

ANEXA Nr. 13
BOALA CRONICA INFLAMATORIE INTESTINALA

I. Indicatiile tratamentului biologic

Boala Crohn:

- Pacientii adulti cu boala moderat severa care nu au raspuns tratamentului maximal standard (vezi anexa 1), la cei cu intolerant sau contraindicatii la medicatia standard sau cei cu dependenta la corticosteroizi.
- Boala Crohn fistulizanta care n-a raspuns la tratamentul conventional complet si correct si in lipsa abceselor
- copii (de la 6 la 17 ani) cu boala moderat severa sau severa atunci cand nu au raspuns la tratamentul conventional, inclusiv la tratamentul nutritional initial, la medicamente corticosteroidiene si imunosupresoare, sau la pacientii care au intoleranta la aceste tratamente sau carora le sunt contraindicate
- Pacientii adulti cu boala Crohn severa cu debut mai devreme de 40 de ani, cu existenta unei incarcaturi inflamatorii mari, cei care au de la debut afectare perianala, care au suferit deja o interventie chirurgicala pentru o complicatie a bolii intestinale sau a caror boala Crohn are un fenotip stenozant. In aceste cazuri terapia biologica singura sau in asociere cu un imunodepresant poate constitui prima linie de interventie

Colita ulcerativa:

- colita ulcerativa activa moderata pana la severa la pacienti adulti care nu au prezentat raspuns terapeutic la terapia conventionala care include corticosteroizi si 6-mercaptopurina (6-MP) sau azatioprina (AZA), sau care nu tolereaza sau prezinta contraindicatii pentru astfel de terapii.
- colitei ulcerative active severe la copii si adolescenti cu varsta cuprinsa intre 6 si 17 ani, care au prezentat raspuns inadecvat la terapia conventionala care include corticosteroizi si 6-MP sau AZA sau care prezinta intoleranta sau contraindicatii medicale pentru astfel de tratamente (*indicatie aprobata numai pentru Infliximab*)
- colita ulcerativa/colita in curs de clasificare severa (fulminanta) terapia conventionala de prima linie este reprezentata de corticosteroizi intravenos (echivalent a 60 mg metilprednisolon/zi). Daca dupa 3-5 zile de corticoterapie intravenoasa raspunsul la terapie este nesatisfacator (de ex. criteriile Oxford¹: pacientii au inca > 8 scaune/zi sau intre 3-8 scaune si PCR > 45 mg/L, prelungirea corticoterapiei este inutila si periculoasa si se recomanda apelul urgent la o terapie de salvare (tratament biologic) sau la colectomie.

Criterii de includere:

Boala Crohn:

- consimtamant informat- inclusiv optiunea pentru unul dintre medicamentele biologice
- boala moderat severa (CDAI)> 220
- criteriile de inflamatie prezente (VSH,PCR,Calprotectina etc)
- Hemograma
- coprocultura, ex.copro parazitologic
- Toxina Clostridium difficile neg.
- Endoscopie Clasica (sau capsula endoscopica) cu leziuni caracteristice
- Examen histologic caracteristic (de cate ori este posibil)
- eventual examen RMN sau Ecoendoscopie transrectala la pacientii cu fistule perianale
- Avizul medicului Pneumolog de excludere a unei tbc active

Colita ulcerative

- Consimtamantul informat cu optiunea pentru produsul biologic preferat
- boala moderat-severa (vezi criteriile Mayo sau Truelove si Witts- anexa 2)
- Prezenta documentata a inflamatiei (VSH,PCR,Calproectia etc) – hemograma
- Biochimia (FA,bilirubina) -Copro cultura,copro parazitologic, toxine lostridlurn dificile
- Colonoscopie cu biopsie avizul medicului pneumolog de excludere a unei tbc active

Medicul prescriptor va evalua absenta contraindicatiilor

tratamentului biologic: Infectii, inclusiv cu virusurile hepatite sau cytomegalovirus, afectiuni maligne.

Tratamentul de inductie

- Adalimumab, subcutanat, 160 mg (sau 80 mg) initial, urmat de 80mg (sau 40 mg) la 2 saptamani, la decizia medicului prescriptor, in raport cu severitatea puseului si raportul individual risc:beneficiu (efectul apare mai rapid, dar riscul aparitiei reactiilor adverse este mai mare la doza de 160/80 mg.
- Infliximab 5 mg/kg, in perfuzie lenta cu durata de minimum 2 ore, 3 aplicatii (la 0, 2 si 6 saptamani). Acelasi regim de inductie este indicat atat in formele inflamatorii, cat si in formele fistulizante de boala Crohn, precum si in formele moderat-severe si fulminante de RCUH.

Terapia de mentinere a remisunii

Terapia de mentinere a remisunii se va face cu:

- Infliximab 5 mg/kgc in perfuzie lenta timp de 2 ore, la interval de 8 saptamani
- Adalimumab 40 mg s.c. la interval de 2 saptamani

Evaluarea raspunsului terapeutic

Raspunsul terapeutic va fi apreciat initial dupa completarea perioadei de inductie la infliximab si dupa 12 saptamani la adalimumab. In timpul terapiei de mentinere, raspunsul terapeutic va fi evaluat, in cazul ambilor agenti biologici, la interval de 6 luni.

Boala Crohn

Raspunsul terapeutic va fi apreciat prin modificarea scorului CDAI ameliorarea/rezolutia leziunilor endoscopice; ierarhizarea raspunsurilor terapeutice este urmatoarea:

1	Raspuns clinic (criteriu minimal de raspuns)	Scaderea CDAI cu \geq 70 puncte
2	Remisiune clinica	CDAI <150puncte
3	Raspuns endoscopic	Ameliorarea/cicatrizarea leziunilor mucosale

Boala Crohn fistulizanta

1	Raspuns clinic	Scaderea drenajului fistulei cu \geq50%
2	Remisiune clinica	Inchiderea completa a fistulei

Colita ulcerativa

Raspunsul terapeutic este definit ca reducerea cu peste 50% a scorului initial (UCDAI), instalarea remisiunii sau trecerea in forma usoara (in clasificarea Truelove, Witts).

Monitorizarea pacientilor

Pacientii vor fi monitorizati de catre medicul prescriptor (de preferinta pentru Infliximab) sau de catre medicii pediatri sau gastroenterologi din teritoriu cu ocazia fiecarei administrari a medicamentului.

Evaluarea la Comisia nationala a CNAS se va face dupa inductie si la fiecare 6 luni. Vor fi prezentate documentele care sa ateste raspunsul clinic si mentinerea remisiunii. Evaluarea endoscopica este necesara la 6-12 luni sau testare pun metode neinvazive (PCR, VSH calprotectina fecala, etc.) dupa caz.

Daca dupa tratamentul de inductie nu se obtine remisiunea se intrerupe tratamentul. In cazul lipsei de raspuns se poate evalua posibilitatea terapiei alternative, cu alt agent biologic, dupa o perioada de reapaus terapeutic de cel putin 2 luni.

Pierderea raspunsului terapeutic este posibila la cel putin 1/3 dintre pacienti.

In aceste situatii exista posibilitatea cresterii dozei (10 mg pentru Infliximab) si a reducerii intervalului de administrare (4-6 sapt pt Infliximab; saptamanal pentru Adalimumab). Aceste ajustari se vor face cu aprobarea Comisiei CNAS.

De preferat pentru Infliximab determinarea Infliximabemiei si a anticorpilor antiinfliximab care vor permite o strategie adecvata, stiintifica de ajustare a dozelor sau de schimbare a terapiei.

DEFINIREA TRATAMENTULUI CONVENTIONAL MAXIMAL

Tratamentul de inductie a remisiunii in boala Crohn moderati sau severa cuprinde corticosteroizi (prednison, metil-prednisolon) oral sau intravenos formele severe sau care nu raspund/nu tolereaza terapia orala). Dozele uzuale sunt echivalente cu 0,5-1 mg/kg/zi de prednison. In cazul afectarii exclusiv sau predominant ileale, budesonidul in doza de 9mg/zi reprezinta o alternativa la corticosteroizii clasici, fiind mai bine tolerat si cu mai putine efecte adverse.

Inducerea remisiunii In RCUH moderata sau severa se realizeaza cu doze echivalente cu 40-60 mg/zi de prednison. O luna de corticoterapie este o perioada rezonabila inainte de a afirma ca boala este corticorezistent5a/corticodependenta.

Mentinerea remisiunii. Odata obtinutà remisiunea clinica sau/si cicatrizarea leziunilor endoscopice, se recomanda reducerea progresiva si oprirea corticosteroizilor. Acestia nu mentin remisiunea in boala Crohn si nu sunt indicati pentru mentinerea remisiunii in RCUH datorita riscului de aparitie a unor efecte adverse redutabile (alterarea metabolismului glucidic, osteoporoza, miopatie, sensibilitate la infectii, cataracta, efecte cosmetice etc.). Tratamentul de mentinere a remisiunii in formele medii sau severe de boala inflamatorie intestinala are la baza imunosupresoarele. Azatioprina in doze de 2-2,5 mg/kcorp/zi sau 6-mercaptopurina in doza de 1-1,5 mg/kcorp/zi sunt eficiente pentru mentinerea remisiunii in ambele boll inflamatorii intestinale. Efectul lor apare tardiv (dupe 2-6 luni de tratament) astfel incat nu sunt indicate pentru inducerea remisiunii. Metotrexatul in doza de 25 mg/saptamana, respectiv 15 mg/saptamana, parenteral, este recomandat pentru inducerea, respectiv mentinerea remisiunii in boala Crohn, deoarece are actiune imediata. Pacientii in tratament cu imunosupresoare trebuie monitorizati atent pentru riscul aparitiei unor reactii adverse notabile (hipersensibilitate, infectii oportuniste, supresie medulara, toxicitate hepatica, pancreatita acute, afectiuni maligne). Metotrexatul este contraindicat in sarcina, precum si la pacientii cu afectiuni hepatice concomitente, inclusiv steatoza/steatohepatita alcoolica si non-alcolica. Aprecierea esecului imunosupresoarelor trebuie sa tina cont de durata de timp necesara aparitiei efectului.

In cazul bolii Crohn fistulizante, terapia conventionala adecvata include antibiotice (ciprofloxacina sau/si metronidazol) si imunosupresoare (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexat) in doze uzuale, eventual tratament chirurgical.

In colita ulcerativa/colita in curs de clasificare severa (fulminanta) terapia conventionala de prima linie este reprezentata de corticosteroizi intravenos (echivalent a 60 mg metilprednisolon/zi). Daca dupa 3-5 zile de corticoterapie intravenoasa raspunsul la terapie este nesatisfacator (de ex. criteriile Oxford¹: pacientii au inca > 8 scaune/zi sau intre 3-8 scaune si PCR > 45 mg/L, prezic un risc de colectomie de 75-85% sau criteriul „suedez”¹: daca produsul intre numarul scaunelor, valoarea PCR din ziua a 3-a si 0,14 este ≥ 8 , riscul colectomiei este de 75%), prelungirea corticoterapiei este inutila si periculoasa si se recomanda apelul urgent la o terapie de salvare (Infliximab sau Ciclosporina) sau la colectomie.

CRITERII DE EVALUARE

BOALA CROHN

Boala Crohn forma inflamatorie

Activitatea bolii Crohn va fi evaluată utilizand scorul CDAI (Crohn's Disease Activity Index) (pentru calcularea caruia se poate folosi adresa de web www.ibcjohn.conn/cdai/ sau clasificarea clinica a American College of Gastroenterology (ACG) a caror corespondenta este expusa mai jos.

CDAI	Clasificare clinica ACG
Remisiune <150	Remisiune Pacient asimptomatic
Usoara – moderata 150-220	Usoara-moderata Pacient ambulator Toleranta alimentara buna pentru lichide, solide, fare semne de deshidratare 3-4 scaune/zi, cu/fare produse patologice Scadere ponderala <10% din greutatea initiala Fare anemie, fare febra, frisoane sau mase abdominale palpabile

<p>Moderat-severa 220-450</p>	<p>Moderat-severa</p> <p>>4 scaune/zi, cu/fara produse patologice</p> <p>Durere abdominala</p> <p>Greata/varsaturi intermitent</p> <p>Scadere ponderala >10% din greutatea initiala</p> <p>Anemie, febra, frisoane sau mase abdominale palpabile</p>
<p>Severa-fulminanta >450</p>	<p>Severa-fulminanta</p> <p>Pacientii care satisfac criteriile de mai sus devenite mai severe si persistente, asociaza alterarea starii generale, caxexie, nu raspund la terapia conventionala maximala si, in opinia medicului curant, necesita interventie chirurgicala sau au risc vital</p>

Localizarea si forma clinico-evolutiva a bolii Crohn vor fi incadrate conform clasificarii Montreal.

<p>Varsta pacientului la debutul bolii</p>	<p>A1: <16 ani</p>
	<p>A2: 17-40 de ani</p>
	<p>A3: > 40 de ani</p>
<p>Localizarea bolii</p>	<p>L1 : ileala</p>
	<p>L2: colonica</p>
	<p>L3: ileocolonica</p>
	<p>L4: tub digestiv superior (se adauga la L1-L3 cand afectarile coexista)</p>
<p>Forma clinico-evolutiva (fenotipul) bolii</p>	<p>B1: nestructurizanta, nepenetranta</p>
	<p>B2: stricturizanta</p>
	<p>B3: penetranta</p>
	<p>p: se adauga formelor B1-B3 atunci cand coexista boala perianala</p>

Boala Crohn fistulizanta

Vor fi considerate pentru tratamentul cu agenti biologici doar formele fistulizante active (cu drenaj permanent/intermitent la nivelul fistulei) care nu au raspuns la terapia adecvata conventionala. Inaintea administrarii terapiei biologice, se recomanda evaluarea anatomiei fistulei (examen chirurgical sub anestezie, ecografie endorectala, RMN) pentru a exclude prezenta unui abces. Prezenta unui abces contraindica tratamentul cu agenti biologici. Abcesele trebuie drenate adecvat anterior tratamentului cu agenti biologici.

COLITA ULCERATIVA-RCUH

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

Scorul Mayo (UCDAI) pentru aprecierea activitatii colitei ulcerative:

Numarul de scaune/24 de ore (perioada anterioara declansarii bolii foloseste drept comparator)	0 : numarul obisnuit de scaune
	1 : 1-2 scaune mai mult ca de obicei
	2 : 3-4 scaune mai mult ca de obicei
	3 : 5 sau mai multe scaune ca de obicei
Prezenta sangelui in scaune	0 : fara sange
	1 : urme de sange la unele scaune
	2 : sange evident la majoritatea scaunelor
	3 : scaune care contin numai sange
Aspectul endoscopic	0 : mucoasa normala
	1: eritem, granularitate, diminuarea desenului vascular, friabilitate
	2:la fel ca anterior, in plus avand eroziuni si disparitia desenului vascular
	3:la fel ca mai sus, in plus avand ulceratii si sangerari spontane
Aprecierea medicului curant	0 : boala in remisiune (pacient asimptomatic)
	1:boala usoara, simptome discrete; se coreleaza cu scoruri 0/1 la celelalte criterii
	2: boala moderata, simptomatologie mai pronuntata, scoruri de ½
	3: boala severa; pacientul necesita internare; majoritatea scorurilor sunt 3

Clasificarea Truelove si Witts

Remisiune	Scaune formate, fara produse patologice (in afara tratamentului cortizonic)
RCUH usoara	1-3 scaune/zi, prezenta sangelui intermitent in scaun Fara febra, tahicardie, anemie; VSH<30 mm/h
RCUH moderata	Criterii intermediare intre forma usoara si severa
RCUH severa	> 6 scaune/zi, prezenta sangelui la majoritatea emisiilor de fecale, temperatura >37.5°C, AV>90/min, scaderea hemoglobinei cu >75% fata de normal, VSH>30 mm/h
RCUH fulminanta	>10 scaune/zi, prezenta sangelui la toate emisiile de fecale, temperatura >37.5°C, AV>90/min, scaderea hemoglobinei cu >75% fata de normal, VSH>30 mm/h, pacienti care au necesitat transfuzii de sange

Prescriptori: tratamentul se prescrie si se monitorizeaza de catre medicul in specialitatea gastroenterologie si medicina interna (unitati sanitare nominalizate de Ministerul Sanatatii).

Pentru administrarea agentilor biologici trebuie obtinut si semnat **Formularul de Consimtamant Informat al Pacientului existent in vigoare la CNAS.**

Dosarul Pacientului va contine toate documentele din regulamentul in vigoare la CNAS