

LISTA PROTOCOALELOR TERAPEUTICE ACTUALIZATE PRIN ORDINUL MS/CNAS NR 846/818/2017 DE MODIFICARE SI COMPLETARE A ANEXEI NR 1 LA ORDINUL MS/CNAS NR 1301/500/2008 CU MODIFICARILE SI COMPLETARILE ULTERIOARE

COD PROTOCOL	DENUMIRE	sublista/cod boala/cod P
LB01B	HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VIRUS VHB	C1-G4,G7
N028F	PALIPERIDONUM	C1-G15
L01XC14	TRASTUZUMABUM EMTASINUM	C2-PNS3
L01XE35	OSIMERTINIB	C2-PNS3

Nota: protocoalele terapeutice ce nu au fost actualizate prin Ordinul MS/CNAS nr 846/818/2017 pot fi consultate pe site-ul CNAS in documentul "Lista protocoalelor terapeutice cu modificarile si completările ulterioare- aprilie 2017" respectiv "Lista protocoalelor terapeutice actualizate-31.05 2017"

„DCI: TRASTUZUMAB EMTASINE

I. Indicații:

Trastuzumab emtasine ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar HER2-pozitiv metastatic sau local avansat inoperabil, care au urmat anterior tratament cu trastuzumab și un taxan*, separat sau în asociere. Pacienții trebuie:

- să fi urmat anterior tratament pentru boală metastatică sau local avansată, sau
- să fi dezvoltat o recurență a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul a șase luni de la terminarea tratamentului adjuvant.

****Sau orice alt chimioterapic, conform practicii clinice din Romania.***

II. Criterii de includere:

a) vârstă peste 18 ani;

b) ECOG 0-2;

c) FEVS \geq 50%.

d) pacienți cu rezultat IHC 3+ sau test FISH/CISH/SISH pozitiv pentru Her2, determinat în laboratoarele acreditate (cel puțin o testare pentru stadiul metastatic), care îndeplinesc una dintre următoarele condiții:

- stadiu metastatic, linia a doua de tratament pentru pacienții care au progresat în urma primei linii bazată pe trastuzumab.
- stadiu metastatic, linia a treia sau ulterioara, pentru pacienții care nu au primit trastuzumab-emptasine în liniile anterioare.
- local avansat inoperabil care a dezvoltat o recurență a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul a șase luni de la terminarea tratamentului adjuvant bazat pe Trastuzumab.

III. Criterii de excludere/ întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- a. pacienți la care a fost întreruptă definitiv administrarea trastuzumab din cauza apariției reacțiilor adverse legate de perfuzie (IRR)
- b. afecțiuni cardiace importante (pacienții cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC (clasa II-IV NYHA), alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
- c. pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de comorbidități
- d. sarcina/alăptare;
- e. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- f. Pacienți diagnosticați cu BPI sau pneumonită.
- g. Pacienți diagnosticați hiperplazie regenerativă nodulară a ficatului.

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

V. Schema terapeutică:

Doza recomandată de trastuzumab emtasine este de 3,6 mg /kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă la fiecare 3 săptămâni (ciclu de tratament la 21 zile), conform instrucțiunilor din RCP produsului.

Modificarea dozei

Tratarea reacțiilor adverse simptomatice poate necesita întreruperea temporară, reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului cu Trastuzumab emtasine, conform instrucțiunilor din RCP produsului.

După ce s-a efectuat o reducere de doză nu se poate relua creșterea dozei de Trastuzumab emtasine.

Scheme de reducere a dozei:

Schema de reducere a dozei (Doza inițială este de 3,6 mg/kg)	Doza care va trebui administrată
Prima reducere a dozei	3 mg/kg
A doua reducere a dozei	2,4 mg/kg
Necesitatea reducerii în continuare a dozei	Întreruperea tratamentului

Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul transaminazelor crescute (AST/ALT)

Gradul 2 (< 2,5 până la ≤ 5 x LSN)	Gradul 3 (< 5 până la ≤ 20 x LSN)	Gradul 4 (< 20 X LSN)
Nu este necesară modificarea dozei.	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când AST/ALT revine la grad ≤ 2 (> 2,5 până la <5 x LSN); apoi se va reduce doza	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine

Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul hiperbilirubinemiei:

Gradul 2 (< 1,5 până la ≤ 3 X LSN)	Gradul 3 (< 3 până la ≤ 10 X LSN)	Gradul 4 (< 10 X LSN)
Nu se va administra trastuzumab emtasine până când valoarea bilirubinei totale revine la grad ≤ 1,5x LSN). Nu este necesară modificarea dozei.	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când valoarea bilirubinei totale revine la grad ≤ 1 (>LSN până la 1,5x LSN); apoi se va reduce doza	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine

Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul trombocitopeniei:

Gradul 3 (Numărul trombocitelor: 25000 până la < 50000/mm³)	Gradul 4 (Numărul trombocitelor: < 25000/mm³)
Nu se va administra trastuzumab emtasine până când numărul trombocitelor revine la grad ≤ 1 (de exemplu numărul trombocitelor ≥ 75000/mm ³). Nu este necesară	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când numărul trombocitelor revine la grad < 1 (de exemplu numărul trombocitelor ≥ 75000/mm ³); și apoi se va reduce doza

modificarea dozei.

Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul disfuncției ventriculare stângi

FEVS < 40%	FEVS > 45%	FEVS 40% până la ≤ 45% și scăderea este < 10% puncte sub valoarea inițială	FEVS 40% până la ≤ 45% și scăderea este ≥ 10% puncte sub valoarea inițială	ICC simptomatică
Nu se va administra trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă se confirmă valoarea FEVS < 40%, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.	Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtasine.	Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni.	Nu se va administra trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă valoarea FEVS nu a revenit cu 10% puncte din valoarea inițială, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.

Neuropatie periferică

Administrarea trastuzumab emtasine trebuie întreruptă temporar la pacienții care prezintă neuropatie periferică de grad 3 sau 4 până la revenirea la ≤ gradul 2. La reluarea administrării se poate lua în considerare o reducere a dozei conform schemei de reducere a dozei.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani. Nu sunt date suficiente pentru a stabili siguranța și eficacitatea la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani, deoarece datele provenite de la acest subgrup sunt limitate. Analizele farmacocinetice populaționale indică faptul că vârsta nu are un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii trastuzumab emtasine.

Pacienții cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. O potențială necesitate de ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală severă nu poate fi determinată din cauza datelor insuficiente și de aceea, pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați cu atenție.

Pacienții cu insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost studiate. Nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

IV. Întreruperea tratamentului

În cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice

periodic). Se recomandă întreruperea tratamentului conform schemelor de modificare a dozei din RCP produsului, precum și în următoarele situații:

- sarcina/alăptare;
- pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de complicațiile malignității avansate sau a comorbidităților
- decizia medicului oncolog curant
- decesul pacientului

VII. Monitorizare:

- Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- Evaluare imagistică periodică

VIII. Prescriptori: medici specialiști Oncologie medicală

DCI: OSIMERTINIB

Definiția afecțiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular

I. Indicații: Osimertinib este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastazat, cu mutație pozitivă T790M a receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR).

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani
- b) status de performanță ECOG 0-2
- c) pacienți cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cu celule mici, local avansat sau metastazat și cu mutație pozitivă T790M a EGFR
- e) prezenta mutației pozitive T790M a receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) - din ADN tumoral extras dintr-o probă de țesut sau ADN tumoral circulant (ADNtc) obținut din plasmă. Dacă se utilizează testarea ADNtc, cu o probă din plasmă și rezultatul este negativ, se recomandă ori de câte ori este posibil repetarea cu un test tisular, deoarece există posibilitatea apariției rezultatelor fals negative la testele cu probă din plasmă

III. Criterii de excludere/întrerupere:

- a) Insuficiența hepatică severă: siguranța și eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Până când vor fi disponibile date suplimentare, utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu este recomandată
- b) Boală interstițială pulmonară/pneumonită
- c) Interval QTc mai mare de 500 msec pe cel puțin 2 trasee ECG diferite: întreruperea tratamentului cu Osimertinib până când intervalul QTc este mai mic de 481 msec sau până la revenirea la valoarea inițială, dacă aceasta este mai mare sau egală cu 481 msec, apoi reluare cu o doză mai mică (40 mg)
- d) Prolungirea intervalului QTc cu semne/simptome de aritmie gravă
- e) Pacienții care prezintă interval QTc prelungit în asociere cu oricare dintre următoarele: torsada vârfurilor, tahicardie ventriculară polimorfă, semne/simptome de aritmie gravă
- f) Pacienți cu sindrom congenital de QT prelungit
- g) Sarcina/alăptarea
- h) Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

IV. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

V. TRATAMENT

Doza recomandată este de 80 mg osimertinib o dată pe zi.

Dacă este omisă o doză de Osimertinib, doza trebuie administrată cât mai curând, numai dacă următoarea doză nu va fi administrată în următoarele 12 ore.

Osimertinib poate fi administrat cu sau fără alimente la aceeași oră în fiecare zi.

Acest medicament este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă și nu trebuie sfărâmate, divizate sau mestecate.

Ajustarea dozelor

Înteruperea administrării și/sau reducerea dozelor ar putea fi necesare în funcție de parametrii individuali de siguranță și tolerabilitate. Dacă este necesară reducerea dozei, atunci doza trebuie redusă la 40 mg o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă, greutate corporală, sex, rasă și statutul de fumător.

VI. Monitorizare:

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT sau RMN sau PET).

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

PROTOCOLUL TERAPEUTIC ÎN HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VIRUS VHB (LB01B)

DIAGNOSTICUL, CRITERIILE DE ELIGIBILITATE, ALEGEREA SCHEMEI TERAPEUTICE ȘI URMĂRIREA ÎN CURSUL TERAPIEI ANTIVIRALE A PACIENȚILOR CU HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB

HEPATITA CRONICĂ CU VHB

1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI NAIVI

1.1. Criterii de includere în tratament:

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

1.2. Opțiuni terapeutice la pacientul naiv

- **Entecavir**

- Doza recomandată: 0,5 mg/zi

- Durata terapiei: - până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

- **Observații**

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

- **Tenofovir**

- Doza recomandată: 245 mg/zi

- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

- **Observații**

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

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

- **Adefovir**

- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

- Observații:

- În cazul schemelor terapeutice conținând adefovir se recomandă calcularea clearance-ului la creatinină înaintea inițierii terapiei, la toți pacienții. La pacienții cu funcție renală normală, se monitorizează creatinina și fosfatul seric la fiecare 3 luni în primul an de tratament și la 6 luni ulterior. Experiența clinică la pacienții în vârstă de peste 65 de ani este limitată

- pentru pacienții cu insuficiență renală nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de adefovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra adefovir în funcție de clearance-ul la creatinină după cum este prezentat în tabelul 1

• Lamivudina

- Doza recomandată: 100 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

- Observații:

- Se va administra doar pacienților naivi, peste 65 de ani, la care există risc de evoluție către ciroză

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

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Entecavir*		Adefovir	Tenofovir
	Pacienți naivi la ANN	Pacienți cu rezistență la lamivudină		

		sau ciroză		
> 50	0,5 mg/zi	1 mg/zi	10 mg/zi	245 mg/zi
30 - 49	0,25 mg/zi sau 0,5 mg la 48 h	0,5 mg/zi	10 mg la 48 h	245 mg la 48 h
10 - 29	0,15 mg/zi sau 0,5 mg la 72 h	0,3 mg/zi sau 0,5 mg la 48 h	10 mg la 72 h	245 mg la 72 - 96 h
< 10 mg	0,05 mg/zi sau 0,5 mg la 5 - 7 zile	0,1 mg/zi sau 0,5 mg la 72 h	Nu se recomandă	Nu se recomandă
pacienți hemodializați**	0,05 mg/zi sau 0,5 mg la 5 - 7 zile	0,1 mg/zi sau 0,5 mg la 72 h	10 mg la 7 zile	245 mg la 7 zile

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

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

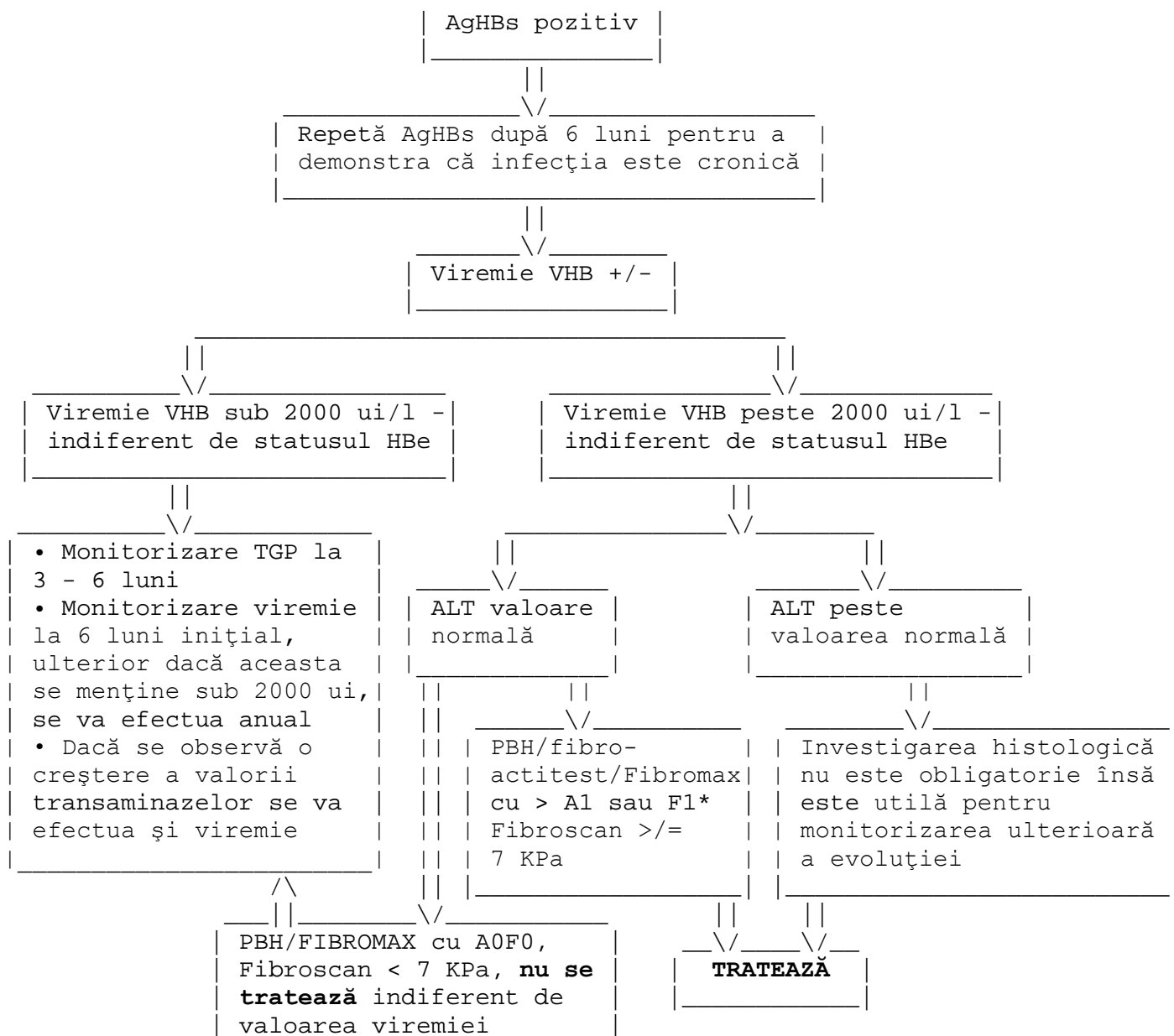
• **Interferon pegylat α -2a*2**

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

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

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

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



1.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir, tenofovir sau lamivudină
 În tabelul 2 sunt prezentate tipurile de răspuns la tratamentul cu analogi nucleozidici/nucleotidici

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

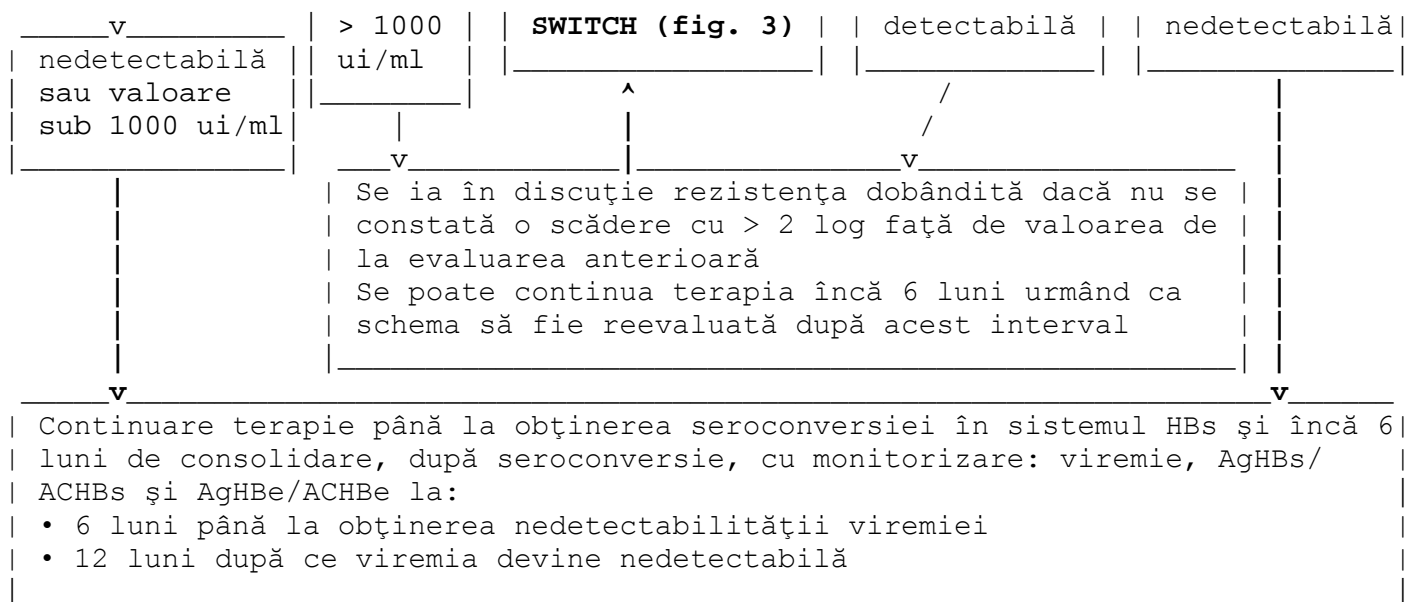
Tip de răspuns	Definiție
Lipsa de răspuns	Lipsa scăderii cu cel puțin 1 log ₁₀ după 12 spt de terapie a viremiei Lipsa scăderii cu cel puțin 2 log ₁₀ după 24 spt de terapie a viremiei
Răspuns virusologic	Viremie nedetectabilă după 48 spt de terapie
Răspuns parțial	Scăderea cu mai mult de 2 log a viremiei VHB fără obținerea nedetectabilității la 24 de săptămâni de terapie - pentru pacienții care primesc antiviralele cu bariera genetică joasă (Lamivudina) și care au viremie detectabilă la 48 spt se impune schimbarea terapiei antivirale - rezistența la lamivudină - ideal a se administra tenofovir. Dacă tenofovir este indisponibil, atunci se va asocia adefovir, păstrându-se lamivudina - pentru pacienții care primesc antivirale cu barieră genetică înaltă (Adefovir, Tenofovir, Entecavir) și care au viremie detectabilă la 48 de spt însă dinamica viremiilor arată o scădere evidentă a valorilor acestora, se poate continua schema terapeutică. Se consideră că o viremie de sub 1000 ui/ml este o viremie acceptabilă pentru continuarea terapiei. Dacă după 6 luni se constată că viremia are tendința la creștere,

	<p>este necesară înlocuirea schemei antivirale. Va fi considerată eșec terapeutic doar situația în care viremia înregistrează o valoare sub 1000 ui/ml însă a scăzut cu mai puțin de 2 log₁₀ față de valoarea anterioară terapiei.</p> <ul style="list-style-type: none"> - rezistența la adevofir - ideal a se înlocui cu tenofovir + adăugarea unui al doilea medicament la care nu e descrisă rezistența încrucișată (lamivudina, entecavir) - rezistența la entecavir - se va adăuga tenofovir - rezistența la tenofovir - deși nu a fost semnalată până în prezent, se recomandă asocierea unui al doilea antiviral la care nu e descrisă rezistența încrucișată (lamivudină, entecavir)
Breakthrough virusologic	creșterea cu mai mult de 1 log ₁₀ a viremiei HBV față de nadir

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

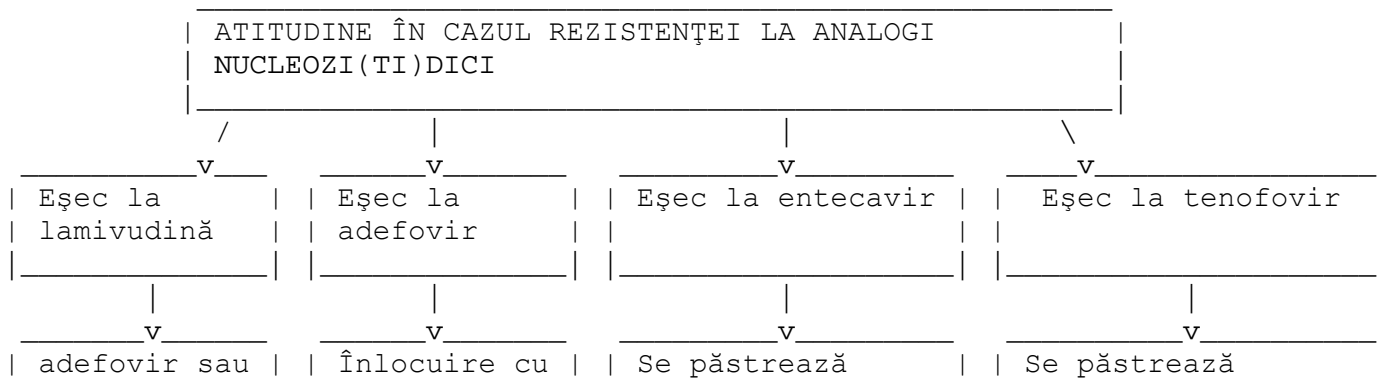
Această evaluare va cuprinde

 - ALT;
 - AgHBs/ACHBs; AgHBe/ACHBe pentru în cazul pacienților cu AgHBe pozitiv.
 - ADN-VHB.
- În funcție de răspunsul biochimic și virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la seroconversia HBs



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

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



tenofovir	tenofovir + entecavir/ lamivudină	entecavir și se adaugă tenofovir	tenofovir la care se adaugă entecavir/lamivudină
-----------	---	-------------------------------------	--

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

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

Tabel 3 - Tipuri de răspuns la tratamentul cu interferon

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

- Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a: (fig. 4)

- pentru pacienții cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și ACHBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 spt post-terapie
- verificarea viremiei la 24 spt, la 48 spt și la 24 spt după terminarea terapiei
- inițierea unei noi scheme terapeutice după tratamentul cu interferon/analogi se va face la mai mult de 24 spt de la terminarea terapiei cu îndeplinirea criteriilor de inițiere (reevaluare histologică, virusologică și biochimică la momentul solicitării noii scheme terapeutice)

Evaluare în timpul terapiei:

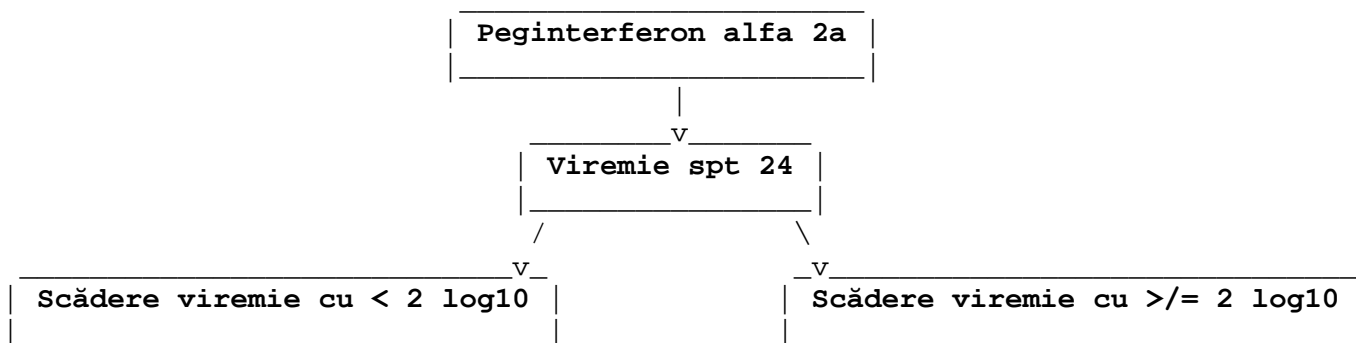
- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin 2 log₁₀ se recomandă înlocuirea cu analogi nucleozidici/nucleotidici
- Dacă se constată scăderea viremiei cu 2 log₁₀ față de baseline în spt 24, se poate continua terapia cu peginterferon alfa 2a

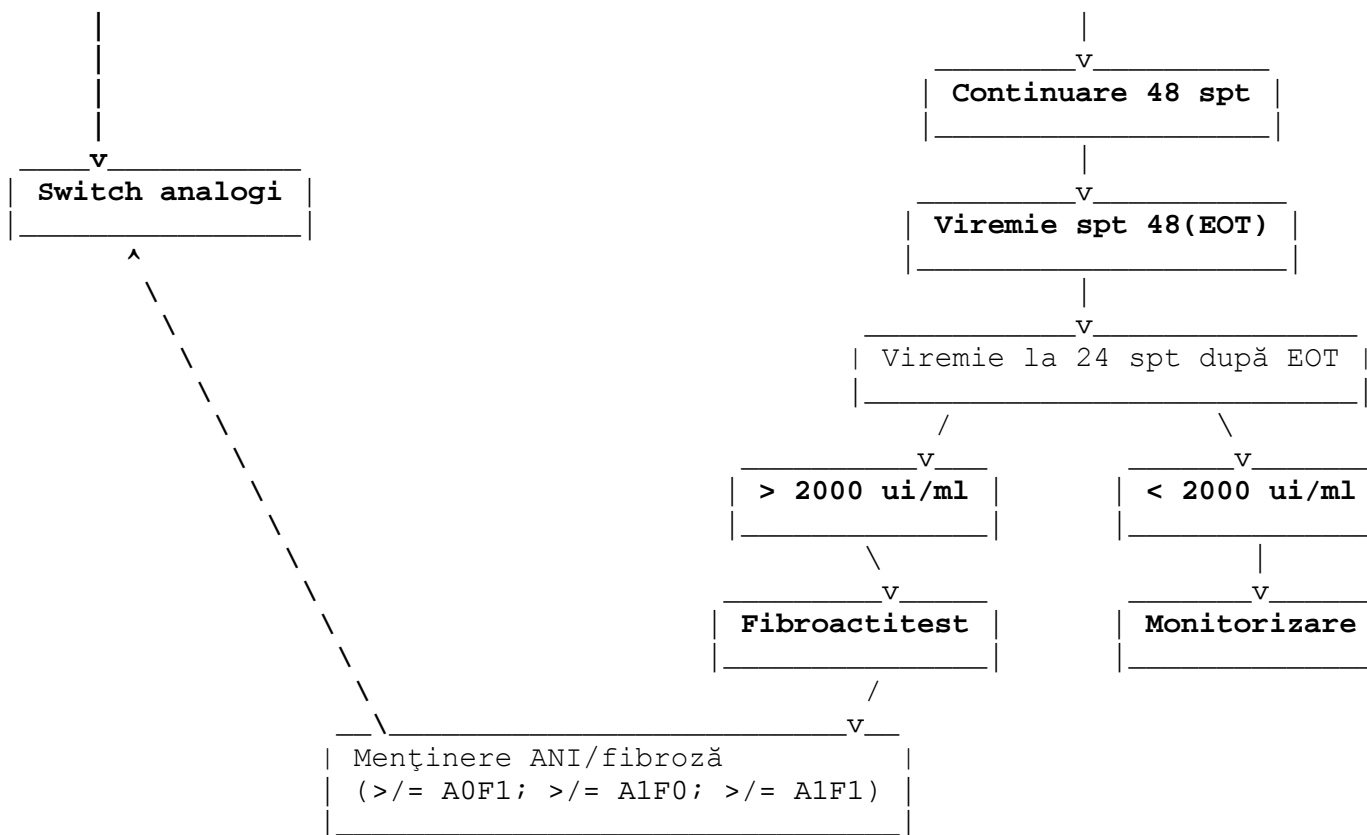
Evaluare după terminarea terapiei antivirale:

- Dacă la terminarea terapiei viremia este > 2000 ui/ml atunci se recomandă înlocuirea cu analogi nucleotidici/nucleozidici.
- Dacă viremia HBV se menține sub 2000 ui/ml și se constată reducerea activității necroinflamatorii față de momentul inițial, nu se va utiliza o nouă schemă terapeutică iar pacientul va fi monitorizat anual.
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare și se constată creșterea necroinflamației sau a gradului de fibroză față de baseline, pacientul va primi o schemă terapeutică conținând analogi nucleotidici/nucleozidici.

Monitorizarea terapiei antivirale cu peginterferon alfa 2a - algoritm terapeutic (fig. 4)

Figura 4 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB în cazul schemelor terapeutice conținând interferon pegylat alfa 2a





2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI PRETRATAȚI

Categoriile de pacienți pretratați:

I. Pacienți pretratați cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

- Identice cu pacienții naivi

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

Opțiuni terapeutice

• Entecavir

- Doza recomandată: 1 mg/zi*1
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,
- Se adaptează doza la clearance-ul la creatinină (vezi tabel 1)

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

sau

• Adefovir*2

- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,
 - În cazul schemelor terapeutice conținând adefovir se recomandă calcularea clearance-ului la creatinină înaintea inițierii terapiei, la toți pacienții. La pacienții cu funcție renală normală, se monitorizează creatinina și fosfatul seric la fiecare 3 luni în primul an de tratament și la 6 luni ulterior. Experiența clinică la pacienții în vârstă de peste 65 de ani este limitată
 - pentru pacienții cu insuficiență renală nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de adefovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra adefovir în funcție de clearance-ul la creatinină după cum este prezentat în tabelul 1

*2 - ideal este a se asocia adefovir cu lamivudină pentru a scădea riscul de rezistență la adefovir
Nu este influențat de un eșec anterior la lamivudină

sau

• **Tenofovir*3**

- Doza recomandată: 245 mg/zi

- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,

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

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

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

Sau

• **Interferon pegylat α -2a*4**

- Doza recomandată: 180 mcg/săpt

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

*4 - ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

b. Pacienți cu lipsă de răspuns sau eșec terapeutic în timpul terapiei cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

Pacienții la care se semnalează eșec în timpul terapiei cu lamivudină, fiind evidentă instalarea rezistenței, se vor trata cu:

Opțiuni terapeutice

- **Adefovir*2**

- Doza recomandată: 10 mg/zi

- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,

- În cazul schemelor terapeutice conținând adefovir se recomandă calcularea clearance-ului la creatinină înaintea inițierii terapiei, la toți pacienții. La pacienții cu funcție renală normală, se monitorizează creatinina și fosfatul seric la fiecare 3 luni în primul an de tratament și la 6 luni ulterior. Experiența clinică la pacienții în vârstă de peste 65 de ani este limitată

- pentru pacienții cu insuficiență renală nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de adefovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra adefovir în funcție de clearance-ul la creatinină după cum este prezentat în tabelul 1

*2 - ideal este a se asocia adefovir cu lamivudină pentru a scădea riscul de rezistență la adefovir

sau

- **Tenofovir**

- Doza recomandată: 245 mg/zi

- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,

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

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

Sau

• **Interferon pegylat α -2a*4**

- Doza recomandată: 180 mcg/săpt

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

*4 - ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

Evaluarea sub tratament se va face ca și în cazul pacienților naivi.

II. Pacienți pretratați cu alți analogi nucleozidici/nucleotidici

Decizia terapeutică va fi similară cu cea de la pacientul naiv (vezi fig. 3).

Evaluarea sub tratament se va face ca și în cazul pacienților naivi.

III. Pacienți cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon pegylat alfa 2a

Criterii de includere în tratament:

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

3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament

- viremie detectabilă, indiferent de valoare
- IgG anti-VHD negativ;
- ciroză demonstrată histologic (PBH, Fibromax sau Fibroscan)

Opțiuni terapeutice

• **Entecavir**

- Doza recomandată - 0,5 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
- Doza adaptată la clearance-ul la creatinină (tabel 1)

Sau

• **Adefovir**

- Doza recomandată: 10 mg/zi
 - Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie,
 - Doza adaptată la clearance-ul la creatinină (Tabel 1)
- Ideal a se asocia cu lamivudina

Sau

- **Lamivudină**

- Doza recomandată: 100 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
- Doar în cazul pacienților naivi cu vârsta peste 70 de ani

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudină

- Se vor verifica ALT și viremia VHB după 6 luni. Viremia va fi ulterior verificată la interval de 6 luni până când va deveni nedetectabilă. După ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/AC HBs.
- Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creșterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB
- Criteriile de stop tratament sau de înlocuire a acestuia sunt aceleași ca și în cazul pacientului cu hepatită cronică.

4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament:

- ADN-VHB pozitiv indiferent de valoare
- IgG anti-VHD negativ
- Ciroză clasa Child Pough B sau C

Opțiuni terapeutice

- Dacă pacientul este eligibil pentru transplant hepatic va primi entecavir 1 mg/zi pre-transplant. Eligibilitatea pentru transplantul hepatic va fi stabilită de specialiștii în transplant hepatic.
- Dacă pacientul nu este eligibil pentru transplantul hepatic va primi lamivudină 100 mg/zi.

Evaluarea răspunsului la tratament:

- Se vor verifica ALT și viremia VHB după 6 luni. Viremia va fi ulterior verificată la interval de 6 luni până când va deveni nedetectabilă. După ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/AC HBs.

- Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creșterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB
- Criteriile de stop tratament sau de înlocuire a acestuia sunt aceleași ca și în cazul pacientului cu hepatită cronică

5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECTIE VHB + VHC

- se tratează virusul replicativ;
- de preferat cu interferon pegylat activ împotriva ambelor virusuri;
- în cazul cirozei hepatice în care interferonul pegylat este contraindicat se pot utiliza analogii nucleozidici/nucleotidici
- în cazul în care VHC nu se replica, terapia infecției VHB se poate face atât cu interferon pegylat cât și cu analogi nucleotidici/nucleozidici ca și în cazul pacientului naiv.
- ambele virusuri active: interferon pegylat + ribavirină.

Pacientii cu HCV eligibili pentru tratamentul cu antivirale directe(fara interferon) , care au coinfectie(Ag HBs pozitivi- viremici) sau infectie oculta(Ac HBc- viremici) cu HBV, vor primi tratament cu analogi nucleotidici/zidici(AN) timp de 24 de saptamani (pe durata tratamentului pentru Hepatita C și inca 12 saptamani) avand in vedere riscul activarii infectiei virale B.

La evaluarea finala a tratamentului cu antivirale directe pentru HCV se vor determina și transaminazele, viremia pentru virusul B (ADN VHB) si fibroza hepatica, in functie de care tratamentul cu AN se continua sau nu conform protocolului pentru Hepatita virala B

6. COINFECTIE VHB-HIV

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecția cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART
- tratarea hepatitei B la coinfectatul HIV HBV care nu primește HAART va trebui să evite utilizarea lamivudinei, entecavirului și tenofovirului, pentru a nu determina mutații de rezistență ale HIV.

6.1. Tratament doar pentru VHB - fără criteriile de inițiere a terapiei HAART

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

Opțiuni terapeutice

- **Interferon pegylat α -2a**

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

sau

- **Adefovir**

- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criteriile de inițiere a terapiei antivirale față de VHB Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV

6.3. Tratament combinat HIV-VHB

Criterii de includere în tratament:

- ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) și HIV;
- tratament ARV ce include tenofovir + lamivudină;
- de evitat monoterapia cu lamivudină pentru evitarea dezvoltării rezistenței HIV.

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

- se menține lamivudina și se adaugă tenofovirului la schema ARV;

- pot fi alese entecavirul sau adefovirul.

6.4. Pacienții cu ciroză VHB și HIV - naivi

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

1. COINFECTIE VHB + VHD

7.1. Pacient naiv

Se pot descrie două situații distincte în coinfecția VHB + VHD: (fig. 5)

- a. Infecție VHB + VHD cu viremie VHB detectabilă și viremie VHD nedetectabilă
- b. Infecție VHB + VHD în care atât viremia VHB cât și viremia VHD sunt detectabile

7.1.a. terapie în situația în care viremia VHB > 2000 ui/ml și viremie VHD nedetectabilă

Pacienții co-infecțați B+D cu viremie VHD nedetectabilă pot fi tratați ca și pacienții monoinfecțați VHB naivi. Se recomandă monitorizarea viremiei VHD anual pentru evidențierea unei eventuale reactivări a infecției VHD.

7.1.b. terapie în situația în care viremia VHB și viremia VHD detectabilă indiferent de valoare

Criteria de includere în tratament:

- biochimic:
 - ALT mai mare decât valoarea maximă normală
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv;
 - AgHBe pozitiv/negativ;
 - IgG anti-HVD pozitiv;
 - ADN - VHB pozitiv sau negativ;
 - ARN - VHD pozitiv.
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților cu ALT normal, viremie VHB și viremie VHD detectabilă indiferent de valoare. Dacă evaluarea

histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7 KPa.

- vârstă

- peste 18 ani cu evaluarea pacientului din punct de vedere al posibilelor comorbidități care pot contraindica terapia cu interferon. În cazul unor astfel de comorbidități va fi necesar avizul unui specialist ce îngrijește boala asociată infecție B+D. Pacientul în vârstă de peste 70 de ani poate primi terapie antivirală doar dacă are aviz cardiologic, neurologic, pneumologic și psihiatric că poate urma terapie antivirală.

Opțiuni terapeutice

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

- Doza recomandată: 180 mcg/săptămână
- Durata terapiei: 48 - 72 - 96 săptămâni

sau

- **Interferon pegylat alfa-2b**

- Doza recomandată: 1,5 mcg/kgc/săptămână
- Durata terapiei: 48 - 72 - 96 săptămâni

Se **monitorizează lunar** hemograma, sau chiar săptămânal dacă se constată citopenii severe.

Monitorizarea virusologică: - la 6 luni este necesară scăderea cu 2 log a viremiei HDV

La 1 an scădere cu 1 log față de viremia de la 6 luni, ideal ca viremia să fie nedetectabilă. Pentru pacientul la care se constată evoluție virusologică favorabilă se poate continua terapia până la 96 spt cu monitorizarea viremiei HDV din 6 în 6 luni.

Criterii de oprire a terapiei: În cazul în care nu se constată o scădere a viremiei VHD cu cel puțin 1 log între două determinări la 6 luni interval, se consideră lipsa de răspuns și impune oprirea terapiei cu peginterferon.

7.2. Pacient anterior tratat cu interferon standard sau interferon pegylat

La pacientul care a primit anterior tratament antiviral și la care se constată reapariția viremiei VHD se poate relua terapia antivirală ca și în cazul pacientului naiv. Schema terapeutică va fi aleasă în funcție de nivelul de replicare al VHB și VHD (ca și la pacientul naiv).

8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT:

- Pacienții AgHBs pozitivi candidați pt chimio/immunoterapie (pacienți cu boală oncologică sub chimioterapie, terapie biologică pentru boli inflamatorii intestinale sau pentru alte boli autoimune, pacienți cu hemopatii maligne care necesită chimioterapie, pacienți cu transplant de organ ce necesită terapie imunosupresoare etc.) trebuie să primească terapie profilactică cu analogi nucleotidici/nucleozidici indiferent de nivelul ADN VHB în timpul terapiei și 6 luni după oprirea medicației imunosupresoare;

- Toți pacienții AgHBs negativ cu IgG anti HBc pozitivi și AC anti HBs negativi vor primi profilaxie a reactivării infecției VHB cu analogi nucleotidici/nucleozidici în cazul în care primesc concomitent terapie imunosupresoare. Terapia cu analogi va fi continuată 6 luni după oprirea medicației imunosupresoare.

- Toți pacienții AgHBs negativi, IG anti HBc pozitivi și care au AC antiHBs la titru protector care primesc terapie imunosupresoare vor fi atent monitorizați - AC anti HBs la 3 luni interval. În cazul în care se constată scăderea importantă a titrului de anticorpi anti HBs (în jurul valorii de 10 ui/ml), se va iniția o schemă terapeutică conținând analogi nucleozidici/nucleotidici pentru profilaxia reactivării VHB.

Opțiuni terapeutice

- **Entecavir:**

- Doza recomandată - 0,5 mg/zi

La pacienții cu transplant hepatic tratați cu ciclosporină sau tacrolimus, funcția renală trebuie evaluată cu atenție înainte de sau în timpul terapiei cu entecavir (tabel 1)

- **Tenofovir***

- Doza recomandată: 245 mg/zi

- Doza adaptată la clearance-ul la creatinină (tabel 1)

9. HEPATITĂ CRONICĂ VHB - PACIENT PEDIATRIC

9.1. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI NAIVI

9.1.1. Criterii de includere în tratament:

- Vârsta mai mare de 3 ani
- Copii cu greutate $\geq 32,6$ kg pentru terapia cu Entecavir
- Adolescenți cu vârsta între 12 și < 18 ani cu greutate ≥ 35 kg pentru terapia cu Tenofovir
- biochimic:
 - ALT $\geq 2 \times N$
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări
 - Indiferent de prezența sau absența AgHBe
 - IgG antiHVD negativ;
 - ADN-VHB ≥ 2000 UI/ml
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților la inițierea medicației antivirale. Indiferent de gradul de fibroză sau gradul de necroinflamație, pacienții cu hepatită cronică VHB și viremie > 2000 ui/ml, sunt eligibili pentru medicația antivirală. Nu se accepta Fibroscan având în vedere faptul că nu poate evalua activitatea necroinflamatorie.
 - Pentru inițierea terapiei cu Entecavir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe pozitiv și minim 12 luni la cei cu copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe negativ
 - Pentru inițierea terapiei cu Tenofovir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB, indiferent de statusul AgHbe.

9.1.2. Schema de tratament la pacientul naiv

- **Interferon standard α -2b**

- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m²/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

* Preparatele de tip Peg Interferon alfa 2b, Peg Interferon alfa 2a, Interferon alfa 2a, Lamivudina, Entecavir soluție, Adefovir nu au aprobare la pacientul cu vârsta sub 18 ani.

• **Tenofovir**

- **Adolenșți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, și greutate >/= 35 kg**

- Doza recomandată: 245 mg/zi

Durata terapiei: nu se cunoaște durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

• **Entecavir**

• **Copii și adolescenți cu greutate de cel puțin 32,6 Kg**

- Doza recomandată este de 1 cp de 0,5 mg/zi.

- Durata terapiei: nu se cunoaște durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

• **Observații:**

- Nu a fost studiat profilul farmacocinetic la copiii și adolescenții cu insuficiență renală și hepatică

- Deși Entecavirul poate fi administrat de la vârsta de 2 ani, deoarece soluția nu a fost înregistrată în România și firma producătoare nu recomandă divizarea tabletelor se impune ca restricție de administrare greutatea minimă de 32,6 kg

9.1.3. Decizia terapeutică inițială - se va ține cont de același algoritm ca și în cazul pacientului adult (fig. 1)

9.1.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon - este identică cu cea prezentată în cazul adultului (tabel 3)

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon:

- pentru pacienții cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și ACHBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 spt post-terapie
- verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt și la 24 spt după terminarea terapiei
- pentru pacienții cu viremie < 2000 ui la 6 luni după încheierea terapiei cu interferon se va efectua o evaluare a activității necroinflamatorii prin Fibro-actitest sau Fibromax.
- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin 2 log₁₀, sau la end of treatment viremia este > 2000 ui/ml atunci se recomandă întreruperea terapiei.
- Dacă viremia HBV se menține sub 2000 ui/ml și se constată reducerea activității necroinflamatorii față de momentul inițial, nu se va utiliza o nouă schemă terapeutică iar pacientul va fi monitorizat anual.
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare și se constată menținerea necroinflamației la valori similare sau mai mari, pacientul va întrerupe terapia

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Entecavir și Tenofovir:

- pentru pacienții cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și ACHBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 spt post-terapie
- verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt și la fiecare 24 spt până la obținerea seroconversiei și a negativării viremiei, apoi încă 2 determinări la interval de 24 săptămâni fiecare
- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin 2 log₁₀, se recomandă întreruperea terapiei, considerându-se rezistență primară
- Dacă viremia HBV se menține la săptămâna 48 peste 1000 ui/ml se ia în discuție rezistența secundară și se poate continua terapia 6 luni cu reevaluare
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare se continuă terapia până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie, cu monitorizare: viremie, AgHBs/ACHBs și AgHBe/ACHBe la 6 luni până la obținerea nedetectabilității viremiei și 12 luni după ce viremia devine nedetectabilă.

9.1.5. Monitorizarea terapiei antivirale - algoritm terapeutic (fig. 6, fig. 7)

Figura 6 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatită cronică VHB în cazul schemelor terapeutice conținând interferon

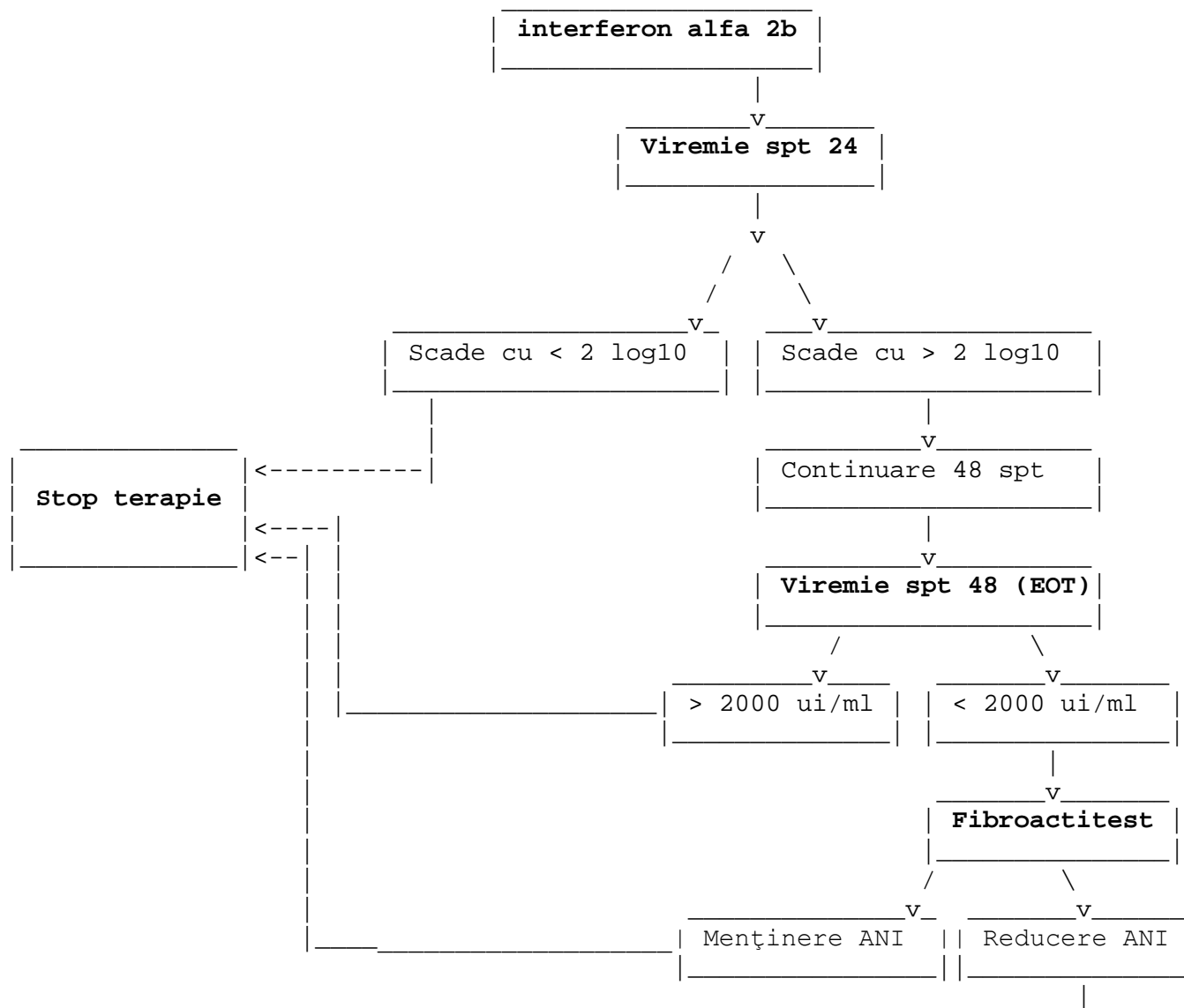
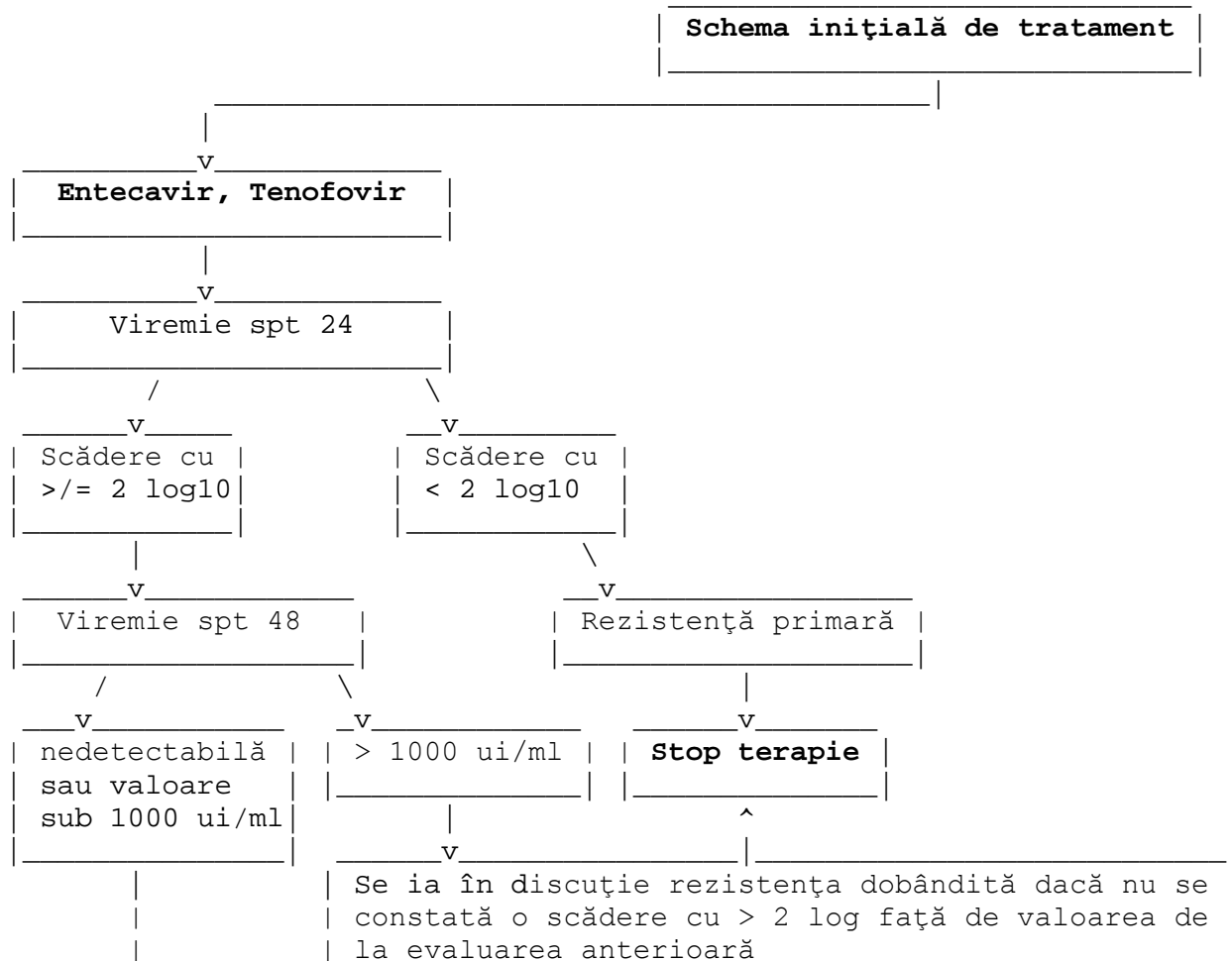


Figura 7 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici



	Se poate continua terapia încă 6 luni urmând ca	
	schema să fie reevaluată după acest interval	

v

	Continuare terapie până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă	
	6 luni de consolidare, după seroconversie, cu monitorizare: viremie,	
	AgHBs/ACHBs și AgHBe/ACHBe la:	
	• 6 luni până la obținerea nedetectabilității viremiei	
	• 12 luni după ce viremia devine nedetectabilă	

9.2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI PRETRATAȚI

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

În acest moment pacienții care îndeplinesc criteriile de includere pot primi terapie cu Entecavir sau Tenofovir conform schemei terapeutice și de monitorizare identică cu cea a pacienților naivi

9.3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienți

9.4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienți

9.5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECTIE VHB + VHC

- se tratează virusul replicativ;
 - la replicarea Virusului VHB se va introduce schema terapeutică cu Interferon alfa 2b conform schemei și monitorizării pacienților naivi cu hepatită cronică VHB
 - la replicarea virusului VHC sau ambele virusuri active se va introduce schema de terapie și monitorizare pentru pacienții naivi cu hepatită cronică VHC

9.6. COINFECTIE VHB-HIV - fără criterii de inițiere a terapiei ARV

Criterii de includere în tratament:

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

9.6.1. Tratament doar pentru VHB

Schema de tratament

- **Interferon standard α -2b**

- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m²/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

9.6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criteriile de inițiere a terapiei antivirale față de VHB **Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV**

9.6.3. Tratament combinat HIV-VHB

Criterii de includere în tratament:

- ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) și HIV;

9.6.4. Pacienții cu ciroză VHB și HIV - naivi

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienți

9.7. COINFECTIE VHB + VHD

Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
 - ALT \geq 2 x N.
- virusologic:

- AgHBs pozitiv;
- AgHBe pozitiv/negativ;
- IgG anti-HVD pozitiv;
- ADN - VHB pozitiv sau negativ;
- ARN - VHD pozitiv.

- vârsta - peste 3 ani

• Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților cu TGP normal, viremie VHB > 2000 ui/ml și/sau viremie VHD pozitivă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7 KPa.

Schema de tratament

- **Interferon standard α -2b**

- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m²/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

Se monitorizează biochimic la fiecare 3 luni

9.8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT:

Imunosupresie (tratament chimioterapic și/sau imunosupresor)

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienți

10. Purtători inactivi de AgHBs

Categoria de pacienți cu AgHBs pozitiv și:

- ALT, AST normale
- ADN VHB sub 2000 UI/ml

- Anti HBe pozitiv
- F0 A0, F1 A0

Pentru această categorie de pacienți se determină AgHBs cantitativ, în funcție de care se stabilește conduita terapeutică:

10.1 AgHBs cantitativ sub 1000 UI/ml - pacientul se monitorizează la 6 luni clinic, ALT, AST. În cazul în care ALT, AST au valori peste valoarea normală se tratează și monitorizează ca pacientul cu hepatită cronică cu VHB naiv.

10.2 AgHBs cantitativ peste 1000 UI/ml - pacientul se tratează și monitorizează ca pacientul cu hepatită cronică cu VHB naiv.

11. Ciroza hepatică VHB/VHB+VHD decompensată portal și/sau parenchimos și hepatocarcinom grefat pe ciroza hepatică VHB/VHB+VHD decompensată portal și parenchimos aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic

Terapia antivirală se indică indiferent de nivelul viremiei VHB pre-transplant hepatic cu scopul de a obține negativarea ADN VHB și de a preveni reinfecția grefei

Tratamentul antiviral standard indicat este:

Entecavir 1 mg/zi sau Tenofovir 300 mg/zi, timp indefinit până la transplant hepatic

Dozele analogilor nucleos(t)idici necesită a fi modificate la un clearance al creatininei <50 ml/min

Parametrii clinici și de laborator necesită a fi monitorizați strict (lunar) la pacienții cu scor MELD > 20, reevaluarea ADN VHB la 3 luni

11.1. Prevenția reinfecției VHB post-transplant hepatic

Posttransplant, prevenția reinfecției se realizează de asemenea cu analogilor nucleos(t)idici potenți cu rare reduse de rezistență, pe toată perioada vieții post-transplant, în asociere cu Ig anti VHB (HBIG)

Tratamentul indicat:

Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 300 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină), indefinit post-transplant

Funcția renală necesită a fi strict monitorizată post-transplant în contextul asocierii cu inhibitorii de calcineurină

Nu este necesară evaluarea stadiului fibrozei/inflamației hepatice

De asemenea, în cazul pacienților tratați cu Lamivudină post-transplant, se va administra entecavir sau tenofovir post-transplant hepatic

În cazul reinfecției VHB post-transplant (pozitivarea Ag HBs după o prealabilă negativare post-transplant hepatic) se va administra entecavir sau tenofovir indiferent de nivelul viremiei VHB, indefinit.

În cazul în care pacientul primește o greafă Ag HBs pozitiv, se va administra de asemenea post-transplant entecavir sau tenofovir indiferent de nivelul viremiei VHB, indefinit.

În cazul în care pacientul primește o greafă de la donator cu Ac anti HBc pozitivi, Ag HBs negativ, se va administra lamivudina dacă primitorul este Ac antiHBc negativ/Ac antiHBs pozitiv sau Ac antiHBc negativ/Ac anti HBs negativ.

11.2. Pacienți Ag HBs pozitivi cu transplant de alte organe solide (rinichi/inimă/pancreas)

11.2.1. Primitor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv, donator Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv

Tratament pre-transplant – în funcție de viremie/clinică

Tratament post-transplant – obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 300 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină)

11.2.2. Primitor Ag HBs negativ/Ac antiHBc pozitiv/ADN VHB negativ, donator Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv

Tratament pre-transplant – nu este necesar

Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 300 mg/zi

DCI: PALIPERIDONUM

I. Definiția afecțiunii

Schizofrenia este o psihoză care afectează persoane de vârstă tânără și se caracterizează prin afectarea semnificativă a tuturor funcțiilor psihice (gândire, afectivitate, percepție, voință și activitate), cu consecințe asupra funcționării globale a pacientului. Evoluția bolii este cronică și necesită, de cele mai multe ori, tratament pe toată durata vieții.

II. Diagnostic

Criteriile ICD-10

III. Stadializarea afecțiunii

Perioadă de debut: debut acut, subacut și insidios (lent)

Recăderi: episoade psihotice cu durată tot mai lungă

Faza de remisiune defectivă interepisodică

Schizofrenia reziduală (cronicizată)

IV. Forme farmaceutice

A. Comprimate cu eliberare prelungită

1. Indicații

Tratamentul schizofreniei la adulți și adolescenți cu vârsta mai mare de 15 ani, precum și tratamentul simptomelor psihotice sau maniacale din tulburările schizoafective la adulți.

Este singurul antipsihotic atipic care are indicație în tratamentul tulburării schizoafective.

2. Dozare

a. Adulți

Doza medie recomandată este de 6 mg, o dată pe zi, administrată dimineața. Nu este necesară titrarea inițială a dozei. Unii pacienți pot beneficia de doze mai mici sau mai mari în limitele recomandate, de 3 mg până la 12 mg, o dată pe zi.

b. Adolescenți cu vârsta peste 15 ani

Doza inițială recomandată este de 3 mg, o dată pe zi, administrată dimineața.

Doză zilnică maximă recomandată este de 6 mg (greutate < 51 kg), respectiv 12 mg (greutate ≥ 51 kg).

La ambele categorii de pacienți, ajustarea dozelor, dacă este indicată, trebuie să se facă numai după reevaluarea clinică. Dacă sunt indicate creșteri ale dozei, se recomandă creșteri de 3 mg pe zi cu titrare la intervale mai mari de 5 zile.

3. Durată tratament

După primul episod: 1-3 ani

După al doilea episod: 5 ani

După al treilea episod: se va evalua posibilitatea tratamentului de întreținere pe parcursul vieții.

4. Monitorizare

Evaluarea se va face la un interval de 1-2 luni din punct de vedere psihiatric (ameliorarea simptomatologiei și a funcționării globale a pacientului) și somatic (examen neurologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, greutate și glicemie). În cazul tratamentului cu doze mai mari de 9 mg pe zi, reevaluarea se va face la 1 lună, pe baza raportului risc/beneficiu pentru fiecare caz în parte.

5. Criterii de excludere

- Intoleranță (hipersensibilitate);
- Reacții extrapiramidale sau alte efecte adverse severe;
- Lipsă de răspuns, chiar după modificarea dozelor.

6. Prescriptori

Medici din specialitatea psihiatrie adulți și medici din specialitatea psihiatrie pediatrică.

Medici de familie, pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist.

B. Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită – Paliperidonum palmitat

1. Indicații

Tratamentul de întreținere al schizofreniei la pacienții adulți stabiliți cu paliperidonă sau risperidonă.

2. Dozare

Inițierea se face cu o doză de 150 mg în ziua 1 de tratament și o doză de 100 mg o săptămână mai târziu (ziua 8). Doza recomandată de întreținere este de 75mg o dată pe lună, cu limite între 25 și 150mg.

3. Durată tratament

După primul episod: 1-3 ani

După al doilea episod: 5 ani

După al treilea episod: se va evalua posibilitatea tratamentului de întreținere pe parcursul vieții.

4. Monitorizare

Evaluarea se va face la un interval de 3-6 luni din punct de vedere psihiatric (ameliorarea simptomatologiei și a funcționării globale a pacientului) și somatic (examen neurologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, greutate și glicemie).

5. Criterii de excludere

- Intoleranță (hipersensibilitate);

- Reacții extrapiramidale sau alte efecte adverse severe;
- Lipsă de răspuns, chiar după modificarea dozelor.

6. Prescriptori

Medici din specialitatea psihiatrie adulți.

C. Suspensie injectabilă cu eliberare prelungită – Paliperidonum palmitat – injecție cu o administrare la 3 luni

1. Indicații

Tratamentul de întreținere al schizofreniei la pacienții adulți stabiliți cu palmitat de paliperidonă injectabil cu administrare lunară.

2. Dozare

Pacienții cu răspuns adecvat la tratamentul injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare lunară (de minim 4 luni) și care nu necesită ajustarea dozei, pot continua tratamentul injectabil cu palmitat de paliperidonă cu o administrare la 3 luni.

Tratamentul injectabil cu o administrare la 3 luni trebuie inițiat în locul următoarei doze planificate de palmitat de paliperidonă cu administrare lunară (± 7 zile). Doza utilizată va fi de 3,5 ori mai mare decât ultima doză administrată de palmitat de paliperidonă cu administrare lunară, conform tabelului de mai jos.

Ultima doză de palmitat de paliperidonă cu administrare lunară	Doza inițială de palmitat de paliperidonă cu o administrare la 3 luni
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

După administrarea primei doze, palmitatul de paliperidonă cu o administrare la 3 luni se va administra o dată la trei luni (± 2 săptămâni).

3. Durată tratament

După primul episod: 1-3 ani

După al doilea episod: 5 ani

După al treilea episod: se va evalua posibilitatea tratamentului de întreținere pe parcursul vieții.

4. Monitorizare

Evaluarea se va face la un interval de 3-6 luni din punct de vedere psihiatric (ameliorarea simptomatologiei și a funcționării globale a pacientului) și somatic (examen neurologic, tensiune arterială, electrocardiogramă, greutate și glicemie).

5. Criterii de excludere

- Intoleranță (hipersensibilitate);
- Reacții extrapiramidale sau alte efecte adverse severe;
- Lipsă de răspuns, chiar după modificarea dozelor.

6. Prescriptori

Medici din specialitatea psihiatrie adulți.”