”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 369 cod (L01FA01): DCI RITUXIMABUM

Introducere

Pemfigusul vulgar (PV) este o dermatoză buloasă autoimună severă caracterizată clinic prin prezența de bule flasce și eroziuni, localizate la nivelul mucoaselor și a tegumentului, histologic prin bule intraepidermale suprabazale, iar imunologic prin autoanticorpi orientați împotriva desmogleinelor 1 și 3. Este o afecţiune rară, incidenţa variind între 0,076 şi 1,62/100 000 locuitori/an, în funcţie de populaţia studiată. La majoritatea pacienților severitatea leziunilor se corelează cu nivelele de autoanticorpi anti-deemogleine 1 și 3. Evoluţia pemfigusului vulgar este imprevizibilă, fără tendinţă la vindecarea spontană a leziunilor. Înainte de utilizarea corticosteroizilor pacienţii decedau în 1-3 ani. Odată cu instituirea corticoterapiei şi a imunosupresoarelor, prognosticul s-a îmbunătăţit simţitor, dar pemfigusul rămâne o boală cu mortalitate semnificativă, de aproximativ 10% la pacienţii urmăriţi timp de 10 ani. Riscul de deces la pacienții cu pemfigus este de 3,3 ori mai mare față de populația generală. Cauzele majore de deces sunt suprainfecţia leziunilor, tulburările hidroelectrolitice şi imunosupresia indusă de terapie

I. Indicația terapeutică

Tratamentul pacienţilor cu pemfigus vulgar (PV) moderat până la sever

Scoruri de severitate
Scorul PDAI (Pemphigus Disease Area Index – anexa 1) evaluează extinderea și severitatea leziunilor de la nivelul mucoaselor și a pielii.

Formele de severitete ale PV în funcție de PDAI:
- forma ușoară PDAI ≤ 15
- forma moderată PDAI > 15 ≤ 45
- forma severă PDAI > 45

Scorul DLQI (Dermatology Life Quality Index – anexa 2) evaluează impactul bolii asupra calității vieții. Un scor DLQI ≥ 10 indică o afecțiune severă.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru rituximab:
- pacientul suferă de pemfigus vulgar (forma moderat-severă PDAI > 15)

și
- DLQI ≥ 10

și
- pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapia cu rituximab

și
- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel putin unul din următoarele criterii:
    - nu se obține controlul bolii (nu mai apar leziuni noi, iar cele existente încep să se epitelizeze) după cel puțin 3 săptămâni de la inițierea tratamentului cu
        - corticoterapie sistemică – prednison 1-3 mg/kg/zi sau alte terapii cortizonice sistemice în doza echivalentă
        - corticoterapie sistemică prednison 1-3 mg/kg/zi (sau alte terapii cortizonice sistemice în doza echivalentă) în asociere cu azatioprina 1-3 mg/kg/zi, sau ciclofosfamidă 1-2 mg/kg/zi sau micofenolat mofetil 2 g/zi

sau

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

sau

- pacientul este la risc să 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 recădere rapidă

2. Criterii de excludere din tratamentul cu rituximab pentru pacienții cu pemfigus vulgar

- pacienți cu forme ușoare de boală și cu răspuns satisfăcător la tratamentul cu alte terapii sistemice
- insuficiență cardiacă severă sau boală cardiacă necontrolată, severă.
- infecții severe active
- pacienți cu status imun afectat sever
- hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți

III. Diagnosticul pacientului cu pemfigus vulgar

Diagnosticul pacientului cu PV se bazează pe anamneză, examen clinic, examen histologic, imunofluorescență directă și ELISA.

- anamneza și examenul clinic vor include data debutului bolii, simptome subiective de durere, prurit, disfagie, disurie, afectare genitală, ORL și oculară. Se vor evalua posibile comorbidități cardiovasculare, metabolice, oncologice, infecțioase și endocrinologice pentru posibili factori de risc ai tratamentului cu corticosteroizi sistemici, medicamente imunosupresoare și rituximab. Anamneza va decela posibile tratamente cu inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei, blocanți ai receptorilor de angiotensină, beta-blocanți, cefalosporine, fenilbutazonă, piritinol și tiopronină, implicate în pemfigusul indus de medicamente. Evaluarea severității leziunilor se va face prin PDAI, iar impactul asupra calității vieții prin DLQI.
- examen histopatologic din leziunea de pemfigus evidențiază acantoliza intraepidermică suprabazală.
- imunofluorescența directă se realizează din pielea perilezională indică depunerile de IgG și C3 pe suprafața keratinocitelor cu aspectul patognomonic de rețea.
- ELISA pune în evidență nivelele de autoanticorpi anti- desmogleină 3 (PV localizat pe mucoase) și anticorpi anti-desmogleină 3/antidesmogleină 1 (PV cutaneo-mucos). Trusele valabile sunt MBL sau Euroimmun.
- pentru inițierea și monitorizarea tratamentului cu rituximab sunt necesare următoarele investigații pentru eventuale reacţii adverse sau complicaţii conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu PV tratat cu rituximab (anexa 3): hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree, creatinină, ionogramă (sodiu, potasiu), ASAT, ALAT, GGT, glicemie, antigen HBs, anticorpi anti-VHC, sumar și sediment urinar, test cutanat tuberculinic/IGRA, radiografie pulmonară. La inițierea terapiei cu rituximab pacientul va prezenta adeverinţă de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidenţă. În cazul afecţiunilor cronice care reprezintă contraindicaţii relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toti pacientii cu PV în tratament cu rituximab. În functie de particularitatile medicale ale pacientului, medicului curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

IV. Tratament

Tratamentul pacientului cu PV

Strategia terapeutică la pacienţii cu PV trebuie să obțină controlul bolii, adică să oprească apariţia de leziuni noi şi să conducă la epitelizarea celor existente. Alte obiective importante sunt prevenirea recurențelor, limitarea efectelor secundare ale tratamentului și îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Tratamentul constă în corticoterapie sistemică singură sau în asociere cu medicamente imunosupresoare. Pentru cazurile refractare la terapia clasică se indică rituximab, imunoglobuline intravenoase sau imunoabsorbție.

Corticoterapia sistemică reprezintă medicația principală în tratamentul PV. Se administrează prednison în doză de 1-3 mg/kg/zi. Această doză este menţinută până se obține controlul bolii apoi prednisonul se scade progresiv cu 5-10 mg pe săptămână. Se poate utiliza și altă medicație cortizonică sistemică cu doza în echivalență. Schema este orientativă, fiind necesară particularizarea ei în funcție de severitatea bolii, bolile asociate și efectele secundare ale tratamentului.

Azatioprina se utilizează în doze de 1-3 mg/kg/zi. Se începe cu 50 mg/zi în prima săptămână, iar apoi se crește la doza indicată. Doza va fi adaptată în funcție de activitatea tiopurin metiltransferazei.

Micofenolat mofetil se administrează în doză de 2 g/zi divizată în două prize,. Pentru o toleranță gastrointestinală mai bună se preferă creșterea cu 500 mg pe săptămână până la doza de 2g/zi.

Ciclofosfamida se poate administra în bolus intravenos de 500 mg sau oral 1-2 mg/kg/zi. Este considerată cu un potențial toxic mai mare decât azatioprina și micofenolat mofetil.

Medicația imunosupresoare se asociază pentru a putea reduce mai rapid corticoterapia sistemică și evitarea efectelor adverse severe ale acesteia. Înainte de a începe tratamentul cu medicație imunosupresoare se va evalua pacientul pentru a evita o reactivare a unei boli infecțioase cronice de tip hepatită virală, tuberculoză sau infecție cu HIV.

Pentru cazurile refractare la terapia clasică se indică rituximab, imunoglobuline intravenoase sau imunoabsorbție.

Tratamentul cu rituximab la pacienții cu PV moderat-sever

Rituximab-ul este un anticorp monoclonal împotriva celulelor B care exprimă antigenul de suprafaţă CD20. Efectele terapeutice constau în depleția celulelor B CD20+ ca sursă de autoanticorpi și reducerea indirectă a limfocitelor T CD4+ ca celule cu rol în prezentarea antigenului. Ultimele ghiduri internaționale recomandă rituximab ca tratament de primă alegere la pacienții cu PV moderat-sever.

Consimțământul pacientului

Anterior inițierii tratamentului cu rituximab fiecare pacient trebuie să semnze o declarație de consimțământ informat (anexa 4) care atestă faptul că pacientul a luat la cunoștință toate informațiile cu privire la beneficiile și riscurile asociate terapiei cu acest medicament.

Evaluare pre-tratament

Pacientul trebuie evaluat înainte de de inițierea tratamentului cu rituximab (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigații:

Severitatea bolii	PDAI, DLQI
Starea generală	Greutate Înălțime IMC
Analize de laborator	Hemoleucograma completă VSH CRP Uree creatinină ionogramă (Na, K) ASAT ALAT GGT FA Glicemie Antigen HBs, Anticorpi anti-VHC Ex sumar urină Opțional: • Nivelul seric al anticorpilor anti-desmogleine 1 și 3 • IgG Cytomegalovirus (CMV) • IgG Herpes simplex virus (HSV) • IgG Parvovirus B19 • IgG Varicella zoster virus • IgG West Nile Virus
Infecția TBC	IDR la PPD/Quantiferon
Radiografie pulmonară	
Alte analize de laborator semnificative	În funcție de particularitățile pacientului

*Medicul curant va decide efectuarea acestor investigații ținând cont de siptomele pacientului, istoricul bolii, antecedentele personale patologice și modificările decelate la examenul obiectiv.

Evaluarea siguranței și eficacității terapeutice

Pacientul trebuie evaluat din punct de vedere clinic și paraclinic pentru siguranţa terapeutică şi eficacitatea clinică **la 3 luni** de la iniţierea terapiei cu rituximab prin următoarele investigaţii:

Severitatea bolii	PDAI
	DLQI
Starea generală	Semne și simptome Greutate Înălțime IMC
Analize de laborator	Hemoleucograma completă VSH CRP Uree, creatinină ionogramă (Na,K) ASAT ALAT GGT FA Glicemie Sumar și sediment urinar Opțional - nivelul seric al anticorpilor anti-desmogleine 1 și 3

Alte analize de laborator semnificative	În funcție de particularitățile pacientului

În continuare, evaluarea siguranței și eficienței terapeutice se va face **la 6 luni**, cu excepția cazurilor la care apar recăderi sau efecte adverse.

Prima evaluarea pentru atingerea țintei terapeutice

Pacientul trebuie evaluat pentru atingerea țintei terapeutice și stabilirea siguranței terapeutice 3 luni de la inițierea terapiei cu rituximab.

Ținta terapeutică se definește prin:

- Reducerea cu 50% a scorului PDAI față de momentul inițial cu un obiectiv pe termen lung de a obține remisiunea completă a leziunilor

și

- Reducerea cu minim 5 puncte a scorului DLQI față de momentul inițial cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o valoare absoluta de cel mult 2.

Severitatea bolii	Scorurile PDAI și DLQI
Stare generală	Semne și simptome Greutate Înălțime IMC
Analize de laborator	Hemoleucograma VSH CRP Uree creatinină ionogramă (Na,K) ASAT ALAT GGT FA Glicemie Ex. sumar urină Opțional - anticorpii (IgG) anti-desmogleină 1 și anti-desmogleină 3
Alte analize de laborator semnificative	În funcție de particularitățile pacientului

Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței tratamentului

Parametrii	Descriere	Interval de monitorizare
Severitatea bolii	Scoruri PDAI și DLQI	6 luni
Stare generală	Semne și simptome Greutate Înălțime IMC	6 luni
Analize de laborator	Hemoleucograma VSH CRP Uree Creatinină Ionogramă (Na, K) ASAT ALAT GGT FA	6 luni

	Glicemie Ex. sumar urină Opțional - anticorpii (IgG) anti-desmogleină 1 și anti-desmogleină 3	
Alte analize de laborator semnificative	În funcție de particularitățile pacientului	

Modul de administrare al tratamentului cu rituximab

Premedicaţia

Aceasta trebuie administrată cu o oră înaintea perfuziei de Rituximab și conține:

- antipiretic - Paracetamol 1 g oral
- antihistaminice de generația a doua
- Prednison 100 mg oral sau altă medicație cortizonică sistemică în doza echivalentă

Doza

Se administrează inițial în două doze de 1 g la interval de 2 săptămâni, iar în continuare o doză de 0,5-1g la 6, 12 și 18 luni în funcție de evaluarea clinică și nivelul anticorpilor anti-desmogleină 3 și anti-desmogleină 1. După 18 luni se pot continua administrări de rituximab la intervale de 6 luni dacă reapar leziuni de pemphigus, iar nivelele de autoanticorpi anti-desmogleină 1 și 3 se mențin înalte.

Mod de administrare

Se dizolvă rituximab-ul 1000 mg în 1000 ml soluție NaCl 0,9%

La prima perfuzie se începe cu 50 ml/h, apoi 100 ml/h, 150 ml/h, 200 ml/h, 250 ml/h, 300 ml/h, 350 ml/h, max 400 ml/h. Se va verifica puls, tensiune arterială și temperatura înainte de fiecare creștere și se va nota în foaia de observație. Durata perfuziei va fi de 6 ore.

La următoarea perfuzie se va administra aceiași premedicație, iar apoi se va începe cu 100 ml/h, apoi 200 ml/h, 300 ml/h, max 400 ml/h. Se va verifica puls, tensiune arterială și temperatura înainte de fiecare creștere și se va nota în foaia de observație. Durata perfuziei va fi de 3 ore și 15 minute.

Perfuzia trebuie oprită imediat în cazul dezvoltării reacțiilor severe precum bronhospasm, dispnee severă și hipoxie.

Evaluarea tratamentului - calendarul evaluărilor

1. Evaluarea pre-tratament
2. Evaluarea siguranţei terapeutice şi a eficacităţii clinice
3. Opțional determinarea nivelul seric al anticorpilor anti-desmogleine la 3 luni de la prima infuzie, apoi regulat la interval de 6 luni
4. Evaluarea răspunsului la tratament se va face regulat, inițial la 2-4 săptămâni până la obținerea controlului bolii, în cazul pacienților tratați cu rituximab și corticoterapie sistemică
5. Odată cu obținerea controlului bolii monitorizarea răspunsului clinic și a siguranţei terapeutice se realizează la fiecare 4-8 săptămâni până la sistarea terapiei asistemice cu cortizon
6. Odată ce tratamentul sistemic cu cortizon a fost oprit urmărirea pacienților va fi efectuată la un interval de 3-6 luni, pană la obținerea controlului complet al bolii

Evaluarea pre-tratament

Anterior inițierii tratamentului cu rituximab pacientul trebuie evaluat prin următoarele investigații:

Severitatea bolii	PDAI, DLQI
Starea generală	Semne și simptome Greutate Înălțime IMC

Analize de laborator	Hemoleucograma VSH CRP Uree, creatinină, ionogramă ASAT, ALAT, GGT, FA Glicemie Antigen HBs, anticorpi anti-HBc, anticorpi anti-VHC Serologie HIV Sumar și sediment urinar Opțional: • Nivelul seric al anticorpilor anti-desmogleine 1 și 3 • IgG Cytomegalovirus (CMV) • IgG Herpes simplex virus (HSV) • IgG Parvovirus B19 • IgG Varicella zoster virus • IgG West Nile Virus
Infecția TBC	Radiografie pulmonară, Quantiferon
Alte analize de laborator semnificative	În funcție de particularitățile pacientului

*Medicul curant va decide efectuarea acestor investigații ținând cont de simptomele pacientului, istoricul bolii, antecedentele personale patologice și modificările decelate la examenul obiectiv.

In evaluarea pacienților cu pemfigus vulgar, anterior inițierii tratamentului cu rituximab trebuie să fie documentate următoarele aspecte:

- anamneza cu istoricul bolii și precizarea detaliată a simptomelor acesteia
- specificarea antecedentelor personale patologice: hematologice, oncologice, cardiovasculare, infecțioase, etc
- antecedentele personale fiziologice: sarcină, alăptare, contracepție
- medicația administrată de fond
- identificarea medicamentelor care pot să contribuie la declanșarea bolii (inhibitorii enzimei de conversie, penicilamină, blocanții ai receptorilor angiotensinei, beta-blocante, cefalosporine, fenilbutazona, rifampicină, piritinol, tiopronina)
- calendarul vaccinărilor, necesitatea administrării unor vaccinuri vii care trebuie administrate anterior inițierii tratamentului.
- examen obiectiv

Dacă pacientul prezintă afecțiuni neoplazice este necesar avizul oncologic anterior inițierii tratamentului cu rituximab. La fel și în cazul unor afecțiuni hematologice este necesar avizul medicului de specialitate anterior inițierii terapiei cu rituximab.

Evaluarea siguranței și eficacității terapeutice

Pacientul trebuie evaluat din punct de vedere clinic și paraclinic pentru siguranţa terapeutică şi eficacitatea clinică **la 3 luni** de la iniţierea terapiei cu rituximab prin următoarele investigaţii:

Severitatea bolii	Scoruri clinice PDAI, DLQI
Starea generală	Semne și simptome Greutate Înălțime IMC
Analize de laborator	Hemoleucograma VSH

	CRP Uree, creatinină, ionogramă ASAT, ALAT, GGT, FA Glicemie Sumar și sediment urinar Opțional - nivelul seric al anticorpilor anti-desmogleine 1 și 3
Alte analize de laborator semnificative	În funcție de particularitățile pacientului

Prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice

Pacientul trebuie evaluat pentru atingerea țintei terapeutice și stabilirea siguranței terapeutice **la 3 luni** de la inițierea terapiei cu rituximab.

Severitatea bolii	Scorurile PDAI și DLQI
Stare generală	Semne și simptome Greutate Înălțime IMC
Analize de laborator	Hemoleucograma VSH CRP Uree, creatinină, ionogramă ASAT, ALAT, GGT, FA Glicemie Sumar și sediment urinar Opțional anticorpii (IgG) anti-desmogleină 1 și anti-desmogleină 3
Alte analize de laborator semnificative	În funcție de particularitățile pacientului

Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței tratamentului

Parametrii	**Descriere**	**Interval de monitorizare**
Severitatea bolii	Scoruri PDAI și DLQI	6 luni
Stare generală	Semne și simptome Greutate Înălțime IMC	6 luni
Analize de laborator	Hemoleucograma VSH CRP Uree, creatinină, ionogramă ASAT, ALAT, GGT, FA Glicemie Sumar și sediment urinar Opțional - anticorpii (IgG) anti-desmogleină 1 și anti-desmogleină 3	6 luni
Alte analize de laborator semnificative	În funcție de particularitățile pacientului	

Reacții adverse ale terapiei cu rituximab

Efect advers	**Foarte frecvent**	**Frecvent**
Infecţii şi infestări	Infecţie la nivelul tractului respirator superior	Infecţie cu virus herpetic Herpes zoster Herpes bucal Conjunctivită Rinofaringită

		Candidoză bucală Infecţie la nivelul tractului urinar
Neoplasme benigne, maligne		Papilom cutanat
Tulburări psihice	Tulburare depresivă persistentă	Depresie majoră Iritabilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Ameţeală
Tulburări cardiace		Tahicardie
Tulburări gastro-intestinale		Durere la nivelul abdomenului superior
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Alopecie	Prurit Urticarie Erupții cutanate/rash
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate Astenie Pirexie
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate	Reacţii legate de perfuzie*	

*Reacţii legate de perfuzie: cefalee, frisoane, tensiune arterială crescută, greaţă, astenie, durere, dispnee, eritem, hiperhidroză, hiperemie facială/bufeuri, hipotensiune arterială/tensiune arterială scăzută şi exantem tranzitoriu/erupţie pruriginoasă.

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

Dat fiind faptul că au fost raportate cazuri foarte rare de LMP cu evoluție letală ca urmare a utilizării rituximabului, pacienții trebuie să fie monitorizaţi la intervale regulate pentru identificarea oricărui simptom neurologic nou sau agravat sau semne sugestive pentru LMP. În cazul în care se suspectează LMP, doza ulterioară de rituximab nu trebuie administrată până când LMP este exclusă.

Orice pacient cu semne și simptome neurologice și psihiatrice trebuie să efectueze cât mai repede un consult de specialitate și să prezinte avizul medicului specialist.

Reacţii legate de perfuzie

Tratamentul cu rituximab este asociat cu reacţii legate de perfuzie (IRR), asociate cu eliberarea de citokine şi/sau alţi mediatori chimici.

Cele mai frecvente simptome sunt cefalea, pruritul, iritaţia faringiană, eritemul facial, exantemul, urticaria, hipertensiunea arterială şi febra. Incidența IRR este mai frecventă la administrarea primei perfuzii cu rituximab, frecvența acestora scăzând odată cu următoarele administrări. În cazul acestor IRR, scăderea vitezei de perfuzare sau întreruperea perfuziei cu rituximab poate să ducă la ameliorarea simptomatologiei. De asemenea, în anumite cazuri, poate să fie necesară administrarea antihistaminicelor, antipireticelor, a oxigenului, a soluțiilor saline, a bronhodilatatoarelor și glucocorticoizilor.

Tulburări cardiace

Se impune monitorizarea atentă a pacienților cu boli cardiace dat fiind faptul că au fost observate episoade de angină pectorală, aritmii, insuficiență cardiacă și infarct miocardic la pacienții tratați cu rituximab și avizul medicului specialist.

Infecţii

Celulele B, ținta terapiei cu rituximab, joacă un rol important în menţinerea unui răspuns imun normal, astfel, pacienţii trataţi cu acest medicament prezintă un risc crescut de infecţii. Pe durata tratamentului cu rituximab pacienții pot să dezvolte infecţii grave, cu risc letal. Rituximab nu trebuie administrat pacienților cu infecţii active severe, precum tuberculoză, infecţii oportuniste şi sepsis, sau la pacienţii sever imunocompromişi. O atenție deosebită este necesară în cazul

pacienților cu antecedente de infecţii cronice, recurente sau cu patologii care ii predispun la infecții severe.

Infecţii cu hepatita B

În cazul unor pacienți tratați cu rituximab au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B, inclusiv cu evoluție letală.

Înainte de iniţierea tratamentului cu rituximab, toți pacienții trebuie investigați prin determinarea antigenlui de suprafață al virusului hepatitei B (AgHBs).

Pacienţii care prezintă hepatitei B activă nu trebuie trataţi cu rituximab.

În cazul pacienților cu serologie pozitivă pentru virusul hepatitei B se impune evaluarea acestora și avizul medicului specialist.

Neutropenie cu debut întârziat

Determinarea valorii neutrofilelor sanguine se impune înaintea fiecărei infuzii cu rituximab, și regulat până la 6 luni de la întreruperea tratamentului, și ulterior în cazul apariției semnelor și/sau simptomelor de infecție.

Afecţiuni cutanate

Au fost raportate afecţiuni cutanate severe, cum sunt necroliza epidermică toxică) şi sindromul Stevens-Johnson, unele cu evoluţie letală. Aceste evenimente impun întreruperea permanentă a tratamentului cu rituximab.

Imunizare

Medicul trebuie să evalueze statusul vaccinal al pacienților candidați pentru terapia cu rituximab, și să se asigure că aceștia sunt imunizați conform ghidurilor in vigoare.

Vaccinarea trebuie încheiată cu cel puţin 4 săptămâni înainte de prima administrare de rituximab.

Nu este recomandată administrarea de vaccinuri vii pe durata terapiei cu rituximab.

Pacienţilor trataţi cu rituximab li se pot administra vaccinuri inactive, însă rata de răspuns la acestea poate să fie scăzută.

Vaccinarea cu vaccinuri inactive a pacienților aflați sub tratament cu rituximab trebuie încheiată cu cel puțin 4 săptămâni înainte de următoarea administrare a acestuia.

Malignitate

Datele actuale nu sugerează existența unui risc crescut de dezvoltare a neoplaziilor în contextul administrării de rituximab. Cu toate acestea nu poate sa fie exclus cu certitudine riscul de dezvoltare al tumorilor solide.

V. Prescriptori

Tratamentul se inițiaza si se continuă de medici din specialitatea dermatologie-venerologie. Acestia au obligatia de a introduce pacientul in Registrul Național de Pemfigus vulgar.

Anexa1

Scor PDAI (Pemphigus Disease Area Index)

Cutanat	Activitate		Afectare
Localizare anatomică	Eroziuni/bule sau eritem nou apărut		Hiperpigmentare post-inflamatorie sau eritem postlezional
	0 absent **1** 1-3 leziuni, cel mult una >2 cm, nici una > 6 cm **2** 2-3 leziuni, cel puțin două >2 cm, nici una >6 cm **3** >3 leziuni, nici una >6 cm **5** >3 leziuni, și/sau cel puțin una >6 cm **10** >3 leziuni, și/sau cel puțin una >16 cm sau întreaga zonă	Nr. leziuni dacă ≤ 3	0 absent 1 prezent
Urechi			
Nas			
Restul feței			
Gât			
Torace anterior			
Abdomen			
Torace posterior, fese			
Brațe și antebrațe			
Mâini			
Coapse și gambe			
Picioare			
Zona genitală			
Total cutanat	/120		/12

Scalp	Activitate		Afectare
Localizare anatomică	Eroziuni/bule sau eritem nou apărut	Nr. leziuni dacă ≤3	Hiperpigmentare post-inflamatorie sau eritem postlezional
	0 absent **1** un cadran **2** două cadrane **3** trei cadrane **4** tot scalpul **10** cel puțin o leziune >6cm		**0** absent **1** prezent
Total scalp	/10		/1

Mucoase	Activitate		Afectare
Localizare anatomică	Eroziuni/bule		
	0 absent **1** o leziune **2** 2-3 leziuni **5** >3 leziuni sau 2 leziuni >2 cm **10** întreaga suprafață	Nr. leziuni dacă ≤ 3	
Ochi			
Nas			
Mucoasa bucală			
Palatul dur			

Palatul moale			
Mucoasa gingivală superioară			
Mucoasa gingivală inferioară			
Limba			
Planșeul bucal			
Mucoasa labială			
Faringele posterior			
Anogenital			
Total mucoase	/120		

Total scor de activitate: .....

Total afectare: .....

Anexa 2

Chestionar pentru determinarea scorului DLQI (Index Dermatologic de Calitate a Vieții)

Nume și prenume: **Diagnostic:**

Spital: **Data:**

Scor: _____

*Scopul acestui chestionar este de a cuantifica impactul problemei dv. dermatologice **pe durata ultimei săptămâni**

1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau sensibilitate la nivelul pielii?	Foarte mult ☐ Mult ☐ Puțin ☐ Deloc ☐
2. În ultima săptămână, cât ați fost de jenat(ă) sau conștient(ă) de boala dv. de piele?	Foarte mult ☐ Mult ☐ Puțin ☐ Deloc ☐
3. În ultima săptămână, cât de mult a afectat boala dv. de piele mersul la cumpărături sau îngrijirea casei sau a grădinii?	Foarte mult ☐ Mult ☐ Puțin ☐ Deloc ☐ Nerelevant ☐
4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat boala dv. de piele hainele cu care v-ați îmbrăcat?	Foarte mult ☐ Mult ☐ Puțin ☐ Deloc ☐ Nerelevant ☐
5. În ultima săptămână, cât de mult a afectat boala dv. de piele activitățile sociale sau de relaxare?	Foarte mult ☐ Mult ☐ Puțin ☐ Deloc ☐ Nerelevant ☐
6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat boala dv. de piele să practicați un sport?	Foarte mult ☐ Mult ☐ Puțin ☐ Deloc ☐ Nerelevant ☐
7. În ultima săptămână, boala dv. de piele v-a împiedicat la serviciu sau la studii? Dacă „Nu”, în ultima săptămână, cât de mult a fost boala dv. de piele o problemă la serviciu sau la studii?	Da ☐ Nu ☐ Nerelevant ☐ Mult ☐ Puțin ☐ Deloc ☐
8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat boala dv. de piele dificultăți cu partenerul(a) sau cu oricare dintre prietenii apropiați sau rudele dv.?	Foarte mult ☐ Mult ☐ Puțin ☐ Deloc ☐ Nerelevant ☐
9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat dificultăți sexuale boala dv. de piele ?	Foarte mult ☐ Mult ☐ Puțin ☐ Deloc ☐ Nerelevant ☐

10. În ultima săptămână, cât de multe probleme v-a creat tratamentul pentru boala dv. de piele, de exemplu prin murdărirea locuinței sau luându-vă prea mult timp?	Foarte mult ☐ Mult ☐ Puțin ☐ Deloc ☐ Nerelevant ☐

Anexa 3

FIȘA DE EVALUARE ȘI MONITORIZARE A PACIENTULUI CU PEMFIGUS VULGAR FORMĂ MODERAT-SEVERĂ AFLAT ÎN TRATAMENT CU RITUXIMAB

Date generale

Nume …….....……. Prenume …….....…….

Data nașterii _ _ /_ _ / _ _ _ _ Vârstă _ _ Sex F/ M

CNP _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Adresa…….....……

Număr de telefon …….....…

Adresă de e-mail …….

Medic de familie……..

Medic curant dermatolog

Num..... Prenume .....

Unitatea sanitară .....

Adresa de corespondenţă .....

Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....

Parafa: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂŢI:

Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare fiecărei rubrici, iar dacă răspunsul este DA, furnizaţi detalii)

Afecțiune	DA/NU	Diagnostic lună/an	Evoluție/Tratament actual
Infecţii acute			
Infecţii recidivante/persistente			
TBC (tratament actual, tratament anterior, ultima evaluare pneumologică)			
HTA (grad, tratament, controlul bolii, ultimul control cardiologic)			
Boala ischemică coronariană (grad, ultimul control cardiologic)			
Insuficiență cardiacă congestivă (NYHA, ultimul control cardiologic)			
AVC (ultimul control neurologic)			
Boli demielinizante (ultimul control neurologic)			
Epilepsie (ultimul control neurologic)			
Alte afecțiuni neurologice (ultimul control neurologic)			
Boli hematologice (ultimul control hematologic)			
Boli alergice			
Neoplazii (ultimul control oncologic)			
Boli renale (ultimul control nefrologic)			
Boli hepatice (ultimul control gastroenterologic)			
Diabet zaharat (tip I sau II, ultimul control diabetologic)			
Afecțiuni musculoscheletale			
Intervenții chirurgicale			
Alte afecțiuni cutanate			
Alte boli semnificative și ultimul control efectuat la medicul specialist			

II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC PEMFIGUS VULGAR

Diagnostic cert de pemfigus vulgar: anul _ _ _ _ luna _ _ _ _
Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _ _ _

La iniţierea tratamentului se va anexa şi buletinul de analiză histopatologic, serologic și de IFD, în original sau copie, cu parafa și semnătura medicului anatomopatolog și autentificată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.
Raportul medical cu vaccinările pacientului trebuie de asemenea anexată formularului de inițiere a terapiei cu rituximab.

III. TERAPII SISTEMICE URMATE ANTERIOR INIȚIERII RITUXIMABULUI

Se completează în momentul vizitei pre-tratament

Medicament	Doza	Data inițierii	Data opririi	Observații*

*motivul opririi, eficiența/ineficiența terapeutică, efecte adverse

IV. TERAPII SISTEMICE ACTUALE

Medicament	**Doza**	**Data inițierii terapiei**	**Observații***

*Evoluție favorabilă/lent favorabilă/staționară/nefavorabilă, efecte adverse

V. TERAPII TOPICE UTILIZATE IN PREZENT

Preparat topic	**Posologie**

VI. EVALUARE CLINICĂ

Data _ _/ _ _/ _ _ _ _

Înalțime _ _ _ cm

Greutate _ _ _ kg

IMC _ _ _ kg/m^2

Scor	Inițiere	Precedent	Actual
PDAI			
DLQI			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ

Se anexează buletinul de analize, conform etapei de evaluare, cu valabilitate maximă 3 luni în original sau copie. Acestea trebuie sa conțină semnătura și parafa medicului curant.

Analiză	Data	Rezultat	Valori de referință
Hemoleucograma			
Nr. Hematii			
Nr. Leucocite			
Nr. Trombociți			
Hemoglobină mg/dL			
Hematocrit %			
VEM			
HEM			
CHEM			
Nr. Limfocite			
Nr. Neutrofile			
Nr. Eozinofile			
Nr. Bazofile			
Nr. Monocite			

VSH			
ASAT			
ALAT			
GGT			
FA			
Uree			
Creatinina			
Ionograma Na K			
Antigen HBs			
Anticorpi anti-HCV			
Ex. sumar urină			
Quantiferon/IDR la PPD			
Radiografie pumonară			
Opțional serologie anticorpi anti-desmogleine 3 și 1			
Alte analize de laborator semnificative			

VIII. INIȚIERE

Rituximabum DC.....

Doza .....

Vizita inițială - Ciclul I

DOZA I

Premedicația

1. Antihistaminic p.o. DA/ NU
2. Antipiretic p.o. DA/NU
3. Corticoterapia p.o. DA/NU
4. Alte preparate administrate, **după caz**, vor fi prezentate în tabelul următor
5. TA=_____(mmHg)
6. Puls=_____
7. SaO2=_____

Modul de administrare al tratamentului cu rituximab

Premedicaţia trebuie administrată cu o oră înaintea perfuziei de Rituximab:

- antipiretic - Paracetamol 1 g oral
- antihistaminic oral de generația a doua
- Prednison 100 mg oral

Doza

Se administrează inițial în două doze de 1 g la interval de 2 săptămâni, iar în continuare o doză de 0,5-1g la 6, 12 și 18 luni în funcție de evaluarea clinică și paraclinică. După 18 luni se pot continua administrări de rituximab la intervale de 6 luni dacă reapar leziuni de pemfigus.

Mod de administrare
Se dizolvă rituximab-ul 1000 mg în 1000 ml soluție NaCl 0,9%
La prima perfuzie se începe cu 50 ml/h, apoi 100 ml/h, 150 ml/h, 200 ml/h, 250 ml/h, 300 ml/h, 350 ml/h, max 400 ml/h. Se va verifica puls, tensiune arterială și temperatura înainte de fiecare creștere și se va nota în foaia de observație. Durata perfuziei va fi de 6 ore.
La următoarea perfuzie se va administra aceiași premedicație, iar apoi se va începe cu 100 ml/h, apoi 200 ml/h, 300 ml/h, max 400 ml/h. Se va verifica puls, tensiune arterială și temperatura înainte de fiecare creștere și se va nota în foaia de observație. Durata perfuziei va fi de 3 ore și 15 minute.
Perfuzia trebuie oprită imediat în cazul dezvoltării reacțiilor severe precum bronhospasmul, dispneea severă și hipoxie

Preparat	Doză	Motivul administrării

Reacții adeverse
În tabelul următor vor fi menționate reacțiile legate de perfuzie

Reacție adversă legată de perfuzie	Descriere

<u>DOZA II</u>

Premedicația
1. Antihistaminic p.o. DA/ NU
2. Antipiretic p.o. DA/NU
3. Corticoterapie p.o. DA/NU
4. Alte preparate administrate, după caz, vor fi prezentate în tabelul următor
5. TA=_____(mmHg)
6. Puls=_____
7. SaO2=_____

Preparat	Doză	Motivul administrării

Reacții adverse
În tabelul următor vor fi menționate reacțiile legate de perfuzie

Reacție adversă legată de perfuzie	Descriere

IX. CONTINUAREA TERAPIEI CU RITUXIMAB

Interval de administrare rituximab .....

Doza .....

Premedicația

1. Antihistaminic p.o. DA/ NU
2. Antipiretic p.o. DA/NU
3. Corticoterapie p.o. DA/NU
4. Alte preparate administrate, după caz, vor fi prezentate în tabelul următor
5. TA=_____(mmHg)
6. FC=_____
7. SaO2=_____

Preparat	Doză	Motivul administrării

Reacții adeverse
În tabelul următor vor fi menționate reacțiile legate de perfuzie

Reacție adversă legată de perfuzie	Descriere

X. OPRIREA TRATAMENTULUI CU RITUXIMAB

Vă rugăm să precizaţi motivul (ineficienţă, reacţii adverse):

…….....
…
…….....
..

Data opririi terapiei:_ _/_ _/_ _ _ _

XI. REACŢII ADVERSE (RA) LEGATE DE TERAPIA CU RITUXIMAB:

-orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat:

…….....
…
…….....
..

XII. COMPLIANŢA LA TRATAMENT:

Bună DA/ NU

XIII. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:

…….....
…
…….....
..

Anexa 4

FIŞĂ DE INFORMARE ŞI CONSIMŢĂMÂNT PENTRU ADMINISTRAREA DE RITUXIMAB

Subsemnatul/Subsemnata....., CNP....., telefon …….., m-am prezentat din proprie voință, liber de orice constrângere și am solicitat stabilirea diagnosticului și a terapiei adecvate. Privind terapia cu rituximab am fost informat cu privire la:

Indicații:
Tratamentul pemfigusului vulgar moderat - sever.

Doze si mod de administrare:
Premedicație profilactică cu antihistaminic, antipiretic și prednison trebuie administrate întotdeauna înaintea fiecărei perfuzii cu rituximab.
Doza recomandată la inițierea tratamentului:
1000 mg sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată la interval de două săptămâni de o a doua doză de 1000 mg în perfuzie, administrate intravenos, în asociere cu glucocorticoizi în doze reduse progresiv.

Tratament de întreținere:
În funcție de răspunsul clinic și rezultatele analizelor de laborator, la 6, 12 și 18 luni şi ulterior, dacă este necesar, se va administra o doză de întreţinere de 500 mg – 1000 mg rituximab intravenos, perfuzie.

Tratamentul recurenţelor:
- pacienţilor li se poate administra o doză de 500- 1000 mg intravenos.
- trebuie să ia în considerare, de asemenea, reluarea tratamentului cu glucocorticoizi sau creșterea dozei de glucocorticoid, pe baza unei evaluări clinice.

Perfuziile ulterioare nu trebuie administrate la interval mai scurt de 16 săptămâni după perfuzia anterioară.

Efecte adverse:
Reacţiile adverse apărute la pacienţii cu pemfigus vulgar trataţi cu rituximab sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabel 1. Reacții adverse legate de tratamentul cu rituximab pentru pemfigus vulgar

Efect advers	**Foarte frecvent**	**Frecvent**
Infecţii şi infestări	Infecţie la nivelul tractului respirator superior	Infecţie cu virus herpetic Herpes zoster Herpes bucal Conjunctivită Rinofaringită Candidoză bucală Infecţie la nivelul tractului urinar
Neoplasme benigne, maligne		Papilom cutanat
Tulburări psihice	Tulburare depresivă persistentă	Depresie majoră Iritabilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Ameţeală
Tulburări cardiace		Tahicardie
Tulburări gastro-intestinale		Durere la nivelul abdomenului superior

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Alopecie	Prurit Urticarie Erupții cutanate/rash
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate Astenie Pirexie
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate	Reacţii legate de perfuzie*	

*Reacţii legate de perfuzie: cefalee, frisoane, tensiune arterială crescută, greaţă, astenie, durere, dispnee, eritem, hiperhidroză, hiperemie facială/bufeuri, hipotensiune arterială/tensiune arterială scăzută şi erupţie cutanată tranzitorie/erupţie pruritică.

Contraindicații:

- hipersesnsibilitatea la substanța activă sau la proteinele murine, sau la oricare dintre excipienți
- infecții severe active
- status imun sever afectat
- insuficiență cardiacă severă sau boală cardiacă necontrolată, severă

Interacțiuni medicamentoase:

În cazul pacienților care prezintă anticorpi umani anti-șoarece sau anti-medicament, dacă s-au observat reacții alergice sau de hipersensibilitate la administrarea altor anticorpi monoclonali pentru diagnostic și tratament.

Anterior de inițierea tratamentului sunt necesare:

- consult cardiologic în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă
- hemoleucograma
- uree, creatinină, ionograma, sumar și sediment urinar
- VSH, CRP
- Glicemie
- ASAT/ALAT, GGT, FA
- vaccinare la zi conform calendarului de vaccinare în vigoare inclusiv vaccinare anti-Covid19
- Rdiografie pulmonară
- Quantiferon
- Serologie hepatite virale (Ag HBs, anticorpi Anti-VHC)
- Opțional determinarea anticorpilor anti-desmogleine 1 și 3 sau alte analize considerate oportune

Monitorizarea tratamentului:

- Hemoleucograma completă cu tablou leucocitar
- Uree, creatinina, ionograma, sumar și sediment urinar
- VSH, proteina C reactivă
- ASAT, ALAT, GGT, fosfataza alcalină, bilirubina totală și directă
- Antigen HBs, anticorpi anti-VHC
- Radiografie pulmonară
- Quantiferon
- Opțional monitorizarea nivelului seric al anticorpilor anti-desmogleine la 3 luni de la inițierea tratamentului cu rituximab, și ulterior, regulat, la 6 luni sau alte analize considerate oportune

Declar pe propria răspundere următoarele:

1. O să respect cu strictețe indicațiile medicului cu privire la tratamentul cu rituximab.
2. Voi informa medicul curant cu privire la toate afecțiunile cronice/acute de care sufăr.

3. O să anunț medicul curant cu privire la orice simpton neurologic apărut pe durata terapiei cu rituximab (de exemplu: stări confuzionale, amețeli, pierderea echilibrului, dificultăți la mers, stări de slabiciune la nivelul unei jumătăți a corpului, tulburări de vedere precum pierderea vederii sau vedere încețoșată).
4. O să efectuez regulat investigațiile paraclinice necesare pentru monitorizarea tratamentului.
5. Am luat la cunoștință faptul că anterior și pe durata tratamentului cu rituximab este interzisă administrare de vaccinuri vii.
6. Voi informa medicul curant cu privire la tratamentele medicamentoase pe care urmez, incluziv suplimente nutritive, vitamine si preparate pe baza de plate.

Rubrică dedicată pacienților de sex feminin la vârstă fertilă.

Sarcina și alăptarea:

Rituximab-ul străbate bariera fetoplacentară. Utilizarea rituximabului este contraindicată femeilor însărcinate și celor care ar putea rămâne însărcinate în timpul sau până la 12 luni de la întreruperea tratamentului.

Nu se cunoaște cu exactitate dacă rituximabul se excretă în laptele matern. Pe durata **tratamentului cu rituximab și pentru o perioadă de 6 luni de la încheierea acestuia este contraindicată alăptarea.**

Declar pe propria răspundere următoarele:

1. Am să informez medicul curant cu privire la existența unei sarcini în momentul luării deciziei de inițiere a tratamentului cu rituximab sau la dorința obținerii unei sarcini în viitorul apropiat
2. Mi-a fost adus la cunoștință faptul ca rituximab-ul străbate bariera feto-placentară și că atât pe durata tratamentului cu rituximab cât și 12 luni după încheierea acestuia nu trebuie să rămân însărcinată.
3. Nu o să alăptez pe durata tratamentului cu rituximab și încă 6 luni după terminarea acestuia.
4. Voi folosi metode contraceptive eficiente, fără întrerupere, pe durata tratamentului cu rituximab și pentru încă 12 luni de la terminarea acestuia, fără întrerupere.
5. Voi anunța imediat medicul curant cu privire la următoarele:
   a. Apariția unei sarcini pe durata tratamentului cu rituximab sau în primele 12 luni de la întreruperea acestuia.
   b. Absența menstruației.
   c. Încetarea administrării contraceptivelor orale.
   d. Existența contactului sexual neprotejat.
6. După întreruperea tratamentului cu rituximab voi efectua teste de sarcină regulat timp de 12 luni.

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:

NUME ..... PRENUME .....

Semnătura:

Reprezentant legal (unde este cazul):

NUME ..... PRENUME .....

Semnătura:

Data: _ _ / _ _ / _ _ _ _”