

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

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

Criteria de includere în tratament:

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

Schema de tratament

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

HEPATITA CRONICĂ CU VHB

1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB – PACIENȚI NAIVI

1.1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB CU AgHBe POZITIV

Criteria de includere în tratament:

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

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

Schema de tratament

- **Entecavir**

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

sau

- **Adefovir**

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

sau

- **Lamivudina**

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

sau

- **Interferon pegylat α -2a**

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

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudină

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

1.2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB CU AgHBe NEGATIV

Criteria de includere în tratament:

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

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

Schema de tratament

- **Entecavir**

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

sau

- **Adefovir**

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

sau

- **Lamivudina**

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

sau

- **Interferon pegylat α -2a**

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

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudină

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

1.3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament:

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

Schema de tratament

- **Entecavir**

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

sau

- **Adefovir**

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

sau

- **Lamivudină**

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

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudină

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

1.4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament:

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

Schema de tratament

- **Lamivudină**

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

sau

- **Entecavir**

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

sau

- **Adefovir**

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

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

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir sau lamivudină

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

1.5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECTIE VHB + VHC

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

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

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

Criterii de includere în tratament:

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

1.6.1. Tratament doar pentru VHB

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

Schema de tratament

▪ AgHBe pozitiv

• Interferon standard α -2a/ α -2b

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

sau

• Interferon pegylat α -2a

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

sau

• Adefovir

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

▪ AgHBe negativ

• Interferon standard α -2a / α -2b

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

sau

• Interferon pegylat α -2a

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

sau

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

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

Criterii de includere în tratament:

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

Schema de tratament:

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

1.6.3. Tratament combinat HIV-VHB

Criterii de includere în tratament:

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

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

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

1.6.4. Pacienții cu ciroză VHB și HIV - naivi

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

1.7. COINFECTIE VHB + VHD

Criterii de includere în tratament:

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

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

- Boli neurologice

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

Schema de tratament

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

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

sau

- **Interferon pegylat alfa-2b**

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

sau

- **Interferon standard α2a/ α2b:**

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

Se monitorizează biochimic la fiecare 3 luni

1.8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB ASOCIATĂ CU:

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

2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB – PACIENȚI PRETRATAȚI

Categoriile de pacienți pretratați:

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

Criterii de includere în tratament:

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

Schema de tratament

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

- **Entecavir**

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

sau

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

sau

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

păstrându-se criteriile de monitorizare de la pacienții naivi.

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

Criterii de includere în tratament:

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

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

Criterii de includere în tratament:

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

Schema de tratament

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

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

sau

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

sau

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

păstrându-se criteriile de monitorizare de la pacienții naivi.

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

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

HEPATITA ACUTĂ CU VHC

Criterii de includere în tratament:

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

Schema de tratament

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

pe o durată de **24 de săptămâni**.

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

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

HEPATITA CRONICĂ CU VHC

1. HEPATITA CRONICĂ CU VHC – PACIENȚI NAIVI

1.1. HEPATITA CRONICĂ CU VHC

Criterii de includere în tratament:

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

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

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

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

Schema de tratament

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

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

sau

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

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

Evaluarea răspunsului la tratament

Definiții ale răspunsului la tratament

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

Răspunsul inițial la terapie se apreciază:

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

ARN-VHC se determină:

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

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

Durata tratamentului

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

1.2. COINFECTIA VHC-HIV

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecția cu VHC;

Schema de tratament

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

1.3. CIROZA COMPENSATĂ CU VHC

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

1.4. MANIFESTĂRI EXTRAHEPATICE FĂRĂ BOALĂ HEPATICĂ

- sunt de competența specialităților respective;

1.5. BOLNAVII CU TALASEMIE

- pot primi tratament;

1.6. BOLNAVII CU HEMOFILIE

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

1.7. BOLNAVII DIALIZAȚI

- pot primi tratament

1.8. HEPATITA RECURENTA C POSTTRANSPLANT HEPATIC

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

2. HEPATITA CRONICĂ CU VHC – PACIENȚI PRETRATAȚI

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

Nu se vor retrata:

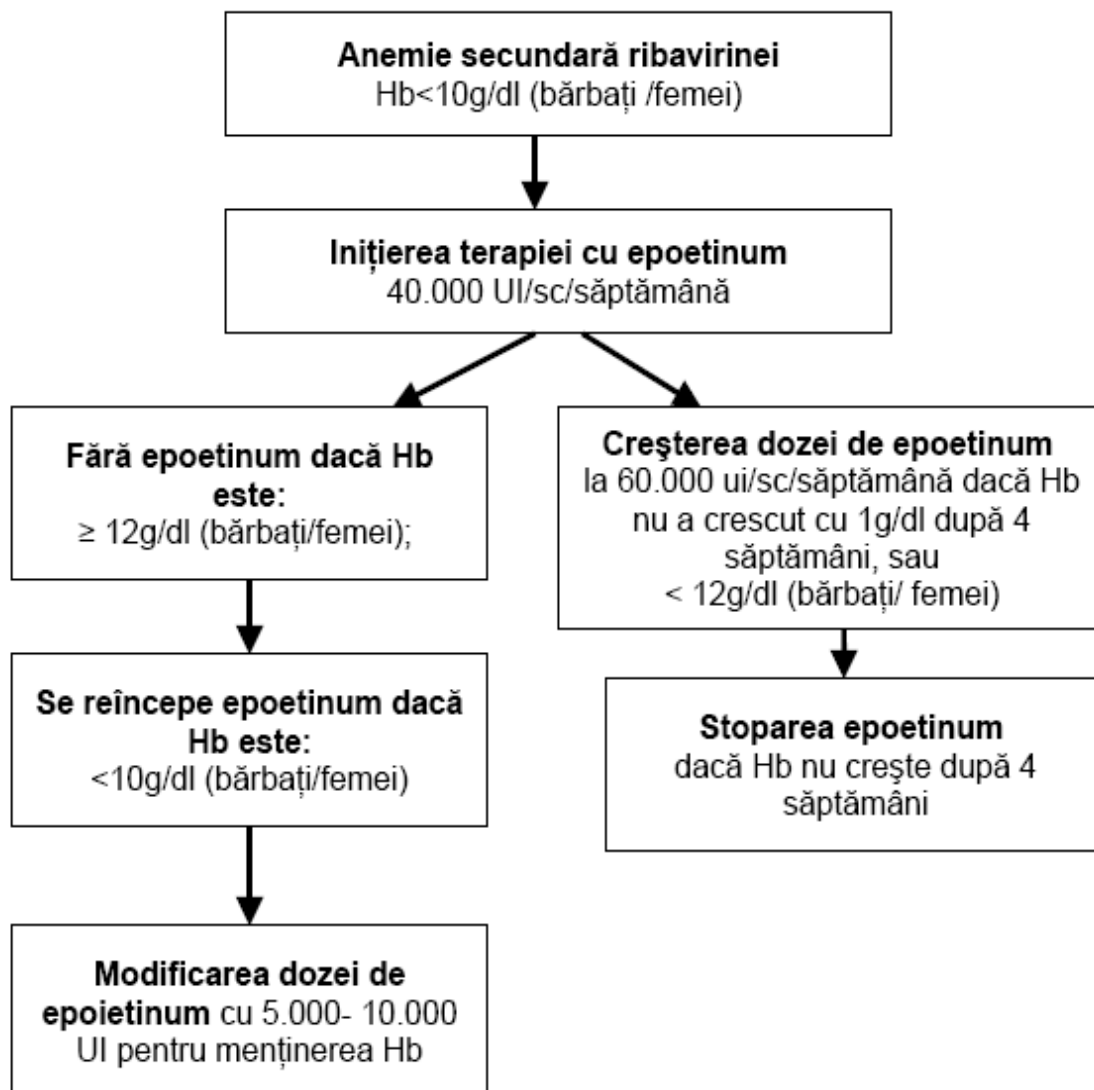
- **Non-responderii**
- **Pacienții cu breakthrough patern**

MEDICATIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITELE CRONICE

1. TRATAMENTUL ANEMIEI SECUNDARE TERAPIEI ANTIVIRALE

Utilizarea de Epoetinum alfa și beta pentru susținerea terapiei antivirale optime

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

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

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

Monitorizare

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

Anexa 10

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

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

Indicații ale tratamentului:

- toți pacienții cu SLA (conform criteriilor EL ESCORIAL) trebuie să primească tratament cu Riluzolum (dovezi de clasa I A)
- excluderea altor afecțiuni de tip SLA –like

Criteriile de diagnostic El Escorial sunt următoarele:

1. Forma clinic definită de SLA:

- Semne de neuron motor central și neuron motor periferic în cel puțin 3 regiuni diferite
- Forma clinică definită de SLA-explorari de laborator ce susțin diagnosticul
- Semne de neuron motor central și periferic într-o regiune cu pacient purtător de mutație genetică patogenică
- Semne de neuron motor și neuron motor periferic în două regiuni cu unele semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic

2. Forma clinică probabilă de SLA:

- Semne de neuron motor central în una sau mai multe regiuni și semne de neuron motor periferic definite prin examenul EMG în cel puțin 2 regiuni

3. Forma clinică posibilă de SLA:

- Semne de neuron motor central și periferic într-o regiune sau
- Semne de neuron motor central în cel puțin 2 regiuni sau
- Semne de neuron motor central și periferic în 2 regiuni dar semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic

Doza de administrare este de 50 mg de 2 ori pe zi**Toți pacienții sub tratament trebuie monitorizați periodic astfel:**

- La debutul bolii trebuie monitorizate funcția hepatică, hemoleucograma și evoluția clinică a pacienților cu SLA
- Ulterior supravegherea clinică și testele biologice (hepatice și hematologice) trebuie repetate trimestrial

Prescriere:

1. Diagnosticul pozitiv de SLA și inițierea tratamentului cu Riluzolum (D.C.I.) - utilizat cu denumirea comercială de RILUTEK - trebuie realizate doar de către medicii neurologi specialiști/primari din clinicile universitare atestate oficial, care vor elibera o scrisoare medicală către medicul specialist/primar din teritoriu aflat în relație contractuală cu casa de asigurări de sănătate în a cărei evidență se află pacientul

2. În baza acestei scrisori medicale, medicul neurolog specialist/primar din teritoriu va face prescripția medicală lunară pentru pacientul respectiv și va supraveghea evoluția clinică a bolnavului, atât în ceea ce privește evoluția bolii de bază cât și eventuala apariție a unor reacții secundare la tratament, situație în care va lua măsurile medicale care se impun.

3. Evidența pacienților incluși în acest program (date de identificare, CNP, domiciliu, data confirmării diagnosticului) va fi făcută atât de către clinicile universitare unde s-a făcut inițierea tratamentului (care vor desemna un medic responsabil pentru evidența acestor bolnavi) cât și de către medicul neurolog specialist/primar din teritoriu care prescrie și supraveghează medical permanent pacienții respectivi.