



Societatea Română de Reumatologie

SOCIETATEA ROMÂNĂ DE REUMATOLOGIE

GHIDURI DE TRATAMENTE BIOLOGICE ÎN REUMATOLOGIE

- Ghid terapeutic în artropatia psoriazică
- Ghid terapeutic în poliartrita reumatoidă
- Ghid terapeutic în spondilita anchilozantă și spondilartrite

Supliment al Revistei Române de Reumatologie

ISSN 1843-0791
ISSN online 2069-6086
ISSN-L 1843-0791



9 771843 079003



EDITURA MEDICALĂ AMALTEA

GHID TERAPEUTIC ÎN ARTROPATIA PSORIAZICĂ

Redactor: Dr. Magda Pârvu

Grup de lucru: Prof. Dr. Ruxandra Ionescu, Prof. Dr. Simona Rednic,
Prof. Dr. Paulina Ciurea, Prof. Dr. Maria Șuța, Prof. Dr. Rodica Chirieac,
Prof. Dr. Anca Roșu, Prof. Dr. Dana Fodor, Prof. Dr. Dan Nemeș,
Prof. Dr. Mircea Diculescu, Prof. Dr. Adrian Streinu Cercel,
Prof. Dr. Victoria Aramă, Conf. Dr. Dragoș Bumbăcea,
Conf. Dr. Denisa Predeșeanu, Conf. Dr. Andra Bălănescu,
Conf. Dr. Cătălin Codreanu, Conf. Dr. Mihai Bojincă,
Conf. Dr. Claudia Mihailov, Conf. Dr. Liana Chicea, Conf. Dr. Elena Rezuș,
Conf. Dr. Codrina Ancuța, Dr. Răzvan Ionescu, Dr. Daniela Opriș,
Dr. Lucian Ciobăcă, Dr. Corina Mogoșan, Dr. Horațiu Popoviciu,
Dr. Laura Groșeanu, Dr. Ileana Filipescu, Dr. Monica Copotoiu,
Dr. Gabriela Ieremia, Dr. Codruța Zăbălan

Secretar: Dr. Bianca Dumitrescu

I. DEFINIȚIA ȘI STADIALIZAREA ARTROPATIEI PSORIAZICE

Artropatia psoriazică (AP) este o artropatie inflamatorie cu prevalența cuprinsă între 0,1 și 1%, ce apare la aproximativ o treime dintre pacienții afectați de psoriazis, având o distribuție egală între sexe. AP este recunoscută a avea potențial eroziv și distructiv la aproximativ 40-60% dintre pacienți, cu o evoluție progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu poliartrita reumatoidă, AP poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcțional și exces de mortalitate, cu costuri medicale și sociale semnificative.

II. DIAGNOSTICUL AP

Diagnosticul cert de AP este realizat cu ajutorul setului de criterii denumit Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR, Tabel 1) (1).

III. INSTRUMENTELE DE EVALUARE A ACTIVITĂȚII BOLII

Setul instrumentelor de evaluare a activității bolii a fost definit în timpul celui de-al optulea congres OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) din 2006 (Tabel 2) (2-4). Există șase domenii obligatorii care trebuie evaluate:

Tabel 1. CASPAR (după (1), cu permisiune)

Pentru a îndeplini CASPAR, pacientul trebuie să aibă afectare articulară inflamatoare (articulații, coloană vertebrală sau entezită) și cel puțin 3 puncte din următoarele 5 categorii:	
1. dovada psoriazisului	
• psoriazis manifest (diagnosticat de reumatolog sau dermatolog) sau	2
• istoric personal de psoriazis (obținut de la pacient sau de la cadrele medicale) sau	1
• istoric familial de psoriazis (obținut de la pacient cu privire la rudele de grad 1 și 2)	1
2. distrofie unghială curentă tipică (onicoliză, pitting, hiperkeratoză)	1
3. absența factorului reumatoid (testat de preferat prin nefelometrie sau ELISA)	1
4. dactilită curentă sau istoric de dactilită documentată de reumatolog	1
5. dovada formării de os nou juxta-articular (osificare în apropierea marginilor articulare, cu excepția formării osteofitelor) pe radiografiile standard de mâini sau de picioare	1

Note:

– afectarea articulară inflamatoare din AP poate avea următoarele forme clinice: oligoartrită asimetrică, poliartrită simetrică, artrită a articulațiilor interfalangiene distale, artrită mutilantă;

– afectarea axială din AP cuprinde una dintre următoarele manifestări: sacroiliită, spondilită.

Abrevieri: AP – artropatia psoriazică; CASPAR – Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay.

Tabel 2. Instrumentele de evaluare a activității AP

evaluarea articulară periferică	NAD, NAT (de preferat 68/66; Anexa 1)
evaluarea bolii spinale	ASDAS, BASDAI, BASFI, BASMI
indici compoziți de măsurare a activității bolii și a răspunsului la tratament	DAS/DAS28, DAPSA, CPDAI, PASDAS, AMDF, PsAJAI, PsARC, criteriile de răspuns ACR (Anexa 2)
evaluarea cutanată	PASI, BSA (Anexa 3)
evaluarea entezitelor	Mander, MASES, Leeds, Berlin, SPARCC (Anexa 4)
evaluarea dactilitelor	Leeds, prezente/absente, acute/cronice (Anexa 5)
evaluarea stării generale a bolii (pacient)	VAS (globală, piele și articulații)
evaluarea stării generale a bolii (medic)	VAS (globală, piele și articulații)
funcția fizică/HRQoL	HAQ, SF-36, PsAQoL, DLQI (Anexa 9)

Abrevieri: ACR: American College of Rheumatology; AMDF: Arithmetic Mean of Desirability Functions; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BSA: Body Surface Area; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; CPDAI: Composite Psoriatic Disease Activity Index; DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis; DAS: Disease Activity Score; DLQI: Dermatology Life Quality Index; HAQ: Health Assessment Questionnaire; HRQoL: Health Related Quality of Life; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; NAD: numărul articulațiilor dureroase; NAT: numărul articulațiilor tumefiate; PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsAJAI: Psoriatic Arthritis Joint Activity Index; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria; PsAQoL: Psoriatic Arthritis Quality of Life; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; VAS: Visual Analogue Scale.

activitatea articulară periferică, activitatea cutanată, durerea, evaluarea generală a bolii de către pacient (patient global assessment – PGA), funcția fizică și calitatea vieții (HAQ – health-related quality of life). Suplimentar, următoarele domenii sunt recomandate a fi evaluate, fiind considerate importante, dar nu obligatorii: activitatea bolii spinale, dactilita, entezita, oboseala, afectarea unghială, evaluarea radiografică, evaluarea generală a bolii de către medic și reactanții de fază acută.

Din păcate sunt necesare validări ulterioare și studii comparative pentru a se decide prin consens care sunt indicii recomandați a fi utilizați de primă intenție.

IV. TRATAMENTUL AP, SCREENING-UL, CRITERIILE DE INCLUDERE ȘI DE EXCLUDERE

IV.1. Remisiunea și boala cu activitate scăzută

Conform principiului „treat to target“ (3), ținta terapeutică este remisiunea sau boala cu activitate scăzută (minimă):

- **remisiunea este definită prin absența activității bolii la nivel articular periferic și axial, cutanat, unghial, absența entezitei și a dactilitei, prezența valorilor normale ale vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) și a proteinei C reactive (PCR) (5,6).**
- **criteriile pentru definirea bolii cu activitate scăzută (minimă; MDA – minimal disease activity) au fost propuse și validate de Coates *et al.* (7,8).** Pacienții sunt clasificați ca având MDA dacă îndeplinesc 5 din următoarele 7 criterii:
 - numărul de articulații dureroase ≤ 1 ;
 - numărul de articulații tumefiate ≤ 1 ;
 - psoriasis activity and severity index (PASI) ≤ 1 sau body surface area (BSA) ≤ 3 ;
 - evaluarea durerii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS, 0-100 mm) cu scor ≤ 15 ;
 - evaluarea globală a activității bolii de către pacient pe VAS (0-100 mm) cu scor ≤ 20 ;
 - scorul HAQ $\leq 0,5$;
 - numărul de enteze dureroase ≤ 1 .

IV.2. Terapiile remisive sintetice convenționale

Tratamentul remisiv (de fond) al AP este obligatoriu în toate formele active ale bolii (9-13) și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic) (14-18). Conform **recomandărilor GRAPPA** (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) actualizate în 2014 (19), cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenționale sunt reprezentate de:

a. Metotrexat

- *definiție:* metotrexatul este un antagonist al acidului folic (agent citotoxic anti-metabolit);

- *indicații*: reprezintă, de obicei, preparatul remisiv de primă alegere, cu excepția cazurilor când este contraindicat;
- *formă farmaceutică*: comprimate de 2,5 sau 10 mg sau seringi pre-umplute cu 10 mg/mL;
- *doză uzuală și administrare*: doze progresive până la maximum 20-25 mg, o dată pe săptămână, oral sau injectabil (subcutanat, intramuscular). Pentru creșterea toleranței, asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice ca ondasetron sau granisetron);
- *contraindicații și precauții*: alergii la metotrexat și la oricare dintre excipienți; insuficiență renală severă; boli hepatice semnificative (de exemplu, cioză, hepatită, insuficiență hepatică); tulburări hematologice: discrazie, anemie, leucopenie, trombocitopenie; stări de imunosupresie; alcoolism; ulcerații active ale tractului gastrointestinal; infecții severe acute și cronice; sarcina și alăptarea (efect teratogen și toxic medicamentos); vârsta înaintată (reducerea dozelor proporțional cu funcția renală și hepatică); administrarea altor antagoniști ai folatului (trimetoprim-sulfametoxazol); vaccinarea cu germenii vii;
- *monitorizare*:
 - înaintea inițierii terapiei se recomandă confirmarea absenței sarcinii și evaluarea hemoleucogramei, funcției hepatice și renale, albuminei serice și radiografiei toracice;
 - în timpul tratamentului se recomandă cel puțin lunar efectuarea unui examen clinic complet, a analizelor de sânge de mai sus și considerarea numeroaselor interacțiuni medicamentoase posibile și a supradozajului;
 - metotrexatul poate crește riscul de infecții și de neoplazii, motiv pentru care se recomandă o monitorizare clinică adecvată;
 - *reacții adverse frecvente (1-10%)*: infecții, pneumonită, tulburări hematologice (leucopenie, anemie, trombocitopenie), tulburări neurologice (cefalee, vertij, fatigabilitate), tulburări gastrointestinale (stomatită, ulcere orale, dispepsie, anorexie, greață, emeză, diaree), creșterea transaminazelor, tulburări cutanate (rash, prurit, alopecie).

b. Leflunomid

- *definiție*: leflunomidul este un imunosupresor selectiv care inhibă proliferarea celulară liniei T prin scăderea sintezei pirimidinice;
- *indicații*: poate fi prescris inclusiv ca primă alegere, fiind o alternativă la metotrexat, sau când metotrexatul este contraindicat;

- *formă farmaceutică*: comprimate filmate de 10 sau 20 mg;
- *doză uzuală și administrare*: 20 mg/zi oral (de obicei fără o doză inițială de încărcare cu 100 mg/zi, timp de 3 zile);
- *contraindicații și precauții*: alergie la leflunomid, la metaboliții săi și la oricare dintre excipienți; stări de imunosupresie severă; tulburări hematologice: anemie, leucopenie, neutropenie sau trombocitopenie; infecții severe; hipoproteinemie și insuficiență renală moderată și severă; insuficiență hepatică semnificativă; sarcina și alăptarea; co-medicație hepatotoxică și hematotoxică; vaccinarea cu tulpini vii;
- *monitorizare*:
 - se recomandă ca evaluarea transaminazelor și hemoleucogramei să se efectueze înaintea inițierii terapiei, bilunar în primele 6 luni de tratament și ulterior la fiecare 2 luni;
 - managementul terapiei presupune și considerarea numeroaselor interacțiuni medicamentoase posibile și a supradozajului;
 - riscul crescut de infecții (inclusiv cu germeni oportuniști) și de neoplazie (în special limfoproliferări) necesită monitorizare pe termen lung;
- *reații adverse frecvente (1-10%)*: leucopenie, reacții alergice ușoare, creșterea creatinkinazei și a transaminazelor, tulburări neurologice (parestezii, cefalee, vertij, neuropatie periferică), creșterea presiunii arteriale, tulburări gastrointestinale (diaree, greață, emeză, stomatită, ulcerații bucale, durere abdominală), tulburări cutanate (alopecie, eczemă, rash, prurit), tenosinovită, manifestări generale (anorexie, scădere ponderală, astenie).

c. Sulfasalazină

- *definiție*: sulfasalzina este un preparat cu efecte antiinflamatoare și imunomodulatoare;
- *indicații*: poate fi prescris inclusiv ca primă alegere, fiind o alternativă la metotrexat sau când metotrexatul este contraindicat;
- *formă farmaceutică*: comprimate filmate de 500 mg;
- *doză uzuală și administrare*: minimum 2 g/zi, maximum 3 g/zi (în funcție de toleranță), oral;
- *contraindicații și precauții*: alergie la sulfasalazină, la metaboliții ei și la oricare dintre excipienți; porfirie; insuficiență hepatică semnificativă; insuficiență renală severă; discrazii sangvine și deficiență de glucozo-6-fosfat dehidrogenază; alergii severe sau astm bronșic; sarcina și alăptarea;
- *monitorizare*:
 - se recomandă ca înaintea inițierii terapiei să se evalueze hemoleucograma, funcția hepatică și renală, teste care ulterior vor fi repetate bilunar, în primele 3 luni de tratament, ulterior la fiecare 1-3 luni;

- managementul terapiei presupune și considerarea numeroaselor interacțiuni medicamentoase posibile și a supradozajului;
- *reacții adverse frecvente (1-10%)*: leucopenie, insomnie, tulburări neurologice (vertij, cefalee, disgeuzie, tinitus), conjunctivită, tuse, tulburări gastrointestinale (greață, dispepsie, durere abdominală, diaree, emeză, stomatită), prurit, artralgii, proteinurie, febră.

d. Ciclosporină

- *definiție*: ciclosporina este un imunosupresor care inhibă activitatea și dezvoltarea limfocitelor T;
- *indicații*: tratamentul este rezervat pentru pacienții cu AP la care tratamentul convențional este inefficient sau inadecvat;
- *formă farmaceutică*: capsule moi de 25, 50 și 100 mg;
- *doză uzuală și administrare*: 3-5 mg/kg/zi, oral, în două prize;
- *contraindicații și precauții*: hipersensibilitate la substanța activă (ciclosporină) sau la oricare dintre excipienți; tulburări funcționale renale, hipertensiunea arterială; infecții sau malignități; vaccinuri vii atenuate; fototerapie cu ultraviolete (A și B); intoleranță la fructoză; hiperuricemie; sarcina și alăptarea;
- *monitorizare*:
 - include: examinări fizice periodice, măsurări periodice ale tensiunii arteriale și evaluarea periodică a unor parametri de laborator relevanți (creatinina și ureea serică, testele hepatice, potasemia, profilul lipidic);
 - similar altor imunosupresoare, ciclosporina crește posibilitatea de apariție a bolilor limfoproliferative și maligne, în special ale pielii;
 - similar altor imunosupresoare, ciclosporina crește susceptibilitatea pacienților la infecții bacteriene, fungice, parazitare și virale, adesea determinate de agenți patogeni oportuniști;
 - co-medicație cu preparate care interferă cu activitatea citocromului P450 hepatic (de exemplu, medicamente psihotrope, antibiotice, antifungice, antihipertensive, acizi biliari, contraceptive orale), preparate nefrotoxice (de exemplu, antibiotice, antiinflamatoare nonsteroidiene) sau care conțin potasiu; fitoterapie cu sunătoare; suc de grepfrut;
- *reacții adverse frecvente (1-10%)*: leucopenie; tulburări metabolice (dislipidemie, hiperglicemie, hiperuricemie, hiperpotasemie, hiperмагниезіеміе, anorexie); tulburări neurologice (tremor, cefalee, parestezii, convulsii); tulburări vasculare (hipertensiune, flushing); anomalii ale funcției hepatice și renale; tulburări dermatologice (hirsutism, hipertricoză, acnee); mialgii și crampe musculare; tulburări ale stării generale (febră, fatigabilitate).

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate al bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere. În funcție de evoluție, care este monitorizată clinic și biologic cel puțin o dată la fiecare 3 luni, medicul curant va modifica schema de tratament, urmărind controlul cât mai adecvat al bolii. În acest sens există recomandările EULAR din 2011 pentru tratamentul AP (Anexa 6) (20). Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca având eșec la tratamentul remisiv clasic, situație în care se poate indica utilizarea agenților anti-TNF α .

IV.3. Blocanții de TNF α

IV.3.1. Criterii de includere a pacienților cu AP în tratamentul cu blocanți de TNF α (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab original și biosimilar)

a. diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR (1);

b. pacienți cu AP severă, activă, non-responsivă la tratamentul remisiv clasic corect administrat, atât ca doze cât și ca durată a terapiei. Un pacient cu AP poate fi considerat ca non-responder la terapia remisivă clasică în cazul persistenței semnelor și simptomelor de AP activă, în ciuda a cel puțin două cure terapeutice cu câte un preparat remisiv, timp de cel puțin 12 săptămâni fiecare, administrat la dozele maxime recomandate, respectiv: methotrexat 20 mg/săptămână; leflunomid 20 mg/zi; sulfasalazină 2-3 g/zi; ciclosporină 3-5 mg/kg/zi;

c. formă activă de AP, definită prin:

- **prezența a cel puțin 5 articulații dureroase și tumefiate** (evaluarea articulară în AP se recomandă pentru 68 de articulații dureroase și 66 de articulații tumefiate; prezența dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulație), în cel puțin două ocazii diferite, separate între ele printr-un interval de cel puțin 4 săptămâni;
- **împreună cu cel puțin 2 criterii din următoarele 4:**
 - **VSH > 28 mm/1h;**
 - **PCR de peste 3 ori valoarea superioară a normalului;**
 - **evaluarea stării generale a bolii de către pacient pe VAS (0-100 mm, care notează cu 0 pentru boală inactivă și cu 100 pentru boală foarte activă), cu un scor între 60 și 100;**
 - **evaluarea stării generale a bolii de către medic pe VAS (0-100 mm, care notează cu 0 pentru boală inactivă și cu 100 pentru boala foarte activă), cu un scor între 60 și 100.**

IV.3.2. Screening-ul necesar înainte de inițierea terapiei biologice

Înainte de inițierea terapiei cu oricare dintre agenții biologici se va evalua riscul pacientului cu AP de a dezvolta tuberculoză și/sau reactivarea unei hepatite cronice B sau C (în condițiile în care populația României prezintă risc crescut de tuberculoză și de reactivare a acesteia, precum și de reactivare a infecției cronice cu virusul hepatitic B sau C).

Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu APs de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays) – QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumoftiziolog, în cabinete specializate, de obicei cu hidrazidă, timp de 9 luni; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumoftiziolog). Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON), de obicei la 6-12 luni.

Sunt considerați cu risc crescut de tuberculoză pacienții care prezintă cel puțin una dintre următoarele caracteristici:

- test imunodiagnostic pozitiv: TCT ≥ 5 mm (diametru transversal al indurației) sau QFTG $\geq 0,35$ UI/mL (în condițiile unui test valid);
- leziuni pulmonare sechelare fibroase/calcare pe radiografia pulmonară cu un volum însumat estimat ≥ 1 cm³, fără istoric de tratament de tuberculoză;
- contact recent cu un pacient cu tuberculoză pulmonară cu bacili acido-alcoolo-rezistenți (BAAR pozitiv).

Pacienții cu risc crescut de tuberculoză necesită un tratament preventiv al infecției tuberculoase latente (ITBL) cu izoniazidă 5 mg/kg/zi (10 mg/kg/zi la copii), maximum 300 mg/zi, timp de 9 luni, prin Dispensarul teritorial de Pneumologie, cu supravegherea efectelor adverse (în principal hepatită toxică post-medicațională). Folosirea altui regim terapeutic este indicată de medicul pneumolog doar în situații speciale. Tratamentul ITBL necesită excluderea prealabilă a unei tuberculoze active.

Tratamentul biologic se recomandă a fi inițiat după minimum o lună de tratament al ITBL; în situații speciale (urgente) el poate fi început și mai devreme, cu acordul medicului pneumolog.

Întrucât această strategie preventivă nu elimină complet riscul de tuberculoză, se recomandă supravegherea atentă a pacienților sub tratament biologic pe toată durata lui, prin:

- monitorizarea clinică și educația pacientului pentru a raporta orice simptome nou apărute; în caz de suspiciune de tuberculoză, indiferent de localizare, se va face rapid un demers diagnostic pentru confirmarea/infirmarea suspiciunii.
- repetarea testului imunodiagnostic (de preferință același cu cel inițial) anual, în cazul în care primul test a fost negativ și pacientul nu a avut altă indicație de tratament al ITBL. În caz de pozitivare a testului se va indica tratamentul ITBL după excluderea unei tuberculoze active (minimum evaluare clinică și radiografie pulmonară postero-anterioară).

În practică există și o serie de situații particulare:

- a. Pacientul care a urmat anterior, relativ recent, un tratament corect și complet al unei tuberculoze pulmonare active sau al unei infecții tuberculoase latente (confirmat în scris de medicul pneumolog curant) nu necesită o nouă cură de tratament al ITBL indiferent de rezultatele evaluării inițiale.
- b. Pacientul care a urmat un tratament complet și corect a unei ITBL, după evaluarea inițială cu un test imunodiagnostic pozitiv, nu necesită repetarea testului imunodiagnostic întrucât acesta poate rămâne pozitiv timp îndelungat în absența persistenței ITBL.
- c. Pacientul cu test imunodiagnostic IGRA nedeterminat va fi evaluat în mod individual de un medic pneumolog experimentat, punând în balanță riscul de tuberculoză *versus* riscul de efecte secundare ale tratamentului cu izoniazidă.

Hepatitele virale

Screening-ul hepatitelor virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screening-ul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B, C și D. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze (alanin-aminotransferaza – ALT, și aspartat-aminotransferaza – AST) înainte de inițierea unei terapii biologice sunt:

- pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc totali; în cazul în care unul dintre acești 3 markeri serologici este pozitiv se impune efectuarea:
 - viremiei VHB (determinarea cantitativă a DNA-VHB în ser prin PCR);
 - markerilor serologici pentru virusul hepatic D (VHD): AgHVD, anticorpi anti-VHD IgG; în cazul în care unul dintre acești 2 markeri serologici pentru VHD este pozitiv se recomandă efectuarea unei viremii VHD (determinarea cantitativă a RNA-VHD în ser prin PCR).
- pentru virusul hepatic C (VHC): anticorpi anti-VHC; în cazul în care rezultatul este pozitiv se recomandă efectuarea viremiei VHC (determinarea cantitativă a RNA-VHC în ser prin PCR).

Managementul infecției VHB și VHD la pacienții cu terapii biologice

Pe perioada tratamentului cu agenți biologici, reactivarea VHB se produce, de obicei, la pacienții cu AgHBs pozitiv, dar ea este posibilă și la pacienții cu AgHBs negativ, dar cu anticorpi anti-HBs și/sau anticorpi anti-HBc totali pozitivi, după cum urmează: (21,22)

- la pacienții cu hepatită cronică B (definiți ca AgHBs pozitiv, viremie VHB > 2.000 UI/mL și ALT crescut) se recomandă tratament antiviral curativ cu entecavir (0,5 mg/zi oral) sau tenofovir (300 mg/zi oral);
- la pacienții purtători inactivi ai VHB (definiți ca AgHBs pozitiv, viremie VHB < 2.000 UI/mL și ALT normal) care necesită tratament biologic se recomandă profilaxia reactivării VHB cu entecavir (0,5 mg/zi oral) sau tenofovir (300 mg/zi oral) cu 2 săptămâni înaintea inițierii tratamentului biologic și timp de 6-12 luni după încheierea acestuia;
- la pacienții cu hepatită B vindecată (definiți ca AgHBs negativ, anticorpi anti-HBc pozitiv cu sau fără anticorpi anti-HBs), care necesită terapie biologică, se recomandă monitorizare hepatică (ALT lunar și viremie VHB la 3-6 luni). În cazul în care viremia VHB devine detectabilă, se recomandă profilaxia reactivării VHB folosind entecavir (0,5 mg/zi oral) sau tenofovir (300 mg/zi oral) cu 2 săptămâni înaintea inițierii tratamentului biologic și timp de 6-12 luni după încheierea acestuia.

Decizia de inițiere a terapiei antivirale curative sau a profilaxiei reactivării VHB impune avizul medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va întocmi dosarul pentru solicitarea gratuită a terapiei antivirale prin Casa de Asigurări de Sănătate, conform Protocolului terapeutic în vigoare, pentru terapia hepatitelor cronice B.

În cazul în care pacientul cu infecție VHB are și markeri serologici pozitivi pentru VHD, se va efectua și viremie VHD. Dacă sunt pozitive atât viremia B, cât și viremia D, singura opțiune terapeutică este reprezentată de peginterferonul alfa-2a sau -2b, timp de 48 de săptămâni, tratament care la un pacient aflat sub o terapie biologică ar trebui foarte bine monitorizat în strânsă colaborare cu medicul infecționist și medicul gastroenterolog.

Managementul infecției VHC la pacienții cu terapii biologice

La pacienții cu hepatită cronică C se recomandă folosirea cu prudență a terapiei biologice, cu o monitorizare hepatică atentă. Terapia biologică poate antrena o creștere dramatică a replicării virale a VHC ce se poate solda cu o hepatită fulminantă, care poate evolua deseori letal.

Orice pacient infectat cu VHC, care urmează să primească un tratament biologic, trebuie îndrumat către un medic infecționist sau gastroenterolog pentru o

evaluare completă (hepatică și virusologică). Evaluarea va cuprinde determinarea viremiei VHC și testele non-invazive pentru evaluarea fibrozei hepatice (Fibroscan sau Fibromax). Decizia de terapie antivirală la un pacient aflat sub tratament biologic trebuie luată în urma unui consult multidisciplinar. Terapia uzuală cu peginterferon alfa-2a sau -2b și ribavirină ar trebui evitată la acești pacienți la care se preferă noile molecule antivirale de administrare orală din clasa DAA (direct acting antivirals), care au o rată susținută de răspuns virusologic de peste 90% și o foarte bună toleranță și siguranță (23). În 2015, în România sunt disponibile următoarele molecule: sofosbuvir, daclatasvir, simeprevir, obitasvir-paritaprevir-ritonavir cu dosabuvir, dar nu sunt încă incluse pe lista de medicamente compensate și prin urmare nici în protocolul terapeutic al hepatitei cronice VHC.

IV.3.3. Scheme terapeutice cu blocați de TNF α

La bolnavii la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei cu blocați TNF α , medicul curant va alege, în funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul blocant TNF pe care îl considera adecvat, urmând apoi schema proprie de administrare pentru fiecare dintre acestea (24-26). Toți blocații de TNF α se utilizează de regulă în asociere cu metotrexat (sau ca alternativă leflunomid, sulfasalazină sau ciclosporină în caz de intoleranță sau reacții adverse la metotrexat).

a. Adalimumab

- *definiție:* adalimumabul este un agent imunosupresor selectiv care se leagă specific de TNF, inhibând interacțiunea acestuia cu receptorii celulari, ceea ce duce la scăderea markerilor inflamației;
- *formă farmaceutică:* seringi sau stilouri pre-umplute de 0,8 mL;
- *doză uzuală și administrare:* 40 mg o dată la 2 săptămâni; injectare subcutanată;
- *contraindicații și precauții:* alergii la adalimumab sau la oricare dintre excipienții soluției injectabile; infecții grave active (tuberculoză, sepsis, infecții oportuniste etc.); insuficiență cardiacă moderată sau severă (clasele III și IV NYHA); sarcina și alăptarea;
- *monitorizare:*
 - pacienții care primesc adalimumab prezintă risc crescut de infecții (de exemplu, tuberculoză, reactivarea hepatitei B, sepsis etc.), motiv pentru care trebuie monitorizați înainte, în timpul (tratamentul cu adalimumab se oprește în cazul în care apare o infecție nouă) și 4 luni după oprirea terapiei cu adalimumab;

- un risc crescut de neoplazie (în special limfom, leucemie, cancer de piele) al tratamentului cu adalimumab nu poate fi exclus, de aceea monitorizarea trebuie să țină cont și de acest aspect;
- *reații adverse frecvente (1-10%)*: infecții (de exemplu, faringite, sinuzite, infecții ale căilor respiratorii superioare), reacții la locul injecției (de exemplu, eritem, prurit, durere, tumefacție), afectare neurologică (cefalee, parestezii, afectarea oculară, vertij), durere musculoscheletală, contracturi musculare, afectare hematologică (leucopenie sau leucocitoză, anemie, trombocitopenie), alergii și hipersensibilitate, rash, hematoame, tahicardie, hipertensiune arterială, flushing, tuse, durere abdominală, greață și vărsături, modificarea profilului lipidic, creșterea transaminazelor, afectarea vindecării rănilor.

b. Certolizumab

- *definiție*: certolizumabul este fragmentul Fab al anticorpilor umanizați recombinanți care leagă specific TNF α , cuplați cu polietilenglicol;
- *formă farmaceutică*: seringă preumplută de 1 mL cu 200 mg de substanță activă;
- *doză uzuală și administrare*: la inițiere se administrează 2 injecții subcutanate (400 mg) la 0, 2 și 4 săptămâni; doza de întreținere este de 1 injecție (200 mg), subcutanată, la 2 săptămâni, iar dacă răspunsul clinic este confirmat și susținut se poate considera o doză de întreținere de 2 injecții (400 mg) la 4 săptămâni;
- *contraindicații și precauții*:
 - alergie la certolizumab sau la oricare dintre excipienți;
 - insuficiență cardiacă moderată sau severă (clasele III și IV NYHA);
 - tuberculoză activă și alte infecții grave și oportuniste.
- pentru pacienții de vârstă fertilă, care doresc să procreze, terapia cu certolizumab poate fi luată în considerare cu prudență, după o atentă evaluare a raportului risc-beneficiu din partea medicului curant și în cadrul unei echipe multidisciplinare de specialiști.
- *monitorizare*:
 - pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție înainte, în timpul și cel puțin 5 luni după oprirea terapiei;
 - riscul de neoplazie nu poate fi exclus (în special limfom, leucemie, cancer de piele), motiv pentru care se recomandă precauție în monitorizarea pacienților și la inițierea terapiei la pacienți cu istoric de neoplazii;
- *reații adverse frecvente (1-10%)*: infecții (bacteriene, inclusiv abcese, și virale, inclusiv herpes), afectare hematologică (eozinofilie, leucopenie),

tulburări neurologice (cefalee, anomalii senzoriale), hipertensiune arterială, greață, hepatită (creșterea titrului transaminazelor), manifestări generale (febră, astenie, prurit) și la locul injectiei (prurit, durere, tumefacție).

c. Etanercept

- *definiție:* etanerceptul este un receptor umanizat solubil al TNF alcătuit din fuziunea domeniului extracelular receptorial cu fragmentul Fc al IgG1;
- *formă farmaceutică:* seringi preumplute de 10, 25 și 50 mg;
- *doză uzuală și administrare:* 25 mg, de două ori pe săptămână, sau de 50 mg, o dată pe săptămână, subcutanat;
- *contraindicații și precauții:* alergie la etanercept sau la oricare dintre excipienți; infecții active localizate sau generalizate; insuficiență cardiacă; sarcina și alăptarea;
- *monitorizare:*
 - etanerceptul crește riscul de infecții, inclusiv tuberculoză, reactivarea hepatitelor virale și infecții oportuniste, de aceea se recomandă evaluarea pacienților în vederea diagnosticării infecțiilor înainte, în timpul și după oprirea terapiei;
 - nu se poate exclude creșterea riscului de neoplazii (melanom, limfom, leucemie, alte cancere hematologice și tumori solide), motiv pentru care se recomandă monitorizarea pacienților în acest sens;
- *reații adverse frecvente (1-10%):* infecții (infecții ale căilor aeriene superioare, bronșită, cistită, infecții cutanate), reacții alergice, prurit, febră, reacții la nivelul locului injectării (echimoză, eritem, prurit, durere, tumefacție).

d. Golimumab

- *definiție:* golimumabul este un anticorp monoclonal uman cu specificitate pentru forma solubilă și membranară a TNF α ;
- *formă farmaceutică:* seringi pre-umplute de 1 mL cu 50 sau 100 mg;
- *doză uzuală și administrare:* 50 mg, o dată pe lună; la pacienții cu masă corporală de peste 100 kg, care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze de 50 mg de golimumab, se poate folosi doza lunară de 100 mg;
- *contraindicații și precauții:* alergie la golimumab sau la oricare dintre excipienți; infecții active, inclusiv tuberculoza, sepsisul și infecțiile oportuniste; insuficiența cardiacă cronică moderată și severă (clasele III și IV NYHA); sarcina și alăptarea;
- *monitorizare:*
 - deoarece golimumabul poate crește riscul de infecții (inclusiv tuberculoza și reactivarea hepatitei virale B), se recomandă monitorizarea

pacientului înainte inițierii terapiei, în timpul acesteia și cel puțin 5 luni după oprirea terapiei;

- deoarece nu poate fi exclusă creșterea riscului de neoplazie (în special limfoame, leucemii, melanom, cancer de colon), se recomandă monitorizarea pacienților și precauție în decizia de inițiere a terapiei la pacienții cu istoric de neoplazie;
- *reacții adverse frecvente (1-10%)*: infecții (infecțiile căilor aeriene superioare și inferioare, celulită, herpes, abcese, micoze), anemie, alergii, astm, manifestări psihiatrice (insomnie, depresie), manifestări neurologice (vertij, cefalee, paretezii), manifestări gastrointestinale (dispepsie, durere abdominală, greață, gastrită, colită, stomatită) hipertensiune arterială, creșterea enzimelor hepatice, manifestări generale (febră, astenie, disconfort toracic) și manifestări la nivelul locului injecției (eritem, urticarie, indurație, durere, echimoză, prurit, paretezii).

e. Infliximab (original și biosimilar)

- *definiție*: infliximabul este un anticorp monoclonal himeric cu afinitate mare pentru formele solubile și membranare ale TNF α ;
- *formă farmaceutică*: flacoane de 100 mg cu pulbere pentru soluție perfuzabilă;
- *doză uzuală și administrare*: 5 mg/kg infliximab administrat intravenos în ziua 0, apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. În caz de răspuns insuficient sau de pierdere a răspunsului, se poate crește treptat doza de infliximab cu 1,5 mg/kg, până la maximum 10 mg/kg la 8 săptămâni sau se poate reduce intervalul dintre administrarea dozei de 5 mg/kg până la 6 săptămâni între administrări. Se recomandă ca readministrarea infliximabului să se facă la cel mult 16 săptămâni de la ultima perfuzie. Înaintea perfuziei cu infliximab, pacientul poate primi o premedicație cu antihistaminic, hidrocortizon și/sau paracetamol;
- *contraindicații și precauții*: alergii la infliximab, la produse de origine murină și la oricare dintre excipienți; insuficiență cardiacă moderată și severă (clasele III și IV NYHA); tuberculoză și alte infecții grave (cum ar fi sepsis, abcese, infecții oportuniste); sarcina și alăptarea;
- *monitorizare*:
 - pacientul trebuie monitorizat în timpul perfuziei și 1-2 ore după terminarea ei în vederea detectării reacțiilor de hipersensibilitate;
 - întrucât infliximabul se asociază cu o creștere a riscului de infecție (inclusiv tuberculoză și reactivarea hepatitelor virale), se recomandă monitorizarea pacientului înainte, în timpul tratamentului și 6 luni după oprirea terapiei;

- riscul crescut de neoplazie (în special cancere hematologice și cutanate) nu poate fi exclus, de aceea pacienții trebuie monitorizați și se recomandă precauție la inițierea terapiei la un pacient cu istoric de neoplazie;
- *reații adverse frecvente (1-10%)*: infecții virale (de exemplu, gripă, herpes) și bacteriene (de exemplu, sepsis, celulită, abcese), manifestări hematologice (neutropenie, leucopenie, anemie, limfadenopatie), manifestări respiratorii (reații alergice respiratorii, sinuzită, infecții de căi aeriene superioare), manifestări psihiatrice (insomnie, depresie), manifestări neurologice (cefalee, vertij, hipoestezie, parestezie), conjunctivită, manifestări vasculare (hipotensiune sau hipertensiune arterială, echimoze, flushing), manifestări gastrointestinale (durere abdominală, greață, creșterea titrului transaminazelor serice), manifestări cutanate (aparitia sau agravarea psoriazisului, urticarie, rash, prurit, hiperhidroză sau hipohidroză, dermatită fungică, eczeme, alopecie), manifestări musculoscheletale (artralgie, mialgie, durere lombară), infecții de tract urinar, manifestări generale (febră, durere toracică, fatigabilitate, frisoane, edeme).

IV.3.4. Criterii de excludere din tratamentul cu blocanți de TNF α

- a. pacienți cu infecții severe precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;
- b. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă clasele a III și IV NYHA;
- c. antecedente de hipersensibilitate la blocantul de TNF α utilizat sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
- d. readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni (numai pentru infliximab original sau biosimilar);
- e. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
- f. sarcina și alăptarea (toți blocanții de TNF α trec bariera placentară și sunt prezenți în laptele matern); la femeile aflate la vârsta fertilă și sub terapie cu blocanți de TNF α se va utiliza contracepție adecvată, lipsa contracepției fiind o contraindicație a terapiei;
- g. afecțiuni maligne exceptând carcinomul bazo-celular sau neoplazii diagnosticate și tratate cu peste 5 ani în urmă; avizul medicului specialist oncolog este obligatoriu în aceste situații;
- h. pacienți cu lupus eritematos sistemic sau cu sindroame asemănătoare lupusului;
- i. orice contraindicații recunoscute ale blocanților de TNF α ;
- j. blocanții TNF folosesc cu prudență la pacienții cu infecție cronică VHC sau VHB, cu avizul și recomandarea terapeutică a medicului specialist gastroenterolog sau de boli infecțioase și cu monitorizare atentă;
- k. terapia PUVA (psoralen plus ultraviolete A) cu doze mai mari de 1.000 jouli.

IV.3.5. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocanți de TNF α

Tratamentul biologic anti-TNF α este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Ținta tratamentului conform principiului terapiei țintite este atingerea remisiunii sau a bolii cu activitate minimă (vezi mai sus).

Evaluarea răspunsului terapeutic se face la fiecare 24 de săptămâni. Instrumentele utilizate cel mai frecvent pentru evaluarea răspunsului la terapie sunt:

- **PsARC (Psoriatic arthritis response criteria)** concepute în mod special pentru AP;
- **criteriile de răspuns ACR**, inițial concepute pentru evaluarea răspunsului la tratament în poliartrita reumatoidă;
- **criteriile de răspuns EULAR**, inițial concepute pentru evaluarea răspunsului la tratament în poliartrita reumatoidă;
- toate aceste trei criterii au avut capacitatea de a discrimina placebo de tratamentul activ în studiile clinice. Validarea acestor criterii și dezvoltarea PsARC continuă. Pentru restul indicilor compoziți de răspuns la tratament (DAPSA, CPDAI, PASDAS, AMDF, PsAJAI) procesul de validare este în curs.

Răspunsul la tratament este apreciat prin:

a. urmărirea modificărilor numărului de articulații tumefiate și/sau dureroase, a evaluării globale a pacientului și a medicului, utilizându-se în acest sens PsARC; parametrii incluși în PsARC sunt următorii:

- numărul de articulații dureroase (din 68 de articulații evaluate);
- numărul de articulații tumefiate (din 66 de articulații evaluate);
- evaluarea bolii pe scara Likert (1-5) de către pacient (Anexa 7);
- evaluarea bolii pe scara Likert (1-5) de către medic (Anexa 7);
- **modificarea reactanților de fază acută a inflamației.**

În funcție de cuantificarea răspunsului la tratament, pacientul poate fi clasificat ca:

1. responder: pacientul este considerat responder și poate continua tratamentul cu blocantul TNF α ales la evaluarea anterioară cu condiția existenței unui răspuns terapeutic definit ca:

- **ameliorarea a cel puțin 2 parametri din cei 4 menționați în PsARC (între care cel puțin unul trebuie să fie scor articular), în lipsa înrăutățirii oricărui alt parametru urmărit;** ameliorarea se definește prin:
 - scăderea cu cel puțin 30% a scorurilor articulare (numărul de articulații dureroase, numărul de articulații tumefiate);

- scăderea cu cel puțin o unitate a evaluărilor globale (pe scala Likert) a pacientului și a medicului;
 - **ameliorarea reactanților de fază acută a inflamației (VSH, PCR).**
2. **non-responder:** pacientul este considerat non-responder dacă după 24 de săptămâni de tratament nu îndeplinește criteriile de ameliorare menționate anterior sau dacă prezintă unul sau mai multe criterii care suferă o înrăutățire. Înrăutățirea se definește prin:
- **creșterea cu peste 30% a scorurilor articulare** (numărul de articulații dureroase, numărul de articulații tumefiate);
 - **creșterea cu o unitate sau mai mult a evaluărilor globale (pe scala Likert) a pacientului și a medicului).**

IV.3.6. Monitorizarea tratamentului cu blocați TNF α

Tratamentul cu blocați de TNF α este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (conform criteriilor de ameliorare prezentate anterior) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la blocantul de TNF α utilizat și decizia de a trece la altul se face doar după încadrarea cazului ca non-responder documentată conform criteriilor prezentate anterior.

IV.3.7. Atitudinea față de pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (definită prin absența activității bolii la nivel articular periferic și axial, cutanat, unghial, absența entezitei și a dactilitei, prezența valorilor normale a VSH și PCR) la 2 evaluări consecutive la interval de 6 luni, se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv, în sensul reducerii progresive a dozelor sau creșterea intervalului între administrări. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele sau la frecvențele inițiale în cazul unui puseu evolutiv de boală.

Reducerea expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- **adalimumab** (40 mg subcutanat la 2 săptămâni): se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
- **certolizumab:** se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o

dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește intervalul la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 4 săptămâni;

- **etanercept** (50 mg/săptămână subcutanat): se crește intervalul între administrări la 10 zile pentru 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
- **golimumab** (50 mg subcutanat): se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
- **infiximab** (original și biosimilar, în doza care controlează boala): se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 12 săptămâni fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări.

IV.3.8. Întreruperea terapiei biologice

Situațiile în care se întrerupe terapia biologică sunt următoarele, indiferent de clasa din care face parte agentul biologic:

- reacții adverse care impun oprirea terapiei, conform rezumatului caracteristicilor produsului;
- retragerea consimțământului pacientului.

IV.3.9. Monoterapia biologică

Toți blocanții de TNF α se utilizează în asocieri cu un medicament anti-reumatic modificador de boală (DMARD) convențional sintetic (metotrexat, leflunomid, sulfasalazină, ciclosporină), iar pentru situațiile în care administrarea DMARD nu poate fi efectuată, monoterapia biologică este acceptată, cu excepția infliximab și golimumab.

V. REGISTRUL ROMÂN DE BOLI REUMATICE

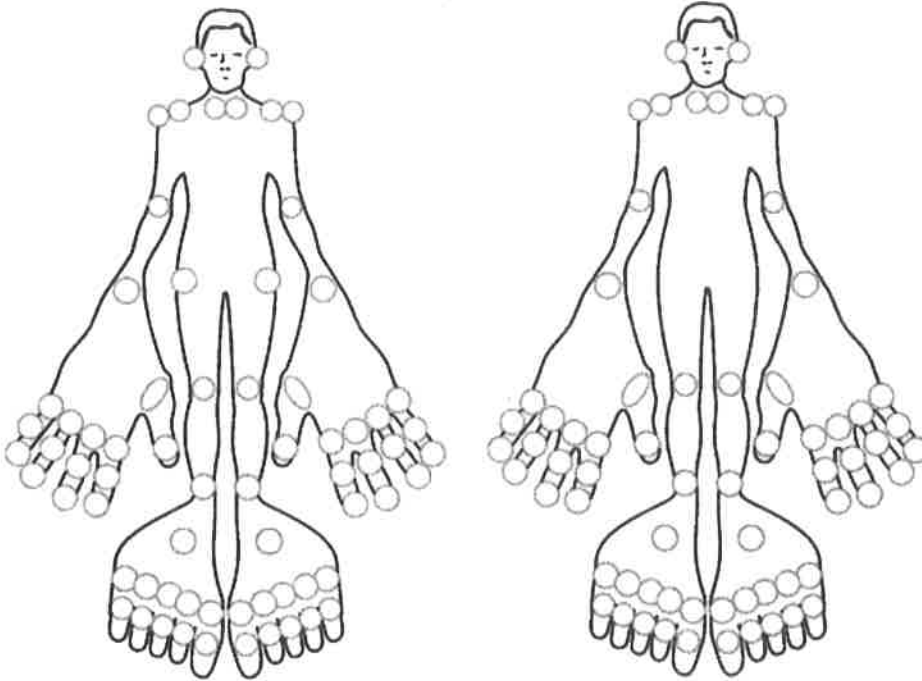
Având în vedere frecvența mare în rândul populației a bolilor reumatice, impactul lor medical și social major, atât asupra pacienților cât și asupra societății în ansamblu, a fost creată *Asociația Registrul Român de Boli Reumatice*, persoană juridică non-profit, având ca obiectiv principal înființarea și ținerea unui registru de evidență a pacienților cu poliartrită reumatoidă și cu alte boli reumatice, precum și activități conexe de educație medicală.

Scopurile pe care și le propune *Asociația Registrul Român de Boli Reumatice* sunt creșterea calității asistenței medicale de specialitate acordate pacienților reumatici, monitorizarea siguranței terapiilor administrate, realizarea unor programe ce îmbunătățesc practicile medicale și starea de sănătate publică în domeniul reumatologiei. Datele medicale pot fi exploatate științific conform procedurii aprobate de Comitetul științific. Datele personale și datele cu conținut medical ale

pacienților vor fi stocate într-un sistem electronic securizat numit *Registrul Român de Boli Reumatice* (RRBR). Datele personale de identificare vor rămâne confidențiale și nu vor apărea în nicio publicație, fiind respectate prevederile Legii Nr. 677/2001 pentru protecția persoanelor cu privire la prelucrarea datelor cu caracter personal și libera circulație a acestor date. Participarea pacienților la RRBR este voluntară, retragerea este posibilă necondiționat, iar participarea sau retragerea nu modifică și nu limitează în nici un fel acordarea îngrijirilor medicale, toate drepturile pacienților fiind respectate. Participarea la RRBR presupune consimțământul informat al pacienților care vor primi toate informațiile necesare legate de riscurile și beneficiile investigațiilor medicale și ale tratamentelor.

ANEXA 1**Numărătoarea articulară 68/66 în artropatia psoriazică**

Pacient: _____ Data: ___ / ___ / ___



număr de articulații dureroase: ___ din 68 număr de articulații tumefiate: ___ din 66

Informația, conținutul și imaginile sunt proprietatea AbbVie (<https://www.psoriatic-arthritis.co.uk/assessment-tools.aspx>, Quick Guide to PsA, accesat 21.03.2015).

ANEXA 2

Formulele de calcul pentru indicii compoziți

Disease Activity in PsA (DAPSA) score (27)
<i>Formulas:</i> SJC66 + TJC68 + patient global (VAS, 0-10) + pain (VAS, 0-10) + CRP
<i>Abbreviations:</i> CRP – C-reactive protein (mg/dL); SJC – swollen joint count; TJC – tender joint count; VAS – visual analog scale
PsA Disease Activity Score (PASDAS) (28)
<i>Formulas:</i> $0,18 \times \sqrt{\text{doctor global VAS}} + 0,159 \times \sqrt{\text{patient global VAS}} - 0,253 \times \sqrt{\text{SF36PCS}} + 0,101 \times \ln(\text{SJC66} + 1) + 0,048 \times \ln(\text{TJC68} + 1) + 0,23 \times \ln(\text{Leeds enthesitis count} + 1) + 0,377 \times \ln(\text{tender dactylitis count} + 1) + 1,5 \times (0,102 \times \ln(\text{CRP} + 1) + 2)$
<i>Abbreviations:</i> CRP – C-reactive protein (mg/dL); PCS – Physical Component Summary; SF36 – short form 36; SJC – swollen joint count; TJC – tender joint count; VAS – visual analog scale.

ANEXA 3

PASI (Psoriasis Area and Severity Index – după (29), cu permisiune)

Pacient _____ Data: ___ / ___ / ___

	cap	membre superioare	trunchi	membre inferioare
1. eritem*				
2. indurare*				
3. descuamare*				
4. suma rândurilor 1, 2 și 3				
5. aria afectată#				
6. rând 4 x rând 5 x multiplicatorul ariei (0,1 pentru cap x 0,2 pentru membrele superioare; x 0,3 pentru trunchi x 0,4 pentru membrele inferioare)				
7. pentru a obține PASI, adunați cele 4 valori de pe rândurile 6	PASI _____			

Algoritmul calculării PASI:

(a) împărțiți corpul în patru regiuni: cap, trunchi, membre inferioare și superioare;

(b) evaluați pe o scală de la 0 la 4 eritemul, indurarea și descuamarea fiecărei regiuni (vezi mai jos*);

(c) adunați scorul eritemului, indurării și descuamării fiecărei regiuni;

(d) evaluați pe o scală de la 0 la 6 aria de tegument afectată de psoriazis (vezi mai jos#);

(e) înmulțiți scorul (c) (rândul 4) cu scorul (d) (rândul 5) și cu un multiplicator specific fiecărei regiuni (0,1 pentru cap; 0,2 pentru membrele superioare; 0,3 pentru trunchi; 0,4 pentru membrele inferioare);

(f) adunați scorurile (e) (rândul 6) pentru a obține valoarea PASI

*scala de evaluare a eritemului, indurării și descuamării

0 = fără
1 = ușor/ușoară
2 = moderat/ă
3 = sever/ă
4 = foarte sever/ă

#scala ariei de tegument cu psoriazis

0 = 0%
1 = < 10%
2 = 10-29%
3 = 30-49%
4 = 50-69%
5 = 70-89%
6 = 90-100%

ANEXA 4

Pacient _____ Data: ___ / ___ / ___

Leeds Enthesitis Index (LEI) (30)

Pentru calcularea LEI se evaluează durerea la examinarea entezelor la nivelul a 6 situsuri, care se punctează fiecare cu 0 pentru durere absentă și cu 1 pentru durere prezentă, LEI fiind suma tuturor acestor scoruri (LEI poate fi de la 0 la 6)

	dreapta	stânga
epicondil lateral		
condil femural medial		
inserția tendonului achilian		
LEI =		

ANEXA 5

Pacient _____ Data: ___ / ___ / ___

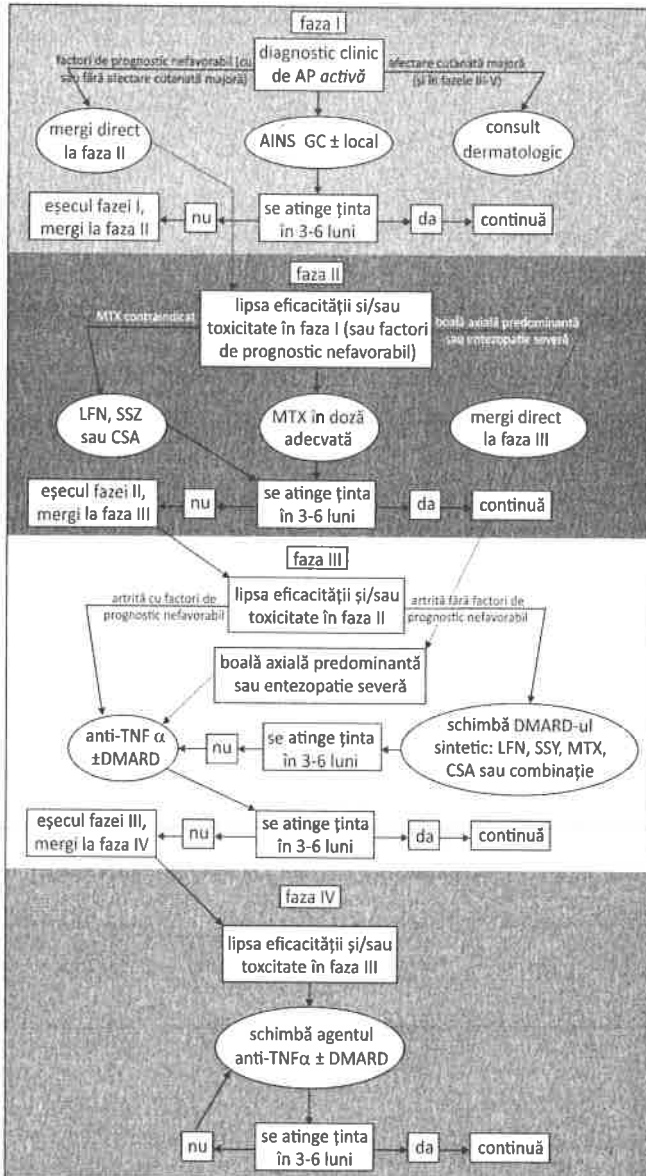
Leeds Dactylitis Index (LDI) – basic (31)

- indexul LDI basic constă în evaluarea **prezenței** sau **absenței durerii** determinate **de existența dactilitei** la nivelul celor 20 de degete ale membrilor superioare și inferioare;
- evaluarea se face pentru toate cele 20 de degete;
- dactilita este definită prin diferența > 10% a degetului afectat față de cel contralateral;
- scorul LDI basic este binar (0,1) și constă în evaluarea prezenței (1) sau absenței (0) durerii la nivelul degetului cu dactilită;
- scorul poate varia de la 0 la 20.

	durere prezentă (1)	durere absentă (0)
dactilita degetului I mâna dreaptă		
dactilita degetului II mâna dreaptă		
dactilita degetului III mâna dreaptă		
dactilita degetului IV mâna dreaptă		
dactilita degetului V mâna dreaptă		
dactilita degetului I mâna stângă		
dactilita degetului II mâna stângă		
dactilita degetului III mâna stângă		
dactilita degetului IV mâna stângă		
dactilita degetului V mâna stângă		
dactilita degetului I picior drept		
dactilita degetului II picior drept		
dactilita degetului III picior drept		
dactilita degetului IV picior drept		
dactilita degetului V picior drept		
dactilita degetului I picior stâng		
dactilita degetului II picior stâng		
dactilita degetului III picior stâng		
dactilita degetului IV picior stâng		
dactilita degetului V picior stâng		
LDI =		

ANEXA 6

Recomandările EULAR pentru managementul artropatiei psoriazice (după (20), cu permisiune)



Notă: din cauza naturii variabile a bolii, schema de mai sus nu acoperă toate situațiile clinice posibile, motiv pentru care se recomandă consultarea recomandărilor EULAR (Gossec *et al.* (20), cu permisiune).

Abrevieri: AINS – antiinflamatoare nonsteroidiene; CSA – ciclosporina A; DMARD – disease modifying antirheumatic drug;

LFN – leflunomidă; GC – glucocorticoizi; MTX – metotrexat; SSZ – sulfasalazină; TNF – tumor necrosis factor.

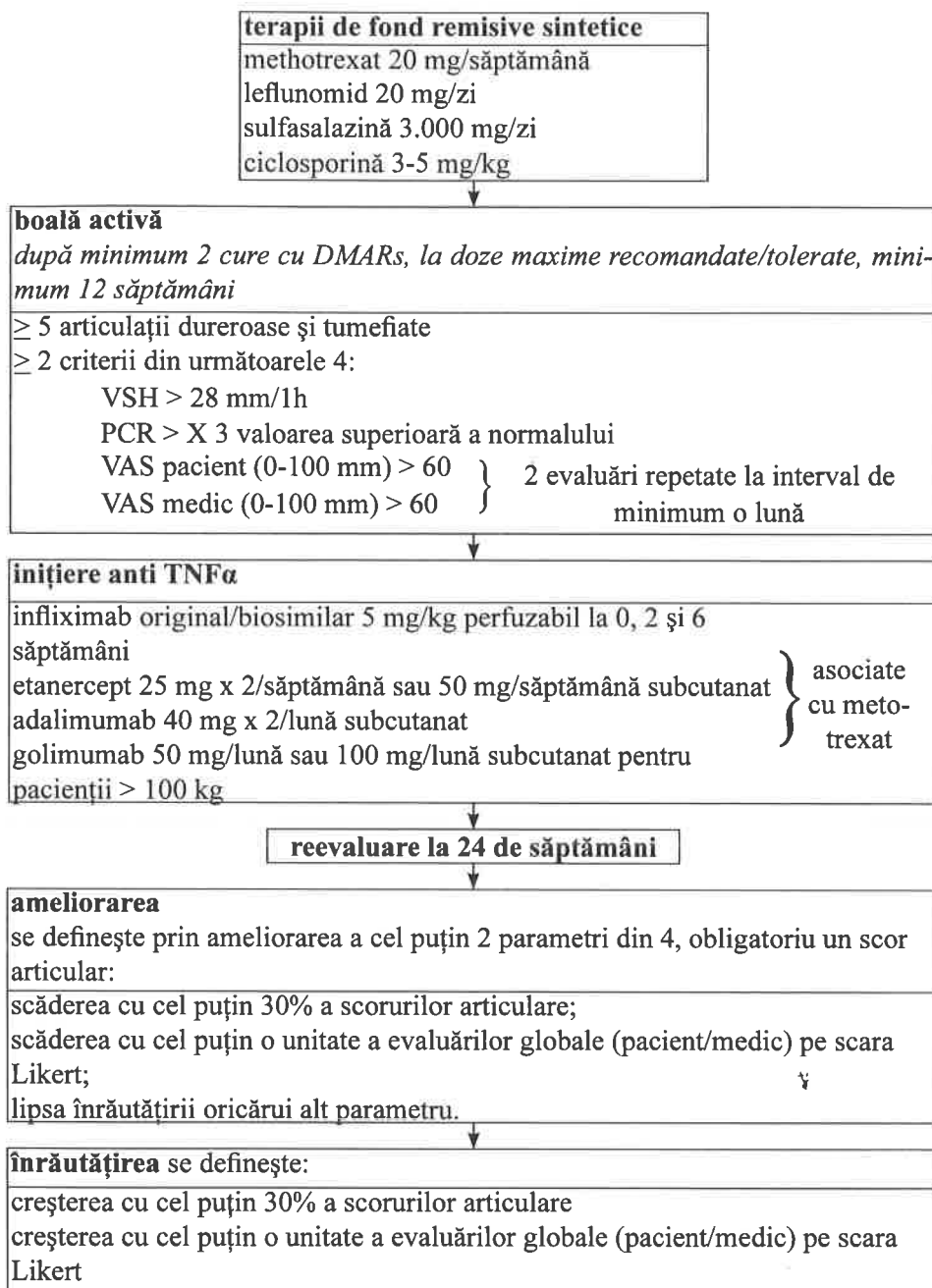
ANEXA 7**Scara Likert pentru artropatia psoriazică**

Pacient: „Luând în considerare toate aspectele prin care artrita vă afectează, cum vă simțiți astăzi?”

<input type="checkbox"/> 1	→	<input type="checkbox"/> 2	→	<input type="checkbox"/> 3	→	<input type="checkbox"/> 4	→	<input type="checkbox"/> 5
foarte bine fără simptome fără limitarea activităților normale								foarte rău cu simptome severe cu imposibilitatea desfășurării activităților normale

Medic: „Luând în considerare toate aspectele prin care artrita afectează pacientul dumneavoastră, cum considerați că se simte astăzi?”

<input type="checkbox"/> 1	→	<input type="checkbox"/> 2	→	<input type="checkbox"/> 3	→	<input type="checkbox"/> 4	→	<input type="checkbox"/> 5
foarte bine fără simptome fără limitarea activităților normale								foarte rău cu simptome severe cu imposibilitatea desfășurării activităților normale

ANEXA 8**Algoritm de tratament în artropatia psoriazică forma periferică**

ANEXA 9

Chestionar pentru evaluarea stării de sănătate (HAQ – Health Assessment Questionnaire)*

Vă rugăm să bifați răspunsul care descrie cel mai bine capacitățile dumneavoastră obișnuite DIN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ

fără nicio dificultate (0)	cu oarece dificultate (1)	cu mare dificultate (2)	nu pot (3)
----------------------------------	---------------------------------	-------------------------------	------------------

Îmbrăcare și îngrijire

Ați putut să:

vă îmbrăcați singur(ă) inclusiv să vă legați șireturile sau să vă încheiați la nasturi?				
vă spălați pe cap?				

ridicare

Ați putut să:

vă ridicați de pe un scaun obișnuit?				
vă așezați sau să vă ridicați din pat?				

mâncat

Ați putut să:

tăiați carne?				
ridicați ceașca sau paharul plin la gură?				
deschideți o cutie nouă de lapte?				

mers

Ați putut să:

vă plimbați în aer liber pe teren plat?				
urcați 5 trepte?				

*Text în limba română publicat cu permisiunea scrisă a autorului James F. Fries.

(continuare Anexa 9)

Vă rugăm să bifați ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiți de obicei pentru oricare dintre activitățile prezentate mai înainte:

<input type="checkbox"/>	BASTON
<input type="checkbox"/>	CADRU AJUTĂTOR
<input type="checkbox"/>	CÂRJE
<input type="checkbox"/>	SCAUN CU ROTILE
<input type="checkbox"/>	DISPOZITIVE FOLOSITE PENTRU ÎMBRĂCAT
<input type="checkbox"/>	USTENSILE ADAPTATE PENTRU MÂNCAT ȘI GĂTIT
<input type="checkbox"/>	SCAUN SPECIAL ADAPTAT
<input type="checkbox"/>	ALTELE

fără nicio dificultate (0)	cu oarece dificultate (1)	cu mare dificultate (2)	nu pot (3)
----------------------------------	---------------------------------	-------------------------------	------------------

Igiena personală

Ați putut să:

vă spălați și să vă ștergeți pe corp?				
faceți o baie în cadă?				
să vă așezați și ridicați de pe WC?				

Întindere

Ați putut să:

vă întindeți și să coborâți un obiect de 2,5 kg aflat deasupra capului?				
vă aplecați să adunați haine de pe jos?				

Apucarea unor obiecte

Ați putut să:

deschideți portierele mașinii?				
deschideți borcane deja desfăcute?				
deschideți și să închideți robinetul?				

Activități

Ați putut să:

faceți drumuri scurte, ca de exemplu să mergeți la cumpărături, la poștă sau să cumpărați ziarul?				
vă urcați și coborâți din mașină?				
faceți diverse treburi în gospodărie, cum ar fi folosirea aspiratorului sau grădinaritul?				

(continuare Anexa 9)

Vă rugăm să bifați ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiți de obicei pentru oricare dintre activitățile prezentate mai înainte:

- COLAC DE WC ÎNĂLȚAT
- DISPOZITIV/SCAUN SPECIAL MONTAT ÎN CADĂ
- DESFĂCĂTOR DE BORCANE (PENTRU BORCANELE DEJA DESFĂCUTE)
- CADĂ DE BAIE CU BARĂ DE SPRIJIN
- DISPOZITIVE CU MÂNER LUNG PENTRU APUCAT
- DISPOZITIVE CU MÂNER LUNG ÎN SALA DE BAIE (CUM AR FI O PERIE CU MÂNER LUNG PENTRU SPĂLAT PE CORP)
- ALTELE

Vă rugăm să bifați fiecare categorie de activități pentru care aveți nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane

- IGIENĂ PERSONALĂ
- ÎNTINDERE
- APUCAREA ȘI DESFACEREA UNOR OBIECTE
- CUMPĂRĂTURI ȘI TREBURI GOSPODĂREȘTI

REFERINȚE

1. Taylor W., Gladman D., Helliwell P., Marchesoni A., Mease P., Mielants H. – Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006, 54: 2665-2673.
2. Mease P.J. – Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011, 63 Suppl 11: S64-S85.
3. Wong P.C., Leung Y.Y., Li E.K., Tam L.S. – Measuring disease activity in psoriatic arthritis. *Int J Rheumatol* 2012, 2012: 839425.
4. Proceedings of the International Consensus Conference on Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials, OMERACT 8. May 10-14, 2006. St. Julian's Bay, Malta. *J Rheumatol* 2007, 34: 839-888.
5. Kavanaugh A. – Psoriatic arthritis: treat-to-target. *Clin Exp Rheumatol* 2012, 30: S123-S125.
6. Saber T.P., Fearon U., Veale D.J. – Is remission a more realistic goal in psoriatic arthritis? *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2011, 3: 3-7.
7. Coates L.C., Helliwell P.S. – Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010, 62: 965-969.
8. Coates L.C., Franssen J., Helliwell P.S. – Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis* 2010, 69: 48-53.
9. Boehncke W.H., Alvarez M.D., Solomon J.A., Gottlieb A.B. – Safety and efficacy of therapies for skin symptoms of psoriasis in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2014, 41: 2301-2305.
10. Rose S., Toloza S., Bautista-Molano W., Helliwell P.S. – Comprehensive treatment of dactylitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2014, 41: 2295-2300.
11. Acosta Felquer M.L., Coates L.C., Soriano E.R., Ranza R., Espinoza L.R., Helliwell P.S. et al. – Drug therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2014, 41: 2277-2285.
12. Armstrong A.W., Tuong W., Love T.J., Carneiro S., Grynszpan R., Lee S.S. et al. – Treatments for nail psoriasis: a systematic review by the GRAPPA Nail Psoriasis Work Group. *J Rheumatol* 2014, 41: 2306-2314.
13. Nash P. – Therapies for axial disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol* 2006, 33: 1431-1434.
14. Boehncke W.H., Qureshi A., Merola J.F., Thaci D., Krueger G.G., Walsh J. et al. † Diagnosing and treating psoriatic arthritis: an update. *Br J Dermatol* 2014, 170: 772-786.
15. Boehncke W.H. – [Treatment recommendations for psoriatic arthritis]. *Z Rheumatol* 2009, 68: 842-844.
16. Ramiro S., Gaujoux-Viala C., Nam J.L., Smolen J.S., Buch M., Gossec L. et al. – Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014, 73: 529-535.
17. Ritchlin C.T., Kavanaugh A., Gladman D.D., Mease P.J., Helliwell P., Boehncke W.H. et al. – Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009, 68: 1387-1394.

18. Coates L.C., Navarro-Coy N., Brown S.R., Brown S., McParland L., Collier H. et al. – The TICOPA protocol (Tight Control of Psoriatic Arthritis): a randomised controlled trial to compare intensive management versus standard care in early psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2013, 14: 101.
19. Coates L.C., Kavanaugh A., Ritchlin C.T. – Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: 2014 update for the GRAPPA. *J Rheumatol* 2014, 41: 2273-2276.
20. Gossec L., Smolen J.S., Gaujoux-Viala C., Ash Z., Marzo-Ortega H., van der Heijde D. et al. – European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012, 71: 4-12.
21. Nunes J., Marinho R.T., Fonseca J.E., Pereira da Silva J.A., Velosa J. – Prophylaxis of hepatitis B reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases. Orientations for clinical practice. *Acta Reumatol Port* 2011, 36: 110-118.
22. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012, 57: 167-185.
23. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011, 55: 245-264.
24. Coates L.C., Tillett W., Chandler D., Helliwell P.S., Korendowych E., Kyle S et al. – The 2012 BSR and BHPR guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics. *Rheumatology (Oxford)* 2013, 52: 1754-1757.
25. Antoni C., Krueger G.G., de V.K., Birbara C., Beutler A., Guzzo C. et al. – Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005, 64: 1150-1157.
26. Kyle S., Chandler D., Griffiths C.E., Helliwell P., Lewis J., McInnes I. et al. – Guideline for anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005, 44: 390-397.
27. Nell-Duxneuner V.P., Stamm T.A., Machold K.P., Pflugbeil S., Aletaha D., Smolen J.S. – Evaluation of the appropriateness of composite disease activity measures for assessment of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010, 69: 546-549.
28. Helliwell P.S., Fitzgerald O., Fransen J., Gladman D.D., Kreuger G.G., Callis-Duffin K. et al. – The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). *Ann Rheum Dis* 2013, 72: 986-991.
29. Feldman S.R., Krueger G.G. – Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2005, 64 Suppl 2: ii65-ii68.
30. Healy P.J., Helliwell P.S. – Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008, 59: 686-691.
31. Helliwell P.S., Firth J., Ibrahim G.H., Melsom R.D., Shah I., Turner D.E. – Development of an assessment tool for dactylitis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2005, 32: 1745-1750.