”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (D11AH-L04AA): DERMATITA ATOPICĂ - AGENŢI BIOLOGICI: DUPILUMABUM[**1Ω] ȘI INHIBITORI DE JAK: BARICITINIBUM**[**1Ω], UPADACITINIBUM (15 mg, 30 mg)**[**1Ω], ABROCITINIBUM**[**1Ω]

1. Dermatita atopica (**D.A.)** este o afectiune inflamatorie cronica,care afecteaza in mod caracteristic prima copilarie dar poate debuta la toate grupele de varsta. Aproximativ 60% din cazuri apar in primul an de viata,si pana la 85% debuteaza pana la 5 ani. Se apreciaza prevalenta ca fiind intre 10-25% la copii si 9,49% la adulti.

D.A. este o afectiune multifactoriala din care mentionam mecanisme genetice (predispozitia ereditara),factori imunologici,afectarea functiei de bariera tegumentara etc. In prezent se discuta despre probabilitatea de a exista endotipuri ale acestei afectiuni.

Din cauza polimorfismului lezional diagnosticul diferențial este esențial pentru această afecțiune care pretează deseori la confuzii de diagnostic, uneori cu afecțiuni extrem de severe cum ar fi spre exemplu limfoamele cutanate (afecțiuni care reprezintă contraindicații relative sau absolute pentru aceste terapii).

2. Scoruri si Clasificare

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

Dermatita atopica:

- forma usoara SCORAD < 25
- forma moderata SCORAD 25-50
- forma severa SCORAD > 50

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic. Se considera afectiune severa la un scor mai mare sau egal cu 10.

3. Diagnosticul pacientului cu D.A.

I. diagnosticul pacientului suferind de D.A. se realizează pe baza anamnezei, a diagnosticului diferențial (extrem de important mai ales pentru limfoame cutanate sau alte malignități), antecedentelor heredocolaterale si personale si a examenului clinic cu obiectivare prin scorul *SCORAD*
II. calitatea vietii pacientului suferind de D.A. se evalueaza pe baza scorului DLQI, CDLQI sau IDLQI (vezi anexa 1).
III. pentru diagnosticul de certitudine se utilizează criteriile Hanifin & Rajka (vezi anexa 6).
IV. pentru iniţierea şi monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenţilor biologici sau inhibitori de Janus Kinaze (JAK) sunt necesare investigaţii pentru eventuale reacţii adverse sau complicaţii conform Fişei de evaluare şi monitorizare a pacientului cu D.A. forma moderat-severa aflat în tratament cu agent biologic sau inhibitori de JAK (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, electroliti (Na+, K+), ASAT, ALAT, GGT, IgE, Ag.HBs, Ac anti HVC, LDH, examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (opțional în cazul Dupilumab), radiografie pulmonară (opțional copii 6 luni-11ani). La inițierea terapiei biologice/inhibitori de JAK pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru îngrijire carora este în evidența. Pentru terapiile cu JAK inhibitori este obligatoriu avizul medicului pneumolog de la inițiere. În cazul afecțiunilor care reprezinta contraindicații relative sau al pacienților la risc așa după cum reiese din protocol și rezumatul caracteristicilor produsului este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toti pacientii cu D.A. în tratament cu agent biologic sau inhibitori de JAK . În functie de particularitatile medicale ale pacientului, medicului curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

4. Tratamentul pacientului cu D.A.

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

Terapia topică constituie o optiune de tratament frecvent utilizata atat ca monoterapie in formele usoare cat si ca terapie adjuvanta in formele moderat-severe. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii, indiferent daca vorbim despre dermatocorticoizi, inhibitori topici de calcineurina sau creme emoliente.

Tratamentul D.A. cu raze ultraviolete poate da rezultate satisfacatoare. Se poate utiliza atat PUVA (UVA plus 8-metoxi psoralen) cat si UVB cu bandă ingusta. Aceste terapii se pot efectua atât in spital cat și in ambulatoriu.

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

Terapia sistemica actuala cu utilizarea de agenti biologici sau inhibitori de JAK induce remisiuni de lunga durata si permite o calitate a vietii normala a pacientilor cu forme moderat sau severe de D.A.

5. Terapiile biologice disponibile în România

Dupilumab– este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 produs in celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO), cu ajutatorul tehnologiei ADN recombinant. Realizeaza o actiune duala, inhibitoare asupra semnalizarii celulare a IL-4/IL-13 (receptorul alfa al interleukinei 4).

Adulți-peste 18 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice forma moderată la severă la pacienții adulți care sunt candidati pentru terapie sistemică.

Doza de dupilumab pentru pacienții adulți este de 600 mg (două injecții de 300 mg) ca doza inițială, urmată de administrare injectabilă subcutanată a unei doze de 300 mg, la interval de 2 săptămâni. Dupilumab se administraza injectabil subcutanat la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepția unei zone circulare cu o sferă de 5 cm situată periombilical. Daca injecția este administrativă de o alta persoană, poate fi și i regiunea superioara a brațului.

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

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

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

Adolescenți cu vârsta cuprinsa între 12-17 ani

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

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

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

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

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

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

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

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

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani este variabilă în funcție de greutatea corporală. Astfel pentru cei cu greutate între15 kg până la mai puțin de 60 kg doza inițială este de 300 mg (o injecți3 de 300 mg) în ziua 1 urmată de o doză de 300 mg în ziua 15 și apoi urmată de o doză de 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)*, începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15. * La pacienții cu greutatea corporală de 15 kg până la mai puțin de 60 kg, dozele ulterioare (de întreținere) pot fi crescute la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului. Pentru cei cu greutate de 60 kg și mai mare doza inițială este de 600 mg (două injecții de 300 mg) urmată de administrarea de 300 mg din două în două săptămâni (Q2W)-vezi tabel 2**.**

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

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

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

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

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

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

Copii cu vârsta între 6 luni-5 ani
Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice forma severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 6 luni-5 ani care sunt candidati pentru terapie sistemică.

Tabelul 3: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani, având dermatită atopică

Greutate corporală a pacientului	Doză inițială	Doze ulterioare
5 kg până la mai puțin de 15 kg	200 mg (o injecție de 200 mg)	200 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)
15 kg până la mai puțin de 30 kg	300 mg (o injecție de 300 mg)	300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)

Dupilumab poate fi utilizat in asociere cu dermatocorticoizi sau uneori, atunci cand nu exista contraindicatii, cu inhibitori topici de calcineurina. La pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică poate fi avută în vedere întreruperea tratamentului. Unii pacienți cu răspuns inițial parțial pot prezenta ulterior o îmbunătățire ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni. Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie re-tratați cu succes.

6. Terapii cu inhibitori de JAK disponibile in Romania

Baricitinib - este inhibitor pentru subtipurile JAK1 și JAK2. Este o terapie cu administrare orală care acționează la nivel intracelular.

Adulți-peste 18 ani
Indicație terapeutică: adulți cu vârsta peste 18 ani care prezintă forme moderate sau severe de dermatită atopică și care sunt candidati pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 4mg/zi administrată pe cale orală cu multă apă. Dacă pacienții omit să își administreze o doză, se recomandă să ia doza respectivă cât mai curând. Nu se recomandă o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Pentru pacienții aflați în zona de risc pentru utilizarea Baricitinib (în special cei cu afecțiuni CV, tromboze venose sau risc de embolie, cancere, infecții severe, marii fumători) sau cei cu vârsta peste 65 de ani și la care nu există alternativă terapeutică eficientă se recomandă inițierea terapiei cu doza de 2mg/zi. În cazul în care nu este suficientă această doză se poate recomanda doza de 4mg/zi. Pentru această categorie de pacienți este necesar consult de specialitate în aria de risc în care se află.

Upadacitinib – este un inhibitor selectiv și reversibil al Janus kinazei1 (JAK1). Inhibarea JAK1 cu upadacitinib reduce semnalizarea multor mediatori care determină semnele și simptomele dermatitei atopice. Upadacitinib trebuie administrat pe cale orală o dată pe zi, cu sau fără alimente și poate fi administrat în orice moment al zilei. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie împărțite, zdrobite sau mestecate pentru a se asigura că întreaga doză este administrată corect. Aproximativ 90% din upadacitinib din circulația sistemică este eliminată în 24 de ore de la administrare (în intervalul de doze evaluate în studiile clinice). Nu se recomandă o doză dublă pentru a compensa doza uitată. În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea pacientului pentru semne și simptome de reacții adverse. Pacienții care dezvoltă reacții adverse trebuie să primească tratament adecvat.
Adulți-peste 18 ani

1. Indicație terapeutică: **adulți cu vârsta sub 65** de ani care prezintă forme moderate sau severe de dermatită atopică și care sunt candidati pentru terapie sistemică.

- Se inițiază tratamentul cu Upadacitinib 15 mg sau 30 mg o dată pe zi, în funcție de prezentarea fiecărui pacient.
  a) O doză de 30 mg pe zi poate fi adecvată pentru pacienții cu activitate crescută a bolii.
  b) O doza de 30 mg o dată pe zi poate fi adecvată pentru pacienții cu răspuns inadecvat la doza de 15 mg o dată pe zi
- Se întrerupe tratamentul cu Upadacitinib dacă nu se obține un răspuns adecvat cu doza de 30 mg.
- Se recomandă să se utilizeze cea mai mică doză eficientă necesară pentru a menține răspunsul.

2. Indicație terapeutică: **adulți cu vârsta mai mare sau egală de 65 de ani sau considerați la risc conform prospectului produsului** care prezintă forme moderate sau severe de dermatită atopică și care sunt candidati pentru terapie sistemică.

Pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, doza recomandată de Upadacitinib este de 15 mg o dată pe zi. **Pentru pacienții aflați în zona de risc pentru utilizarea Upadacitinib (în special cei cu afecțiuni CV, tromboze venose sau risc de embolie, cancere, infecții severe, marii fumători) este necesar consult de specialitate în aria de risc în care se află**.

Adolescenți cu vârsta cuprinsa între 12-17 ani
Indicație terapeutică: pacienți pediatrici cu vârsta între 12-17 ani, cu greutatea de cel puțin 30 kg care prezintă forme moderate sau severe de dermatită atopică și care sunt candidati pentru terapie sistemică.

Doza recomandată de Upadacitinib este de 15 mg o dată pe zi. Dacă nu se obține un răspuns adecvat, se poate lua în considerare creșterea dozei la 30 mg o dată pe zi. Se recomandă să se utilizeze cea mai mică doză eficientă necesară pentru a menține răspunsul.

Alte categorii de pacienți aflați în zona de risc pentru utilizarea Upadacitinib:

- Doză de 15 mg este recomandată la pacienții cu risc mai mare de tromboembolism venos (TEV), evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și malignitate
- Doză de 30 mg o dată pe zi poate fi adecvată la pacienții cu încărcătură mare a bolii care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și malignitate sau la pacienții cu un răspuns inadecvat la 15 mg o dată pe zi, numai cu avizul medicului de specialitate.
- Pentru pacienții cu insuficiență renală severă (rata estimată de filtrare glomerulară 15 până la < 30 ml/min/1,73 m2), doza recomandată de Upadacitinib este de 15 mg o dată pe zi
- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m2).
- Upadacitinib nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (eGFR < 15 ml/min/1,73 m2)
- Doza recomandată de Upadacitinib la pacienții cărora li se administrează inhibitori puternici ai CYP3A4 este de 15 mg o dată pe zi

Abrocitinib - este un inhibitor al Janus kinazei 1 (JAK 1). Inhibarea JAK1 cu abrocitinib reduce semnalizarea multor mediatori care determină semnele și simptomele dermatitei atopice. Abrocitinib se prezintă sub formă de comprimate filmate de 50 mg, 100 mg respectiv 200 mg. Acest medicament trebuie administrat pe cale orală o dată pe zi, la aproximativ aceeași oră, cu sau fără alimente. La pacienții care manifestă greață, administrarea comprimatelor împreună cu alimente poate ameliora greața. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie împărțite, zdrobite sau mestecate, deoarece aceste metode nu au fost analizate în cadrul studiilor clinice. Abrocitinib poate fi administrat cu sau fără terapii topice medicamentoase pentru dermatita atopică. Nu se recomandă o doză dublă pentru a compensa doza uitată. În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea

pacientului pentru semne și simptome de reacții adverse. Pacienții care dezvoltă reacții adverse trebuie să primească tratament adecvat.

Adulți-peste 18 ani
Abrocitinib este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice, forma moderată la severă, inclusiv, la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.

1. Indicație terapeutică: **adulți cu vârsta sub 65** de ani care prezintă forme moderate sau severe de dermatită atopică și care sunt candidati pentru terapie sistemică.

- Se inițiază tratamentul cu Abrocitinib 100 mg sau 200 mg o dată pe zi, în funcție de prezentarea fiecărui pacient.
    a. doză de 200 mg pe zi poate fi adecvată pentru pacienții cu activitate crescută a bolii.
    b. doza de 200 mg o dată pe zi poate fi adecvată pentru pacienții cu răspuns inadecvat la doza de 100 mg o dată pe zi
- Se întrerupe tratamentul cu Abrocitinib dacă nu se obține un răspuns adecvat cu doza de 200 mg conform calendarului de evaluare al protocolului.
- Se recomandă să se utilizeze cea mai mică doză eficientă necesară pentru a menține răspunsul.

2. Indicație terapeutică: **adulți cu vârsta mai mare sau egală de 65 de ani sau considerați la risc conform prospectului produsului** care prezintă forme moderate sau severe de dermatită atopică și care sunt candidati pentru terapie sistemică.

Pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, doza recomandată de Abrocitinib este de 100 mg o dată pe zi. Dacă pacientul nu răspunde în mod corespunzător la doza de 100 mg administrată o dată pe zi, aceasta poate fi crescută la 200 mg, administrată o dată pe zi dar numai după o evaluare corectă a raportului risc/beneficiu. Pentru tratamentul de întreținere, trebuie luată în considerare cea mai scăzută doză eficace. **Pentru pacienții aflați în zona de risc pentru utilizarea Abrocitinib (în special cei cu afecțiuni CV, tromboze venose sau risc de embolie, cancere, infecții severe, marii fumători) este necesar consult de specialitate în aria de risc în care se află**.

Adolescenți cu vârsta cuprinsa între 12-17 ani
Indicație terapeutică: pacienți pediatrici cu vârsta între 12-17 ani care prezintă forme moderate sau severe de dermatită atopică și care sunt candidati pentru terapie sistemică.

Doza recomandată de Abrocitinib este de 100 mg o dată pe zi sau de 200 mg o dată pe zi.. Dacă nu se obține un răspuns adecvat cu doza de 100 mg o dată pe zi, se poate lua în considerare creșterea dozei la 200 mg o dată pe zi. Se recomandă să se utilizeze cea mai mică doză eficientă necesară pentru a menține răspunsul.

Categorii de pacienți aflați în zona de risc pentru utilizarea Abrocitinib:

- Insuficiență renală
    - nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, adică cu rata estimată a filtrării glomerulare (RFGe) de, 60 până la < 90 ml/minut.
    - la pacienții cu insuficiență renală moderată (RFGe de, 30 până la < 60 ml/minut), doza recomandată de abrocitinib trebuie redusă la jumătate, la 100 mg sau 50 mg, administrată o dată pe zi.
    - la pacienții cu insuficiență renală severă (RFGe < 30 ml/minut), doza de inițiere recomandată este de 50 mg administrată o dată pe zi. Doza maximă zilnică este de 100 mg.
- Insuficiență hepatică

- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B).
- Abrocitinib este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C)

- Doză de inițiere de 100 mg, administrată o dată pe zi, este recomandată la pacienții cu risc mai mare de tromboembolism venos (TEV), evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și afecțiuni maligne (vezi pct. 4.4). Dacă pacientul nu răspunde în mod corespunzător la doza de 100 mg administrată o dată pe zi, aceasta poate fi crescută la 200 mg, administrată o dată pe zi.
- La pacienții cărora li se administrează inhibitori duali puternici ai CYP2C19 și inhibitori moderați ai CYP2C9, sau inhibitori puternici ai CYP2C19 în monoterapie (de exemplu, fluvoxamină, fluconazol, fluoxetină și ticlopidină), doza recomandată trebuie să fie redusă la jumătate, la 100 mg sau la 50 mg, administrată o dată pe zi.
- Nu este recomandat tratamentul concomitent cu inductori moderați sau puternici ai enzimelor CYP2C19/CYP2C9 (de exemplu, rifampicină, apalutamidă, efavirenz, enzalutamidă, fenitoină)
- La pacienţii cărora li se administrează medicamente care reduc aciditatea gastrică (de exemplu, antiacide, inhibitori ai pompei de protoni şi antagonişti ai receptorilor H2), trebuie luată în considerare doza de 200 mg de abrocitinib, o dată pe zi.

a) Criterii de includere in tratamentul cu agenti biologici/inhibitori de JAK pentru pacienții adulți (peste 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici/inhibitori de JAK:

- pacientul suferă de dermatita atopica (forma moderat-severa (SCORAD ≥ 25)

și

- DLQI ≥ 10

și

- pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice dupa cum urmează: îndeplinirea a cel putin unul din următoarele criterii:
  - a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) dupa cel putin 2 luni de la inițierea tratamentului **și**
- îmbunătățire a scorului DLQI cu mai putin de 5 puncte de scorul de la inițierea tratamentului, dupa cel putin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care mentionam:
  1. corticoterapie sistemica
  2. ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
  3. fototerapie UVB cu banda ingusta sau PUVA terapie(minim 4 sedinte/saptamana)

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicatii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

- pacientul este la risc sa dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

- sunt cu o boală cu recadere rapidă

Nota:

pentru următoarele categorii de pacienți:

- **cu afecțiuni CV,**
- **cu tromboze venose sau risc de embolie,**

- **cu afecțiuni onco-hematologice**
- **cu infecții severe,**
- **marii fumători**
- **cu vârsta peste 65 de ani**

terapia cu inhibitorii de JAK se inițiază doar dacă nu există alternativă terapeutică eficientă și beneficiul terapeutic depășește riscurile.

b) Criterii de includere in tratamentul cu agenti biologici pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 11-17 ani

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici/JAK inhibitori:

- pacientul suferă de dermatita atopica (forma moderat-severa (SCORAD $\geq$ 25)

și

- cDLQI $\geq$ 10

și

- pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

c) Criterii de includere in tratamentul cu agenti biologici pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6-11 ani

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici:

- pacientul suferă de dermatita atopica (forma-severa (SCORAD > 50)

și

- cDLQI $\geq$ 10

și

- pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

d) Criterii de includere in tratamentul cu agenti biologici pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 luni-5 ani

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici:

- pacientul suferă de dermatita atopica forma severa (SCORAD >50)

și

- IDLQI $\geq$ 10

și

- pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

7. Consimțământul pacientului

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

8. Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici/inhibitorii de JAK:

Pentru tratamentul cu dupilumabum:

- copii cu vârsta sub 6 luni, având dermatită atopică

Pentru tratamentul cu baricitinibum:

- vârsta sub 18 ani
- pacienți cu cu un număr absolut de limfocite (ALC) mai mic de 0,5 x 10^9 celule/l, număr absolut de neutrofile (ANC) mai mic de 1 x 10^9 celule/l, sau care au o valoare a hemoglobinei mai mica de 8 g/dl
- pacienți cu cu clearance-ul creatininei < 30 ml/minut
-

Pentru tratamentul cu upadacitinibum:

- vârsta sub 12 ani
- pacienți cu cu un număr absolut de limfocite (ALC) mai mic de 0,5 x 10^9 celule/l, număr absolut de neutrofile (ANC) mai mic de 1 x 10^9 celule/l, sau care au o valoare a hemoglobinei mai mica de 8 g/dl
- pacienți cu cu clearance-ul creatininei < 30 ml/minut

Pentru tratamentul cu abrocitinibum:

- vârsta sub 12 ani
- pacienți cu cu un număr absolut de limfocite (ALC) mai mic de 0,5 x 10^9 celule/l, număr absolut de neutrofile (ANC) mai mic de 1 x 10^9 celule/l, sau care au o valoare a hemoglobinei mai mica de 8 g/dl
- pacienți cu cu clearance-ul creatininei < 30 ml/minut

Toți pacienții trebuie sa aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute de inițierea terapiei biologice/JAK inhibitori.

Contraindicatii absolute (se vor exclude) :

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

Contraindicatii relative:

- Sarcina si alaptare
- Infectii parazitare (Helminth)
- Simptome acute de astm,stare de rau astmatic,acutizari,bronhospasm acut etc
- Afectiuni insotite de eozinofilie
- Infecție HIV sau SIDA
- Afecțiuni maligne sau premaligne
- PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
- Conjunctivita si cheratita
- Tromboză venoasă profundă sau embolism pulmonar
- Hepatită virală cu virus B sau C
- Afecțiuni cardiovasculare (infarct miocardic, accident vascular cerebral, fibrilație atrială)
- Orice alte contraindicatii relative recunoscute agenților biologici sau inhibitorilor de JAK

<u>EVALUAREA TRATAMENTULUI</u>

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

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului. Sunt esentiale pentru detectarea cat mai rapida a aparitiei unor evenimente medicale care necesita interventia medicului.

Eficacitatea clinica se defineste prin obtinerea unui raspuns la tratament fata de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice.

<u>Ținta terapeutică</u> se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului SCORAD față de momentul inițierii

și

- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI/cDLQI/iDLQI față de momentul inițierii

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic/inhibitor de JAK se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice (0, 3, 6 și apoi din 6 în 6 luni) nu s-a obținut ținta terapeutice. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată imediat în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea tempora a terapiei (deși pacientul se afla în ținta terapeutică - de ex. sarcina,interventie chirurgicală, vaccinare etc),tratamentul poate fi reluat după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice/cu inhibitori de JAK.

Daca se intrerupe voluntar tratamentul biologic sau cu inhibitori de JAK pentru o perioada de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenționale sistemice si doar in cazul unui pacient nonresponder (conform definitiei anterioare) sau care prezinta reactii adverse importante si este eligibil conform protocolului se poate reinitia terapia biologică sau cu inhibitori de JAK. Daca intreruperea tratamentului este de data mai mica si pacientul este responder conform definitiei de mai sus, se poate continua terapia biologica sau cu inhibitori de JAK.

Calendarul evaluatorului:

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

1. Evaluarea de pre-tratament

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

Severitatea bolii	SCORAD și DLQI/cDLQI/iDLQI
Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)	
Infecție TBC*	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA (opțional pentru Dupilumab) (obligatoriu pentru JAK inhibitori)
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree , , electroliti (Na^+,K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH
Urina	analiza urinii
Radiologie	Radiografie cardio-pulmonară (opțional copii 6 luni-11 ani)
Alte date de laborator semnificative	- dupa caz

*optional, pentru Dupilumab, obligatorie pentru inhibitorii de JAK

2. Evaluarea sigurantei terapeutice si a eficacitatii clinice

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranţa terapeutică şi eficacitatea clinică la 3 luni de la iniţierea terapiei cu agent biologic/inhibitor de JAK prin următoarele investigaţii:

Severitatea bolii	SCORAD și DLQI/cDLQI/iDLQI reduse
Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)	
Teste serologice	- HLG, VSH

	- creatinina, uree, electroliti (Na^+, K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE , LDH
Urina	-analiza urinii
Alte data de laborator semnificativ	- dupa caz

3. Prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la initierea terapiei biologice/inhibitor de JAK

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

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

		Monitorizare
Severitatea bolii	-SCORAD redus cu 50% fata de scorul inițial	la fiecare 6 luni
	- DLQI/cDLQI/iDLQI (menținerea reducerii scorului cu minim 5 puncte fata de scorul inițial).	la fiecare 6 luni
Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)	Manifestari clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții , malignați etc.	la fiecare 6 luni
Infecție TBC *	- testul cutanat tuberculic sau - IGRA (opțional pentru Dupilumab) (obligatorie pentru JAK inhibitori)	Dupa primele 12 luni pentru pacienții tratați cu JAK inhibitori care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanata sau IGRA. Incepand cu al doilea an si pentru acestia se solicita doar avizul medicului pneumolog Pentru ceilalți pacienți doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog Daca se considera necesar de catre medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectueaza din nou analizele (test cutanat sau IGRA).
Teste serologice	HLG, VSH	la fiecare 6 luni
	creatinina, uree, electroliti (Na^+, K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT,IgE , LDH	la fiecare 6 luni
Urina	analiza urinii	la fiecare 6 luni
Radiologie	radiografie cardio-pulmonară	Anual (opțional copii 6 luni-11 ani)
Alte data de laborator	dupa caz	dupa caz

semnificativ		

*optional, pentru Dupilumab, obligatorie pentru inhibitorii de JAK

PRESCRIPTORI: tratamentul se inițiaza si se continua de medici din specialitatea dermatologie-venerologie. Acestia au obligatia de a introduce pacientul in Registrul National de Dermatita Atopica

Anexa nr. 1

SCORUL DLQI pentru adulți
Scorul DLQI
Scorul DLQI - Dermatologic Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru oricare afecțiune cutanată.
Pacientul la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:
Scorul DLQI pentru adulţi

Unitatea sanitară: Data:

Nume pacient: Diagnostic:
Semnatura pacient: Nume si parafa medic:

Adresa: Scor:

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

1. În ultima săptămână, cât de mult aţi simţit **senzaţii de mâncărime, înţepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât aţi fost de **jenat sau conştient** de boală datorită pielii dvs.?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei şi a grădinii**?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-aţi îmbrăcat?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activităţile sociale** sau cele **de relaxare**?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicaţi un **sport**?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

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

Da/Nu Nerelevant
Dacă "**nu**" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?
Mult/Puţin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăţi cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiaţi** sau **rude**?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăţi sexuale**?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecţiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.
©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:
- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puţin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

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

Interpretarea scorului:
0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului
2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului
6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului
11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului
21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

Scorul DLQI pentru copii (**cDLQI**)

Unitatea sanitară:
Data: Scor:
Nume: Vârsta:
Nume parinti: Nume si parafa medic
Adresa: Diagnostic:

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

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzaţia de **mâncărime, rană, durere** sau ai simţit **nevoia de a te scărpina**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conştient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat pielea **relaţiile cu prietenii**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălţăminte diferită sau specială** din cauza pielii?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat pielea ta **ieşitul afară, jocurile sau activităţile preferate**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **şcoală**? Dacă da: Cât de mult ţi-a influenţat pielea **lucrul la şcoală**?
Oprirea şcolii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
Ultima săptămână a fost **vacanţă**? Dacă da: Cât de mult a influenţat problema ta de piele **plăcerea vacanţei**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alţii din cauza pielii tale pentru că **ţi-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ţi-au pus întrebări sau te-au evitat**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat problema ta de piele **somnul**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.
©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:
- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puţin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

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

Interpretarea scorului:
0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului
2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului
6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului
11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului
21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

Scorul DLQI pentru copii 6 luni- 5 ani (iDLQI)

Unitatea sanitară:
Data: Scor:
Nume: Vârsta:

Nume parinti: Nume si parafa medic
Adresa: Diagnostic:

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

Severitatea dermatitei

In ultima saptamana**, cat de severa** credeti ca
a fost dermatita copilului dvs? : ex: cat de rosie, cu scuame, inflamata sau extinsa

Foarte severa □
Severa □
Medie □
Usoara □
Fara manifestari □

Indicele de calitate a vietii

1. In ultima saptamana, cat de mult a avut copilul dvs. **mancarime si s-a scarpinat**?	Permanent	□
	Mult	□
	Putin	□
	Deloc	□
2. In ultima saptamana, care a fost **dispozitia** copilului dvs.?	A plans mereu, foarte capricios	□
	Foarte iritabil	□
	Usor iritabil	□
	Fericit	□
3. In ultima saptamana, aproximativ cat timp a durat, in medie, **sa adormiti** copilul in fiecare seara?	Mai mult de 2 ore	□
	1 - 2 ore	□
	15min - 1 ora	□
	0-15min	□
4. In ultima saptamana, care a fost in medie timpul total in care **somnul de noapte** al copilului a fost perturbat in fiecare noapte?	5 ore sau mai mult	□
	3 - 4 ore	□
	1 - 2 ore	□
	Mai putin de o ora	□
5. In ultima saptamana, eczema copilului dvs. l-a deranjat **la joc sau inot**?	Foarte mult	□
	Mult	□
	Putin	□
	Deloc	□
6. In ultima saptamana, eczema copilului dvs. l-a impiedicat **sa participe sau sa se bucure de alte activitati in familie?**	Foarte mult	□
	Mult	□
	Putin	□
	Deloc	□
7. In ultima saptamana, au fost probleme ale copilului dvs. **pe durata meselor**, din cauza eczemei?	Foarte mult	□
	Mult	□

	Putin	□
	Deloc	□
8. In ultima saptamana, au fost probleme ale copilului dvs. din cauza **tratamentului**?	Foarte mult	□
	Mult	□
	Putin	□
	Deloc	□
9. In ultima saptamana, eczema copilului dvs a facut ca **imbracatul si dezbracatul** copilului sa fie neplacute?	Foarte mult	□
	Mult	□
	Putin	□
	Deloc	□
10. In ultima saptamana, cat de mult a fost o problema **in timpul imbaierii** faptul ca are eczema copilul dv ?	Foarte mult	□
	Mult	□
	Putin	□
	Deloc	□

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

Interpretarea scorului:
0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului
2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului
6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului
11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului
21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

Anexa nr. 2
Declaraţie de consimţământ pacient adult

DECLARAŢIE DE CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata ..... menţionez că mi-a fost explicat pe înţelesul meu diagnosticul, planul de tratament şi mi s-au comunicat informaţii cu privire la gravitatea bolilor, precum şi posibilele reacţii adverse sau implicaţii pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv intr-o eventuala sarcina şi **îmi asum şi însuşesc tratamentele propuse şi voi respecta indicaţiile date**.
Am luat la cunoştinţă că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidenţialitatea deplină asupra datelor mele personale şi medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătăţirea îngrijirii mele medicale, cât şi la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienţilor.
|_| (pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei nu sunt însărcinată şi nu alăptez şi mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunţ medicul curant dermato-venerolog.
Am înţeles informaţiile prezentate şi declar în deplină cunoştinţă de cauză că mi le însuşesc în totalitate, aşa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr. .....

Pacient: (completaţi cu MAJUSCULE)	Medic: (completati cu majuscule)
NUME	NUME.....

PRENUME **.....** PRENUME.....

Semnătura pacient: Semnătura şi parafa medic:
Data: _ _/_ _/_ _ _ _

Anexa nr. 3
Declaraţie de consimţământ pentru pacientul pediatric

CONSIMŢĂMÂNT PACIENT

Copilul .....,
CNP copil: |_||_||_||_||_||_||_||_||_||_||_||_||_|
Subsemnaţii .....,
CNP: |_||_||_||_||_||_||_||_||_||_||_||_||_|
CNP: |_||_||_||_||_||_||_||_||_||_||_||_||_|
(se completează CNP-urile părinţilor sau aparţinătorilor)

Domiciliaţi în str. ....., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et. ....., ap. ..., sector ...., localitatea ....., judeţul ....., telefon ....., în calitate de reprezentant legal al copilului ....., diagnosticat cu ..... sunt de acord să urmeze tratamentul cu .....

Am fost informaţi asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum şi a tuturor examenelor clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmeze instrucţiunile medicului curant, să răspundem la întrebări şi să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

| |_| (pentru paciente) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei pacienta nu este însărcinată şi nu alăptează şi ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunţat medicul curant dermato-venerolog.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:
.....
Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului
.....

Data

Semnătura părinţilor sau aparţinătorilor legali
.....
.....
Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani) (facultativ)

.....

Semnătura şi parafa medicului”

Anexa nr. 4

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

PACIENT

Nume ..... Prenume .....

Data naşterii: |__|__|__|__|__|__|__|__| CNP: |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|

Adresa .....
.....
.....
Telefon .....

Medic curant dermatolog:
Nume ..... Prenume .....
Unitatea sanitară .....
Adresa de corespondenţă .....
Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....
Parafa: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂŢI:
Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi detalii)

	DA/NU	**Data diagnostic** (**lună/an**)	**Tratament actual**
Infecţii acute			
Infecţii recidivante/persistente			

TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Astm bronşic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă |_| oral |_| insulină |_|			
Afecţiuni sanguine - descrieţi			
Reacţii (boli) alergice locale |_| - generale |_|			
Afecţiuni cutanate			
Neoplasme - descrieţi localizarea			
Spitalizări			
Intervenţii chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC D.A. (**se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament**)
Certificat de diagnostic de D.A. : anul _ _ _ _ luna _ _
Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

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

(în cazul modificarii dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doza)

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

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

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

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

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

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU D.A. :

Medicament	**Doză**	**Date începerii**	**Observatii** (**motivul introducerii**)

VI. EVALUAREA CLINICA:

Date: _ _/_ _/_ _ _ _ _

Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

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

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

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

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

Analiza	**Data**	**Rezultat**	**Valori normale**
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			

Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
Electroliti (Na^+, K^+)			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
IgE			
LDH			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC SAU INHIBITOR JAK PROPUS:
INIȚIERE | ¯|
Medicament (**denumire comercială**) **..... (DCI) .....**

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

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

.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:
Buna | ¯| Necorespunzătoare | ¯|

XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:

.....

NOTA:
Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu** în Registrul **Național de D.A. Este obligatorie introducerea in Registrul National de D.A.si a unui pacient care are terapie conventionala sistemica din momentul initierii acesteia sau din momentul preluarii pacientului de catre medicul dermatolog curant (cu mentionarea la rubrica de observatii din Registru a documentelor justificative-nr. de înregistrare consutlatie, reteta etc) pentru a avea dovada eligibilitatii acestuia.**
Completa fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, la sase luni de la initierea terapiei biologice/cu inhibitor de JAK și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie pastrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuala solicitare a ale forurilor abilitate.

Anexa nr. 5

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

PACIENT

Nume ..... Prenume .....

Data naşterii: |__|__|__|__|__|__|__|__| CNP: |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|

Adresa .....
.....
.....
Telefon aparținător legal .....

Medic curant dermatolog:
Nume ..... Prenume .....
Unitatea sanitară .....
Adresa de corespondenţă .....
Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....
Parafa: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂŢI:
Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi detalii)

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecţii acute			
Infecţii recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/I			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Astm bronşic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă |_| oral |_| insulină |_|			
Afecţiuni sanguine - descrieţi			
Reacţii (boli) alergice locale |_| - generale |_|			
Afecţiuni cutanate			
Neoplasme - descrieţi localizarea			
Spitalizări			
Intervenţii chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC D.A. (**se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament**)
Certificat de diagnostic de D.A. : anul _ _ _ _ luna _ _
Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor
(în cazul modificarii dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doza)

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

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

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

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

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

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU D.A. :

Medicament	**Doză**	**Date începerii**	**Observatii (motivul introducerii)**

VI. EVALUAREA CLINICA:

Date: _ _/_ _/_ _ _ _ _

Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

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

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

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

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

Analiza	**Data**	**Rezultat**	**Valori normale**
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			

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

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUS:
INIȚIERE | ¯|
Agent biologic (**denumire comercială**) **..... (DCI) .....**

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

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

.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:
Buna | ¯| Necorespunzătoare | ¯|

XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:

.....

NOTA:

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

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

Anexa nr. 6

Standardul de diagnosticare a Hanifin & Rajika

1. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici de bază descrise mai jos
(1) Prurit
(2) Morfologia și distribuția tipică:
- Lichenificare flexurală la adulți
- Erupții faciale și pe zonele de flexie la sugari și copii

(3) Dermatită cronică sau cu recăderi
(4) Antecedente personale sau familiale de atopie (astm bronșic, rinită, dermatită atopică)

2. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici minore următoarele:
(1) Xeroza
(2) Ihtioză/hiperliniearitate palmară, keratoză pilară
(3) Reacție imediată (de tip I) la testele cutanate
(4) IgE seric crescut
(5) Vârsta precoce a debutului
(6) Tendința spre infecții cutanate (în special Staph. aureus și herpes simplex)
(7) Dermatită nespecifică a mâinii sau piciorului
(8) Eczema mamelonară
(9) Cheilită
(10) Conjunctivită recurentă
(11) Pliul infraorbitar Dennie -Morgan

(12) Keratoconus
(13) Cataractă subcapsulară anterioară
(14) Pigmentare periorbitară
(15) Paloare facială, eritem facial
(16) Pitiriazis alb
(17) Pliuri anterioare ale gâtului
(18) Prurit indus de hipersudoratie
(19) Intoleranță la lâna și solvenți lipidici
(20) Dermatita foliculară
(21) Intoleranță alimentară
(22) Leziuni influențate de mediu și factori emoționali
(23) Dermografism alb și albire întârziată.”