medici nefrologi (pentru I. 1.3 - boala cronică de rinichi). Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la modificările de greutate, vor monitoriza corectitudinea administrării și complianța între evaluări.

B. PACIENT CU DEFICIT DE GH AFLAT ÎN PERIOADA DE TRANZIȚIE (COPILĂRIE-ADULT):

Perioada de tranziție la pacienții cu deficit de hormon de creștere (DGH) cu debut în copilărie- este definită ca o etapă de dezvoltare care începe la mijlocul adolescenței până la 6-7 ani după atingerea înălțimii adulte.

Chiar dacă o viteză de creștere sub 2 cm pe an la un adolescent indică faptul că creșterea statură se încheie, o creștere somatică dependentă de hormonul de creștere (GH) va continua în următorii ani; hormonul de creștere are efecte asupra metabolismului osos și lipidic, compoziției corpului și calității vieții (QoL), și după atingerea înălțimii adulte;

Diagnosticul de DGH persistent este important, deoarece pacienții necesită continuarea tratamentului cu hormon de creștere uman recombinant (rhGH) pentru a obține mineralizarea completă a scheletului și pentru a preveni potențialele modificări ale compoziției corporale și ale metabolismului lipidic găsite la adulții cu DGH.

După oprirea tratamentului cu rhGH în scopul promovării creșterii (atingerea vârstei osoase/vitezei de creștere conform pct. IV.3 de la lit. A) pacientul va fi reevaluat în vederea stabilirii statusului de persistență a deficitului GH și oportunității inițierii tratamentului cu somatropinum în doză substitutivă.

Reevaluarea în acest scop se va face la interval de 1- 2 luni după întreruperea terapiei de promovare a creșterii cu Somatropinum –de către medicul care a inițiat și monitorizat terapia în scopul promovării creșterii.

Retestarea nu este necesară la:

pacienții în tranziție cu deficite hormonale hipofizare multiple (≥ 3) indiferent de cauză și niveluri scăzute de IGF-1 seric ($< -2,0$ SDS);

la pacienții cu defecte genetice dovedite care afectează axele hipotalamo-hipofizare;

la pacienții cu defecte structurale ale regiunii hipotalamo-hipofizare cu excepția neurohipofizei ectopice

La acești pacienți terapia cu rhGH poate fi continuată în scop substitutiv.

Pacienți care se vor reevalua printr-un test de stimulare de GH în faza de tranziție:

pacienți cu DGH izolat idiopatic, care au niveluri de IGF-1 seric normal- scăzute (între 0 și -2 SDS) sau scăzute (< -2 SDS) ;

pacienți cu DGH idiopatic care asociază încă un deficit adenohipofizar;

pacienți cu DGH izolat cu hipoplazie hipofizară sau neurohipofiza ectopică;

istoric de iradiere craniană (la acești pacienți –se are în vedere retestarea și mai târziu în timpul perioadei de tranziție sau la vârsta adultă– dacă dovedesc status de suficiență GH la prima testare fiind cunoscut că riscul de dezvoltare a DGH persistent după radioterapie este cu atât mai crescut cu cât dozele de radiații sunt mai mari și cu cât durata de timp de la terapie este mai mare.

Atunci când sunt prezente și alte deficite hipofizare ele trebuie substituite adecvat înainte de retestare;

La pacienții cu DGH izolat idiopatic - și IGF-1 seric ≥ 0 SDS, -retestarea și terapia cu rhGH nu sunt necesare; cu toate acestea, este rezonabil să se continue urmărirea pe termen lung în cazul în care dezvoltă DGH întârziat.

Pot fi utilizate ca și teste de stimulare ale secreției GH :

Testul la insulină ITT (folosind cut-off: GH = 5,0 ng/ml dar dacă testul este contraindicat sau nu este fezabil să fie efectuat se poate efectua

Testul la Arginina + GHRH* (folosind cut-off în funcție de IMC): IMC <25 kg/m²-GH<11 ng/ml ;IMC 25-30 kg/m²-GH <8 ng/ml; IMC >30 kg/ m², GH<4 ng/ml) sau

Testul la glucagon (folosind un cut-off GH de 3 ng/ml) sau

Testul Macimorelină* (folosind un cut-off GH = 2,8 ng/ml).

(* preparatele nu sunt înregistrate în România)

În momentul întreruperii rhGH și reevaluării statusului axei GH-IGF1, pacientul trebuie să aibă și o evaluare completă care să includă: compoziția corporală, densitatea minerală osoasă, profilul lipidic și glucidic . Dacă DGH este confirmat și este reinstituia terapia rhGH în scop substitutiv - aceste examene trebuiesc efectuate periodic, așa cum este prezentat în secțiunea C.

La reluarea terapiei cu rhGH la pacienții în tranziție, poate fi luată în considerare doza rhGH la 50% din doza utilizată în copilărie.

Ulterior se poate trece la doza pentru persoanele de sub 30 ani respectiv 0,4-0,5 mg/zi. Nivelurile serice de IGF-1 trebuie monitorizate pentru a evita depășirea limitei superioare a intervalului normal (IGF-1 >2 SDS). Doza trebuie modificată în funcție de răspunsul clinic, nivelurile serice de IGF-1, efectele secundare și considerentele individuale ale pacientului .Pacientii vor fi monitorizati ca tineri adulti conform secțiunii C.

C. ADULTI CU DEFICIT AL HORMONULUI DE CREȘTERE

Introducere

Deficitul de hormon de creștere la adult (DGHA) este o entitate clinică bine conturată, important de diagnosticat datorită consecințelor sale. Astfel DGHA se poate asocia cu reducerea calității vieții, în special prin reducerea forței musculare și a capacității de efort, alterarea compoziției corporale (reducerea masei musculare și creșterea țesutului adipos), osteopenie/osteoporoza. Înșă DGHA este de asemenea asociat cu insulinorezistența și alterarea factorilor de risc cardiovascular. Pe termen lung, este cunoscut faptul că pacienții cu hipopituitarism și deficit de GH au o prevalență crescută a bolilor cardiovasculare (Toogood A 2004) și a diabetului zaharat (Abs R 1999). În prezent, există studii care au arătat ca tratamentul cu hormon de creștere ameliorează insulinorezistența, factorii de risc cardiovascular și calitatea vieții.

Pacienții cu hipopituitarism și DGHA care primesc doar tratament convențional, fără tratament cu hormon de creștere, au o mortalitate crescută (Rosen T 1990, Tomlinson JW 2001, Bates AS 1996). Svensson a arătat într-un studiu prospectiv ca tratamentul cu GH timp de 3 ani s-a asociat cu o reducere a mortalității la rate similare cu populația generală (Svensson J 2004).

La nivel internațional, există protocol de tratament al deficitului de GH la adulți, elaborat în aprilie 1997 de GH Research Society (GRS), care a convenit pentru organizarea unui workshop internațional, care a formulat Ghidurile de Consens pentru Diagnosticul și Tratamentul Adulților cu DGHA, ghiduri care au fost aprobate la nivel internațional de către autoritățile de sănătate și asociațiile profesionale.

Recomandările GRS au fost modificate după organizarea celui de-al doilea workshop, în 13-15 martie 2007, la Sydney Australia, unde au fost înglobate în ghiduri noutățile care au apărut în ultimii 10 ani (1).

Obiectivele terapiei stabilite în ghidul de consens(1)

I.1. Tratamentul cu GH la adulții cunoscuți cu DGH din copilărie și care au atins înălțimea finală

Scopul tratamentului după oprirea creșterii liniare este acela de a dobândi dezvoltarea somatică completă incluzând acumularea de masă osoasă și masă musculară

Terapia de substituție cu GH este bine să fie continuată la toți adulții tineri cu DGHA persistent după atingerea înălțimii finale

Adolescenții cu DGH care refuză tratamentul trebuie să fie atent monitorizați. Evidența unor anomalii ale compoziției corporale trebuie să fie un indicator puternic pentru reînceperea tratamentului cu GH, după o nouă discuție cu pacientul.

I.2. Tratamentul cu GH la pacienții cu DGHA dobândit în viața adultă:

îmbunătățire a compoziției corporale

prezervării masei scheletale

normalizarea factorilor de risc cardiovascular

menținerea statusului IGF-1

nivel optim de funcționare fizică și psihologică

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREȘTERE LA ADULT (DGHA)

I.1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu rhGH (care necesită testarea prealabilă pentru DGHA)

Adulții cu DGH cu debut în copilărie care nu au beneficiat de inițierea tratamentului substitutiv la începutul perioadei de tranziție;

Pacienții cu semne și simptome de boala hipotalamo-hipofizară

Pacienții care au fost supuși radioterapiei craniene, terapiei chirurgicale sau antitumorale. La această categorie de pacienți terapia cu somatotropin se va iniția după minim 1 an de la momentul stabilirii statusului de vindecare/remisie/staționar (în funcție de diagnosticul etiologic și de tipul terapiei aplicate) și obligatoriu cu avizul scris al oncologului.

Pacienții care au suferit leziuni cerebrale traumatice (LCT) sau hemoragie subarahnoidiană la care testarea pentru DGHA trebuie luată în calcul nu mai devreme de 12 luni de la producerea traumatismului.

N.B. DGHA izolat, idiopatic care poate apărea de novo la adulți, mai ales odată cu înaintarea în vârstă, nu este recunoscut ca entitate cu indicație de terapie substitutivă cu rhGH.

I.2. Testele diagnostice pentru DGHA

IGF-1 +/- IGF BP3

Testul de toleranță la insulină (TTI)

Testul la glucagon

Testul la GHRH și arginină hidroclorid

Testul GHRH+growth hormone-releasing peptide (GHRP)

Testul la macimorelin

I.2.1 Ierarhizarea centrelor în care se poate efectua testarea:

Screening –ul DGHA prin măsurarea IGF1 bazal poate fi făcută de orice medic specialist endocrinolog.

Evaluarea completă pe baza protocolului prezent și completarea recomandărilor de tratament se va face doar în centrele universitare acreditate, și anume în clinicile de endocrinologie din București, Cluj Napoca, Iași, Timișoara, Tg Mureș, Sibiu, Craiova și Constanța

I.2.2 Efectuarea testelor dinamice (Vezi anexa 5)

TTI – testul recomandat; evaluează integritatea axei hipotalamo-hipofizare și are avantajul stimulării ACTH.

Glucagon – alternativa potrivită pentru cazurile când TTI este contraindicat sau când GHRH sau GHRP nu sunt disponibile

GHRH+arginină hidroclorid – evaluează capacitatea secretorie maximală

GHRH+growth hormone-releasing peptide (GHRP) - evaluează capacitatea secretorie maximală

Macimorelin - agonist sintetic al receptorului GH-relinei, cu administrare orală. aprobat de EMA pentru testarea rezervei de GH la adulți,

Nota: 1. Pentru pacienții care au 3 sau mai mult de 3 deficiențe ale hormonilor hipofizari deja în tratament de substituție și o concentrație serică a IGF-1 sub limita inferioară a normalului pentru vârsta și sex au probabilitate > de 97% de a avea DGHA, nu se efectuează testele de stimulare

Nota:2. Pacienții adulți tineri cu DGH cu debut în copilărie tratați cu rhGH pentru promovarea creșterii și ulterior cu terapie rhGH de substituție introdusă în perioada de tranziție timpurie-conform secțiunii B- vor continua tratamentul fără retestare

Nota:3.La celelalte categorii de pacienți, este suficient un singur test de stimulare pentru diagnosticul de DGHA.

I.2.3. Valorile prag la testele de stimulare (cutoff)

Pragul pentru diagnosticul DGHA variază în funcție de tipul testului ales

Pentru TTI și testul cu glucagon, valoarea prag (cutoff) pentru GH este < de 3 μg/l

Pentru GHRH+arginina hidroclohid:

IMC <25 kg/m², GH<11 μg/l

IMC 25-30 kg/m², GH<8 μg/l

IMC >30 kg/ m², GH<4 μg/l

Pentru Macimorelin valoarea prag (cutoff) pentru GH este < 2,8 μg/l (ng/dl)

Testele de stimulare trebuie efectuate doar în unitățile specializate de boli endocrine, unde astfel de teste sunt realizate frecvent.

Dozarea GH trebuie realizată cu ajutorul unor metode imunologice care identifică izoforma de 22 kDa, folosind standardul internațional acceptat (IRP IS 98/574)

Standardul internațional aprobat de OMS pentru IGF-1 este 02/254 (ref 10).

I.2.4. Limitările testelor de stimulare:

Variabilitatea interindividuală în ceea ce privește răspunsul la teste

TTI este contraindicat la pacienții cu cardiopatie ischemică, comițialitate

Testele combinate explorează atât hipotalamusul cât și glanda pituitară, astfel încât DGHA determinată de o afecțiune hipotalamică să nu fie omisă

TTI a demonstrat cea mai mare sensibilitate și specificitate în primii 5 ani după iradiere, fapt demonstrat de studiile cu pacienți tratați prin iradiere craniană

TTI este necesar să fie efectuat și în cazul pacienților care au primit iradiere craniană, și la care nivelul GH după efectuarea testului GHRH + arginina este normal

La pacienții cu iradiere craniană și la cei cu leziuni inflamatorii și infiltrative, DGHA poate apărea la câțiva ani după prima iradiere

Arginina hidroclohid, Clonidina, L-DOPA nu sunt teste utilizate pentru adulți

I.3. Markerii biochimici pentru acțiunea GH

IGF-1 - valoare de screening bună pentru pacienții tineri < 40 de ani și BMI <25kg/m² cu evidență de hipopituitarism

Un IGF-1 normal nu exclude un DGHA la orice vârstă

Nivelurile de IGF-1 sunt dependente de mulți factori:

La pacienții obezi, secreția de GH este suprimată, dar nivelul de IGF-1 este normal

La pacienții subnutriți, IGF-1 este scăzut

Nu există nici o altă alternativă superioară IGF-1, pentru a aprecia acțiunea GH

Tratamentul pacienților adulți cu DGHA

Scopul tratamentului de substituție cu GH este acela de a corecta anomaliile metabolice, funcționale sau psihologice asociate DGHA. Toți pacienții care au documentat DGHA sever sunt eligibili pentru terapia de substituție cu GH.

II.1. Ghidurile pentru stabilirea dozei optime

Secreția de GH este mai mare la pacienții tineri față de cei în vârstă și la femei comparativ cu bărbații

Doza inițială recomandată este menționată în secțiunea IV la schema de tratament a adulților cu deficit de GH

Stabilirea dozei în funcție de greutatea corporală nu este recomandată din cauza existenței unei mari variații interindividuale în absorbție, în sensibilitatea la GH, și în lipsa unei dovezi clare că administrarea unei doze de substituție mai mari este necesară pentru pacienții cu greutate corporală mai mare. Este recomandat ca GH să fie administrat seara la culcare pentru a mima secreția de GH din timpul nopții.

Creșterea dozelor trebuie să fie graduală, individualizată și condusă în funcție de răspunsul clinic și biochimic apreciat prin dozarea IGF1 plasmatic la fiecare 6 săptămâni, după orice modificare de doză

Dozele recomandate pentru adolescenți în perioada de tranziție sunt intermediare între dozele necesare pentru perioada de creștere și cele necesare pentru adulți

II.2. Interacțiunile hormonale

Terapia cu hormoni sexuali

Terapia de substituție cu steroizi sexuali trebuie să fie optimizată înainte de testarea GH sau inițierea terapiei de substituție cu GH

Studierea interacțiunilor între terapia de substituție cu steroizi sexuali și acțiunea GH a demonstrat că estrogenii administrați pe cale orală diminuează acțiunea GH, conducând la necesitatea administrării unor doze mai mari de GH

Este preferabil ca terapia de substituție cu estrogeni la pacientele cu hipopituitarism să fie administrată pe cale transdermică datorită interacțiunilor cu GH și necesitatea creșterii dozelor de GH

Terapia de substituție cu hormoni sexuali după perioada normală de menopauză trebuie să fie bazată pe recomandările normale pentru populația generală

Orice modificare în regimul terapeutic estrogenic necesită o reevaluare a dozajului de GH

Spre deosebire de terapia estrogenică, aceste considerente nu se aplică terapiei de substituție androgenice

Terapia de substituție glucocorticoidă

GH și IGF-1 influențează metabolismul glucocorticoizilor prin reglarea activității 11 β hidroxisteroid dehidrogenazei, tip 1 (11 β-HSD1), enzimă care convertește cortizonul inactiv în cortizol. Inițierea terapiei de substituție cu GH poate demasca o insuficiență adrenală secundară la unii pacienți prin reducerea activității 11 β-HSD1

La pacienții cu insuficiență adrenală centrală, inițierea terapiei cu GH poate necesita creșterea dozei de hidrocortizon

Este necesară monitorizarea atentă a pacienților, în ceea ce privește greutatea, apetitul, sau dispoziția pentru evaluarea necesarului de glucocorticoizi și eventuala modificare a dozelor de glucocorticoizi

Terapia de substituție tiroidiană

Măsurarea TSH nu este de ajutor la pacienții cu hipopituitarism

GH crește conversia periferică a tiroxinei în triiodotironină

GH poate releva un hipotiroidism central preexistent, care este recunoscut printr-o scădere a nivelului seric fT4 sub limita normală

La pacienții cu terapie de substituție tiroxinică, terapia cu GH poate necesita ajustarea dozelor de hormoni tiroidieni

II.3. Monitorizarea eficienței

Examinarea clinică atentă, precum monitorizarea greutății, înălțimii și indexului de masă corporală sunt necesare înainte de începerea terapiei

Pentru monitorizarea răspunsului la terapia GH poate fi folosit ca parametru obiectiv compoziția corporală

Compoziția corporală poate fi măsurată prin antropometrie simplă (ca de exemplu: circumferința taliei, pliuri cutanate) sau prin bioimpedanța sau DXA. Recomandările internaționale acceptate privind circumferința taliei sunt cele definite de Federația Internațională a Diabetului și când vor fi disponibile, ghidurile naționale.

Compoziția corporală trebuie să fie evaluată cel puțin o dată pe an. Beneficiul așteptat este de reducere a masei grase și îmbunătățirea procentului de masă slabă.

DXA este folosită ca metodă sigură pentru evaluarea densității osoase (DMO), un parametru important al terapiei de substituție cu GH. În primul an de tratament, densitatea osoasă minerală poate scădea din cauza remodelării osoase. DXA este recomandată să fie efectuată la fiecare 2 ani. Dacă DMO măsurată prin DXA la inițierea tratamentului este redusă, la doi ani se va evalua necesitatea introducerii altor modalități terapeutice pentru afectarea osoasă.

IGF-1 seric este un indicator al acțiunii hepatice GH și este cel mai util marker seric pentru titrarea dozei de GH. In cazul ajustării dozei, evaluarea trebuie sa fie efectuată nu mai devreme de 6 săptămâni dupa schimbarea dozei. Valorile IGF-1 trebuie să fie menținute sub limita superioară a normalului (pentru vârsta și sexul pacientului), inclusiv pentru acei pacienți care au DGHA dovedit și care prezintă valori ale IGF-1 normale. Dupa stabilirea dozei optime de tratament cu rhGH, monitorizarea eficienței și complianței la tratament se face prin evaluarea IGF1 seric la 6 luni.

Pacienții cu hipopituitarism au un risc crescut de boala cardiovasculară. Nu există date care sa ateste efectele terapiei GH asupra evenimentelor cardiace. O meta-analiză de studii clinice controlate placebo a indicat o imbunatatire a unor markeri ca presiunea diastolica, masa totala de tesut adipos, LDL (low density lipoprotein), sau colesterol care a aparut odata cu terapia de substitutie cu GH. Pe langa măsurarea circumferinței taliei, acești markeri ai riscului cardiovascular trebuie monitorizați in fiecare an la toți pacienții. Obiectivele tratamentului cardiovascular pentru pacienții adulți cu DGHA trebuie sa fie asemănător cu cel adresat populației generale. Glicemia a jeun trebuie să fie monitorizată anual din cauza creșterii prevalenței obezității la acești pacienți. Calitatea vieții (QoL) la pacienții adulți cu DGHA este deteriorată: nivelele de energie, satisfacerea partenerului, zilele de boala. Chestionare specifice relaționate la afecțiune QoL trebuie să fie validate pentru fiecare țară.

II.4. Siguranta terapiei cu rhGH

Rezistenta la insulina

Tratamentul cu GH este recunoscut ca o terapie sigură dacă standardele de tratament sunt urmate corect. Terapia cu GH nu este asociată cu o creștere a incidenței diabetului zaharat de tip 1 sau 2. Poate crește rezistența la insulină și poate determina o înrăutățire a toleranței la glucoză. Indivizii predispuși către diabetul zaharat de tip 2, cum ar fi cei cu istoric familial pozitiv, obezi sau varstnici necesita o monitorizare atenta. Daca diabetul zaharat de tip 2 este diagnosticat, trebuie sa fie tratat similar cu oricare alt pacient cu aceasta afectiune, iar terapia de substitutie cu GH continuata.

Recurenta tumorilor pituitare/hipotalamice

Nu exista nicio dovada ca recurenta tumorilor hipotalamice sau pituitare este influentata de terapia de substitutie cu GH

Inainte ca terapia de substitutie cu GH sa fie initiata, trebuie sa fie efectuată imagistica pituitară.

Pacienții cu tumori reziduale trebuie sa fie monitorizați regulat

Terapia cu substituție cu GH nu impune intensificarea urmăririi pacienților cu tumori hipofizare față de monitorizarea lor uzuală.

Riscul de malignizare

Nu există dovezi care sa ateste că terapia de substituție cu GH la pacienții adulți crește riscul malignizării de novo sau recurenței

Terapia cu GH la copiii supraviețuitori ai tratamentului impotriva cancerului crește ușor riscul relativ de a face o neoplazie secundară, dar la adulți nu sunt date comparabile

Terapia cu GH trebuie oprită la oricare pacient cu neoplazie malignă activă până când aceasta este controlată

Recomandările curente pentru prevenirea cancerului și depistării precoce in populația generala trebuie sa fie implementate

III. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu rhGH

Evaluarea inițială:

evaluarea clinica: circumferința taliei, înălțime, greutate, TA, IMC

dozarea IGF-1

GH bazal și prin teste dinamice

profilul hormonal hipofizar

glicemia a jeun, HbA1C

profilul lipidic

hemoleucograma

RMN dacă există microadenoame pituitare sau tumora reziduală pituitară post-chirurgicală

DXA

+/- analiza compoziției corporale prin bioimpedanță sau DXA

Evaluări intermediare pentru stabilirea dozei optime de tratament:

dozare IGF1 plasmatic la fiecare 6 săptămâni, pentru orice ajustare a dozei de rhGH.

Evaluări la intervale de 6 luni :

evaluarea clinica: circumferința taliei, înălțime, greutate, TA, IMC

evaluarea efectelor adverse

criterii antropometrice (în perioada de tranziție)

dozare IGF-1

glicemia a jeun, HbA1C

hemoleucograma

Evaluari anuale (suplimentar fata de evaluarea la 6 luni)

profilul lipidic

RMN dacă există microadenoame pituitare sau tumora reziduală pituitară post-chirurgicală

Pacienții cu terapie de substituție tiroidiană, glucocorticoidă și gonadală necesită ajustări ale dozelor după începerea tratamentului de substituție cu GH

analiza de masă corporală

Evaluări la 2 ani (suplimentar fata de evaluarea anuală):

DXA

SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A ADULTILOR CU DGH

Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie inițiată și monitorizată, în toate circumstanțele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la adulți.

Se administrează somatropină biosintetică în injecții subcutanate zilnice în dozele recomandate.

Tratamentul de initiere:

Vârsta < 30 ani: 0,4-0,5 mg/zi (vezi și secțiunea B)

Vârsta 30-60 ani: 0,2-0,3 mg/zi

Vârsta > 60 ani: 0,1-0,2 mg/zi

Se recomandă doze mici de GH (0,1-0,2 mg/zi) la toți pacienții cu diabet sau care sunt susceptibili de intoleranță la glucoză.

Intervalul de ajustare a dozelor:

La 2 luni, se pot crește dozele cu 0,1-0,2 mg/zi bazate pe răspunsul clinic, valorile IGF-1, efecte adverse, precum și pe considerentele individuale ca intoleranța la glucoză. Intervale mai mari de timp precum și creșteri mici ale dozelor sunt necesare la pacienții în vârstă.

Durata terapiei cu GH

Dacă beneficiile sunt atinse, tratamentul trebuie continuat, dar dacă nu apar beneficii obiective după cel puțin 2 ani de tratament, terapia cu GH trebuie întreruptă.

Dacă pacienții doresc întreruperea terapiei cu GH, după o perioadă de 6 luni de pauză, reluarea terapiei trebuie luată în considerare.

Terapia cu GH necesită o judecată clinică serioasă și o atentă sinteză a multor variabile care trebuie să fie integrate cu expertiza specialiștilor endocrinologi cu experiență.

Înainte ca terapia cu GH să fie începută, clinicienii trebuie să ia în considerație monitorizarea semnelor clinice de DGH, dozele optime pentru celelalte terapii de substituție cu alți hormoni care pot influența dozajul GH.

Răspunsul la terapia GH este determinat de multe variabile ca vârsta, sex, adipozitate, sau medicația concomitentă. Există o variabilitate mare individuală în ceea ce privește răspunsul la GH.

Prescriptori: medici endocrinologi, după inițiere în centrele de referință. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei, vor monitoriza

corectitudinea administrării și complianța între evaluări. Evaluarea anuală sub tratament se va face în centrele de referință sus menționate.

Anexa Nr. 1

Teste de stimulare a secreției de GH (se vor efectua două teste diferite, în zile diferite, în condițiile disponibilității preparatului și a absenței contraindicațiilor)

Test	Doza	Metoda	Orar recoltare (min)	Observații
Arginină hidroclorid ă 5%	11 ml/kgc (0,5 g/Kgc)	Administrare în perfuzie (soluție salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min	0-30-60-90	Atenție la administrare la copii cu probleme hepatice, renale Prelungirea infuziei poate duce la iritație locală, flushing, grețuri, vărsături
Arginină - GHRH*)	- Arginină 0,5 g/KgC în piv de 30 min - GHRH	Administrare în perfuzie (soluție salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min 1 mcg/kg (doza maximă 100 mcg) inj i.v bolus	0-30-60-90-120-150	Administrarea GH-RH determină flush facial în majoritatea cazurilor Greață, parestezii, afectarea gustului
Glucagon	0,03 mg/kgc, maxim 1 mg - intramuscular	Administrare nediluat	0-60-120-150-180	Grețuri, vărsături, crampe abdominale
Clonidina	0,15 mg/m2, maximum 0,25 mg - per os	se recomandă abord venos permanent prin linie i.v cu ser fiziologic	0-60-90-120	Nu la pacienți cu afectare cardiacă Poate cauza slăbiciune, scădere TA sistolică cu 10 - 25 mmHG și diastolică cu 5 - 15 mmHg În caz de hipotensiune persistentă și simptomatică după aport hidric și sodat per os se recomandă menținerea clinostatismului, linie IV cu SF în ritm rapid, eventual inj i.v de hidrocortizon/dopamină
Insulina	0.05 - 0.2 U/kgc	- se recomandă abord	0-15-30-45-	Risc de convulsii, comă

	individualizată în funcție de vârstă, IMC, status pubertar, reactivitate	venos permanent prin linie i.v cu ser fiziologic - se recomandă monitorizarea glicemiei cu glucometru la fiecare moment de recoltare sau dacă pacientul este simptomatic - la semne clinice de hipoglicemie se poate administra gustare de carbohidrați	60-90	hipoglicemică Validarea testului cu documentarea hipoglicemiei (scăderea sub 40 mg/dl (2,2 mmol/l) sau cu 50% față de valoarea inițială) este necesară doar în cazul lipsei de răspuns a GH Hipoglicemia persistentă și cu afectarea stării de conștientă se va corecta cu glucoză 10% (nu 33%) administrată i.v
--	--	---	-------	--

*) este indicat pentru testare doar în perioada de tranziție

Anexa Nr. 2

Standardele OMS de definire a nou-născutului mic pentru vârsta gestațională (SGA) (Villar et al. Lancet 2014;384:857-68)

GREUTATE LA NAȘTERE (kg) - BĂIEȚI		
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
33 + 0	1.13	1.95
33 + 1	1.17	1.99
33 + 2	1.21	2.03
33 + 3	1.25	2.07
33 + 4	1.29	2.11
33 + 5	1.33	2.15
33 + 6	1.37	2.18
35 + 0	1.40	2.22
34 + 1	1.44	2.26
34 + 2	1.48	2.29
34 + 3	1.51	2.33
34 + 4	1.55	2.36
34 + 5	1.58	2.40
34 + 6	1.62	2.43
35 + 0	1.65	2.47
35 + 1	1.69	2.50
35 + 2	1.72	2.53
35 + 3	1.75	2.57
35 + 4	1.78	2.60
35 + 5	1.82	2.63
35 + 6	1.85	2.66
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
36 + 0	1.88	2.69
36 + 1	1.91	2.72
36 + 2	1.94	2.75

36 + 3	1.97	2.78
36 + 4	2.00	2.81
36 + 5	2.03	2.84
36 + 6	2.06	2.87
37 + 0	2.08	2.89
37 + 1	2.11	2.92
37 + 2	2.14	2.95
37 + 3	2.17	2.97
37 + 4	2.19	3.00
37 + 5	2.22	3.03
37 + 6	2.24	3.05
38 + 0	2.27	3.08
38 + 1	2.29	3.10
38 + 2	2.32	3.12
38 + 3	2.34	3.15
38 + 4	2.37	3.17
38 + 5	2.39	3.19
38 + 6	2.41	3.22
39 + 0	2.43	3.24
39 + 1	2.46	3.26
39 + 2	2.48	3.28
39 + 3	2.50	3.30
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
39 + 4	2.52	3.32
39 + 5	2.54	3.34
39 + 6	2.56	3.36
40 + 0	2.58	3.38
40 + 1	2.60	3.40
40 + 2	2.62	3.42
40 + 3	2.64	3.44
40 + 4	2.66	3.46
40 + 5	2.68	3.48
40 + 6	2.70	3.49
41 + 0	2.71	3.51
41 + 1	2.73	3.53
41 + 2	2.75	3.55
41 + 3	2.76	3.56
41 + 4	2.78	3.58
41 + 5	2.80	3.59
41 + 6	2.81	3.61
42 + 0	2.83	3.62
42 + 1	2.84	3.64
42 + 2	2.86	3.65
42 + 3	2.87	3.67
42 + 4	2.88	3.68
42 + 5	2.90	3.69
42 + 6	2.91	3.71

LUNGIME NAȘTERE (cm) - BĂIEȚI		
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
33 + 0	39.4	43.8
33 + 1	39.6	44.0

33 + 2	39.8	44.2
33 + 3	40.0	44.3
33 + 4	40.2	44.5
33 + 5	40.4	44.7
33 + 6	40.6	44.8
35 + 0	40.8	45.0
34 + 1	41.0	45.1
34 + 2	41.1	45.3
34 + 3	41.3	45.4
34 + 4	41.5	45.6
34 + 5	41.7	45.7
34 + 6	41.8	45.9
35 + 0	42.0	46.0
35 + 1	42.2	46.2
35 + 2	42.3	46.3
35 + 3	42.5	46.4
35 + 4	42.6	46.6
35 + 5	42.8	46.7
35 + 6	43.0	46.8
36 + 0	43.1	47.0
36 + 1	43.2	47.1
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
36 + 2	43.4	47.2
36 + 3	43.5	47.4
36 + 4	43.7	47.5
36 + 5	43.8	47.6
36 + 6	44.0	47.7
37 + 0	44.1	47.8
37 + 1	44.2	47.9
37 + 2	44.4	48.1
37 + 3	44.5	48.2
37 + 4	44.6	48.3
37 + 5	44.7	48.4
37 + 6	44.9	48.5
38 + 0	45.0	48.6
38 + 1	45.1	48.7
38 + 2	45.2	48.8
38 + 3	45.3	48.9
38 + 4	45.5	49.0
38 + 5	45.6	49.1
38 + 6	45.7	49.2
39 + 0	45.8	49.3
39 + 1	45.9	49.4
39 + 2	46.0	49.5
39 + 3	46.1	49.6
39 + 4	46.2	49.7
39 + 5	46.3	49.8
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
39 + 6	46.4	49.8
40 + 0	46.5	49.9
40 + 1	46.6	50.0
40 + 2	46.7	50.1

40 + 3	46.8	50.2
40 + 4	46.9	50.3
40 + 5	47.0	50.3
40 + 6	47.1	50.4
41 + 0	47.2	50.5
41 + 1	47.3	50.6
41 + 2	47.4	50.7
41 + 3	47.5	50.7
41 + 4	47.5	50.8
41 + 5	47.6	50.9
41 + 6	47.7	51.0
42 + 0	47.8	51.0
42 + 1	47.9	51.1
42 + 2	48.0	51.2
42 + 3	48.0	51.2
42 + 4	48.1	51.3
42 + 5	48.2	51.4
42 + 6	48.3	51.4

GREUTATE LA NAȘTERE (kg) - FETE		
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
33 + 0	1.15	1.85
33 + 1	1.19	1.89
33 + 2	1.23	1.93
33 + 3	1.27	1.97
33 + 4	1.31	2.01
33 + 5	1.35	2.05
33 + 6	1.38	2.09
35 + 0	1.42	2.13
34 + 1	1.46	2.16
34 + 2	1.49	2.20
34 + 3	1.53	2.24
34 + 4	1.56	2.27
34 + 5	1.59	2.31
34 + 6	1.63	2.34
35 + 0	1.66	2.38
35 + 1	1.69	2.41
35 + 2	1.72	2.44
35 + 3	1.75	2.48
35 + 4	1.78	2.51
35 + 5	1.81	2.54
35 + 6	1.84	2.57
36 + 0	1.87	2.60
36 + 1	1.90	2.63
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
36 + 2	1.93	2.66
36 + 3	1.96	2.69
36 + 4	1.99	2.72
36 + 5	2.01	2.74
36 + 6	2.04	2.77
37 + 0	2.06	2.80
37 + 1	2.09	2.83

37 + 2	2.11	2.85
37 + 3	2.14	2.88
37 + 4	2.16	2.90
37 + 5	2.19	2.93
37 + 6	2.21	2.95
38 + 0	2.23	2.97
38 + 1	2.25	3.00
38 + 2	2.27	3.02
38 + 3	2.30	3.04
38 + 4	2.32	3.06
38 + 5	2.34	3.09
38 + 6	2.36	3.11
39 + 0	2.38	3.11
39 + 1	2.40	3.15
39 + 2	2.41	3.17
39 + 3	2.43	3.19
39 + 4	2.45	3.21
39 + 5	2.47	3.22
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
39 + 6	2.48	3.24
40 + 0	2.50	3.26
40 + 1	2.52	3.28
40 + 2	2.53	3.29
40 + 3	2.55	3.31
40 + 4	2.56	3.33
40 + 5	2.58	3.34
40 + 6	2.59	3.36
41 + 0	2.61	3.37
41 + 1	2.62	3.39
41 + 2	2.63	3.40
41 + 3	2.64	3.41
41 + 4	2.66	3.43
41 + 5	2.67	3.44
41 + 6	2.68	3.45
42 + 0	2.69	3.46
42 + 1	2.70	3.48
42 + 2	2.71	3.49
42 + 3	2.72	3.50
42 + 4	2.73	3.51
42 + 5	2.74	3.52
42 + 6	2.75	3.53

LUNGIME NAȘTERE (cm) - FETE

Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
33 + 0	39.5	43.4
33 + 1	39.7	43.6
33 + 2	39.9	43.7
33 + 3	40.1	43.9
33 + 4	40.3	44.1
33 + 5	40.5	44.2
33 + 6	40.6	44.4
35 + 0	40.8	44.6

34 + 1	41.0	44.7
34 + 2	41.1	44.9
34 + 3	41.3	45.0
34 + 4	41.4	45.2
34 + 5	41.6	45.3
34 + 6	41.8	45.4
35 + 0	41.9	45.6
35 + 1	42.1	45.7
35 + 2	42.2	45.8
35 + 3	42.3	46.0
35 + 4	42.5	46.1
35 + 5	42.6	46.2
35 + 6	42.8	46.4
36 + 0	42.9	46.5
36 + 1	43.0	46.6
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
36 + 2	43.2	46.7
36 + 3	43.3	46.8
36 + 4	43.4	47.0
36 + 5	43.5	47.1
36 + 6	43.7	47.2
37 + 0	43.8	47.3
37 + 1	43.9	47.4
37 + 2	44.0	47.5
37 + 3	44.1	47.6
37 + 4	44.2	47.7
37 + 5	44.4	47.8
37 + 6	44.5	47.9
38 + 0	44.6	48.0
38 + 1	44.7	48.1
38 + 2	44.8	48.2
38 + 3	44.9	48.3
38 + 4	45.0	48.4
38 + 5	45.1	48.5
38 + 6	45.2	48.6
39 + 0	45.3	48.7
39 + 1	45.4	48.7
39 + 2	45.5	48.8
39 + 3	45.6	48.9
39 + 4	45.6	49.0
39 + 5	45.7	49.1
Vârsta gestațională (săptămâni + zile)	-2	0
39 + 6	45.8	49.2
40 + 0	45.9	49.2
40 + 1	46.0	49.3
40 + 2	46.1	49.4
40 + 3	46.2	49.5
40 + 4	46.2	49.5
40 + 5	46.3	49.6
40 + 6	46.4	49.7
41 + 0	46.5	49.8
41 + 1	46.6	49.8

41 + 2	46.6	49.9
41 + 3	46.7	50.0
41 + 4	46.8	50.0
41 + 5	46.8	50.1
41 + 6	46.9	50.2
42 + 0	47.0	50.2
42 + 1	47.1	50.3
42 + 2	47.1	50.3
42 + 3	47.2	50.4
42 + 4	47.3	50.5
42 + 5	47.3	50.5
42 + 6	47.4	50.6

Anexa Nr. 3

Criteriile clinice de definire (Netchine-Harison) a sindromului Silver Russell (minim 4 din 6 criterii, incluzând obligatoriu fruntea proeminentă și macrocefalia relativă)

Criteriu Clinic	Definiție
Născut mic pentru vârsta gestațională (greutate și/sau lungime)	< -2 DS pentru vârsta gestațională
Falimentul creșterii postnatale	Talie la 24 ± 1 luni < -2 DS sau talie < -2 DS în urma taliei țintă genetic
Macrocefalie relativă la naștere	Circumferința craniană la naștere > 1.5 DS deasupra greutateii la naștere și/sau lungimii exprimate în DS
Frunte bombată	Protruzia frunții anterior de planul facial pe imaginea din profil în perioada miciei copilării (1 - 3 ani)
Asimetrie corporeală	Diferența de lungime a membrelor > 0,5 cm sau asimetria brațelor Diferența de lungime a membrelor < 0,5 cm cu minim alte două părți ale corpului asimetric (una neinteresând fața)
Tulburări de hrănire și/sau IMC scăzut	IMC < -2 DS la 24 luni sau utilizarea actuală a unei sonde gastrice sau utilizarea ciproheptadinei pentru stimularea apetitului

Anexa Nr. 4

Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)
	0	50.33	1.97	2 ani	8 luni	92.70	3.85	5 ani	4 luni	112.44	4.86	8 ani		128.33
	1 lună	53.55	2.09	2 ani	9 luni	93.43	3.88	5 ani	5 luni	112.99	4.88	8 ani	1 lună	128.78
	2 luni	56.78	2.22	2 ani	10 luni	94.16	3.92	5 ani	6 luni	113.54	4.90	8 ani	2 luni	129.23
	3 luni	60.01	2.34	2 ani	11 luni	94.90	3.96	5 ani	7 luni	114.09	4.92	8 ani	3 luni	129.68
	4 luni	62.25	2.38	3 ani		95.63	4.00	5 ani	8 luni	114.64	4.95	8 ani	4 luni	130.13

	i								i				i	
	5 lun i	64.49	2.4 2	3 ani	1 lun ă	96.2 7	4.0 4	5 ani	9 lun i	115. 19	4.97	8 ani	5 lun i	130.5 8
	6 lun i	66.73	2.4 6	3 ani	2 lun i	96.9 0	4.0 8	5 ani	10 lun i	115. 74	4.99	8 ani	6 lun i	131.0 3
	7 lun i	68.20	2.5 1	3 ani	3 lun i	97.5 4	4.1 2	5 ani	11 lun i	116. 29	5.01	8 ani	7 lun i	131.4 7
	8 lun i	69.67	2.5 6	3 ani	4 lun i	98.1 8	4.1 6	6 ani		116. 84	5.04	8 ani	8 lun i	131.9 2
	9 lun i	71.14	2.6 1	3 ani	5 lun i	98.8 2	4.2 0	6 ani	1 lun ă	117. 36	5.06	8 ani	9 lun i	132.3 7
	10 lun i	72.42	2.6 6	3 ani	6 lun i	99.4 5	4.2 4	6 ani	2 lun i	117. 87	5.09	8 ani	10 lun i	132.8 2
	11 lun i	73.70	2.7 0	3 ani	7 lun i	100. 09	4.2 8	6 ani	3 lun i	118. 39	5.11	8 ani	11 lun i	133.2 7
1 an		74.98	2.7 5	3 ani	8 lun i	100. 73	4.3 2	6 ani	4 lun i	118. 90	5.14	9 ani		133.7 2
1 an	1 lun ă	76.02	2.8 2	3 ani	9 lun i	101. 37	4.3 5	6 ani	5 lun i	119. 42	5.16	9 ani	1 lun ă	134.1 9
1 an	2 lun i	77.06	2.9 0	3 ani	10 lun i	102. 00	4.3 9	6 ani	6 lun i	119. 93	5.19	9 ani	2 lun i	134.6 7
1 an	3 lun i	78.10	2.9 7	3 ani	11 lun i	102. 64	4.4 3	6 ani	7 lun i	120. 45	5.21	9 ani	3 lun i	135.1 4
1 an	4 lun i	79.13	3.0 4	4 ani		103. 28	4.4 7	6 ani	8 lun i	120. 97	5.24	9 ani	4 lun i	135.6 1
1 an	5 lun i	80.17	3.1 1	4 ani	1 lun ă	103. 86	4.5 0	6 ani	9 lun i	121. 48	5.26	9 ani	5 lun i	136.0 9
1 an	6 lun i	81.21	3.1 9	4 ani	2 lun i	104. 44	4.5 2	6 ani	10 lun i	122. 00	5.29	9 ani	6 lun i	136.5 6
1 an	7 lun i	82.15	3.2 4	4 ani	3 lun i	105. 02	4.5 5	6 ani	11 lun i	122. 51	5.31	9 ani	7 lun i	137.0 4
1 an	8 lun i	83.09	3.3 0	4 ani	4 lun i	105. 60	4.5 7	7 ani		123. 03	5.34	9 ani	8 lun i	137.5 1
1 an	9 lun i	84.02	3.3 6	4 ani	5 lun i	106. 18	4.6 0	7 ani	1 lun ă	123. 47	5.37	9 ani	9 lun i	137.9 8
1 an	10 lun	84.96	3.4 1	4 ani	6 lun	106. 76	4.6 2	7 ani	2 lun	123. 91	5.39	9 ani	10 lun	138.4 6

	i				i				i				i	
1 an	11 luni	85.90	3.47	4 ani	7 luni	107.34	4.64	7 ani	3 luni	124.35	5.42	9 ani	11 luni	138.93
2 ani		86.83	3.53	4 ani	8 luni	107.92	4.67	7 ani	4 luni	124.80	5.45	10 ani		139.41
2 ani	1 lună	87.57	3.57	4 ani	9 luni	108.50	4.69	7 ani	5 luni	125.24	5.48	10 ani	1 lună	139.90
2 ani	2 luni	88.30	3.61	4 ani	10 luni	109.08	4.72	7 ani	6 luni	125.68	5.51	10 ani	2 luni	140.40
2 ani	3 luni	89.03	3.65	4 ani	11 luni	109.66	4.74	7 ani	7 luni	126.12	5.54	10 ani	3 luni	140.90
2 ani	4 luni	89.76	3.69	5 ani		110.24	4.77	7 ani	8 luni	126.57	5.57	10 ani	4 luni	141.40
2 ani	5 luni	90.50	3.73	5 ani	1 lună	110.79	4.79	7 ani	9 luni	127.01	5.60	10 ani	5 luni	141.90
2 ani	6 luni	91.23	3.77	5 ani	2 luni	111.34	4.81	7 ani	10 luni	127.45	5.63	10 ani	6 luni	142.39
2 ani	7 luni	91.96	3.81	5 ani	3 luni	111.89	4.84	7 ani	11 luni	127.89	5.66	10 ani	7 luni	142.89
Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)			
10 ani	8 luni	143.39	6.81	13 ani	4 luni	157.78	6.51	16 ani		163.15	5.83			
10 ani	9 luni	143.89	6.85	13 ani	5 luni	158.07	6.47	16 ani	1 lună	163.20	5.83			
10 ani	10 luni	144.38	6.89	13 ani	6 luni	158.36	6.43	16 ani	2 luni	163.24	5.83			
10 ani	11 luni	144.88	6.93	13 ani	7 luni	158.65	6.38	16 ani	3 luni	163.29	5.82			
11 ani		145.38	6.97	13 ani	8 luni	158.94	6.34	16 ani	4 luni	163.34	5.82			
11 ani	1 lună	145.89	6.98	13 ani	9 luni	159.23	6.29	16 ani	5 luni	163.38	5.82			
11 ani	2 luni	146.40	7.00	13 ani	10 luni	159.52	6.25	16 ani	6 luni	163.43	5.82			
11 ani	3 luni	146.91	7.01	13 ani	11 luni	159.81	6.20	16 ani	7 luni	163.47	5.81			

	i				i				i					
11 ani	4 luni	147.42	7.02	14 ani		160.10	6.16	16 ani	8 luni	163.52	5.81			
11 ani	5 luni	147.93	7.03	14 ani	1 lună	160.26	6.14	16 ani	9 luni	163.57	5.81			
11 ani	6 luni	148.44	7.04	14 ani	2 luni	160.43	6.13	16 ani	10 luni	163.61	5.80			
11 ani	7 luni	148.95	7.05	14 ani	3 luni	160.59	6.11	16 ani	11 luni	163.66	5.80			
11 ani	8 luni	149.45	7.06	14 ani	4 luni	160.76	6.09	17 ani		163.70	5.80			
11 ani	9 luni	149.96	7.07	14 ani	5 luni	160.92	6.07	17 ani	1 lună	163.74	5.80			
11 ani	10 luni	150.47	7.08	14 ani	6 luni	161.09	6.06	17 ani	2 luni	163.77	5.79			
11 ani	11 luni	150.98	7.09	14 ani	7 luni	161.25	6.04	17 ani	3 luni	163.81	5.79			
12 ani		151.49	7.11	14 ani	8 luni	161.42	6.02	17 ani	4 luni	163.84	5.79			
12 ani	1 lună	151.92	7.07	14 ani	9 luni	161.58	6.00	17 ani	5 luni	163.88	5.79			
12 ani	2 luni	152.35	7.04	14 ani	10 luni	161.75	5.99	17 ani	6 luni	163.91	5.79			
12 ani	3 luni	152.77	7.00	14 ani	11 luni	161.91	5.97	17 ani	7 luni	163.95	5.79			
12 ani	4 luni	153.20	6.97	15 ani		162.08	5.95	17 ani	8 luni	163.98	5.79			
12 ani	5 luni	153.63	6.93	15 ani	1 lună	162.16	5.94	17 ani	9 luni	164.02	5.78			
12 ani	6 luni	154.05	6.90	15 ani	2 luni	162.25	5.93	17 ani	10 luni	164.06	5.78			
12 ani	7 luni	154.48	6.86	15 ani	3 luni	162.34	5.92	17 ani	11 luni	164.09	5.78			
12 ani	8 luni	154.91	6.83	15 ani	4 luni	162.43	5.91	18 ani		164.13	5.78			
12 ani	9 luni	155.33	6.80	15 ani	5 luni	162.52	5.90							

	i				i										
12 ani	10 luni	155.76	6.76	15 ani	6 luni	162.61	5.89								
12 ani	11 luni	156.19	6.73	15 ani	7 luni	162.70	5.88								
13 ani		156.62	6.69	15 ani	8 luni	162.79	5.87								
13 ani	1 lună	156.91	6.65	15 ani	9 luni	162.88	5.86								
13 ani	2 luni	157.20	6.60	15 ani	10 luni	162.97	5.85								
13 ani	3 luni	157.49	6.56	15 ani	11 luni	163.06	5.84								

Băieți	Vârsta	Medie	DS	Băieți	Vârsta	Medie	DS	Băieți	Vârsta	Medie	DS	Băieți	Vârsta	Medie	DS
i	a	(cm)	(cm)	i	a	(cm)	(cm)	i	a	(cm)	(cm)	i	a	(cm)	(cm)
	0	50.63	2.03	2 ani	8 luni	94.13	3.94	5 ani	4 luni	113.30	4.86	8 ani		129.51	5.64
	1 lună	54.18	2.17	2 ani	9 luni	94.87	3.98	5 ani	5 luni	113.84	4.89	8 ani	1 lună	129.97	5.66
	2 luni	57.73	2.30	2 ani	10 luni	95.62	4.02	5 ani	6 luni	114.39	4.92	8 ani	2 luni	130.43	5.68
	3 luni	61.28	2.44	2 ani	11 luni	96.36	4.06	5 ani	7 luni	114.93	4.95	8 ani	3 luni	130.89	5.70
	4 luni	63.57	2.46	3 ani		97.10	4.11	5 ani	8 luni	115.48	4.98	8 ani	4 luni	131.35	5.72
	5 luni	65.86	2.48	3 ani	1 lună	97.70	4.14	5 ani	9 luni	116.03	5.01	8 ani	5 luni	131.80	5.75
	6 luni	68.15	2.50	3 ani	2 luni	98.31	4.17	5 ani	10 luni	116.57	5.04	8 ani	6 luni	132.26	5.77
	7 luni	69.65	2.54	3 ani	3 luni	98.91	4.20	5 ani	11 luni	117.12	5.07	8 ani	7 luni	132.72	5.79
	8 luni	71.15	2.57	3 ani	4 luni	99.51	4.24	6 ani		117.66	5.09	8 ani	8 luni	133.18	5.81
	9 luni	72.65	2.61	3 ani	5 luni	100.12	4.27	6 ani	1 lună	118.17	5.12	8 ani	9 luni	133.64	5.83
	10 luni	73.93	2.68	3 ani	6 luni	100.72	4.30	6 ani	2 luni	118.68	5.14	8 ani	10 luni	134.10	5.85
	11 luni	75.22	2.75	3 ani	7 luni	101.32	4.33	6 ani	3 luni	119.18	5.16	8 ani	11 luni	134.56	5.88
1 an		76.50	2.83	3 ani	8 luni	101.92	4.37	6 ani	4 luni	119.69	5.18	9 ani		135.02	5.90
1 an	1 lună	77.54	2.89	3 ani	9 luni	102.53	4.40	6 ani	5 luni	120.20	5.20	9 ani	1 lună	135.45	5.92
1 an	2	78.5	2.96	3 ani	10	103.13	4.43	6 ani	6	120.70	5.23	9 ani	2 luni	135.94	5.94

	luni	8			luni				luni					88	
1 an	3 luni	79.6 3	3.03	3 ani	11 luni	103.73	4.47	6 ani	7 luni	121.21	5.25	9 ani	3 luni	136. 32	5.97
1 an	4 luni	80.6 7	3.09	4 ani		104.34	4.50	6 ani	8 luni	121.72	5.27	9 ani	4 luni	136. 75	5.99
1 an	5 luni	81.7 1	3.16	4 ani	1 lună	104.90	4.52	6 ani	9 luni	122.22	5.29	9 ani	5 luni	137. 18	6.02
1 an	6 luni	82.7 6	3.23	4 ani	2 luni	105.47	4.54	6 ani	10 luni	122.73	5.31	9 ani	6 luni	137. 62	6.04
1 an	7 luni	83.6 6	3.29	4 ani	3 luni	106.03	4.56	6 ani	11 luni	123.24	5.34	9 ani	7 luni	138. 05	6.07
1 an	8 luni	84.5 7	3.35	4 ani	4 luni	106.59	4.58	7 ani		123.74	5.36	9 ani	8 luni	138. 48	6.09
1 an	9 luni	85.4 7	3.41	4 ani	5 luni	107.16	4.60	7 ani	1 lună	124.23	5.38	9 ani	9 luni	138. 92	6.11
1 an	10 luni	86.3 8	3.48	4 ani	6 luni	107.72	4.62	7 ani	2 luni	124.71	5.41	9 ani	10 luni	139. 35	6.14
1 an	11 luni	87.2 8	3.54	4 ani	7 luni	108.29	4.64	7 ani	3 luni	125.19	5.43	9 ani	11 luni	139. 78	6.16
2 ani		88.1 9	3.60	4 ani	8 luni	108.85	4.66	7 ani	4 luni	125.67	5.45	10 ani		140. 22	6.19
2 ani	1 lună	88.9 3	3.64	4 ani	9 luni	109.42	4.68	7 ani	5 luni	126.15	5.48	10 ani	1 lună	140. 64	6.22
2 ani	2 luni	89.6 8	3.68	4 ani	10 luni	109.98	4.70	7 ani	6 luni	126.63	5.50	10 ani	2 luni	141. 07	6.25
2 ani	3 luni	90.4 2	3.73	4 ani	11 luni	110.55	4.72	7 ani	7 luni	127.11	5.52	10 ani	3 luni	141. 50	6.28
2 ani	4 luni	91.1 6	3.77	5 ani		111.11	4.74	7 ani	8 luni	127.59	5.55	10 ani	4 luni	141. 93	6.31
2 ani	5 luni	91.9 0	3.81	5 ani	1 lună	111.66	4.77	7 ani	9 luni	128.07	5.57	10 ani	5 luni	142. 35	6.34
2 ani	6 luni	92.6 5	3.85	5 ani	2 luni	112.20	4.80	7 ani	10 luni	128.55	5.59	10 ani	6 luni	142. 78	6.37
2 ani	7 luni	93.3 9	3.89	5 ani	3 luni	112.75	4.83	7 ani	11 luni	129.03	5.62	10 ani	7 luni	143. 21	6.40
Băieț i	Vârș ta	Medi e (cm)	DS (cm)	Băieț i	Vârș ta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieț i	Vârș ta	Medie (cm)	DS (cm)				
10 ani	8 luni	143. 64	6.43	13 ani	4 luni	160.58	8.12	16 ani		174.77	7.06				
10 ani	9 luni	144. 06	6.46	13 ani	5 luni	161.19	8.15	16 ani	1 lună	174.90	7.03				
10 ani	10 luni	144. 49	6.49	13 ani	6 luni	161.80	8.17	16 ani	2 luni	175.03	6.99				
10 ani	11 luni	144. 92	6.52	13 ani	7 luni	162.41	8.19	16 ani	3 luni	175.17	6.96				
11 ani		145. 35	6.55	13 ani	8 luni	163.02	8.22	16 ani	4 luni	175.30	6.92				
11 ani	1 lună	145. 84	6.60	13 ani	9 luni	163.63	8.24	16 ani	5 luni	175.43	6.89				
11	2	146. 65	6.65	13	10	164.24	8.27	16	6	175.57	6.85				

Anexa 5.

Teste de stimulare a secreției de GH

Test	Doza	Metoda	Orar recoltare (min)	Observații
Arginină hidroclorid - GHRH	- Arginină 0,5 g/KgC în piv de 30 min - GHRH	Administrare în perfuzie (soluție salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min 1 mcg/kg (doza maximă 100 mcg) inj i.v bolus	0-30-60-90-120-150	Administrarea GH-RH determină flush facial în majoritatea cazurilor Greață, parestezii, afectarea gustului
Glucagon	0,03 mg/kgc, maxim 1 mg - intramuscular	Administrare nediluat	0-60-120-150-180	Grețuri, vărsături, crampe abdominale
Insulina	0.05 - 0.2 U/kgc individualizat în funcție de vârstă, IMC, status pubertar, reactivitate	- se recomandă abord venos permanent prin linie i.v cu ser fiziologic -se recomandă monitorizarea glicemiei cu glucometru la fiecare moment de recoltare sau dacă pacientul este simptomatic - la semne clinice de hipoglicemie se poate administra gustare de carbohidrați	0-15-30-45-60-90	Risc de convulsii, comă hipoglicemică Validarea testului cu documentarea hipoglicemiei (scăderea sub 40 mg/dl (2,2 mmol/l) sau cu 50% față de valoarea inițială) este necesară doar în cazul lipsei de răspuns a GH Hipoglicemia persistentă și cu afectarea stării de conștientă se va corecta cu glucoză 10% (nu 33%) administrată i.v
Macimorelin	0.5 mg/kgcorp	Soluția orală se administrează în 30 de minute	30-45-60-90	Poate cauza disgeuzie. Se recomanda efectuarea EKG si întreruperea medicației ce poate determina prelungirea QT.

DCI SOMATROPINUM

I. Definiția afecțiunii

Sindromul Prader-Willi (SPW, OMIM #176270) este o afecțiune genetică rară caracterizată prin hipotonie și tulburări de alimentație neonatale, ulterior cu hiperfagie și obezitate progresivă, hipogonadism, talie finală adultă mică, și tulburări cognitive și de comportament.

În 65 – 70% din cazuri, cauza e deleția parțială a regiunii 15q11.2-q13 (DEL15) a cromozomului 15 paternal; în 25 – 30% din cazuri cauza e disomia cromozomului 15 de origine maternă (UPD15), iar în aproximativ 1% din cazuri cauza e reprezentată de defecte de amprentare (ID) sau de translocății la nivelul cromozomului 15. Repartiția pe sexe este 1:1. Incidență – 1:25.000 nou-născuți vii.

Scopul tratamentului cu somatropinum la persoanele cu sindrom Prader-Willi este îmbunătățirea creșterii lineare în copilărie, atingerea taliei ținte finale și îmbunătățirea compoziției corporale. Dacă se inițiază terapie cu somatropinum, se recomandă continuarea ei cât timp beneficiile depășesc riscurile.

II. Diagnostic

Diagnosticul sindromului Prader-Willi este confirmat prin testare genetică citogenetică sau moleculară. Panelul de diagnostic genetic pentru SPW se poate realiza prin efectuarea cariotipului, a studiilor de metilare, tehnica FISH și respectiv a probelor ADN microsatelit, efectuate în mod secvențial.

Pe baza anamnezei și examenului clinic se stabilește indicația de testare genetică; semnele și simptomele sunt dependente de vârstă. Trăsăturile specifice includ: buză superioară îngustă, ochi migdalați, acromicrie, criptorhidism, hipoplazie organe genitale.

III. Evaluarea pacientului înainte de inițierea terapiei cu rhGH

Evaluarea se va face obligatoriu de către echipe multidisciplinare desemnate în centre universitare agregate (a se vedea punctul VII)

Specialitate	Măsuri specifice
Endocrinologie	Auxologie – înălțime, greutate, indice de masă corporală, circumferință abdominală, ± pliuri cutanate, status pubertar Vârstă osoasă – pentru pacienții pediatrici Funcție tiroidiană – TSH, FT4 Ax hipotalamo-hipofizo-adrenal – indicație de evaluare individualizată, în funcție de tabloul clinic, anamneză, dar obligatorie dozarea matinală bazală a ACTH și cortizolului Ax GH-IGF1 – determinare IGF 1, teste stimulare GH (obligatorii la pacienții adulți), la copii ele NU sunt considerate esențiale în luarea deciziei de tratament cu rhGH Dacă vârsta ≥ 6 ani – evaluare metabolică – hemoglobină glicozilată, glicemie a jeun, insulinemie, ± test oral de toleranță la glucoză pentru pacienții la risc (antecedente familiale diabet zaharat, acanthosis nigricans) Evaluare risc cardio-vascular – colesterol total, trigliceride, HDL colesterol, LDL colesterol Evaluare steatoza hepatică – GOT, GPT, ecografie abdominală ± Evaluare compoziție corporală – DXA sau bioimpedanță

Genetică medicală	Testare genetică Sfat genetic
Evaluare nutrițională (pediatru/ endocrinolog/ diabetolog/ dietetician)	Jurnal de dietă Evaluare compoziție dietă Evaluare consum de calorii Controlul alimentelor disponibile
Neurologie și psihiatrie pediatrică	Teste psihometrice adecvate vârstei Fizioterapie – la nevoie
O.R.L.	Evaluare pentru tulburări respirație în somn, sforăit, vegetații adenoide Recomandări posibile – amigdalectomie, adenoidectomie
Pneumologie	Obligatoriu – monitorizare pulsoximetrică în somn Studiu polisomnografic
Ortopedie pediatrică	Radiografie coloană vertebrală – evaluare risc scolioză

Vârsta de inițiere – minim 2 ani, preferabil înainte de instalarea obezității; în cazuri individualizate se poate iniția încă din perioada de sugar, dar nu mai devreme de 3 luni.

Contraindicații de inițiere terapie – obezitate severă (obezitate > percentila 95 cu complicații: steatohepatita nonalcoolică, anomalii ale homeostaziei glicemice) diabet zaharat necontrolat, apnee obstructivă de somn severă netratată, cancer activ, psihoză activă, hipersensibilitate la somatotropin sau la excipienții acestuia, sarcina.

IV. Tratament – doze, mod de administrare

Pacienți de vârstă pediatrică – terapia se inițiază cu doze de 0,5 mg/m², cu ajustarea dozelor la 3 – 6 luni în funcție de răspunsul clinic și biochimic (nivel IGF1), până la atingerea dozei de 1 mg/m².

În perioada de tranziție – 0,1 – 0,2 mg/zi, în funcție de prezența edemelor, tratament și sensibilitate anterioare la rhGH, utilizare concomitentă de preparate orale cu estrogeni. Ajustarea dozelor se va face în funcție de răspunsul clinic și biochimic (nivel de IGF1). Pentru IGF1 nu se recomandă depășirea nivelului superior al intervalului de referință pentru laboratorul folosit.

Somatotropin se administrează injectabil, subcutanat, seara la culcare, iar locul administrării trebuie schimbat pentru a preveni lipoatrofia.

Această indicație se codifica la prescriere 858

V. Monitorizare

Pe tot parcursul terapiei se va evalua periodic raportul risc/beneficiu; se vor avea în vedere ameliorarea deficitului statural, îmbunătățirea compoziției corporale, creșterea calității vieții, raportate la apariția/agravarea comorbidităților și/sau apariția efectelor adverse.

Reguli monitorizare

- La 3 – 6 luni monitorizare auxologică – greutate, înălțime, indice de masă corporală, evaluare status pubertar, evaluare coloană vertebrală, dozare IGF1. Se preferă inducerea pubertății atât la sexul masculin cât și la sexul feminin cu preparate transdermice conform normelor de bună practică clinică și la vârsta medie pubertară.
- La 6 – 12 luni evaluare compoziție corporală – circumferință abdominală și/sau pliuri cutanate și/sau DXA sau bioimpedanță – pentru determinarea procentuală a grăsimii și a masei musculare corporale

- La 6 – 24 luni, în mod individualizat – determinarea vârstei osoase
- Repetare polisomnografie:
 - în primele 3 – 6 luni de tratament la copiii cu vârsta peste 2 ani și cu apnee ușoară/absența apneei
 - în primele 4 – 6 săptămâni la copiii cu vârsta sub 2 ani sau cu apnee moderată
- Ex ORL la 6 luni sau mai devreme dacă apar semne și simptome de apnee obstructivă și/sau infecție respiratorie
- Radiografie coloană vertebrală pentru evaluarea progresiei scoliozei – la nevoie
- Monitorizare la 6 luni a funcției tiroidiene (TSH, free T4)
- Evaluare ax hipotalamo-hipofizo-adrenal **la 6 luni sau** în caz de simptomatologie specifică apărută spontan sau în caz de stress – dozare cortizol bazal ±ACTH, respectiv teste dinamice
- Evaluare metabolică la 6 luni (glicemie, profil lipidic, insulinemie și/sau HbA1c, OGTT)
- Evaluare psihiatrică – dacă apare deteriorarea comportamentului sau simptomatologie specifică floridă
- Echipa multidisciplinară care să includă dialog permanent – inclusiv cu nutriționist, psiholog, fizioterapeut, logoped.

Criterii de întrerupere a terapiei:

- Apneea de somn severă
- Epifizioliza
- Apariția crizelor comițiale
- Dezvoltarea unei neoplazii
- Oricare din contraindicațiile inițierii terapiei.

Criterii de scădere a dozelor:

- Apneea moderată
- Hipertensiunea intracraniană benignă
- Edeme
- Complicații ortopedice cu excepția epifiziolizei
- Apariția rezistenței la insulină

VI. Considerații ale terapiei în perioada de tranziție – după vârsta osoasă de 14 ani la fete și 16 ani la băieți se oprește tratamentul și după 3 – 6 luni de pauză se identifică pacienții cu deficit de GH prin test la insulină.

GH sub 5 ng/ml în testare definește deficitul de GH și permite reluarea terapiei cu rhGH în doze de 0,1 – 0,2 mg/zi.

VII. Prescriptori

Tratamentul cu Somatropin este indicat a fi prescris de medicii din specialitatea Endocrinologie, cu acordul echipei multidisciplinare formată din: endocrinolog, genetician, pneumolog, psiholog, pediatru, psihiatru, ORL în centre universitare unde este posibil și diagnosticul molecular (București, Iași, Timișoara, Tg Mureș, Cluj-Napoca, Constanța).

DCI IMUNOGLOBULINA NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARĂ

A. Indicații: boli neurologice degenerative/inflamator-imune

I. Utilizare în condiții de spitalizare de scurtă durată într-o secție de neurologie

Criterii de includere în tratament:

- pacienți cu neuropatii imunologice cronice (polineuropatii inflamatorii cronice demielinizante, neuropatia motorie multifocală, neuropatiile paraproteinemice, paraneoplazice, vasculitice) – tratament de consolidare a remisiunii
- pacienți cu miopatii inflamatorii cronice (polimiozita, dermatomiozita) la pacienții cu efecte adverse sau fără beneficiu din partea terapiei cu corticosteroizi –tratament de consolidare a remisiunii
- pacienți cu miastenia gravis rapid progresivă, pentru echilibrare înainte de timentomie
- pacienți cu afecțiuni paraneoplazice ale sistemului nervos central și al encefalitei Rasmussen

Tratament:

Doza: 1 – 2 g/kg corp/cură
Durata curei: 2 – 5 zile
Repetiția curelor la 4 – 6 săptămâni

II. Utilizare în condiții de spitalizare în secția de neurologie sau terapie intensivă neurologică

Criterii de includere în tratament:

- pacienți cu poliradiculonevrita acută Guillain Barre
- pacienți cu decompensări acute ale neuropatiilor cronice demielinizante autoimune
- tratamentul acut al crizei miastenice

Tratament:

Doza: 2 g/kg corp/cură
Durata curei: 5 zile

III. Prescriptori: medicii din unitatile sanitare prin care se deruleaza PNS boli rare- boli neurologice degenerative/inflamator 1herap

B: Indicații: Imunodeficiențele primare

I. Criterii de includere

Pacient 0-18 ani și adulți, cu unul dintre următoarele diagnostice:

1. Imunodeficiențe cu afectarea producerii de anticorpi; exemple:
 - Agamaglobulinemie

- Imunodeficiență comună variabilă
 - Sindroame hiper IgM
 - Deficit 2herapeutic de subclase de IgG* care nu răspunde la antibioterapia profilactică
 - Deficiențe simptomatice de anticorpi specifici** care nu răspund la vaccinarea cu 2herape anti-pneumococic conjugat și nici la antibioterapia profilactică
 - Hipogamaglobulinemie tranzitorie simptomatică a miciei copilării***
2. Imunodeficiențe combinate severe
 3. Imunodeficiențe combinate
 4. Imunodeficiențe sindromatice (de exemplu ataxie-telangiectazie, sindromul Wiskott-Aldrich, sindromul DiGeorge)
 5. Alte imunodeficiențe primare

* Necesită documentarea lipsei de răspuns la vaccin polizaharidic (anti-pneumococic neconjugat, a se vedea mai jos) și/sau proteic (tetanic, difteric)

** Necesită vârsta de peste 2 ani și documentarea prin dubla dozare a anticorpilor antipneumococici serotip specifici - inițial și la 2 luni după o doză de vaccin anti-pneumococic conjugat, la ambele fiind necesară evidențierea de titruri neprotective (<1.3 mcg/ml) la >50% dintre serotipuri (2-6 ani) sau >30% dintre serotipuri (6-18 ani).

*** Durata recomandată a tratamentului este de 1 an; ulterior, dozele se vor spația (2 doze la 6 săptămâni, 2 doze la 8 săptămâni). Dacă situația o permite, tratamentul se va opri după aceasta perioadă.

II. Criterii de excludere a pacienților din tratament (dacă este cazul)

Reacția anafilactică la Ig i.v. reprezintă contraindicație de administrare a aceluiași produs.

Dacă tratamentul cu Ig este totuși necesar, se va înlocui cu unul s.c. sau, dacă nu este posibil, cu un alt produs i.v.

III. Tratament:

- la începutul tratamentului, doza este 0.4-0.8 g/kgc la interval de 3-4 săptămâni;
- dozele ulterioare vor fi individualizate (mai mici/mai mari, mai rare/mai dese) pentru fiecare bolnav astfel încât nivelele de IgG înainte de administrare să se mențină în valori normale pentru vârstă și să fie liber de infecții.;
- doza va fi rotunjită la cel mai apropiat număr întreg de flacoane (**se va folosi întotdeauna un număr întreg de flacoane !**).

IV. Precautii. Atentionari

Imunoglobulina de uz intravenos se va administra doar în spital.

Pacientul trebuie să fie bine hidratat.

Se va folosi premedicație (ibuprofen, paracetamol, anitahistaminice sau corticosteroizi) doar în cazuri selecționate, pe baza istoricului personal (de exemplu, istoric de cefalee, prurit sau urticarie la administrări anterioare).

Se vor respecta cu strictețe vitezele de infuzie precizate în prospect, în funcție și de toleranța pacientului.

Pacienții care au în istoric o reacție anafilactică (nu reacție transfuzională simplă cu hemoliză!) la produse din sânge, pot fi testați pentru prezența anticorpilor anti IgA înaintea începerii tratamentului cu imunoglobulina i.v. Dacă testarea nu este posibilă, se va prefera un produs cu

administrare subcutanată, iar –dacă nu există aceasta opțiune- se va alege un produs cât mai sărac în IgA, se va folosi premedicație și se va pregăti de fiecare dată trusa de urgență (adrenalină, corticosteroid, antihistaminic, soluție cristaloidă).

Administrarea de vaccinuri vii atenuate (ROR, varicelo-zosterian) trebuie amânată până la 8-10 luni de la încheierea tratamentului cu Ig i.v.

V. Schimbarea terapiei

Se va evita, pe cât posibil, schimbarea produsului, dacă acesta este eficient și nu produce efecte adverse la acel pacient.

La indicația medicului curant și dacă familia și pacientul sunt de acord, se poate trece la tratament de substituție cu imunoglobulină pe cale subcutanată.

VI. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice și a evoluției sub tratament

- nivelul IgG înainte de următoarea administrare (trough level) trebuie să fie de minim 500 mg/dl pentru deficitul pur de anticorpi și minim 800 mg/dl pentru deficitul combinat sau la pacienții cu bronșiectazie; uneori, poate fi necesar chiar și un nivel mai mare, de exemplu la copiii cu IDP și complicații ale acestora;
- doza folosită trebuie să asigure protecție față de infecțiile severe (otite medii, pneumonii cu condensare, enterocolite invazive, meningite, septicemii, abcese) și nu față de orice infecție;

Bronșiectaziile progresează lent, de multe ori în ciuda tratamentului cu Ig, din cauza faptului că IgG nu trece în secreții; în aceste cazuri se va asocia profilaxie antimicrobiană (de ex amoxicilină, cotrimoxazol) sau antineutrofilică (azitromicină)

VII. Întreruperea tratamentului

Tratamentul se întrerupe doar dacă el devine inutil (reluarea producției normale de imunoglobuline, ca urmare a transplantului de maduvă sau celule stem sau ca urmare a tratamentului genetic).

VIII. Prescriptori: medicii din unitatile sanitare prin care se deruleaza PNS boli rare-tratamentul sindromului de imunodeficienta primara.”

DCI COLISTIMETAT DE SODIU

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 111, cod (J01XB01): DCI COLISTIMETAT DE SODIU

I. INDICAȚIA TERAPEUTICĂ: abordarea terapeutică a infecțiilor pulmonare cronice cauzate de *Pseudomonas aeruginosa*, la pacienții cu fibroză chistică/mucoviscidoză, cu vârsta de cel puțin 6 ani.

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT :

A. Criterii de includere:

- infecție respiratorie cu *Pseudomonas aeruginosa* la un pacient cu fibroza chistica.
- vârsta peste 6 ani

B. Criterii de excludere:

- refuzul pacientului sau familiei de a utiliza medicamentul
- incapacitatea pacientului de a inhala corect
- prezenta efectelor adverse importante sau alergie la medicament

III. TRATAMENT

Doze

- Adulți și copii cu vârsta de cel puțin 6 ani : 2 x 1 capsulă pe zi, administrată inhalator. Intervalul dintre administrările dozei trebuie să fie cât mai apropiat de 12 ore.

Notă : Administrarea inhalatorie se face cu dispozitivul recomandat de producător

Inițierea terapiei se face astfel:

- în infecția acută/exacerbare sau primoinfecție cu *Pseudomonas aeruginosa* , în asociere cu antibioterapie orală, se administrează timp de 6 luni consecutive
- în infecția cronică se administrează 6 luni consecutive, după care se face control bacteriologic obligatoriu, în funcție de care se ia decizia ulterioară.

Mod de administrare:

Colistimetatul de sodiu este indicat doar pentru administrare inhalatorie.

- Capsulele cu colistimetatul de sodiu trebuie utilizate numai împreună cu inhalatorul de pulbere care aparține medicamentului respectiv.
- Capsulele nu trebuie să fie ingerate

- Pentru a se asigura administrarea adecvată a medicamentului, medicul prescriptor trebuie să îi arate pacientului și familiei (în cazul copiilor) cum să utilizeze corect inhalatorul, prima doză fiind administrată sub supraveghere medicală.
- Dacă sunt urmate și alte tratamente, acestea trebuie administrate în următoarea ordine:
 - Mucolitice inhalatorii
 - Bronhodilatatoare cu administrare inhalatorie
 - Fizioterapie toracică
 - Alte medicamente cu administrare inhalatorie
 - Colistimetat de sodiu

Durata tratamentului: în primoinfecție/infecție acută se recomandă administrarea pe o perioadă de 6 luni de tratament inhalator, în infecția cronică 6 luni, cu posibilitatea prelungirii terapiei încă 3 luni dacă nu s-a obținut cultura negativă și starea clinică o impune. Tratamentul poate fi continuat atât timp cât medicul consideră că pacientul obține beneficii clinice de pe urma administrării acestuia.

IV. PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:

- se recomandă precauție în administrarea la pacienții cu patologie renală, cu tulburări de auz, bronhospasm, antecedente de nefrite medicamentoase, sensibilizări cunoscute la aminoglicozide, miastenia gravis, Parkinson, porfirie
- utilizarea concomitentă a colistimetatului de sodiu cu administrare inhalatorie cu alte medicamente cu potențial nefrototoxic sau neurotoxic, ca aminoglicozidele sau cu medicamentele blocante neuromusculare, ca substanțele curariforme, trebuie evitată.
- administrarea concomitentă de colistimetat de sodiu cu macrolide, cum sunt azitromicina și
- claritromicina sau fluorochinolone, cum sunt norfloxacină și ciprofloxacina trebuie efectuată cu precauție la pacienții diagnosticați cu miastenia gravis

Sarcina

Datele provenite din utilizarea colistimetatului de sodiu cu administrare inhalatorie la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Colistimetatul de sodiu nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Datele fizico-chimice sugerează excreția colistimetatului de sodiu în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu colistimetat de sodiu, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

EFECTE SECUNDARE POSIBILE

Bronhospasm și tuse

La inhalare pot apărea bronhospasm sau tuse. Dacă este cazul, se recomandă administrarea de beta-2-agoniști, anterior sau ulterior inhalării colistimetatului de sodiu pulbere uscată.

Hemoptizie

Hemoptizia este o complicație posibilă în fibroza chistică și este mai frecventă la adulți. Utilizarea colistimetatului de sodiu la pacienții cu hemoptizie semnificativă clinic trebuie începută sau continuată numai dacă beneficiile obținute în urma administrării tratamentului sunt considerate mai mari decât riscurile de inducere a unei noi hemoragii.

Exacerbare respiratorie acută

Dacă se dezvoltă exacerbări respiratorii acute, trebuie luată în considerare o terapie antibacteriană suplimentară, cu medicamente administrate intravenos sau oral.

Suprainfecție micotică orală

După fiecare inhalare a colistimetatului de sodiu, gura trebuie clătită cu apă, pentru reducerea riscului dezvoltării unei suprainfecții micotice orale pe durata tratamentului .

Nefrotoxicitate/neurotoxicitate

Există o absorbție transpulmonară foarte scăzută a colistimetatului după inhalare, dar se impune prudență când se administrează colistimetat de sodiu la pacienți cunoscuți ca fiind predispuși la reacții adverse nefrotoxice sau neurotoxice.

VI. CONTRAINDICAȚII

Alergie/hipersensibilizare la substanța activă, sulfat de colistină sau polimixină B sau la oricare dintre excipienți.

VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI/ CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Monitorizarea eficienței terapeutice se face la sfârșitul celor 6 luni de la inițierea medicației , prin cultura bacteriologică a sputei. În caz de persistența a infecției, se poate continua administrarea inhalatorie a colistimetatului de sodiu încă 3 luni sau se poate alterna cu alta medicație antibiotică inhalatorie . Tratamentul se administrează pe o perioadă de 6-9 luni pe an. Pe toată perioada de administrare se vor monitoriza efectele secundare posibile , iar în prezența acestora , se va lua în considerare întreruperea tratamentului.

VIII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Întreruperea tratamentului se va face în următoarele cazuri:

- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței, alergiilor, ineficienței sau a apariției reacțiilor adverse severe
- Decizia de a întrerupe medicația în cazul sarcinii și alăptării, dacă acest lucru se impune
- Decizia pacientului și a părinților de a întrerupe tratamentul

IX. MEDICI PRESCRIPTORI:

Tratamentul se inițiază de către medicii în specialitatea pneumologie pediatrică, pediatrie, pneumologie, cu experiență în diagnosticarea, monitorizarea și tratamentul fibrozei chistice, și poate fi continuat de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală de la medicul specialist.”

DCI: RIBAVIRINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 101, cod (J002N): DCI RIBAVIRINUM

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție virală cu virusul hepatitei C, cu replicare activă (titruri > 100 ARN VHC copii/mL), cu eRFG > 50 mL/min.

Tratament

Ținta

Reducerea titrului sau titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil.

Doze

Ribavirinum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional 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 oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 320 cod (J02AB02): DCI KETOCONAZOLUM (comprimate 200 MG)

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)

Tratamentul sindromului Cushing endogen la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani la care intervenția chirurgicală nu a normalizat secreția de cortizol, preoperator la pacienții cu sindrom Cushing sever sau la pacienții la care intervenția chirurgicală nu reprezintă o opțiune.

Sindromul Cushing este o afecțiune rară, caracterizată prin hipersecreție endogenă de cortizol și care netratată crește mortalitatea pacienților de 1,7-4,8 ori față de populația generală. Se asociază cu comorbidități importante care scad calitatea vieții pacienților și îi reduc supraviețuirea: diabet zaharat, hipertensiune arterială, status procoagulant, infecții, osteoporoză cu fracturi, tulburări de creștere la copii. Hipersecreția de cortizol se poate datora unei tumori hipofizare secretante de ACTH, unei tumori cu secreție ectopică de ACTH, unei tumori benigne sau maligne suprarenale secretante de cortizol sau unei hiperplazii suprarenale ACTH independente.

II. Criterii de includere și excludere

1. Categoriile de pacienți eligibili

- a) Pacient cu cel puțin unul din semnele clinice de sindrom Cushing: redistribuție centripetă a țesutului adipos, facies pletoric, vergeturi violacee, fragilitate vasculară, hipertensiune arterială, hipogonadism, hirsutism la femei, depresie, miopatie proximală, osteoporoză și risc de fracturi de fragilitate și
- b) Diagnostic de sindrom Cushing endogen certificat prin prezenta a cel puțin două teste pozitive din următoarele trei:
 - lipsa supresiei cortizolului seric $< 1,8 \mu\text{g/dl}$ sau 50 nmol/l după testul de supresie la dexametazonă 1mg overnight sau 2mg x2 zile
 - două valori crescute ale cortizolului liber urinar - urina/24h
 - pierderea bioritmului cortizolului: valori crescute ale cortizolului salivar sau plasmatic la ora 23:00și
- c) Pacient aflat în una din situațiile următoare:
 - Postoperator, în condițiile persistenței hipercortizolismului
 - Preoperator, la pacienții cu sindrom Cushing sever
 - Intervenția chirurgicală nu reprezintă o opțiune datorită comorbidităților sau lipsei de localizare a tumorii

2. Evaluări minime pentru inițierea tratamentului

Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.

- a) Valori crescute ale cortizolului liber urinar (cel puțin două măsurători) sau
- b) Testul de inhibiție cu Dexametazonă 1 mg overnight sau cu Dexametazonă în doză mică: 2 mg x 2 zile cu lipsa supresiei cortizolului plasmatic sub $1,8 \mu\text{g/dl}$ (50 nmol/l)

- c) dozarea cortizolului plasmatic sau salivar la ora 23:00 cu valori crescute și
- d) ACTH plasmatic
- e) Teste imagistice (CT sau IRM hipofizar / suprarenale / alte localizări conform etiologiei)
- f) Enzimele hepatice: ALT, AST; GGT, fosfataza alcalină, bilirubina totală
- g) Consultul cardiologic și EKG
- h) Evaluarea funcției hipofizare în cazul pacienților cu boala Cushing

3. Criterii de excludere

- a) Sindrom Cushing vindecat postoperator sau postiradiere
- b) Sindrom de citoliză hepatică (ALT, AST >2 x LSN)
- c) Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți
- d) Medicație concomitentă cu oricare dintre medicamentele cu care poate interacționa și pot cauza reacții adverse cu potențial letal (vezi punctul V-Atenționari și precauții speciale)
- e) Sarcină și alăptare
- f) Prelungirea intervalului QTc, congenitală sau dobândită, documentată

III. Tratament

Tratamentul de primă intenție în sindromul Cushing este tratamentul chirurgical, fie adenomectomie hipofizară la pacienții cu boală Cushing, excizia chirurgicală a tumorii cu secreție ectopică de ACTH, suprarenalectomie uni sau bilaterală în restul cazurilor de sindrom Cushing.

Tratamentul medicamentos este de obicei un tratament de a doua linie, fiind rezervat pacienților la care intervenția chirurgicală nu a reușit vindecarea sindromului Cushing. La pacienții cu sindrom Cushing sever se poate administra preoperator, în scopul normalizării secreției de cortizol și ameliorarea comorbidităților și riscului operator. De asemenea, se poate administra la pacienții cu contraindicații pentru intervenția chirurgicală datorită comorbidităților sau la cei la care nu s-a reușit identificarea tumorii cu secreție ectopică de ACTH.

Ketoconazolul este un derivat de imidazol care inhibă steroidogeneza din corticosuprarenală și gonade prin inhibiția enzimei de clivaj a lanțurilor laterale ale colesterolului, 17 α hidroxilaza, 17,20 liaza și 11- β hidroxilaza, scăzând rapid producția și secreția de glucocorticoizi, mineralocorticoizi și androgeni adrenali. De asemenea, ar putea avea efect și asupra celulelor corticotrofe la pacienții cu boală Cushing, inhibând secreția de ACTH, efect sugerat de studii in vitro și studii in vivo la șoareci.

1. Doze inițiere

Doza recomandată la inițierea tratamentului în cazul adulților și adolescenților este de 400-600 mg/zi, administrată pe cale orală în două sau trei prize, iar această doză poate fi crescută rapid la 800-1200 mg/zi în două sau trei prize.

2. Ajustarea dozelor

Doza zilnică de ketoconazol trebuie ajustată periodic, cu scopul de a normaliza nivelurile de cortizol liber urinar și/sau de cortizol plasmatic.

- O creștere a dozei de 200 mg/zi la intervale de 7-28 de zile poate fi avută în vedere dacă nivelurile de cortizol liber urinar și/sau de cortizol plasmatic depășesc valorile normale, atât timp cât doza este tolerată de pacient;
- O doză de întreținere de 400 mg/zi până la o doză maximă de 1200 mg/zi administrată pe cale orală în 2 - 3 prize poate fi necesară pentru a restabili nivelurile normale de cortizol. În medie, în studii, doza de întreținere a fost între 600 mg/zi și 800 mg/zi;
- După ce se stabilește doza eficace de ketoconazol, monitorizarea nivelurilor de cortizol liber urinar și/sau de cortizol plasmatic poate avea loc la intervale de 3-6 luni;
- În cazul apariției insuficienței suprarenale și în funcție de severitatea evenimentului, doza de ketoconazol trebuie redusă cu cel puțin 200 mg/zi sau tratamentul trebuie întrerupt temporar și/sau trebuie adăugată o terapie cu corticosteroizi până la remisia evenimentului. Ulterior, se poate reintroduce tratamentul cu Ketoconazol la o doză mai mică;
- Tratamentul cu ketoconazol poate fi oprit brusc, fără a fi necesară reducerea treptată a dozei, atunci când se dorește o modificare a strategiei terapeutice (de exemplu, intervenție chirurgicală).

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Hipersensibilitate la orice medicamente antifungice imidazolice;
- Nivelurile enzimelor hepatice anterioare tratamentului sunt de peste 2 ori limita superioară a valorilor normale;
- Sarcină (efect teratogen);
- Alăptare;
- Prelungire a intervalului QTc, congenitală sau dobândită, documentată;
- Terapie concomitentă cu oricare dintre medicamentele cu care poate interacționa și pot cauza reacții adverse cu potențial letal (vezi rezumatul caracteristicilor produsului)

V. Atenționări și precauții speciale (vezi și rezumatul caracteristicilor produsului)

- Monitorizarea funcției hepatice, din cauza riscului de hepatotoxicitate gravă.
- Monitorizarea funcției suprarenale - insuficiența suprarenală poate apărea în timpul tratamentului în condițiile unei deficiențe relative de cortizol din cauza unei cereri crescute de glucocorticoizi (de exemplu, în caz de stres, intervenție chirurgicală sau infecție); și/sau în cazul tratamentului excesiv cu ketoconazol (pentru pacienții tratați cu un regim exclusiv de blocare); sau dacă terapia de substituție cu glucocorticoizi este insuficientă (pacienții tratați cu blocare-substituție)
- Monitorizarea intervalului QTc
- Contracepție - femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze o metodă de contracepție eficientă.
- Aciditate gastrică scăzută -absorbția este afectată în condiții de aciditate gastrică scăzută.
- Potențială interacțiune cu alte medicamente, datorită metabolizării ketoconazolului în principal prin CYP3A4 (administrarea concomitentă cu inductori enzimatici)

puternici ai CYP3A4 poate scădea biodisponibilitatea ketoconazolului). O trecere în revistă a medicamentelor concomitente trebuie efectuată la inițierea tratamentului cu ketoconazol, deoarece ketoconazolul este un inhibitor puternic cunoscut al CYP3A4. Ketoconazolul este, de asemenea, un inhibitor puternic al P-gp (glicoproteina de permeabilitate), putând crește expunerea pacienților la medicamente care sunt substraturi ale P-gp.

- Utilizarea împreună cu medicamente hepatotoxice (de exemplu, paracetamol) nu este recomandată, deoarece combinația poate duce la un risc crescut de leziuni hepatice.
- Utilizarea împreună cu pasireotid nu este recomandată, deoarece combinația poate cauza prelungirea intervalului QT la pacienți cu tulburări cunoscute de ritm cardiac.
- Consumul de alcool trebuie evitat
- Atenționare cu privire la excipienți – lactoză pentru pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Monitorizarea funcției suprarenale

- Nivelurile de cortizol seric sau plasmatic și/sau salivar și/sau de cortizol liber urinar trebuie monitorizate în decurs de o săptămână de la inițierea tratamentului cu ketoconazol. Doza poate fi crescută cu 200 mg la fiecare săptămână până la o lună dacă nivelurile de cortizol liber urinar și/sau de cortizol plasmatic depășesc valorile normale, atât timp cât doza este tolerată de pacient;
- După ce nivelurile de cortizol liber urinar/cortizol seric/plasmatic sunt normalizate sau apropiate de valoarea țintă și este stabilită doza eficace de ketoconazol, monitorizarea poate fi efectuată la intervale de 3-6 luni.
- Toți pacienții trebuie monitorizați și informați asupra semnelor și simptomelor asociate cu hipocortizolismul. Dacă acestea apar trebuie măsurat cortizolul plasmatic/seric iar dacă valorile sunt reduse, tratamentul cu ketoconazol trebuie întrerupt temporar sau doza trebuie redusă și, dacă este necesar, trebuie inițiată substituția cu corticosteroizi. Tratamentul cu ketoconazol poate fi reluat ulterior la o doză mai mică.

2. Monitorizarea funcției hepatice

- măsurarea AST, ALT, gamma GT, fosfatazei alcaline și bilirubinei trebuie efectuată:
 - săptămânal timp de o lună după inițierea tratamentului
 - apoi lunar timp de 6 luni
 - săptămânal pe parcursul unei luni ori de câte ori este crescută doza.

În cazul unei creșteri a nivelurilor enzimelor hepatice mai mici de 3 ori limita superioară a valorilor normale, testele funcționale hepatice trebuie monitorizate mai frecvent, iar doza zilnică trebuie redusă cu cel puțin 200 mg.

3. Monitorizarea intervalului QTc

- EKG trebuie repetat în decurs de o săptămână după începerea tratamentului
- Ulterior, conform indicațiilor clinice.

- În cazul administrării concomitente a unui medicament cu efect cunoscut de creștere a intervalului QTc, se recomandă monitorizarea prin EKG.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

- Lipsa normalizării cortizolului liber urinar/cortizolului seric după 1 lună de doza maximă de 1200 mg/zi
- În cazul unei creșteri a nivelurilor enzimelor hepatice egale cu sau mai mari de 3 ori limita superioară a valorilor normale, tratamentul cu ketoconazol trebuie oprit imediat și nu trebuie reluat din cauza riscului de hepatotoxicitate gravă.

VIII. Prescriptori

Tratamentul trebuie inițiat de un medic în specialitatea endocrinologie dintr-o clinică universitară, apoi poate fi continuat și de medicul endocrinolog din teritoriu.”

DCI ISAVUCONAZOLUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 112, cod (J02AC05): DCI ISAVUCONAZOLUM

Isavuconazolul este un triazol de a doua generație cu activitate împotriva unui spectru larg de ciuperci importante din punct de vedere clinic. Precursorul său solubil în apă, sulfatul de isavuconazoniu, disponibil pentru administrare intravenoasă și orală, este aprobat în SUA și UE pentru tratamentul adulților cu aspergiloză invazivă și mucormicoză.

INDICAȚIA TERAPEUTICĂ

Pacienții adulți diagnosticați cu aspergiloză invazivă sau mucormicoză în condiții particulare

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

Pacienți adulți cu aspergiloza invazivă sau mucormicoza dovedită micologic și care îndeplinesc minim una din condițiile de mai jos:

- pacienți cu aspergiloză invazivă sau - mucormicoză pentru care tratamentul cu amfotericina B și Voriconazol este contraindicat
- pacienți cu aspergiloză invazivă sau - mucormicoză care nu pot tolera opțiunile terapeutice actuale din cauza toxicității crescute, sau datorită interacțiunii cu alte medicamente pe care acești pacienți le iau
- pacienți cu aspergiloză invazivă sau – mucormicoză la care terapia cu Amfotericina B sau Voriconazol a dus la eșec terapeutic bine documentat.

Aspergiloza invazivă la:

- pacienți imunocompromiși
- pacienții cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice
- pacienții cu hemopatie malignă

CRITERII DE EXCLUDERE

Pacienți la care datele clinice, și biologice, microbiologice, imagistice și histopatologice nu susțin forma invazivă de aspergiloza

Pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții următori:

- Manitol (E421)
- Acid sulfuric

Pacienți cu sindrom de QT scurt congenital

Administrare concomitentă cu ketoconazol.

Administrare concomitentă cu o doză ridicată de ritonavir (>200 mg la fiecare 12 ore).

Administrare concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4/5 precum rifampicină, rifabutină, carbamazepină, barbiturice cu durată lungă de acțiune (de exemplu fenobarbital), fenitoină și sunătoare sau cu inductori moderați ai CYP3A4/5 precum efavirenz, nafcilină și etravirină.

EVALUAREA PRETERAPEUTICĂ

Una dintre formele clinice de aspergiloza diagnosticate prin examinările de mai jos la:

- pacienți imunocompromiși
- pacienții cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice
- pacienții cu hemopatie malignă

Radiografia toracică ce evidențiază opacități pulmonice cu tendință la abcedare, infiltrate alveolare, din ce în ce mai difuze.

CT torace ce descrie o cavitate ce conține în interior o masă cu “semnul lunei” sau semnul Monad și la examinarea CT în dinamică, deplasarea micetomului, care „cade” în interiorul cavității la schimbarea poziției pacientului din decubit dorsal în decubit anterior.

Lavajul bronhoalveolar, puncția- biopsie cu ac fin sau toracoscopia cu biopsie sunt procedurile standard pentru diagnosticarea aspergilozei pulmonare invazive prin examinare microscopică directă și însămânțare de culturi ce vor fi pozitive pentru *A. fumigatus*.

Examenul ORL ce decelează infecție a canalului auditiv cu secreții verzi, zone hiperemice cu eventuale sângerări și la examenul micologic se evedenteaza aspergilus.

Examenul oftalmologic cu biopsia corpului vitros și culturi Gram și Giemsa pozitive. Este confirmat de apariția septurilor, hife dihotomizate la analiza lichidului vitreos.

Test PCR pozitiv.

Test imunoenzimatic de depistare a antigenului galactomannan pozitiv

DOZA DE ADMINISTRARE

Tratamentul se poate administra prin perfuzie intravenoasă (PEV) sau oral, dozele putând fi utilizate alternativ.

Doza de încărcare recomandată este de un flacon după reconstituire și diluare (echivalent la isavuconazol 200 mg) la fiecare 8 ore, în primele 48 de ore (în total 6 administrări), administrat prin PEV într-un interval de timp de minimum 1 oră sau administrare orală 200 mg la 8 ore, în primele 48 de ore.

Doza de întreținere recomandată este de 200 mg isavuconazol o dată pe zi, administrat fie sub forma de PEV fie oral, cu începere de la 12 până la 24 de ore după ultima doză de încărcare. Durata tratamentului trebuie stabilită pe baza răspunsului clinic.

În cazul unui tratament de lungă durată peste 6 luni trebuie evaluat cu atenție raportul beneficiu/risc

Datorită biodisponibilității orale ridicate (98%) trecerea de la administrarea intravenoasă la cea orală, respectiv de la administrarea orală la cea intravenoasă este adecvată în cazul în care aceasta are indicații clinice.

Mod de administrare la grupe speciale de pacienți

- Vârstnici (≥ 65 ani) Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Cu toate acestea, experiența clinică la pacienții vârstnici este limitată.
- Copii și adolescenți Siguranța și eficacitatea Isavuconazol la copii cu vârsta sub 18 ani nu a fost încă stabilită. Nu sunt disponibile date.
- Insuficiență renală Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv cei cu boală renală stadiu terminal.
- Insuficiență hepatică Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasele Child-Pugh A și B). Isavuconazol nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Utilizarea la acești pacienți nu este recomandată, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial depășește riscurile.

MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT ȘI A TOXICITĂȚII:

Diminuarea până la dispariția leziunilor descrise mai sus

Monitorizarea următoarelor tulburări:

- Tulburări hematologice și limfatice : Neutropenie; Trombocitopenie; Pancitopenie; Leucopenie; Anemie
- Tulburări ale sistemului imunitar- Hipersensibilitate
- Tulburări metabolice și de nutriție- Hipokaliemie; Hipomagneziemie; Hipoglicemie; Hipoalbuminemie; Malnutriție
- Tulburări psihice - Delir - Depresie; Insomnie
- Tulburări ale sistemului nervos -Cefalee; Somnolență; Convulsii; Sincopă; Amețeală ; Parestezii; Encefalopatie; Presincopă; Neuropatie periferică; Disgeuzie; Tulburări acustice și vestibulare Vertij
- Tulburări cardiovasculare - Fibrilație atrială; Tahicardie; Bradicardie; Palpitații Flutter atrial; QT scurtat pe electrocardiogramă; Tahicardie supraventriculară; Extrasistole ventriculare; Extrasistole supraventriculare Tulburări vasculare Tromboflebită; Colaps circulator; Hipotensiune arterială

- Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale - Dispnee; Insuficiență respiratorie acută Bronhospasm; Tahipnee; Hemoptizie;
- Tulburări gastro-intestinale - Diaree; Greață; Durere abdominală Dispepsie; Constipație; Distensie abdominală
- Tulburări hepatobiliare -Valori ridicate ale testelor hepatice Hepatomegalie; Hepatită
- Valorile crescute ale testelor hepatice includ cazurile de valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale fosfatazei alcaline din sânge, valori crescute ale bilirubinei din sânge, valori crescute ale lactat dehidrogenazei din sânge, valori crescute ale gama-glutamyltransferazei
- Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat - Erupecie cutanată tranzitorie; Prurit; Peteșii; Alopecie;
- Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv - Durere lombară
- Tulburări renale și ale căilor urinare-Insuficiență renală;

PRESCRIPTORI

Tratamentul se inițiază de către medicii oncologi, hematologi, medicii specialiști din centrele acreditate pentru activitatea de transplant și nominalizate prin ordin al ministrului sănătății, alți medici din specialități clinice conform competențelor și poate fi continuat, pentru administrarea orală în ambulatoriu de medici din specialitățile clinice, conform competențelor sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale, în dozele și pe durata indicate în aceasta.

DCI: PEGINTERFERONUM ALFA 2B

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 102, cod (J003N): DCI PEGINTERFERONUM

ALFA 2B

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și > 10⁴ copii VHB ADN/mL]

Tratament

Ținta

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Peginterferonum alfa 2b, în doze adaptate gradului deficitului funcțional 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 infecția 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 oprește terapia anti-virală

În infecția 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 oprește 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) inițial la 4 luni (titru copii AdN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

DCI: PEGINTERFERONUM ALFA 2A

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 103, cod (J004N): DCI PEGINTERFERONUM

ALFA 2A

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și > 10⁴ copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ținta

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Peginterferonum alfa 2a, în doze adaptate gradului deficitului funcțional: 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 infecția 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 oprește terapia anti-virală

În infecția 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 oprește 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) inițial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

DCI: LAMIVUDINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 104, cod (J005N): DCI LAMIVUDINUM

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHBe pozitiv și $> 10^4$ copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ținta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Lamivudinum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

	eRFG (mL/min)				
	≥ 50	30 - 50	10 - 29	< 10	HD
Lamivudina	100 mg p.o. la 24 ore	100 mg inițial, apoi 50 mg, p.o. la 24 ore	100 mg inițial, apoi 25 mg, p.o. la 24 ore	35 mg inițial, apoi 15 mg, p.o. la 24 ore	35 mg inițial, 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 și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală inițial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum, entecavirum).

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 9 cod (J05AP): HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHC - MEDICAMENTE CU ACȚIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE)

DCI: Sofosbuvirum+ Ledipasvirum (Harvoni)

DCI: Ombitasvirum + Paritaprevirum+ Ritonavirum (Viekirax) + Dasabuvirum (Exviera);

DCI: SOFOSBUVIR + VELPATASVIR (Epclusa)

DCI: GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR (Maviret)

I. PACIENȚII ADULȚI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU FIBROZĂ ABSENTĂ PÂNĂ LA SEVERĂ (FO – F3)

1. Criterii de includere

- a) Pacienți naivi (fără tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon în asociere cu Ribavirina) cu hepatită cronică cu fibroză F0, F1, F2, F3
- b) Pacienți care au fost în tratament antiviral anterior (experimentați) cu peg-interferon + Ribavirină – cu fibroză F0, F1 și F2, F3
- c) Pacienți cu coinfectie VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialiști boli infecțioase). Pe perioada pandemiei de COVID-19 având în vedere faptul că, în anumite situații, accesul acestor pacienți în centrele regionale HIV este limitat, tratamentul poate fi inițiat și continuat și de medicul gastroenterolog, la recomandarea medicului infecționist, iar pacientul este monitorizat în colaborare cu acesta.
- d) Pacienți cu coinfecție VHB-VHC - Pacienții cu coinfecție VHB confirmată la inițierea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplinește criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent și tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleași criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu intrunește criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC
- e) Pacienții cu hepatocarcinom și infecție cronică VHC fără ciroză hepatică eligibili pentru tratament potențial curativ (resecție sau ablație) vor fi tratați cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienții cu hepatocarcinom și infecție cronică VHC listați pentru transplant hepatic pot fi tratați antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice sau medicamente genotip specifice, conform RCP produs.
- f) Pacienți cu afecțiuni maligne extrahepatice pot fi tratați, după evaluare imagistică și acordul specialistului oncolog/hematolog.

2. Evaluarea pre-terapeutică

- a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin
 - Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)*sau
 - Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau
 - Fibromax sau
 - PBH

* (În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză și prin una din celelalte metode)

Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente care arată absența fibrozei (F0) sau existența fibrozei F1 sau F2 sau F3 (PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani.

Gradul de fibroză hepatică se determină doar dacă medicul curant apreciază că este necesar pentru includerea corectă a pacientului în tratament și alegerea schemei terapeutice și a duratei optime a acesteia.

- b) Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecție ≥ 15 UI/ml).
Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC . (se ia in considerare si o determinare anterioara (maxim 12 luni)
- c) anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare și o determinare anterioară.
- d) Transaminazele serice (ALT, AST)
- e) Hemograma
- f) Creatinina serică (la pacienții cu insuficiență renală cronică este necesară și rata de filtrare glomerulară);
- g) Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor)
- h) genotiparea (optionala) – poate fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcție de încadrarea pacientului într-o grupă de risc de a prezenta alt genotip decât 1B și în funcție de schema terapeutică ce urmează a fi recomandată
- i) ecografie abdominală

3. Criterii de excludere/contraindicații

- a) Comorbiditățile extra-hepatice severe care implică o durată de viață limitată
- b) Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Harvoni, Viekirax+Exviera, Epclusa, Maviret

4. Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:

- 1. **Harvoni:** 1 cp.pe zi cu sau fără alimente
sau
- 2. **Viekirax:** 2 cp.dimineața+ **Exviera**-1 cp. dimineața și 1 cp.seara, cu alimente
sau
- 3. **Epclusa:** 1 cp.pe zi cu sau fără alimente
sau
- 2. **Maviret:** 3 cp.odată pe zi cu alimente

5. Durata tratamentului (săptămâni):

- a) Pacienții naivi.

medicament	F0-F2, gen.1b	F3, gen. 1b	F0-F2, gen. 1a	F3, gen. 1a	F0-F3, gen. 2-3	F0-F3, gen.4	F0-F3, gen.5-6
Harvoni-genotip specific	8	8	8	8	-----	12	12
Viekirax+Exviera-genotip specific	8	12	12	12	-----	12*	-----
Epclusa-pangenotipic	12	12	12	12	12	12	12
Maviret-	8	8	8	8	8	8	8

pangenotipic							
--------------	--	--	--	--	--	--	--

*doar Viekirax+Ribavirina

b) Pacienții experimentați:

medicament	F0-F2, gen. 1b	F3, gen. 1b	F0-F2, gen. 1a	F3, gen. 1a	F0-F3, gen. 2-3	F0-F3, gen. 4	F0-F3, gen. 5-6
Harvoni-genotip specific	12	12	12	12	-----	12	12
Viekirax+Exviera-genotip specific	12	12	12	12	-----	12*	-----
Epclusa-pangenotipic	12	12	12	12	12	12	12
Maviret-pangenotipic	8	8	8	8	8/16**	8	8

* doar Viekirax+Ribavirina

**16 săptămâni doar pentru gen. 3

6. Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului

Pacienții cu infecție ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizați lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă: ALT, AST (lunar).

Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor, (sau lipsa de normalizare dacă anterior erau crescute) se va repeta Ag HBs și DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

La terminarea tratamentului: Transaminazele serice, Hemograma

La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

Viremia cantitativă (RVS-12) : ARN VHC

7. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) Răspuns virusologic susținut (RVS-12):

- ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

b) Eșec terapeutic:

- ARN-VHC detectabil indiferent de nivelul de detecție la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

8. Prescriptori

Medicii în specialitatea gastroenterologie și medicii în specialitatea boli infecțioase, aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeș, București, Bacău, Bihor, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Sibiu, Timiș, Suceava, Vâlcea și CAS AOPSNAJ

II. PACIENȚII ADULȚI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU CIROZĂ COMPENSATĂ – scor Child – Pugh A

1. Criterii de includere

- a) Pacienți naivi (fără tratamente antivirale anterioare pe bază de peg-interferon) cu fibroză F4 (ciroză compensată Child – Pugh A).
- b) Pacienți experimentați (tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon +Ribavirină) cu F4 (ciroză compensată Child – Pugh A).
- c) Pacienții cu coinfecție VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialiști boli infecțioase). Pe perioada pandemiei de COVID-19 având în vedere faptul că, în anumite situații, accesul acestor pacienți în centrele regionale HIV este limitat, tratamentul poate fi inițiat și continuat și de medicul gastroenterolog, la recomandarea medicului infecționist, iar pacientul este monitorizat în colaborare cu acesta.
- d) Pacienții cu coinfecție VHC-VHB
Pacienții cu coinfecție VHB confirmată la inițierea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplinește criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent și tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleași criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întrunește criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC.
- e) Pacienții cu hepatocarcinom și infecție cronică VHC cu ciroză hepatică compensată eligibili pentru tratament potențial curativ (resecție sau ablație) vor fi tratați cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienții cu hepatocarcinom și infecție cronică VHC listați pentru transplant hepatic pot fi tratați antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice sau medicamente genotip specifice, conform RCP produs.
- f) Pacienții cu afecțiuni maligne extrahepatice pot fi tratați, după evaluare imagistică și acordul specialistului oncolog/hematolog.

2. Evaluarea pre-terapeutică

- a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin:
 - Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)* sau
 - Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau
 - Fibromax sau
 - PBH

* (În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză și prin una din celelalte metode)

Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente care arată existența fibrozei F4 (PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani.

Atunci când ciroza este evidentă (clinic,imagistic) sau sunt prezente semnele hipertensiunii portale (varice esofagiene) - evaluarea gradului fibrozei nu mai este necesară.

- b) ARN-VHC (peste limita de detecție $\geq 15\text{UI/ml}$) - indiferent de valoare. (se ia in considerare si o determinare anterioara (maxim 12 luni)
- c) anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare și o determinare anterioară.
- d) Transaminazele serice (ALT, AST) - indiferent de valoare
- e) Hemograma
- f) Albumina serică
- g) Bilirubina
- h) TP (INR)
- i) Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depășește 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanță de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului

- j) Creatinina serică (la pacienții cu insuficiență renală cronică este necesară și rata de filtrare glomerulară);
- k) Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT și/sau RMN cu substanță de contrast)
- l) Endoscopia digestivă superioară (varice esofagiene, risc de sângerare, gastropatie portal-hipertensivă)
- m) Bolile asociate (pulmonare, cardiace, renale etc) impun consultarea și evaluarea contraindicațiilor din punct de vedere al specialității respective pentru introducerea tratamentului antiviral.
- n) Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor sau <http://www.hepdruginteractions.org>).
- o) genotiparea (optionala) – poate fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcție de încadrarea pacientului într-o grupă de risc de a prezenta alt genotip decât 1 B **și în funcție de schema terapeutică ce urmează a fi recomandată.**

3. Criterii de excludere/contraindicații

- a) Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, scorul Child-Pugh > 6 puncte
- b) Comorbiditățile extra-hepatice care implică o durată de viață limitată
- c) Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Harvoni, Viekirax+Exviera, Epclusa, Maviret

4. Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:

1. **Harvoni:** 1cp pe zi cu sau fără alimente
sau
2. **Viekirax :** 2 cp dimineata+ **Exviera** -1 cp dimineța și 1 cp seara, cu alimente
sau
3. **Epclusa:** 1cp zi cu sau fără alimente
sau
4. **Maviret:** 3 cp odată pe zi cu alimente

5. Durata tratamentului (săptămâni):

a) Pacienții naivi

medicament	Gen. 1b	Gen.1a	Gen.2-3	Gen.4	Gen.5-6
Harvoni-genotip specific***	12	12	24*	12	12
Viekirax+Exviera-genotip specific	12	24	-----	12**	-----
Epclusa-pangenotipic	12	12	12****	12	12
Maviret-pangenotipic	8	8	8	8	8

* doar pentru gen. 3 în asociere cu Ribavirina

** doar Viekirax+Ribavirina

***-Asocierea Ribavirinei la tratamentul cu Harvoni 12 săptămâni va fi decisă de medicul curant în funcție de starea clinică a pacientului și conform ghidurilor internaționale de tratament a infecției cu VHC

**** Se poate lua în considerare adăugarea Ribavirinei la pacienții cu genotip 3. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris.

b) Pacienții experimentați:

medicament	Gen. 1b	Gen.1a	Gen.2-3	Gen.4	Gen.5-6
Harvoni-genotip specific***	12	12	24*	12	12
Viekirax+Exviera-genotip specific	12	24	-----	12**	-----
Eplusa-pangenotipic	12	12	12*****	12	12
Maviret-pangenotipic	12	12	12/16*****	12	12

* doar pentru gen. 3 în asociere cu Ribavirina

** doar Viekirax+Ribavirina

*** Asocierea Ribavirinei la tratamentul cu Harvoni 12 săptămâni va fi decisă de medicul curant în funcție de starea clinică a pacientului și conform ghidurilor internaționale de tratament a infecției cu VHC

****16 săptămâni doar pentru gen. 3

***** Se poate lua în considerare adăugarea Ribavirinei la pacienții cu genotip 3. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris

6. Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului

Pacienții cu infecție ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizați lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor (sau lipsa de normalizare dacă anterior erau crescute), se va repeta Ag HBs și DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

La sfârșitul tratamentului (săptămâna 12) evaluare biochimică: ALT, AST și analizele pe baza cărora se calculează scorul Child (F4).

La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului :

Viremia cantitativă (**RVS-12**) : ARN VHC

Notă : Pacienții cu ciroză compensată (F4) vor fi evaluați ulterior la fiecare 6 luni biochimic și ecografic, conform recomandărilor ghidurilor de specialitate (riscul de decompensare, de HDS și HCC deși mai redus, se menține)

7. Criterii de evaluare a rezultatului tratamentului

a) Răspuns viral susținut (RVS-12):

– ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

b) Eșec terapeutic:

– ARN-VHC detectabil, indiferent de nivelul de detecție, la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

8. Prescriptori

Medicii în specialitatea gastroenterologie și medicii în specialitatea boli infecțioase, aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeș, București, Bacău, Bihor, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Sibiu, Timiș, Suceava, Vâlcea și CAS AOPSNAJ

III. CATEGORII SPECIALE DE PACIENȚI ADULȚI INFECTAȚI CU VIRUSUL HEPATITIC C

A. Pacienți cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child B sau C) și pacienți cu ciroză hepatică compensată cu episoade de decompensare în antecedente

a) medicamente pangenotipice

- Epclusa 1cp/zi,+RIBAVIRINA* 1000 mg/zi pentru greutate <75 kg, respectiv 1200 mg/zi pentru greutate ≥ 75 kg, **12 săptămâni**

b) medicamente genotip specifice

- Harvoni 1cp/zi,+RIBAVIRINA* 1000 mg/zi pentru greutate <75 kg, respectiv 1200 mg/zi pentru greutate ≥ 75 kg, **12 săptămâni**
- Harvoni 1cp/zi, **24 săptămâni** pentru pacienții cu contraindicație la Ribavirina sau cu intoleranță la Ribavirina

*La pacienții cu scor Child C se administrează initial RIBAVIRINĂ 600 mg/zi și se crește progresiv în acord cu toleranța pacientului, conform RCP produs.

Notă. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical și medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 și 8 de la cap II.

B. Pacienți cu infecție cronică VHC și afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m²) și cei hemodializați

B.1. Pacienți cu hepatită cronică VHC fibroză F0-F3 sau ciroză compensată și afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m²) și cei hemodializați

a) medicamente pangenotipice

- Maviret fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5
- Epclusa fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5, doar în situația în care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament relevante

b) medicamente genotip specifice

- Viekirax+Exviera fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5
- Harvoni poate fi utilizata la aceasta categorie de pacienti fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5, doar în situația în care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament relevante

B.2. Pacienți cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child Pugh B sau C) și afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m²) și cei hemodializați

Medicamente pangenotipice

- Epclusa fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5,

Nota. La pacienții cu afectare renală severă (inclusiv hemodializa) care necesită administrare de Ribavirina, se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informațiile privind ajustarea dozei.

Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical și medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 și 8 de la cap I sau cap II, după caz, cu precizarea faptului că, **inițierea și monitorizarea tratamentului include efectuarea lunară a clearance-ului**

la creatinina, indiferent de regimul terapeutic, și după caz, medicul prescriptor poate recurge la consultul nefrologic dacă situația o impune, având în vedere contraindicațiile și interacțiunile medicamentoase potențiale.

C. Pacienti cu transplant hepatic

a) medicamente pangenotipice

- **Epclusa:**
 - 1cp/zi, **12 săptămâni** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Se poate lua în considerare adaugarea Ribavirinei la pacienții cu genotip 3.
 - 1cp/zi,+RIBAVIRINA (se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informațiile privind doza), **12 săptămâni** (ciroză hepatică decompensată -clasa Child B sau C)
- **Maviret** – 3 cp/zi, **12 săptămâni** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Trebuie luată în considerare o durată a tratamentului de 16 săptămâni la pacienții experimentați, cu genotip 3

b) medicamente genotip specifice

- **Harvoni:**
 - 1cp/zi, **12 săptămâni** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A) ± RIBAVIRINA. Asocierea Ribavirinei la tratamentul cu Harvoni 12 săptămâni va fi decisă de medicul curant în funcție de starea clinică a pacientului și conform ghidurilor internaționale de tratament a infecției cu VHC
 - 1 cp/zi+RIBAVIRINA (se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informațiile privind doza), **12 săptămâni** (ciroză hepatică decompensată -clasa Child B sau C)
 - 1cp/zi, **24 săptămâni** pentru pacienții cu contraindicație la Ribavirina sau cu intoleranță la Ribavirina
- **Viekirax +Exviera** - 2 cp/zi **V**+ 2 cp/zi **E** + RIBAVIRINA (se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informațiile privind doza), **24 săptămâni** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A, genotip 1).
- **Viekirax** - 2 cp/zi + RIBAVIRINA (se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informațiile privind doza), **24 săptămâni** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A, genotip 4).

Notă. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical și medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 și 8 de la cap I sau cap II, după caz cu precizarea faptului că, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

D. Pacienti cu transplant renal

Medicamente pangenotipice

- **Maviret 3 cp/zi, 12 săptămâni** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Trebuie luată în considerare o durată a tratamentului de **16 săptămâni** la pacienții experimentați cu genotip 3.

Notă. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical și medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 și 8 de la cap I sau cap II, după caz cu precizarea faptului că, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

IV. Categoriile de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani cu infecție cu VHC eligibili

1. Pacienții cu fibroză F0-F3

- a. naivi la interferon + ribavirina, genotip 1B,
Harvoni 1 cp/zi, **8 săptămâni**
Maviret 3 cp/zi **8 săptămâni**
- b. naivi la interferon + ribavirina, oricare alt genotip în afara de genotipul 1B
Harvoni 1 cp/zi **12 săptămâni**
Maviret 3 cp/zi **8 săptămâni**
- c. experimentați la interferon + ribavirina oricare genotip în afara de genotipul 3
Harvoni 1 cp/zi **12 săptămâni**
Maviret 3 cp/zi **8 săptămâni**
- d. experimentați la interferon + ribavirina genotip 3
Harvoni 1 cp/zi, **12 săptămâni**
Maviret 3 cp/zi **16 săptămâni**

2. Pacienții cu ciroza hepatică compensată scor Child A

- a. naivi la interferon + ribavirina, indiferent de genotip,
Harvoni 1 cp/zi, **12 săptămâni**
Maviret 3 cp/zi **8 săptămâni**
- b. experimentați la interferon + ribavirina oricare genotip în afara de genotipul 3
Harvoni 1 cp/zi, **12 săptămâni**
Maviret 3 cp/zi **12 săptămâni**
- c. experimentați la interferon + ribavirina genotip 3
Harvoni 1 cp/zi, **12 săptămâni**
Maviret 3 cp/zi **16 săptămâni**

3. Pacienții infectați VHC posttransplant hepatic,

- Harvoni 1 cp/zi **12 săptămâni**
Maviret 3 cp/zi **12 săptămâni** la orice genotip cu excepția genotipului 3
Maviret 3 cp/zi **16 săptămâni** la prezența genotipului 3

Genotiparea rămâne o decizie a medicului prescriptor și ține cont de factorii de risc asociați infecției VHC.

Notă

1. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului și criteriile de evaluare a rezultatului medical sunt conform pct. 2, 6 și 7 de la cap I sau II
2. Contraindicațiile specifice pentru pacienții pediatrici sunt legate de aprobarea tipul de medicație antivirală cu acțiune directă pentru vârsta pediatrică

PRESCRIPTORI

Medicii pediatri cu supraspecializare/competență/atestat în gastroenterologie pediatrică, medicii din specialitatea gastroenterologie pediatrică și medicii din specialitatea boli infecțioase aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate din județele București, Bihor, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Sibiu, Timiș și CAS AOPSNAJ.”

DCI SOFOSBUVIRUM+VELPATASVIRUM+VOXILAPREVIRUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 113, cod (J05AP56): DCI SOFOSBUVIRUM+VELPATASVIRUM+VOXILAPREVIRUM

Indicație - Pacienți adulți cu infecție cronică cu virusul hepatitic C (VHC) cu fibroză F0-F3 + pacienți adulți cu ciroză compensată - Child – Pugh A, tratați anterior cu agenți antivirali cu acțiune directă DAA (oricare din moleculele (OMBITASVIR + PARITAPREVIR + RITONAVIR)+DASABUVIR, LEDIPASVIR + SOFOSBUVIR, ELBASVIR + GRAZOPREVIR) și fără răspuns terapeutic.

1. Criterii de includere

Pacienți adulți cu infecție cronică cu virusul hepatitic C (VHC), fără răspuns la oricare din tratamentele antivirale DAA efectuate anterior (tratament corect și complet confirmat de către medicul gastroenterolog/infecționist care a monitorizat terapia anterioară) cu o viremie VHC pozitivă (peste limita de detecție) (a se vedea criteriile de evaluare preterapeutică).

Comentarii:

1. Pacienții cu hepatocarcinom pot primi tratament cu condiția ca hepatocarcinomul să fi fost tratat, iar investigațiile imagistice efectuate la cel puțin 24 săptămâni să arate lipsa recurenței bolii. Medicul curant va analiza beneficiile comparativ cu riscurile în decizia sa privind inițierea tratamentului antiviral având în vedere rata mare de recidivă a bolii neoplazice și evoluția nefavorabilă.
2. Pacienții cu afecțiuni maligne extrahepatice tratați curativ, cu rata de recidivă redusă necesită și consultul și acordul medicului curant (hematolog, oncolog).
3. Pacienții cu co-infecție B - dacă pacientul îndeplinește criteriile de terapie VHB (conform protocolului LB01B CNAS/MS), se începe concomitent și tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleași criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întrunește criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC
4. Pentru coinfecția VHC+HIV, tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV.
5. Tratamentul și monitorizarea infecției VHC la pacienții post-transplant hepatic sau post-transplant de organe solide se va efectua în Centrul de transplant unde s-a efectuat transplantul/ Centrul de transplant care a luat în evidență pacientul (pentru pacienții care au efectuat transplantul în afara României) în colaborare cu medicul specialist gastroenterolog/infecționist din centru, deoarece este necesară asigurarea în permanență a imunosupresiei și ajustarea dozelor de imunosupresoare.

Eficacitatea și siguranța nu au fost evaluate la pacienții post transplant hepatic. În consecință utilizarea medicamentului la această categorie se face numai după corecta evaluare a riscurilor și beneficiilor , iar medicul prescriptor și pacientul își asumă personal responsabilitatea administrării terapiei.

2. Evaluarea pre-terapeutică

- a) Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecție ≥ 15 UI/ml). Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC . Dacă viremia este mai veche de 6 luni față de momentul evaluării în vederea includerii în tratament, se recomandă repetarea viremiei VHC.
- b) Transaminazele serice (ALT, AST)
- c) Hemograma
- d) Albumina serică
- e) Bilirubina totală
- f) TP (INR) pentru fibroza F4 se calculează scorul Child-Pugh care trebuie să fie ≤ 6
- g) Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depășește 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanță de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului
- h) Creatinina serică și clearance la creatinină
- i) Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT și/sau RMN cu substanță de contrast)
- j) Test de sarcină (pentru femeile de vârstă fertilă)
- k) Ag HBs, Ac anti-HBc, iar în cazul în care cel puțin unul din acești parametri este pozitiv se efectuează viremia VHB
- l) Ac anti citomegalovirus IGM - la pacienții cu transplant
- m) Bolile asociate (pulmonare, cardiace, renale etc) impun consultarea și evaluarea contraindicațiilor din punct de vedere al specialității respective pentru introducerea tratamentului antiviral.
- n) Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor sau <http://www.hepdruginteractions.org>).

3. Criterii de excludere/contraindicații

- a) Pacienții adulți cu infecție cronică cu virusul hepatitic C (VHC), care au avut răspuns viral sustinut (RVS) la oricare din tratamentele antivirale DAA efectuate anterior și cu o viremie VHC recentă (în ultimele 6 luni), pozitivă (peste limita de detecție)
- b) Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, având scorul Child-Pugh > 6 puncte
- c) Cancerele hepatice tratate prin rezecție, ablație, TACE la mai puțin de 6 luni de la procedură sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă post procedură.
- d) Afecțiuni maligne extrahepatice care nu beneficiază de tratament cu potențial curativ
- e) Pacienți cu insuficiență renală cronică severă (e GFR < 30 ml/min/1,73 m²) sau pacienți cu insuficiență renală cronică în stadiul terminal care necesită hemodializă.
În RCP-ul produsului este specificat faptul că „nu există suficiente date legate de tratamentul pacienților cu insuficiență renală în stadiul terminal și nu a fost studiat la pacienții cu dializă cronică. Medicamentul poate fi utilizat la acești pacienți în absența altor opțiuni terapeutice”. Deci această contraindicație poate fi considerată o contraindicație relativă. Medicul prescriptor și pacientul își asumă personal responsabilitatea administrării terapiei.
- f) Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: Toate interacțiunile medicamentoase trebuie corect documentate prin accesarea site-ului [hep-drug-interactions.com](http://www.hep-drug-interactions.com), RCP-ul produsului și listarea graficului de interacțiuni posibile.

4. Tratament - posologie:

Combinatii (SOFOSBUVIR 400 mg +VELPATASVIR 100 mg +VOXILAPREVIR 100 mg) - 1cp/zi

5. Durata tratamentului:

- 12 săptămâni

6. Monitorizarea tratamentului

La terminarea tratamentului:

- Transaminazele serice, Hemograma, albumina, INR.

La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului:

- Viremia cantitativă (RVS-12) : ARN VHC

Pacienții cu infecție ocultă VHB (Ac anti HBc pozitiv, AgHBs negativ) vor fi monitorizați lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor , se va repeta Ag HBs și ADN VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

7. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) Răspuns virusologic susținut (RVS-12):

- ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

b) Eșec terapeutic:

- ARN-VHC detectabil indiferent de nivelul de detecție la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

8. Prescriptori

Medicii din specialitatea gastroenterologie și medici din specialitatea boli infecțioase aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: București, Bihor, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Sibiu, Timiș și CASAOPSNAJ.

DCI DOLUTEGRAVIRUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 114, cod (J05AX12): DCI DOLUTEGRAVIRUM

Indicație: în asociere cu alte medicamente antiretrovirale destinate tratamentului infecției cu virusul imunodeficienței umane (Human Immunodeficiency Virus-HIV) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani și greutatea de peste 15 kg

I. Definiția afecțiunii

Infecția HIV/SIDA este o infecție cu virusul imunodeficienței umane, cronică, progresivă, care afectează și elimină celulele sistemului imun responsabil de apărarea nespecifică, dar mai ales specifică. În lipsa unui tratament antiviral, evoluția este spre deces prin boli infecțioase cu germeni oportuniști. Evoluția bolii grefată de infecțiile secundare reprezintă o presiune permanentă asupra sistemului de sănătate.

II. Stadializarea afecțiunii

Conform definiției CDC revizuite în 2003, infecția HIV/SIDA recunoaște:

- stadiul I, când limfocitele CD4 sunt > 500/ml sau procentual \geq 29% și nu sunt manifestări clinice;
- stadiul II, când limfocitele CD4 sunt între 200 și 499/ml sau procentual între 14 și 28%;
- stadiul III, când limfocitele CD4 < 200/ml sau < 14% din nr. total.

Manifestările clinice pot sugera stadiul imunologic, dar nu sunt obligatorii pentru încadrarea într-unul din stadii. Terapia antivirală produce o supresie a replicării virusului, transformând infecția cronică progresivă într-o infecție cronică inactivă, eliminând numeroasele morbidități. În acest sens, în prezent se folosește o asociere de medicamente antivirale din mai multe clase, care să asigure efectul antiviral și să prevină apariția rezistenței - asociere și secvențiere conform ghidurilor naționale și internaționale. Dolutegravir aparține unei clase noi de medicamente ARV (inhibitori de integrază), fiind, cronologic, al doilea produs recomandat la noi în țară. Conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății, publicate în luna decembrie 2018, Dolutegravir este opțiunea de tratament preferată pentru toate categoriile de pacienți (1).

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

- pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani și greutatea de peste 15 kg, infectați cu HIV-1, fără rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază;
- naivi la terapia ARV - fără scheme anterioare de tratament;
- experimentați la terapia ARV - dar nu la clasa inhibitorilor de integrază și fără rezistență documentată la această clasă.
- experimentați la terapia ARV cu rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți 6 - 18 ani

Farmacocinetica dolutegravirum la pacienți infectați cu HIV-1 cu vârsta între 12 și 18 ani, expuși tratamentului cu antiretrovirale a indicat că o doză orală de 50 mg dolutegravirum o dată pe zi a condus

la o expunere la dolutegravirum comparabilă cu cea observată la adulții tratați cu dolutegravirum 50 mg pe cale orală, o dată pe zi. În prezent, FDA și EMA au aprobat tablete filmate pentru utilizare pediatrică, cu doze adaptate în funcție de greutatea corporală, care pot fi administrate de la vârsta de 6 ani și **greutatea de peste 15 kg (1)**.

Vârstnici

Analiza farmacocinetică populațională a dolutegravirum în care s-au folosit date obținute de la adulți infectați cu HIV-1 a demonstrat că nu a existat niciun efect clinic relevant din punct de vedere al vârstei asupra expunerii la dolutegravirum.

Insuficiență renală

Clearance-ul renal al substanței active nemodificate este o cale minoră de eliminare pentru dolutegravirum. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Dializa: dolutegravirum nu a fost studiat la pacienții care fac dializă.

Insuficiență hepatică

Dolutegravirum este metabolizat și eliminat în principal de ficat. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Sarcina

Nu sunt date despre riscul fetal la femeia HIV+ sub terapie cu dolutegravirum. Testele de laborator nu au arătat scăderea fertilității sau risc mutagen.

Sex

Analizele de farmacocinetică populațională care au folosit datele farmacocinetice cumulate din studiile de fază IIb și de fază III pentru adulți nu au evidențiat efecte clinic relevante din punct de vedere al sexului asupra expunerii dolutegravirum.

Rasă

Analizele de farmacocinetică populațională nu au evidențiat efecte clinic relevante din punct de vedere al rasei asupra expunerii dolutegravirum.

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

Formulare: tablete 10 mg, 25 mg, 50 mg

Doze

Doza recomandată de dolutegravirum pentru pacienți infectați cu HIV-1 este de (WHO, 2018):

- 50 mg (un comprimat) oral o dată pe zi, pentru adulți și adolescenți > 40 kg fără rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitor de integrază
 - La această categorie de pacienți, dolutegravir trebuie administrat de 2 ori pe zi când se administrează concomitent cu alte medicamente (de exemplu: efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir sau rifampicina pentru tratamentul tuberculozei)
- 50 mg (un comprimat) de 2 ori pe zi, pentru pacienții cu rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază
- 35 mg pentru copii cu greutatea între 30 și 40 kg
- 25 mg pentru copii cu greutatea între 20 și 30 kg
- 20 mg pentru copii cu greutatea între 15 și 20 kg.

Modificarea dozelor

Administrarea concomitentă cu etravirină plus inhibitorii de protează bustați (Darunavir/r; Atazanavir/r; Lopinavir/r) nu necesită ajustarea dozei de dolutegravirum. Administrarea concomitentă cu etravirină fără inhibitorii de protează bustați nu se face în doza de 50 mg/zi. (la această categorie de pacienți este necesară dublarea dozei conform RCP). Administrarea concomitentă cu Tipranavir/r; Fosamprenavir/r și Nevirapine nu se poate face în doza de 50 mg/zi (la această categorie de pacienți este necesară dublarea dozei conform RCP). Asocierea cu alte clase de medicamente impune verificarea interacțiunilor conform datelor cunoscute. Acest lucru este de altfel valabil pentru toate medicamentele antiretrovirale și nu numai.

Durata

Durata tratamentului ARV este pe toată viața, în condițiile în care se menține supresia virală ca urmare a eficienței schemei și a complianței pacientului. În condițiile apariției eșecului virusologic, conduita va fi dată de rezultatele testelor de rezistență și conform ghidurilor în vigoare.

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

Clinic: se impune în primele 2 săptămâni, având în vedere posibilitatea apariției sindromului de reconstrucție imună sau a reacțiilor de hipersensibilizare necunoscute.

Parametrii biochimici:

- creatinina serică și enzimele hepatice: ALT, AST, GGTP
- de verificat după 2 săptămâni de la inițierea dolutegravirum, apoi la 6 luni conform ghidurilor în vigoare.

Ambele situații nu necesită neapărat oprirea schemei în întregime a dolutegravirumului, medicul specialist fiind cel care va acționa conform practicii locale și RCP-ului produselor.

Parametrii imunologici și virusologici:

- HIV-RNA, CD4;
- la 6 luni de la inițierea schemei de tratament care conține și dolutegravirum.

Obținerea supresiei virale permite continuarea schemei respective. Lipsa unui răspuns virusologic după 9 - 12 luni de la inițierea terapiei impune reevaluarea schemei, conform ghidului național.

Criterii de excludere din tratament:

- pacienții cu hipersensibilizare cunoscută la substanța de bază sau la excipienți;
- concomitența unei suferințe hepatice cu valori TGP, TGO de 5 ori mai mari decât valorile normale;
- pacienții cu dializă, la care nu sunt date asupra nivelurilor serice de dolutegravirum.

VI. Reluare tratament (condiții):

Dolutegravirum se poate relua în schema terapeutică, dacă:

- nu a fost anterior oprit pentru alergie și/sau hipersensibilizare;
- testele de rezistență nu documentează mutații specifice care să crească FC (fold change).

VII. Prescriptori:

Medicii specialiști în boli infecțioase din centrele regionale HIV și din spitalele de boli infecțioase din țară care au dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare.

DCI LETERMOVIRUM (forma orală)

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 115, cod (J05AX18): DCI LETERMOVIRUM

(forma orală)

I. Indicația terapeutică

Letermovirum este indicat în tratamentul profilactic al reactivării infecției cu virusul citomegalic (CMV) și al bolii induse de virusul citomegalic la adulți CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat un transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

- Adulți cu vâsta ≥ 18 ani CMV-seropozitivi [R+]
- Pacienții care au primit un transplant alogen de celule stem hematopoietice

2. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- femei aflate în perioada fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condițiile Programului de prevenire a sarcinii
- pacienți de sex masculin care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare
- Administrare concomitentă cu pimozidă.
- Administrare concomitentă cu alcaloizi din ergot.
- administrarea concomitentă cu dabigatran, atorvastatină, simvastatină, rosuvastatină sau pitavastatină.
- pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child Pugh C).
- pacienții cu insuficiență hepatică moderată asociată cu insuficiență renală moderată sau severă

III. Tratament

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unor medici cu experiență în transplantul de celule stem hematopoietice.

Tratamentul trebuie început după TCSH.

- Tratamentul poate să fie inițiat în ziua efectuării transplantului și nu mai târziu de 28 zile după transplant. Tratamentul profilactic cu letermovir trebuie continuat pe durata a 100 zile după transplant.

Mod de administrare:

- Tratamentul cu letermovir se administrează oral o dată pe zi, în doză de 480 mg. Comprimatele trebuie înghițite întregi și pot fi luate cu sau fără alimente. Comprimatul nu trebuie divizat, sfărâmat sau mestecat.

Durata de administrare:

- Siguranța și eficacitatea administrării letermovir pentru mai mult de 100 zile nu au fost studiate în studiile clinice.
- Profilaxia prelungită cu letermovir mai mult de 100 zile după transplant poate fi benefică la unii pacienți cu risc crescut de reactivare tardivă a infecției cu CMV.
- Administrarea profilactică de letermovir pentru mai mult de 100 zile necesită o evaluare atentă a raportului beneficiu risc.

Asociere cu alte medicamente:

- Risc de reacții adverse sau de diminuare a efectului terapeutic ca urmare a interacțiunilor cu alte medicamente
- Utilizarea letermovir concomitent cu anumite medicamente poate genera interacțiuni medicamentoase cunoscute sau potențial semnificative, unele dintre acestea putând duce la:
 - posibile reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic, cauzate de expunerea mai mare la medicamentele administrate concomitent sau la letermovir.
 - scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatiche ale medicamentului administrat concomitent poate determina scăderea efectului terapeutic al medicamentului respectiv.

Asocierea cu Ciclosporina:

În cazul în care letermovir este administrat concomitent cu ciclosporină, doza trebuie scăzută până la 240 mg, o dată pe zi.

- Dacă administrarea ciclosporinei este inițiată după începerea tratamentului cu letermovir, următoarea doză de letermovir trebuie scăzută la 240 mg, o dată pe zi.
- Dacă se întrerupe administrarea ciclosporinei, după începerea tratamentului cu letermovir, doza următoare de letermovir trebuie crescută la 480 mg, o dată pe zi.
- Dacă administrarea ciclosporinei este întreruptă temporar, din cauza valorilor crescute ale concentrațiilor plasmatiche de ciclosporină, nu este necesară ajustarea dozei de letermovir.

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Grupe speciale de pacienți

- Insuficiență hepatică - Nu este necesară ajustarea dozei de letermovir în cazurile de insuficiență hepatică ușoară (Clasa Child Pugh A) până la moderată (Clasa Child Pugh B). letermovir nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child Pugh C).
- Insuficiență hepatică asociată cu insuficiență renală- letermovir nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată asociată cu insuficiență renală moderată sau severă.
- Insuficiență renală - Nu este recomandată ajustarea dozei de letermovir la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Nu se pot face recomandări privind dozele la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează sau nu dializă. Eficacitatea și siguranța nu au fost demonstrate la pacienții cu BRST.
- Copii și adolescenți - Siguranța și eficacitatea letermovir la pacienți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date .

Interacțiuni medicamentoase

letermovir trebuie utilizat cu prudență concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A și al căror interval terapeutic este îngust (de exemplu, alfentanil, fentanil și chinidină), deoarece administrarea concomitentă poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A. Se recomandă monitorizarea atentă și/sau ajustarea dozelor medicamentelor care sunt substraturi al CYP3A administrate concomitent.

În cazul administrării concomitente cu ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, în general este recomandată monitorizarea mai frecventă, în primele 2 săptămâni după inițierea și după oprirea tratamentului cu letermovir, precum și după schimbarea căii de administrare a letermovirului.

Letermovir este un inductor moderat al enzimelor și transportorilor. Efectul inductor poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice ale unora dintre medicamentele metabolizate și transportate. Ca urmare, pentru voriconazol și fenitoină, se recomandă efectuarea monitorizării acțiunilor terapeutice ale medicamentului (therapeutic drug monitoring TDM). Administrarea concomitentă cu dabigatran trebuie evitată, din cauza riscului de reducere a eficacității acestuia. Letermovir poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor transportate de OATP1B1/3, cum sunt multe dintre statine.

Excipienți

letermovir conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului

În cazurile în care boala sau viremia ADN CMV au fost considerate semnificative clinic, profilaxia cu letermovir a fost întreruptă și s-a inițiat tratament sau terapie standard de îngrijire preventivă (pre-emptive therapy (PET)).

VI. Prescriptori: medicii din centrele acreditate pentru activitatea de transplant medular pe perioada internării pacientului și ulterior, pe perioada stării post transplant, de către medicul hematolog sau medicul de familie aflat în relație contractuală cu casa de asigurări de sănătate la care pacientul se află în evidență, în baza scrisorii medicale emisa de medicul specialist din aceste centre. În scrisoarea medicală se va menționa obligatoriu doza de administrare și numărul de zile de tratament cu letermovir ramase din durata recomandată de administrare de 100 zile după transplant.

DCI: INTERFERONUM ALFA 2B

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 105, cod (J006N): DCI INTERFERONUM ALFA 2B

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și $> 10^4$ copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ținta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Interferonum alfa 2b, în doză de 35 milioane unități/săptămână.

În infecția 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 oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

DCI IMUNOGLOBULINA UMANĂ NORMALĂ

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 116 cod (J06BA01): DCI IMUNOGLOBULINA UMANĂ NORMALĂ

Imunoglobulina umană normală de administrare subcutanată se poate injecta simplu subcutanat (IgSC) (Gammanorm*, Cutaquig*) sau facilitat (FSCIg) (HyQvia*).

*Produse autorizate pe piață în România până în prezent

I.DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- sindroame de imunodeficiență primară:

- agamaglobulinemie și hipogamaglobulinemie congenitale
- imunodeficiență comună variabilă (IDCV)
- imunodeficiențe combinate
- deficite de subclasă IgG

- deficite anticorpice specifice

II.CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- Terapie de substituție la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta între 0 și 18 ani) cu sindroame de imunodeficiență primară cum sunt:

- agamaglobulinemie și hipogamaglobulinemie congenitale
- imunodeficiență comună variabilă (IDCV)
- imunodeficiențe combinate
- deficite de subclasă IgG cu infecții recurente

- deficite anticorpice specifice

SELECȚIA PACIENȚILOR

Orice pacient, indiferent de vârstă, diagnosticat cu imunodeficiență primară care necesită substituție cu imunoglobulină poate fi considerat candidat pentru administrarea subcutanată.

Administrarea subcutanată a imunoglobulinei este recomandată la pacienții care:

-au prezentat reacții adverse severe la administrarea intravenoasă

-au abord venos dificil

-administrarea intravasculară oferă fluctuații mari ale nivelurilor serice de imunoglobulină, și în consecință prezintă infecții frecvente și/sau necesită administrare mai frecventă

-prezintă manifestări clinice care fac dificilă deplasarea la spital

-au o profesie sau un regim de viață care nu permite prezența lunară la spital pentru administrarea intravasculară

-solicită această cale de administrare

Alegerea administrării subcutanate se face de comun acord între medicul curant cu experiență în tratamentul imunodeficiențelor primare și pacient /părintele sau tutorele legal al pacientului și numai după ce pacientul a dovedit că este eligibil pentru acest tip de tratament.

Eligibilitatea pacientului

Pacientul sau cel care îngrijește pacientul trebuie să fie capabil din punct de vedere fizic și psihologic să administreze imunoglobulina subcutanată (IgSC sau FSCIg).

Pentru aceasta, pacientul / îngrijitorul trebuie :

- Să înțeleagă și să respecte importanța depozitării și manipulării corecte a medicamentului
- Să înțeleagă și să respecte care este echipamentul necesar pentru transportul IgSC sau FSCIg
- Să deprindă modul de utilizare a materialelor consumabile (ace, catetere, seringi)
- Să știe să aleagă locul corect pentru administrare și să efectueze corect administrarea IgSC sau FSCIg
- Să înțeleagă corect doza care trebuie administrată
- Să respecte regulile de asepsie
- Să știe să insere acul, să verifice prezența sângelui și ce trebuie făcut în acest caz
- Să noteze informațiile legate de administrare (doza, locul de administrare și numărul acestora, timp de administrare)
- Să înțeleagă metoda “împingerii” ca metodă alternativă în cazul în care pompa nu poate fi folosită
- Să știe ce efecte adverse pot apărea și ce trebuie făcut în cazul apariției lor
- Să înțeleagă importanța notării și raportării efectelor adverse legate de tratament
- Să revină la timp în clinică pentru evaluare și pentru a-și ridica prescripția medicală ce se va elibera prin farmacia unității sanitare prin care se derulează programul

Contraindicații ale administrării IgSC și FSCIg

- Anafilaxie sau reacții sistemice severe la administrarea subcutanată de imunoglobulină sau hialuronidază
- Leziuni cutanate extinse (psoriazis, eczemă)
- Trombocitopenie severă cu manifestări hemoragice
- Afectarea capacității de a înțelege
- Dexteritate manuală scăzută, tremor, scăderea capacității de prehensiune, vedere mult scăzută

Încetarea administrării IgSC și FSCIg

-la cererea pacientului / tutorelui legal

- pacient necompliant
- evoluție nefavorabilă a bolii în ciuda administrării corecte
- reații severe la locul de administrare
- reacție de hipersensibilitate severă la substanța activă, hialuronidază (Hyqvia) sau oricare dintre excipienți
- oricare dintre situațiile care contraindică administrarea de IgSC și FSCIg

III. TRATAMENT:

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul imunodeficienței.

Administrarea subcutanată, atât pentru IgSC cât și pentru FSCIg se inițiază în spital după ce pacientul / părintele sau tutorele legal a semnat acordul cu privire la administrarea subcutanată. Când medicul inițiator este sigur că pacientul / părintele și-a însușit tehnica de administrare subcutanată (de obicei după 4 administrări), administrarea imunoglobulinei poate fi efectuată la domiciliu. Controlul în clinică va avea loc periodic, la 3 luni sau oricând la solicitarea pacientului sau a celui care îngrijește pacientul.

Scheme de administrare

Doza recomandată de imunoglobulină este de 0,4-0,8 g/kg/lună și va fi individualizată și adaptată pentru fiecare pacient în funcție de răspunsul farmacocinetic și clinic, astfel încât pacientul să fie liber de infecții.

- A. Dacă pacientul este în tratament cu imunoglobulină de administrare intravenoasă (IgIV), este indicat ca trecerea la administrarea IgSC sau FSCIg să se inițieze după atingerea nivelelor serice optime de Ig.**

Trecerea de la administrarea intravenoasă la cea subcutanată se efectuează la 1 săptămână de la ultima administrare intravenoasă.

Doza săptămânală de IgSC sau FSCIg este identică cu 1/3 din doza de Ig administrată pe cale intravenoasă dacă aceasta se administrează la un interval de 3 săptămâni și respectiv 1/4 din doza de Ig administrată pe cale intravenoasă dacă aceasta se administrează la un interval de 4 săptămâni.

Este posibil ca în timp, doza de IgSC care asigură starea liberă de infecții a pacientului să scadă datorită administrării mai frecvente și a menținerii unor nivele plasmatiche mai constante.

- a) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat simplu

(Gammanorm, Cutaquig)

Doza lunară de imunoglobulină administrată anterior intravenos se va divide în patru și se va administra săptămânal.

- b) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat facilitat (HyQvia)

HyQvia este disponibil ca o unitate cu două flacoane, conținând un flacon cu imunoglobulină umană normală (imunoglobulină 10% sau Ig 10%) și un flacon cu hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20).

Hialuronidaza umană recombinantă este o formă recombinantă solubilă a hialuronidazei umane care crește permeabilitatea țesutului subcutanat prin depolimerizarea temporară a acidului hialuronic. Acidul hialuronic este un polizaharid care intră în alcătuirea matricei intercelulare a țesutului conjunctiv. Este depolimerizat prin enzima hialuronidază naturală. Spre deosebire de componentele structurale stabile ale matricei interstițiale, acidul hialuronic are un metabolism foarte rapid, cu un timp de înjumătățire de aproximativ 0,5 zile. Hialuronidaza recombinantă umană din HyQvia acționează local. Efectele hialuronidazei sunt reversibile și permeabilitatea țesutului subcutanat este restabilită în decurs de 24 până la 48 de ore.

La fiecare infuzie, inițial se va administra subcutanat și în același loc hialuronidaza și apoi imunoglobulina.

Cantitatea de hialuronidază umană recombinantă care trebuie injectată depinde de doza de imunoglobulină care se administrează iar echivalențele dintre acestea sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1.

Echivalențele între hialuronidază și imunoglobulină		
Hialuronidaza umană recombinantă	Imunoglobulina normală umană 10%	
Volum (ml)	Proteină (grame)	Volum (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Imunoglobulina HyQvia se poate administra la un interval de 3 săptămâni sau 4 săptămâni. Inițierea administrării de imunoglobulină HyQvia depinde de intervalul de timp dintre administrări pentru care se optează și este prezentată în Tabelele 2 și 3.

Tabelul 2. Inițierea administrării de Ig HyQvia pentru regimul de 3 săptămâni

Săptămâna după ultima administrare de Iglv sau IgSC	Procentul din doza finală
Săptămâna 1	25%
Săptămâna 2	50%
Săptămâna 3	Nu se administrează
Săptămâna 4	100%

Tabelul 3. Inițierea administrării de Ig HyQvia pentru regimul de 4 săptămâni

Săptămâna după ultima administrare de IgIv sau IgSC	Procentul din doza finală
Săptămâna 1	25%
Săptămâna 2	50%
Săptămâna 3	Nu se administrează
Săptămâna 4	75%
Săptămâna 5	Nu se administrează
Săptămâna 6	Nu se administrează
Săptămâna 7	100%

După perioada de inițiere se continuă administrarea de HyQvia la un interval de 3 și respectiv 4 săptămâni în funcție de regimul ales.

B. Dacă pacientul este nou-diagnosticat și optează pentru administrarea subcutanată a imunoglobulinei, aceasta se va face astfel:

a) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat simplu

(Gammanorm, Cutaquig)

- se administrează o doză de încărcare de 0,1g/kg/doză 4-5 zile consecutiv
- după atingerea stării de echilibru a concentrațiilor de IgG, se administrează doze de întreținere la intervale repetate (de obicei săptămânal), pentru a atinge o doză lunară totală de aproximativ 0,4-0,8 g/kg (de regulă 80 până la 100 mg/kg corp)
- ajustarea dozelor și a intervalului dintre administrări se face în funcție de nivelul concentrației minime plasmatică și de frecvența infecțiilor.

c) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat facilitat (HyQvia)

Se va face similar cu trecerea de la administrarea intravenoasă (Tabelele 1, 2 și 3)

C. Dacă pacientul este în tratament cu imunoglobulină de administrare subcutanată și optează pentru alt tip de imunoglobulină de administrare subcutanată, administrarea acesteia se va face astfel:

a) Trecerea de la o IgSC simplă la o altă IgSC simplă (Gammanorm, CutaQuig)

Se administrează aceeași doză săptămânală dar se inițiază cu o viteză de administrare mai mică, cu creșterea progresivă a acesteia.

b) Trecerea de la o IgSC simplă la imunoglobulină subcutanată facilitată (HyQvia)

Se va face similar cu trecerea de la administrarea intravenoasă (Tabelele 1, 2 și 3)
În ultimul trimestru de sarcină, sunt necesare doze mai mari de Ig datorită trecerii transplacentare și creșterii în greutate a gravidei.

Mod de administrare

➤ **Calea subcutanată**

a) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat simplu

(Gammanorm, Cutaquig)

-Perfuzia subcutanată se realizează cu ajutorul pompei de perfuzare

-doza poate fi administrată în mai multe locuri concomitent, volumul maxim per site fiind de maxim 25 ml înainte de a 10-a infuzie. După a 10-a infuzie, volumul /site poate fi crescut gradual până la maxim 35ml/site în funcție de toleranța pacientului.

-viteza inițială de perfuzare este de 10 ml (copil) -15 ml (adult) /oră / site

-viteza de perfuzare poate fi crescută treptat cu câte 1 -2 ml/oră/ site, la interval de trei până la patru săptămâni în funcție de toleranța pacientului. Viteza maximă de administrare, dacă este tolerată, este de 100ml/ora pentru toate site-urile la un loc.

-viteza de administrare recomandată trebuie respectată cu strictețe.

-când se administrează doze mari, se recomandă administrarea de doze divizate, în mai multe locuri
-dimensiunea acelor folosite depinde de vârsta și de grosimea țesutului adipos, variind de la un diametru de 24-27 și o lungime de 4-6mm pentru sugari, la un diametru de 23-25 și o lungime de 9-15mm în cazul adulților.

b) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat facilitat (HyQvia)

Inițial se injectează hialuronidaza direct prin împingere cu ajutorul unei seringi sau cu pompa de perfuzie, pe același cateter pe care se va administra și imunoglobulina, la nivelul fiecărui site.

Apoi la un interval de 10 minute de la injectarea hialuronidazei se administrează imunoglobulina prin perfuzie subcutanată cu ajutorul pompei de perfuzare.

Viteza de administrare depinde de volumul de imunoglobulină care trebuie administrată, de numărul de locuri (site-uri) de administrare și de greutatea pacientului (Tabelele 4, 5, 6 și 7). Volumul maxim final care se poate administra într-un singur loc (site) este de 300 ml.

Tabelul 4. Un singur loc (site) de administrare și greutate sub 40 kg

	Primele 2 infuzii	Următoarele infuzii
Interval în minute	Viteza în ml/oră/site	Viteza în ml/oră/site
10	5	10
10	10	20
10	20	40
10	40	80
Restul infuziei	80	160

Tabelul 5. Un singur loc (site) de administrare și greutate peste 40 kg

	Primele 2 infuzii	Următoarele infuzii
Interval în minute	Viteza în ml/oră/site	Viteza în ml/oră/site
10	10	10
10	30	30
10	60	120
10	120	240
Restul infuziei	240	300

Tabelul 6. Două locuri (site-uri) de administrare și greutate sub 40 kg

	Primele 2 infuzii	Următoarele infuzii
Interval în minute	Viteza în ml/oră/site	Viteza în ml/oră/site
10	10	20
10	20	40
10	40	80
10	80	160
Restul infuziei	160	320

Tabelul 7. Două locuri (site-uri) de administrare și greutate peste 40 kg

	Primele 2 infuzii	Următoarele infuzii
Interval în minute	Viteza în ml/oră/site	Viteza în ml/oră/site
10	20	20
10	60	60
10	120	240
10	240	480
Restul infuziei	300	600

➤ **Calea intramusculară**

-Se utilizează în cazuri excepționale, în care nu este posibilă administrarea subcutanată și numai pentru imunoglobulinele care se administrează subcutanat simplu (Gammanorm, CutaQuig);

-Intramuscular vor fi administrate doze mai mici de imunoglobulină care nu vor asigura nivelele plasmatiche dorite de Ig

-Administrarea intramusculară se va face numai de către personal medical calificat.

Monitorizarea în cursul administrării (IgSC și FSCIg)

Se vor măsura și nota la fiecare administrare temperatura, pulsul, frecvența respiratorie și tensiunea arterială cel puțin:

-înainte de administrare

-la încheierea administrării

-se va observa pacientul cel puțin pentru 20 de minute după terminare.

Dacă pacientul a prezentat la o administrare anterioară o reacție adversă, monitorizarea parametrilor menționați se va face mai frecvent.

Locul de administrare

Pentru IgSC de administrare subcutanată simplă (Gammanorm, CutaQuig), cel mai frecvent loc de administrare a IgSC este regiunea periombilicală, la distanță de cel puțin 5 cm de ombilic. De asemenea se poate administra la nivelul coapselor sau brațelor. (Figura 1)

Nu se recomandă rotarea locului de injectare – utilizarea aceluiași loc de administrare poate să ducă la reducerea gradului de tumefacție și de roșeață care pot să apară după administrarea de IgSC.

În cursul sarcinii, se recomandă evitarea administrării la nivelul abdomenului, cel mai frecvent folosit loc de infuzie fiind coapsele.

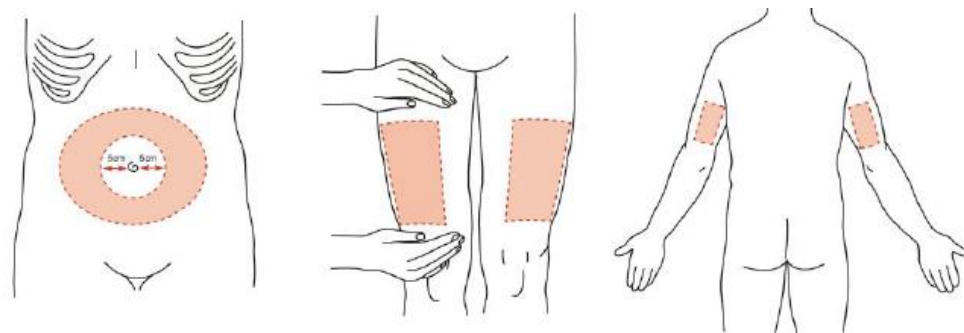


Figura 1. Locuri de infuzie a imunoglobulinei de administrare subcutanată simplă (Gammanorm, CutaQuig)

Pentru IgSC de administrare subcutanată facilitată (HyQvia), locurile de infuzie sunt reprezentate de părțile laterale superioare și mediane ale abdomenului și zona mijlocie anterioară a coapselor (Figura 2)

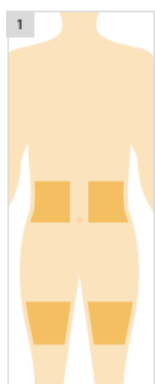


Figura 2. Locuri de infuzie a imunoglobulinei de administrare subcutanată facilitată (HyQvia)

Tabelul 8. Atenționări speciale

Produs		Conținutul în sodiu
Gammanorm		60mg/24 ml
CutaQuig		33mg/48ml sau 13,8mg/20ml
HyQvia	Hialuronidaza	4,03 mg/ml
	Imunoglobulina	0

Tabelul 9. Managementul unor probleme legate de administrarea subcutanată

Reacție la locul de injecție (paloare, roșeață, prurit, disconfort, tumefacție)	<ul style="list-style-type: none"> -Evaluati alergiia la leucoplast – utilizați leucoplast hipoalergenic -Evaluati diametrul acului – alegeți un ac corespunzător volumului de infuzat -Evaluati lungimea acului – dacă este prea scurt infuzia se realizează intradermic -Evaluati locul de infuzie – poate fi prea apropiat de stratul muscular -Reduceți viteza de infuzie sau volumul per site - Evitați injectarea Ig în stratul intradermic- verificați dacă vârful
---	---

	<p>acului este uscat înainte de introducere</p> <ul style="list-style-type: none"> -Schimbați locul de infuzie -Luați în considerare aplicarea locală a unei creme anestezice
Scurgere la locul de injectare	<ul style="list-style-type: none"> -Evaluati acul- asigurați-vă că este inserat corect și bine fixat -Evaluati locul de inserție- dacă este într-o arie supusă mișcărilor, schimbați locul -Evaluati lungimea acului- dacă este prea scurt, schimbați lungimea acului -Evaluati volumul de infuzie- reduceți volumul per site -Evaluati viteza de infuzie- reducerea acesteia poate fi utilă
Disconfort extrem datorat acului	<ul style="list-style-type: none"> -Evaluati lungimea acului- asigurați-vă că nu este prea lung și iritant al peretelui abdominal -Asigurați-vă că acul a fost inserat “uscat”, astfel încât să nu ajungă Ig în stratul intradermic -Considerați aplicarea locală a gheții sau a unei creme anestezice
Timp de infuzie prea lung	<ul style="list-style-type: none"> -Asigurați-vă că IgSC este adusă la temperatura camerei -Stabiliți volumul/site, viteza de infuzie, numărul de site-uri -Verificați echipamentul pentru infuzare, ca pompa să fie funcțională, bateria acesteia să nu fie descărcată
Refluarea sângelui	Scoateți acul și inserați un ac nou într-un alt loc

IV.CONTRAINDICĂȚII :

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Nu se administrează intravenos.
- Nu se administrează intramuscular (pentru imunoglobulinele de administrare subcutanată simplă) în caz de trombocitopenie severă sau alte tulburări ale hemostazei.

V.ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII:

- Administrarea accidentală într-un vas sanguin poate determina apariția șocului.
- Imunoglobulina umană normală nu asigură protecție împotriva hepatitei A.
- Administrarea de vaccinuri cu virusuri vii atenuate.
 - o Administrarea de imunoglobulină umană normală poate diminua eficacitatea vaccinurilor cu virus viu atenuat, cum sunt vaccinurile împotriva rujeolei, rubeolei, parotiditei epidemice și varicelei, pentru o perioadă între 6 săptămâni și 3 luni.
 - o După administrarea acestui medicament, trebuie să treacă un interval de 3 luni înainte de vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate.
 - o În cazul rujeolei, această perioadă de diminuare a eficacității vaccinului poate persista până la un an; ca urmare, la pacienții cărora li se administrează vaccin rujeolic trebuie să se verifice titrul anticorpilor.
- Interferența cu testele serologice.
 - o După administrarea de imunoglobulină umană normală, creșterea tranzitorie în sângele pacienților a diversilor anticorpi transferați pasiv poate determina rezultate fals pozitive la testările serologice (ex: determinarea numărului de reticulocite, concentrației de haptoglobină și testului Coombs).

Copii și adolescenți

Nu există atenționări sau precauții specifice sau suplimentare pentru copii și adolescenți.

Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța utilizării imunoglobulinelor subcutanate în timpul sarcinii nu a fost stabilită prin studii clinice controlate; Experiența clinică cu imunoglobuline sugerează că nu sunt de așteptat efecte nocive asupra evoluției sarcinii, fătului sau nou-născutului.

Alăptarea

Imunoglobulinele sunt secretate în lapte și pot contribui la protejarea nou-născutului împotriva microorganismelor patogene cu poartă de intrare la nivelul mucoaselor.

Fertilitatea

Experiența clinică privind utilizarea imunoglobulinelor arată că nu se preconizează efecte nocive asupra fertilității.

VI. REACȚII ADVERSE:

Reacțiile adverse la imunoglobulina umană normală sunt rare.

Anumite reacții adverse pot apărea mai frecvent:

- în cazul pacienților cărora li se administrează pentru prima dată imunoglobulină umană normală sau,
- când medicamentul conținând imunoglobulina umană normală este schimbat sau
- când tratamentul a fost întrerupt pentru mai mult de opt săptămâni.

În cazul apariției de reacții adverse severe, administrarea perfuziei trebuie întreruptă și trebuie inițiat un tratament corespunzător.

Prevenirea potențialelor complicații:

- injectarea foarte lentă a medicamentului la început pentru a ne asigura că pacienții nu prezintă sensibilitate la imunoglobulina umană normală
- monitorizarea cu atenție a pacienților pentru orice simptom care apare în timpul administrării:
 - pacienții care nu au mai fost tratați cu imunoglobulină umană normală, pacienții cărora li s-a schimbat medicamentul cu un medicament alternativ sau atunci când a trecut un interval lung de timp de la ultima administrare, trebuie monitorizați în timpul primei administrări și în prima oră după prima administrare
 - toți ceilalți pacienți trebuie monitorizați timp de cel puțin 20 minute după administrare.

1. Reacțiile de hipersensibilitate:

- Reacțiile reale de hipersensibilitate sunt rare; pot apărea în cazurile foarte rare de deficit de IgA cu anticorpi anti-IgA, fiind necesar ca acești pacienți să fie tratați cu precauție.
- În cazuri rare, imunoglobulina umană normală poate determina o scădere a tensiunii arteriale cu reacție anafilactică, chiar și la pacienți care au tolerat anterior tratamentul cu imunoglobulină umană normală; suspiciunea unor reacții de tip alergic sau anafilactic (erupții, prurit, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing și hipotensiune arterială) impune întreruperea imediată a administrării; în caz de șoc, va fi aplicat tratamentul medical standard.
- În funcție de severitatea reacțiilor asociate și practica medicală, administrarea unei premedicații poate preveni apariția acestui tip de reacții.

Orice suspiciune de reacții alergice sau anafilactoide induse de administrarea de hialuronidază umană recombinantă necesită întreruperea imediată a perfuziei și, dacă este necesar, administrarea tratamentului medical standard.

2. Tromboembolism.

- Au fost observate evenimente tromboembolice arteriale și venoase (infarct miocardic, accidente vasculare cerebrale, tromboze venoase profunde și embolii pulmonare) asociate cu administrarea de imunoglobuline.

- La pacienții cu factori cunoscuți de risc pentru evenimente trombotice (vârstă înaintată, hipertensiune arterială, diabet zaharat și antecedente de maladii vasculare sau episoade trombotice, tulburări trombofilice ereditare sau dobândite, perioade prelungite de imobilizare, hipovolemie severă, maladii care cresc vâscozitatea sângelui) trebuie să fie luate măsuri de precauție.

- Pacienții trebuie informați cu privire la primele simptome ale evenimentelor tromboembolice: dispnee, dureri, edem la nivelul membrilor, semne de focalizare neurologică și dureri toracice și trebuie sfătuiți să ia imediat legătura cu medicul, în cazul apariției acestor simptome.

- Pacienții trebuie hidratați suficient, înainte de administrarea imunoglobulinelor.

În cazul apariției efectelor adverse la administrarea la domiciliu măsurile recomandate sunt indicate în Tabelul 10

Tabelul 10. Managementul efectelor adverse la domiciliu

Reacție	Acțiune 1	Acțiune 2
Ușoară (frecvent cutanată) Tumefacție largă și roșeață la locul de inserție	Aplică gheață la locul afectat	Ia Paracetamol sau un antialergic dacă așa ai fost instruit Tumefacția trebuie să se rezolve în 24-48h
Moderată Cefalee, căldură, greață, frison, prurit, durere musculară, anxietate, amețeli, iritabilitate	Oprește infuzia pentru 30 de minute	Ia Paracetamol sau un antialergic dacă așa ai fost instruit. Reîncepe administrarea după dispariția efectelor adverse.
Severă Durere toracică, dificultate în respirație, wheezing, prurit sever sau dacă oricare dintre simptomele ușoare sau moderate menționate anterior se agravează	Oprește infuzia Sună la 112 pentru a primi ajutor urgent Întinde-te sau așează-te confortabil	Sună medicul tău sau asistenta ta cât mai repede

VII. PRESCRIPTORI:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din unitățile sanitare care derulează PROGRAMUL NAȚIONAL DE TRATAMENT PENTRU BOLI RARE, pentru sindroamele de imunodeficiență primară.

DCI PALIVIZUMABUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 284, cod (J06BB16): DCI PALIVIZUMABUM

Infecțiile cu virus respirator sincițial (VRS) reprezintă o cauză importantă de morbiditate în copilărie, fiind principala cauză de spitalizare a copiilor cu vârsta sub 5 ani, categoria de copii cu risc major de infecții severe fiind a celor cu vârste între 2 și 6 luni. De asemenea, infecțiile cu VRS - bronșiolita, traheobronșita, pneumonia, otita, sinuzita, rinita și crupul - reprezintă o cauză importantă de morbiditate și prin complicațiile pe termen scurt (insuficiență cardiacă, respiratorie, apnee, SIDS) și lung (wheezing recurent, astm bronșic, anomalii ale funcției pulmonare, hiperreactivitate bronșică).

Există câteva categorii de copii cu risc crescut de a prezenta forme severe ale infecțiilor cu VRS, cu incidență crescută a complicațiilor, frecvență și durată prelungită de spitalizare: foștii prematuri (datorită transferului matern redus de *anticorpi și dezvoltării bronhopulmonare insuficiente), copiii cu boală pulmonară cronică (BPC - displazie bronhopulmonară), fibroză chistică, cu anomalii congenitale ale tractului respirator, cei cu anomalii cardiace congenitale semnificative hemodinamice (cu impact asupra funcționalității miocardice și asupra circulației pulmonare) - și cei cu sindroame congenitale sau dobândite de imunodeficiență. Rata mortalității asociate infecțiilor cu VRS poate atinge 10% în cazul grupelor de copii cu risc. De asemenea, virusul respirator sincițial determină frecvent infecții nosocomiale virale în secțiile de neonatologie și pediatrie.

Palivizumab este un produs farmaceutic umanizat de origine murină, obținut prin tehnici de recombinare, care conține anticorpi monoclonali de tip imunoglobulină G1, indicat pentru imunizarea pasivă împotriva VRS pentru prevenirea infecțiilor severe ale tractului respirator inferior care necesită spitalizare, determinate VRS la copii cu risc crescut de îmbolnăvire cu VRS.

I. Indicații și criteriile de includere

Infecția cu VRS este o infecție sezonieră, cu incidență maximă a îmbolnăvirilor în perioada octombrie-martie iar calendarul de imunizare trebuie să țină cont de această sezonalitate precum și de recomandarea de administrare a primei doze înainte începerii sezonului VRS. Ca atare, administrarea palivizumab trebuie să se facă în perioada septembrie-martie (un număr maxim de 5 administrări la interval de 4 săptămâni/sezon) exceptând situațiile în care este raportată și comunicată de către Ministerul Sănătății, la nivel național, o schimbare de sezonalitate a infecțiilor cu VRS.

Categoriile de copii cu risc crescut pentru infecțiile cu VRS eligibili pentru administrarea de palivizumab:

1. prematuri născuți la 35 săptămâni de gestație sau mai puțin și cu vârstă mai mică de 6 luni la începutul sezonului de îmbolnăvire cu VRS
2. copii cu vârsta mai mică de 2 ani la debutul sezonului de infecții cu VRS și care au necesitat tratament pentru displazie bronhopulmonară în ultimele 6 luni
3. copii cu vârsta mai mică de 2 ani la debutul sezonului de infecții cu VRS cu MCC semnificative hemodinamice:
 - boli cardiace congenitale cu flux sangvin pulmonar crescut care necesită terapie pentru controlul hipertensiunii pulmonare: intervenție chirurgicală, terapie intensivă sau terapie farmacologică

- boli cardiace congenitale cianogene
- boli cardiace congenitale cu congestie venoasă pulmonară (valvulopatii aortice sau mitrale, disfuncții ventriculare stângi, cord triatriatum, obstrucții ale venelor pulmonare)
- boli cardiace cu hipertensiune pulmonară
- boli cardiace congenitale asociate cu patologie pulmonară congenitală
- malformații cardiace complexe cu prognostic vital bun (cu soluție terapeutică farmacologică, chirurgicală sau/și intervențională).

4. copiii cu vârsta sub 1 an la debutul sezonului de infecții cu VRS cu:

- sindroame de imunodeficiență congenitală sau dobândită
- boli neuromusculare congenitale
- anomalii congenitale ale căilor respiratorii superioare și/sau inferioare
- fibroză chistică.

I. Contraindicații

- reacție anafilactică confirmată la o doză anterioară de palivizumab
- reacție anafilactică anterioară confirmată la orice componentă a palivizumab: histidină, glicină, manitol (E412), apă pentru preparate injectabile
- reacție anafilactică anterioară confirmată la alt tip de anticorpi monoclonali umanizați.

II. Precauții

- Palivizumab se va administra cu prudență pacienților cu trombocitopenie sau cu tulburări de coagulare.
- Afecțiunile febrile ușoare precum infecțiile de tract respirator superior nu sunt, de obicei, motiv de amânare a imunizării cu palivizumab.
- Se recomandă amânarea administrării de palivizumab la copiii cu infecții acute moderate sau severe sau afecțiuni febrile în afara situațiilor în care, după opinia medicului, întreruperea imunizării cu palivizumab presupune un risc mai mare
- Palivizumab poate interfera cu testele imune de diagnostic ale infecției cu VRS precum unele din testele antigenice

III. Administrarea palivizumab

- administrarea de palivizumab se face după informarea corectă a părinților privind rolul acestei imunizări, schema de imunizare, posibilele reacții adverse dar și măsurile de precauție care trebuie respectate în continuare pentru prevenirea infecțiilor cu VRS
- înainte de administrarea palivizumab medicul trebuie să verifice respectarea regulilor privind stocarea și transportul medicamentului (la 2-8°C, fără congelare)
- doza recomandată este de 15 mg/kgc, doza în mg și respectiv ml se calculează astfel:
 - Doza de administrat în mg = Greutatea în kg X 15 mg
 - Doza de administrat în ml = Greutatea în kg X 0,15 (concentrația flacoanelor fiind de 100 mg / ml)
- se administrează maxim 5 astfel de doze la interval de 4 săptămâni (25-30 de zile) pe durata sezonului VRS
- prima doză ar trebui administrată înainte începerii sezonului VRS
- administrarea se face strict intramuscular
- dacă doza totală de administrat depășește 1 ml aceasta trebuie divizată și administrată în 2 injecții

- administrarea palivizumab trebuie efectuată în siguranță, în cabinete medicale unde există posibilitatea tratării de urgență a reacțiilor anafilactice
- în cazul prematurilor eligibili, administrarea se face astfel:
 - **Pentru prematurii născuți în timpul sezonului de infecții VRS (lunile octombrie – martie)** se recomandă administrarea primei doze de palivizumab cu 3-5 zile înainte de externare și în funcție de disponibilitatea medicamentului în spital aceasta permitând obținerea unui titru de anticorpi eficace pentru protecția împotriva infecției cu VRS; În absența administrării primei doze în spital, acesta se va prescrie în ambulator, imediat după externare, în baza scrisorii medicale emise la externarea pacientului din spital și se va administra cât mai rapid posibil;
 - **Pentru prematurii născuți în afara sezonului de infecții VRS (lunile aprilie – septembrie)** tratamentul se va prescrie în ambulator, în baza scrisorii medicale emise la externarea pacientului din spital, iar prima doză, în funcție de luna nașterii copilului, se va administra fie înaintea începerii sezonului VRS (luna septembrie) fie la debutul sezonului VRS (luna octombrie)
- pentru a reduce riscul de re-internare în cazul copiilor eligibili pentru imunizarea cu palivizumab și care sunt spitalizați pentru infecții cu VRS se recomandă continuarea administrării la interval de 4 săptămâni a dozelor de palivizumab pe durata sezonului VRS, dar fără a depăși numărul maxim de 5 administrări/sezon

În cazul copiilor cu malformații cardice care suferă intervenții chirurgicale cardio-vasculare sau by-pass cardiac se recomandă ca o doză de palivizumab de 15 mg/kg să fie administrată post operator, imediat după ce copiii sunt stabilizați, pentru a asigura concentrații plasmatice adecvate de palivizumab; pe parcursul perioadei rămase din sezonul VRS dozele ulterioare trebuie administrate la interval de 4 săptămâni copiilor care continuă să aibă un risc crescut de infecții cu VSR conform punctului 3 din cap. I, dar fără a depăși numărul maxim de 5 administrări/sezon.

IV. Monitorizare

- Tratamentul cu palivizumab nu necesită monitorizare prin investigații de laborator.
- În caz de supradozaj se recomandă monitorizarea pacientului pentru observarea oricăror semne sau simptome ale unor reacții sau efecte adverse și instituirea imediată a tratamentului simptomatic adecvat.

V. Reacții adverse

Orice reacție adversă sesizată la administrarea de palivizumab trebuie raportată conform legislației în vigoare.

Reacțiile adverse apar în circa 10% din cazuri, cu circa 1% mai mult față de loturile control cu placebo din studii; cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt febra, durerea la locul injecției și erupții cutanate. Au fost însă raportate și reacții alergice precum și reacții de tip anafilactic. Au mai fost raportate, rar, și creșteri tranzitorii ale AST, ALT, teste funcționale hepatice anormale, leucopenie, wheezing, rinită, diaree, vărsături, agitație, somnolență, eczemă.

VI. Prescriptori

- a) Recomandarea imunoprofilaxiei cu palivizumab se face de catre medicii din specialitatile neonatologie, pediatrie, cardiologie pediatrică, pneumologie pediatrică, chirurgie cardio-vasculară pediatrică, boli infecțioase pediatrie, neurologie pediatrica, în funcție de patologia asociata (conform pct 1-4 de la cap I)
- b) Tratamentul se initiaza, prin emiterea primei prescriptii medicale:
 - b.1) la externarea din spital, de catre medicul de specialitate din sectia care externeaza pacientul, in baza recomandarii prevazuta la pct.a) si mentionata in foaia de observatie

Sau
 - b.2) in ambulator, de medicii din specialitatile mentionate la pct. a) , urmare a consultatiei proprii sau a scrisorii medicale emisa la externarea pacientului din spital, in care este specificata in clar recomandarea de imunoprofilaxie cu Palivizumab,

Sau
 - b.3) de catre medicul de familie in baza scrisorii medicale emisa la externarea pacientului din spital, in care se este specificata in clar recomandarea de imunoprofilaxie cu Palivizumab,
- c) Tratamentul se continua in ambulator, pe durata sezonului VRS, dar nu mai mult de 5 administrari/sezon de catre medicii din specialitatile mentionate la pct.a) sau de catre medicul de familie in dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

DCI: INTERFERONUM ALFA 2A

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 106, cod (J007N): DCI INTERFERONUM ALFA 2A

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și $> 10^4$ copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ținta

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze

Interferonum alfa (2a, 2b), în doză de 4.5 milioane unități x 3/săptămână.

În infecția 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 oprește terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

DCI: ENTECAVIRUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 107, cod (J008N): DCI ENTECAVIRUM

Indicații

Pacienții cu nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv și $> 10^4$ copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ținta Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze Entecavirum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional 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 și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare nRăspunsul la terapia anti-virală inițial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum dipivoxilum).

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

DCI: ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 108, cod (J009N): DCI ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM

Indicații

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv și $> 10^4$ copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ținta Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

Doze Adefovirum dipivoxilum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional 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 și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

Monitorizare Răspunsul la terapia anti-virală inițial la 3 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (entecavirum).

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

DCI: CASPOFUNGINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 109, cod (J010D): DCI CASPOFUNGINUM

Indicații

- 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 comorbidități

1

2) Vârstnic cu comorbidități

2

3) Pacient imunodeprimat:

3

- AIDS
- BPOC
- Cancer
- BMT

Tratament

Schema de tratament:

Se inițiază tratamentul cu Caspofungin și 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

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 110, cod (J012B): DCI VORICONAZOLUM

Indicații

- 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 comorbidități

1

2) Vârșnic cu comorbidități

2

3) Pacient imunodeprimat:

3

- AIDS

- BPOC

- Cancer

- BMT

sau 3

Tratament

Schema de tratament:

Se inițiază tratamentul cu voriconazol și 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 și infecții severe cu alte mucegaiuri. În infecțiile severe cu Candida spp: 3 mg/Kgc x 2/zi.
- oral (comprimate și 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