

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 326 cod (B01AC21-HTAPCT): DCI TREPROSTINILUM

I. Indicații terapeutice (face obiectul unui contract cost volum)

Treprostinil subcutanat (TREPULMIX®) este indicat ca tratament de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare cronice tromboembolice (HTAPCT) la pacienții adulți cu clasă funcțională NYHA III sau IV, considerați inoperabili sau cu HTAPCT recurentă sau persistentă postoperator (trombendarterectomie), ca tratament asociat medicațiilor vasodilatatoare orale precum stimulatori de guanilat-ciclază, antagoniști ai receptorilor endotelinei (ARE) sau inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (IPDE-5)

II. Diagnostic

1. Diagnosticul de HTAPCT presupune:
 - a. prezența hipertensiunii pulmonare precapilare obiectivată prin cateterism cardiac drept (Presiunea medie în artera pulmonară >20mmHg, Presiunea capilară <15mmHg, Rezistența vasculară pulmonară >2 unități Wood.
 - b. Cel puțin 3 luni de anticoagulare permanentă eficientă
 - c. Confirmarea defectelor de perfuzie în circulația arterială pulmonară prin CT torace cu contrast sau scintigrafie pulmonară de perfuzie sau angiografie pulmonară convențională
2. Pacienții diagnosticați cu HTAPCT vor efectua un bilanț paraclinic obligatoriu, necesar indicației terapeutice, reprezentate de:
 - a. radiografie toracică standard;
 - b. ECG;
 - c. ecografie cardiacă transtoracică;
 - d. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast cu confirmarea unora din următoarele modificări:
 - a. anomalii parcelare de perfuzie “în mozaic”
 - b. prezența de obstrucții în arterele pulmonare centrale sau periferice, în special cu caracter cronic, de tip ocluzie, stenoză, web-uri, benzi, îngustări etc
 - c. hipertrofia arterelor bronșice
 - e. cateterism cardiac drept cu măsurarea valorilor presionale pulmonare - în special presiunea medie, presiunea capilară, debit cardiac / indice cardiac și rezistențe vasculare pulmonare; este recomandabilă efectuarea testului de vasoreactivitate acută - de preferat cu NO inhalator
 - f. explorare funcțională respiratorie prin spirometrie și recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLco;
 - g. test de mers 6 minute;
 - h. SaO₂ în repaus și la efort;
 - i. Testare BNP sau NTproBNP;
 - j. Alte investigații pentru stabilirea etiologiei hipertensiunii pulmonare (imunologie, serologie HIV și hepatite virale)
3. Consult chirurgical
 - a. Trombendarterectomia pulmonară este tratamentul de elecție în HTAPCT, fiind singura intervenție ce poate asigura vindecarea. Astfel, după stabilirea diagnosticului de HTAPCT, pacienții necesită opinie chirurgicală privind indicația de dezobstrucție prin trombendarterectomie într-un centru cu

experiență din România sau din străinătate, fiind evaluate severitatea HTP, localizarea obstrucțiilor, comorbiditățile, cât și dorința pacientului.

- b. Dilatarea prin angioplastie pulmonară cu balon poate fi oferită pacienților cu HTAPCT fără indicație chirurgicală, în măsura disponibilității unui centru cu experiență, însă de obicei această intervenție se recomandă după inițierea tratamentului vasodilatator pulmonar pentru scăderea rezistențelor și implicit al riscului de reacții adverse.

III. Criterii de includere:

1. Etiologie: Hipertensiune arterială pulmonară cronică tromboembolică
2. Severitate: Clasa funcțională NYHA III sau IV
3. Tratament vasodilatator: Pacienți aflați deja în terapie vasodilatatoare simplă sau combinată incluzând antagonist de receptor de endotelină (ARE – bosentan, ambrisentan, macitentan), inhibitor de fosfodiesterază 5 (IPDE5 – sildenafil, tadalafil) sau agonist de guanilat ciclază (AGC - riociguat)

IV. Criterii de excludere:

1. Pacienți cu Hipertensiune arterială pulmonară (Grupul I al clasificării HTP). Pacienții din acest grup vor putea primi treprostinil sc. (TRESUVI®)
2. Pacienți cu HTP asociată bolilor de cord stâng (Grupul II al clasificării HTP)
3. Pacienți cu HTP asociată bolilor pulmonare cronice severe precum BPOC sau fibroză pulmonară, însoțite de insuficiență respiratorie (Grupul III al clasificării HTP)
4. Pacienți aflați în tratament cu epoprostenol sau selexipag pe perioada tratamentului cu aceste medicamente; în cazul opririi acestor medicamente se poate iniția tratamentul cu treprostinil sc.
5. Alergie, intoleranță sau contraindicații la treprostinil sc.
6. Insuficiență hepatică severă, clasa C clasificare Child Pugh

V. Tratament: doze și monitorizare

1. medicația se administrează continuu, la nivel subcutanat (abdomen, coapsă), prin intermediul unei pompe; dozele se calculează în ng/kgc/min, iar debitul de administrare se calculează în funcție de doza necesară, greutatea pacientului (pentru pacienții cu IMC>30kg/m² se va considera greutatea ideală) și concentrația flaconului folosit (TREPULMIX 2,5gm/ml, TREPULMIX 5mg/dl sau TREPULMIX 10mg/ml).
2. Toți pacienții trebuie instruiți (pregătirea rezervorului pentru perfuzie, fixarea tubulaturii și conectorilor). Pacienții trebuie să primească instrucțiuni în scris pentru administrarea uzuală a medicamentului, recomandări privind gestionarea obstrucțiilor și alte setări de alarmă ale pompei, dar și detalii cu privire la persoana cu care trebuie luată legătura în caz de urgență, fie din partea producătorului pompei sau recomandări personalizate din partea medicului prescriptor. Pentru a evita întreruperile administrării medicamentului, pacientul trebuie să aibă la dispoziție o pompă de rezervă și seturi pentru administrare subcutanată pentru situațiile în care echipamentul pentru administrare se defectează.
3. Treprostinil sc. va fi inițiat în centre cu experiență în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, la pacienți spitalizați, în servicii cu acces la terapie intensivă.
4. Inițierea tratamentului cu treprostinil sc. (TREPULMIX):
 - a. Doza inițială recomandată este de 1,25ng/kgc/min însă poate fi scăzută la 0,625ng/kgc/min în situații particulare (insuficiență renală, insuficiență hepatică moderată, vârstnici, etc)

- b. Doza va fi crescută treptat astfel:
 - i. cu maxim 1,25ng/kgc/min săptămânal primele 4 săptămâni
 - ii. ulterior cu maxim 2,5ng/kgc/min săptămânal, în funcție de beneficiul obținut și de toleranța pacientului, cu urmărirea reacțiilor adverse frecvente, specifice, precum: cefalee, greață, vărsături, diaree, dureri musculare, dureri la nivelul membrelor, dureri la nivelul maxilarului;
 - c. Când pacientul ajunge la o doză care nu poate fi tolerată, doza trebuie scăzută la nivelul dozei anterioare.
5. Doza de întreținere
- a. este doza maximă tolerată de pacient în raport cu beneficiul clinic, neexistând un prag maxim
6. Întreruperi temporare
- a. După oprirea medicației de maxim 4 ore, treprostinil sc. poate fi reluat cu aceeași doză
 - b. După oprirea medicației de maxim 24 ore, treprostinil sc. poate fi reluat cu 50% din doză inițială, ulterior creștere progresivă, sub supraveghere medicală
 - c. După oprirea medicației timp de peste 24 ore, treprostinil sc. va putea fi reluat cu o doză individualizată de medicul curant, sub supraveghere medicală
7. Situații speciale
- a. La pacienții sub tratament cu treprostinil sc. inițierea opririi medicației cu inhibitori ai CYP2C8 va necesita ajustarea dozei
 - b. Insuficiența hepatică ușoară sau moderată (Child Pugh A, B) cât și insuficiența renală, necesită o atenție specială, poate necesita inițierea cu doza redusă cât și creșterea cu paliere reduse
 - c. Hipotensiune sistemică, TA sistolic < 90mmHg poate necesita oprirea temporară a perfuziei
8. Oprirea tratamentului cu treprostinil
- a. Decizia pacientului de oprire a tratamentului cu treprostinil
 - b. Decizia medicului curant de oprire a tratamentului cu treprostinil în cazul intoleranței sau a complianței foarte scăzute
 - c. Decizia medicului de oprire a tratamentului după trombendarterectomie cu succes sau transplant pulmonar.
 - d. Nu se recomandă oprirea bruscă a tratamentului; acesta va putea fi oprit treptat, eventual concomitent cu înlocuirea cu o altă medicație vasodilatorie
9. Contraindicații
- a. Insuficiența hepatică severă (Child Pugh C)
 - b. Hipersensibilitate la treprostinil sau excipienți
 - c. Boala pulmonară veno-ocluzivă
 - d. Ulcer gastrointestinal activ, hemoragie intracraniană, leziuni gastrointestinale sau alte sângerări gastrointestinale.
 - e. Valvulopatie congenitală sau dobândită, cu disfuncție miocardică semnificativă clinic, necorelată cu hipertensiune arterială pulmonară.
 - f. Boală coronariană severă sau angină pectorală instabilă, Infarct miocardic survenit în ultimele șase luni.
 - g. Aritmii severe.
 - h. Evenimente vasculare cerebrale (de exemplu, accident ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral) survenite în ultimele trei luni.
 - i. Administrarea concomitentă cu alți prostanoizi

Prescriptori

Prescrierea medicației, precum și monitorizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară. Protocolul de monitorizare urmărește recomandările ghidurilor internaționale și va include evaluarea cel puțin de 2 ori pe an prin: ECG, radiografie, ecocardiografie, test de mers 6 min și BNP sau NTproBNP.”