

## **GHID PRIVIND RECOMANDAREA SI MONITORIZAREA TERAPIEI BIOLOGICE IN BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE NESPECIFICE (RECTOCOLITA ULCERO-HEMORAGICA SI BOALA CROHN)**

### **1. INDICAȚII GENERALE**

#### **1.1. Prescrierea terapiei cu agenți biologici în bolile inflamatorii intestinale**

Prescrierea terapiei biologice în bolile inflamatorii intestinale nespecifice se va face de către medici prescriptori gastroenterologi, primari sau specialiști, din centre universitare care au experiența și echipamentul necesar pentru administrarea și monitorizarea terapiei, precum și pentru tratamentul prompt al reacțiilor adverse potențiale. Ulterior, administrarea medicamentelor se poate face și în alte centre în care există secții de gastroenterologie și personal calificat (medic curant gastroenterolog).

În prescrierea terapiei cu agenți biologici, medicul prescriptor va lua în considerare factori individuali (vârsta pacientului, tratamentele anterioare și efectul lor, afecțiunile comorbide, severitatea și localizarea afecțiunii, prezența manifestărilor extraintestinale și a complicațiilor specifice), caracteristicile preparatului (calea de administrare, intervalul dintre administrări, etc.), precum și preferința pacientului.

- Infliximab (Remicade®) este un agent anti-TNF $\alpha$  himeric constituit din anticorpi monoclonali de tip IgG1, 25% murini și 75% umani. Se administrează intravenos în perfuzie lentă cu durată de 2 ore, în secții de gastroenterologie, sub atenta urmărire a medicului curant și a personalului specializat și în prezența echipamentului de urgență destinat tratamentului reacțiilor adverse infuzionale. Inducția remisiunii se realizează cu 3 doze administrate la 0, 2 și 6 săptămâni, iar menținerea remisiunii se realizează cu doze administrate la interval de 8 săptămâni. Pacienții necesită monitorizare în timpul perfuziei și 1-2 ore după aceasta (26).
- Adalimumab (Humira®) este un agent anti-TNF $\alpha$  complet umanizat de tip IgG1. Se administrează subcutanat, de către pacientul educat în prealabil în acest scop. Inducția remisiunii se realizează cu 2 doze, la 0 și la 2 săptămâni, iar menținerea remisiunii cu doze auto-administrate la interval de 2 săptămâni (27).

Medicul prescriptor trebuie să cunoască că anumite categorii de pacienți au răspuns limitat la agenții biologici (vârstnici, fumători, pacienții operați pentru boală Crohn, afectare ileală izolată, boala perianală) sau au un profil favorabil (tineri, nefumători, cu durată redusă a afecțiunii, naivi la agenți biologici și imunosupresoare, cu activitate inflamatorie crescută reflectată de valorile crescute ale PCR și VSH, leziuni endoscopice active). Acest fapt nu determină o limitare a prescripțiilor/aprobărilor pentru categoriile mai sus menționate, dar trebuie cuprins în informarea individuală a pacientului cu privire la eficiența terapiei și în evaluarea individuală a raportului risc/beneficiu.

## **1.2. Obținerea consimțământului informat al pacientului**

Medicul prescriptor trebuie să informeze pacientul despre eficiența, dar și despre reacțiile adverse potențiale ale terapiei cu agenți biologici, despre necesitatea de a raporta orice reacție adversă și de a respecta riguros protocolul de urmărire.

Medicul prescriptor trebuie să informeze pacientul că terapia cu agenți biologici nu vindecă afecțiunea.

Medicul prescriptor este singurul în măsură să evalueze individual toate aceste date și să decidă dacă pacientul are indicație de tratament cu agenți anti-TNF $\alpha$ . Beneficiile și riscurile acestei terapii trebuie discutate pe larg cu pacientul, care trebuie să își exprime, în final, consimțământul informat și semnat de a urma terapia propusă.

## **2.INDICAȚIILE TERAPIEI CU AGENȚI BIOLOGICI**

### **2.1. Indicații comune (Infliximab și Adalimumab):**

- Pacienții adulți cu boală Crohn formă inflamatorie cu activitate moderată sau severă care nu au răspuns la tratamentul imunosupresor convențional (corticosteroizi, Metotrexat, Azatioprină) în doze adecvate, sau la care acest tratament este contraindicat sau a produs efecte adverse ce au impus întreruperea.

### **2.2 Indicații aprobate doar pentru infliximab**

- Copiii (6-17 ani) cu boală Crohn formă inflamatorie cu activitate moderată sau severă care nu au răspuns la tratamentul imunosupresor convențional (corticosteroizi, Metotrexat, Azatioprină) în doze adecvate, sau la care acest tratament este contraindicat sau a produs efecte adverse ce au impus întreruperea.
- Pacienții cu boală Crohn fistulizantă activă care nu au răspuns la tratamentul convențional în doze adecvate
- Pacienții cu RCUH moderată/severă care nu au răspuns la tratamentul cu corticosteroizi și imunosupresoare (corticosteroizi, azatioprină, ciclosporină) în doze adecvate sau la care acest tratament este contraindicat sau a produs efecte adverse
- Pacienții cu colită severă/fulminantă, rezistentă la corticoterapia intravenoasă.

### **2.3. Indicații aprobate doar pentru adalimumab**

- Pacienții cu boală Crohn activă și absența sau pierderea răspunsului la Infliximab
- Pacienții cu boală Crohn cu indicație de terapie biologică și reacții adverse la Infliximab

## **3.DEFINIREA TRATAMENTULUI CONVENȚIONAL MAXIMAL**

**3.1. Tratamentul de inducție a remisiunii în boala Crohn moderată sau severă** cuprinde corticosteroizi (prednison, metil-prednisolon) oral sau intravenos (în formele severe sau care nu răspund/nu tolerează terapia orală). Dozele uzuale sunt echivalente cu 0,5-1 mg/kg/zi de prednison. În cazul afectării exclusiv sau predominant ileale, budesonidul în doză de 9mg/zi reprezintă o alternativă la corticosteroizii clasici, fiind mai bine tolerat și cu mai puține efecte adverse.

**3.2. Inducerea remisiunii în RCUH moderată sau severă** se realizează cu doze echivalente cu 40-60 mg/zi de prednison. O lună de corticoterapie este o perioadă rezonabilă înainte de a afirma că boala este corticorezistentă/corticodependentă.

**3.3. Menținerea remisiunii.** Odată obținută remisiunea clinică sau/și cicatrizarea leziunilor endoscopice, se recomandă reducerea progresivă și oprirea corticosteroizilor.

Aceștia nu mențin remisiunea în boala Crohn și nu sunt indicați pentru menținerea remisiunii în RCUH datorită riscului de apariție a unor efecte adverse redutabile (alterarea metabolismului glucidic, osteoporoză, miopatie, sensibilitate la infecții, cataractă, efecte cosmetice etc.). Tratamentul de menținere a remisiunii în formele medii sau severe de boala inflamatorie intestinală are la bază imunosupresoarele. Azatioprina în doză de 2-2,5 mg/kgcorp/zi sau 6-mercaptopurina în doză de 1-1,5 mg/kgcorp/zi sunt eficiente pentru menținerea remisiunii în ambele boli inflamatorii intestinale. Efectul lor apare tardiv (după 2-6 luni de tratament) astfel încât nu sunt indicate pentru inducerea remisiunii. Metotrexatul în doză de 25 mg/săptămână, respectiv 15 mg/săptămână, parenteral, este recomandat pentru inducerea, respectiv menținerea remisiunii în boala Crohn, deoarece are acțiune imediată. Pacienții în tratament cu imunosupresoare trebuie monitorizați atent pentru riscul apariției unor reacții adverse notabile (hipersensibilitate, infecții oportuniste, supresie medulară, toxicitate hepatică, pancreatită acută, afecțiuni maligne). Metotrexatul este contraindicat în sarcină, precum și la pacienții cu afecțiuni hepatice concomitente, inclusiv steatoza/steatohepatita alcoolică și non-alcoolică. Aprecierea eșecului imunosupresoarelor trebuie să țină cont de durata de timp necesară apariției efectului.

**3.4. În cazul bolii Crohn fistulizante, terapia convențională adecvată** include antibiotice (ciprofloxacină sau/și metronidazol) și imunosupresoare (azatioprină, 6-mercaptopurină, metotrexat) în doze uzuale, eventual tratament chirurgical.

**3.5. În colita ulcerativă, boala Crohn sau colita nedeterminată, formele severe (fulminante) terapia convențională** de primă linie este reprezentată de corticosteroizi intravenos (echivalent a 60 mg metilprednisolon/zi). Dacă după 3 zile de corticoterapie intravenoasă pacienții au încă >3 scaune/zi, răspunsul la terapie este nesatisfăcător (judecat după scorurile de severitate, de ex: manifestări sistemice (febră etc.) și PCR>45mg/dl), riscul de colectomie este de 75-85%, iar prelungirea corticoterapiei este inutilă și periculoasă. Acești pacienți necesită o alternativă terapeutică (Infliximab, Ciclosporină sau intervenție chirurgicală) recomandată în regim de urgență.

## **4. CRITERII PENTRU SELECȚIA PACIENȚILOR**

### **4.1. BOALA CROHN**

#### **4.1.1. Boala Crohn formă inflamatorie moderat/severă**

Activitatea bolii Crohn va fi evaluată utilizând scorul CDAI (Crohn's Disease Activity Index) (pentru calcularea căruia se poate folosi adresa de web [www.ibdjohn.com/cdai/](http://www.ibdjohn.com/cdai/) sau clasificarea clinică a American College of Gastroenterology (ACG) a căror corespondență este expusă mai jos.

<b>CDAI</b>	<b>Clasificarea clinică ACG</b>
<b>Remisiune &lt;150</b>	<b>Remisiune</b> Pacient asimptomatic
<b>Ușoară-moderată 150-220</b>	<b>Ușoară-moderată</b> Pacient ambulator Toleranță alimentară bună pentru lichide, solide, fără semne de deshidratare 3-4 scaune/zi, cu/fără produse patologice Scădere ponderală <10% din greutatea inițială Fără anemie, fără febră, frisoane sau mase abdominale palpabile
<b>Moderat-severă</b>	<b>Moderat-severă</b>

<b>220-450</b>	>4 scaune/zi, cu/fără produse patologice Durere abdominală Greață/vărsături intermitent Scădere ponderală >10% din greutatea inițială Anemie, febră, frisoane sau mase abdominale palpabile
<b>Severă-fulminantă &gt;450</b>	<b>Severă-fulminantă</b> Pacienții care satisfac criteriile de mai sus devenite mai severe și persistente, asociază alterarea stării generale, cașexie, nu răspund la terapia convențională maximală și, în opinia medicului curant, necesită intervenție chirurgicală sau au risc vital

Localizarea și forma clinico-evolutivă a bolii Crohn vor fi încadrate conform clasificării Montreal.

<b>Vârsta pacientului la debutul bolii</b>	A1: <16 ani
	A2: 17-40 de ani
	A3: >40 de ani
<b>Localizarea bolii</b>	L1: ileală
	L2: colonică
	L3: ileocolonică
	L4: tub digestiv superior (se adaugă la L1-L3 când afectările coexistă)
<b>Forma clinico-evolutivă (fenotipul) bolii</b>	B1: nestructurizantă, nepenetrantă
	B2: stricturizantă
	B3: penetrantă
	p: se adaugă formelor B1-B3 atunci când coexistă boala perianală

#### **4.1.2. Boala Crohn fistulizantă**

Vor fi considerate pentru tratamentul cu agenți biologici doar formele fistulizante active (cu drenaj permanent/intermitent la nivelul fistulei) care nu au răspuns la terapia adecvată convențională. Înaintea administrării terapiei biologice, se recomandă evaluarea anatomiei fistulei (examen chirurgical sub anestezie, ecografie endorectală, RMN) pentru a exclude prezența unui abces. Prezența unui abces contraindică tratamentul cu infliximab. Abcesele trebuie drenate adecvat anterior tratamentului cu agenți biologici.

#### **4.2. RCUH**

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

#### **Scorul Mayo (UCDAI) pentru aprecierea activității colitei ulcerative:**

Numărul de scaune/24 de ore (perioada anterioară declanșării bolii folosește drept comparator)	0 : numărul obișnuit de scaune
	1 : 1-2 scaune mai mult ca de obicei
	2 : 3-4 scaune mai mult ca de obicei
	3 : 5 sau mai multe scaune ca de obicei
Prezența sângelui în scaune	0 : fără sânge
	1 : urme de sânge la unele scaune
	2 : sânge evident la majoritatea scaunelor

	3 : scaune care conțin numai sânge
Aspectul endoscopic	0 : mucoasă normală
	1: eritem, granularitate, diminuarea desenului vascular, friabilitate
	2: la fel ca anterior, în plus având eroziuni și dispariția desenului vascular
	3: la fel ca mai sus, în plus având ulceratii și sângerări spontane
Aprecierea medicului curant	0 : boală în remisiune (pacient asimptomatic)
	1 : boală ușoară, simptome discrete; se corelează cu subscoruri 0/1 la celelalte criterii
	2: boală moderată, simptomatologie mai pronunțată, subscoruri de ½
	3: boală severă; pacientul necesită internare; majoritatea subscorurilor sunt 3

### **Clasificarea Truelove și Witts:**

Remisiune	Scaune formate, fără produse patologice (în afara tratamentului cortizonic)
RCUH ușoară	1-3 scaune/zi, prezența sângelui intermitent în scaun Fără febră, tahicardie, anemie; VSH<30 mm/h
RCUH moderată	Criterii intermediare între forma ușoară și severă
RCUH severă	>6 scaune/zi, prezența sângelui la majoritatea emisiilor de fecale, temperatura >37.5°C, AV>90/min, scăderea hemoglobinei cu >75% față de normal, VSH>30 mm/h
RCUH fulminantă	>10 scaune/zi, prezența sângelui la toate emisiile de fecale, temperatura >37.5°C, AV>90/min, scăderea hemoglobinei cu >75% față de normal, VSH>30 mm/h, pacienți care au necesitat transfuzii de sânge

### **4.3. Manifestările extraintestinale**

În absența criteriilor de eligibilitate pentru tratament pentru boala intestinală, manifestările extraintestinale ale bolilor inflamatorii nu reprezintă o indicație aprobată pentru terapia cu agenți biologici deși există numeroase raportări de caz și serii de pacienți în literatură care sugerează eficiența terapiei biologice în aceste cazuri (eritem nodos, pyoderma gangrenosum, uveite, episclerite, artropatia colitică centrală și periferică, stomatita aftoasă etc.).

### **5. CRITERII DE EXCLUDERE**

Sunt reprezentate de contraindicațiile terapiei cu agenți anti-TNFα: reacții severe de hipersensibilitate în antecedente (se poate schimba cu alt agent), infecții latente sau active (TBC, abcese nedrenate, infecții intercurrente sau oportuniste cu virusul herpes/zoster, CMV, Pneumocystis jiroveci etc.), tumori maligne actuale sau recente, limfom malign, afecțiuni demielinizante, nevrita optică, insuficiență cardiacă clasa III/IV (în cazurile litigioase se cere avizul specialistului respectiv). Stenozele colonice fibroase care nu pot fi depășite endoscopic reprezintă o indicație pentru dilatare endoscopică sau pentru rezecție chirurgicală.

## **6. REGIMUL TERAPEUTIC**

### **6.1. Terapie de inducție a remisiunii**

Terapia de inducție se va face cu:

- Infliximab 5 mg/kg, în perfuzie lentă cu durata de minimum 2 ore, 3 aplicații (la 0, 2 și 6 săptămâni). Același regim de inducție este indicat atât în formele inflamatorii, cât și în formele fistulizante de boală Crohn, precum și în formele moderat-severe și fulminante de RCUH.
- Adalimumab, subcutanat, 160 mg (sau 80 mg) initial, urmat de 80mg (sau 40 mg la 2 săptămâni, la decizia medicului prescriptor, în raport cu severitatea puseului și raportul individual risc:beneficiu (efectul apare mai rapid, dar riscul apariției reacțiilor adverse este mai mare la doza de 160/80 mg). La inițierea tratamentului, adalimumab trebuie utilizat concomitent cu corticosteroizi. Adalimumab poate fi utilizat în monoterapie în cazul intoleranței la corticosteroizi sau atunci când continuarea tratamentului cu corticosteroizi nu este recomandată

Obținerea remisiunii clinice cu agenți biologici reprezintă o indicație pentru reducerea progresivă a dozelor și întreruperea corticosteroizilor.

Tratamentul imunosupresor anterior/concomitent cu administrarea de infliximab reduce formarea anticorpilor anti-infliximab.

În cazul terapiei episodice cu agenți biologici se recomandă premedicația cu corticosteroizi: hemisuccinat de hidrocortizon 200 mg i.v. anterior re-administrării terapiei biologice sau prednison per os 1-3 zile anterior re-administrării.

### **6.2. Terapie de menținere a remisiunii**

Terapia de menținere a remisunii se va face cu:

- Infliximab 5 mg/kgc în perfuzie lentă timp de 2 ore, la interval de 8 săptămâni
- Adalimumab 40 mg s.c. la interval de 2 săptămâni

## **7. APRECIEREA RĂSPUNSULUI TERAPEUTIC**

Răspunsul terapeutic va fi apreciat inițial după completarea perioadei de inducție la infliximab și după 12 săptămâni la adalimumab. În timpul terapiei de menținere, răspunsul terapeutic va fi evaluat, în cazul ambilor agenți biologici, la interval de 6 luni.

### **7.1. Boala Crohn forma inflamatorie**

Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin modificarea scorului CDAI și ameliorarea/rezoluția leziunilor endoscopice; ierarhizarea răspunsurilor terapeutice este următoarea:

1	Răspuns clinic (criteriu minimal de răspuns)	Scăderea CDAI cu $\geq 70$ puncte
2	Remisiune clinică	CDAI <150puncte
3	Răspuns endoscopic	Ameliorarea/cicatrizarea leziunilor mucosale

## 7.2. Boala Crohn fistulizantă

1	Răspuns clinic	Scăderea drenajului fistulei cu $\geq 50\%$
2	Remisiune clinică	Închiderea completă a fistulei

## 7.3. RCUH

Răspunsul terapeutic este definit ca reducerea cu peste 50% a scorului inițial (UCDAI), instalarea remisiunii sau trecerea în forma ușoară (în clasificarea Truelove, Witts).

## 8. SOLUȚII ÎN CAZUL RĂSPUNSULUI PARȚIAL SAU PIERDERII RĂSPUNSULUI. CONDIȚII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Pacienții cu răspuns suboptimal la terapia cu agenți biologici pot fi clasificați în 1) nonresponderi primari și 2) pacienți cu pierderea secundară a răspunsului. Un factor important în apariția lipsei primare a răspunsului terapeutic este expunerea anterioară la un alt agent biologic. Această situație va trebui atent considerată de către medicul prescriptor și explicată pacientului. Pierderea secundară a răspunsului terapeutic este întâlnită la aproximativ 1/3 dintre pacienți după 6-12 luni de terapie biologică.

În toate aceste cazuri, evaluare a inițială trebuie să aibă în vedere *excluderea altor cauze* care determină simptomatologia (colite infecțioase: CMV, Clostridium difficile etc.; apariția unui abces perirectal prin închiderea rapidă a unei fistule sub tratament, dezvoltarea unei stenoze intestinale, coexistența unor tulburări funcționale etc.) și *stabilirea existenței activității bolii*.

În cazul lipsei/pierderii răspunsului terapeutic, se recomandă optimizarea schemei terapeutice astfel:

### 8.1. INFLIXIMAB

- În cazul pacienților cu boală Crohn inflamatorie sau fistulizantă care nu răspund la terapia de inducție cu 3 perfuzii la 0, 2 și 6 săptămâni, se recomandă întreruperea tratamentului.
- În cazul pierderii răspunsului terapeutic la infliximab la pacienții cu formă inflamatorie de boală Crohn **se poate crește doza la 10 mg/kgc** (dacă simptomatologia apare imediat după administrarea precedentă) sau **se poate scurta intervalul dintre administrări la 6-4 săptămâni** (dacă simptomatologia apare înainte de următoarea administrare).
- În cazul pacienților cu boală Crohn fistulizantă care pierd răspunsul la Infliximab în cursul terapiei de menținere, se recomandă inițial scurtarea intervalului dintre administrări la 6-4 săptămâni, iar ulterior creșterea dozei la 10 mg/kg cu o frecvență maximă a administrărilor de 4 săptămâni.
- Scurtarea intervalului de administrare sub 4 săptămâni nu este recomandată, preferându-se conversia la adalimumab.

### 8.2. ADALIMUMAB

- În cazul răspunsului parțial sau pierderii răspunsului terapeutic la Adalimumab, se poate crește doza la 160/80 mg la 0/2 săptămâni în terapia de inducție sau scurta intervalul administrărilor la 40 mg săptămânal în terapia de menținere. În cazul pacienților la care prima terapie biologică este adalimumab, iar răspunsul la

acesta nu a apărut sau s-a pierdut (sub o săptămână de la administrare), se recomandă conversia la infliximab.

- Evaluarea inițială a răspunsului terapeutic în terapia cu Adalimumab se va face la 12 săptămâni.

Dacă optimizarea schemei terapeutice nu dă rezultate, va putea fi folosit un alt preparat după un interval minim de 2 luni (perioadă de wash-out).

Medicul curant care va aplica aceste scheme de optimizare a terapiei va avea în atenție creșterea riscului reacțiilor adverse odată cu creșterea dozelor și scurtarea intervalului de administrare și va evalua și discuta cu pacientul raportul beneficiu:risc rezultat din aceste situații.

## **9. BILANT ȘI RECOMANDĂRI PRETERAPEUTICE**

### **9.1. Riscul de infecții intercurrente și tuberculoză**

Toți agenții anti-TNF $\alpha$  se asociază cu un risc crescut de infecții.

Prescriptorii trebuie să cunoască acest lucru și să excludă existența unei infecții active (respiratorii, urinare etc.) sau abces anterior inițierii terapiei cu agenți biologici.

În mod particular în țara noastră, pacienții trebuie atent evaluați pre-terapeutic pentru riscul tuberculozei pulmonare active sau latente (anamneză, tratamente tuberculostatice anterioare, expunere/contact bacilar recent, radiografie pulmonară sau tomografie computerizată în cazurile litigioase, IDR la tuberculină, QUANTIFERON TB GOLD Test®). Posibilitatea inițierii terapiei biologice trebuie atestată de un specialist pneumolog avizat asupra riscurilor asociate cu terapia biologică. Trebuie avut în vedere că reactivitatea imună redusă a acestor pacienți, tratați anterior cu imunosupresoare sau cu corticosteroizi, modifică tehnica și interpretarea testului tuberculinic, care este preferabil să fie efectuat și interpretat de către specialistul pneumo-ftiziolog. În cazul unei infecții tuberculoase latente, cu avizul pneumologului, se poate iniția terapia biologică, dacă aceasta este precedată de cel puțin o lună de chimioprofilaxie antibacilară, iar chimioprofilaxia continuă, sub supravegherea pneumologului, timp de 6-9 luni, în asociere cu terapia biologică.

Înainte inițierii terapiei biologice, se recomandă screeningul pacienților eligibili, pentru infecția VHB (AgHBs, anti-HBc), VHC (anti-VHC), HIV și cu Clostridium difficile și excluderea celor infectați. Opțional, la indicația medicului curant, pacienții pot fi screenați și pentru citomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV), virusul varicelozosterian (VZV), precum și pentru infecția cu Yersinia enterocolitica. În cazul pacienților seronegativi se recomandă vaccinarea anti VHA și VHB. De asemenea, înainte sau în cursul terapiei cu agenți biologici, se recomandă vaccinarea anti-gripală anuală, anti-pneumococică la 3-5 ani interval, iar pentru femeile tinere, testarea și vaccinarea anti HPV (human papiloma virus).

### **9.2. Riscul afecțiunilor maligne**

În cazul tuturor pacienților propuși pentru terapie biologică vor fi excluse afecțiunile neoplazice curențe sau recente. Deși se consideră că terapiile înalt eficiente pentru controlul simptomatologiei și inflamației intestinale se asociază cu reducerea riscului de cancer colorectal asociat, pacienții cu RCUH sau boală Crohn extinsă, cu evoluție de peste 8-10 ani, trebuie supuși supravegherii colonoscopice anuale în conformitate cu recomandările actuale. În cazul pacienților cu cancere tratate curativ în antecedente se va cere avizul specialistului/oncologului.

### **9.3. Alte condiții:**



În cadrul bilanțului inițial se vor efectua toate testele considerate de către medicul curant a fi necesare pentru excluderea unei condiții care ar contraindica terapia biologică (exemplu: afecțiuni cardiace, citopenii etc.).

Sarcina nu este o contraindicație pentru terapia biologică (studiile experimentale la animale de laborator și raportările incidentale la om nu au evidențiat efecte teratogene, embriotoxice, creșterea numărului de avorturi/nașteri premature). Totuși, în lipsa studiilor la om, se recomandă evitarea sarcinii și a alăptării în perioada tratamentului.

## **10. MONITORIZAREA TERAPIEI**

Reacțiile adverse apărute în cursul terapiei cu agenți biologici pot fi clasificate în câteva mari categorii: reacții infuzionale, reacții de hipersensibilitate întârziată, dezvoltarea de autoanticorpi/lupus iatrogen, infecții, afecțiuni maligne și limfoproliferative.

**Majoritatea reacțiilor infuzionale** apar după prima administrare și pot fi controlate prin diminuarea ritmului de administrare sau oprirea temporară a administrării. Se pot asocia corticosteroizi, antihistaminice sau/și paracetamol. Deși eficiența nu este bine documentată, această medicație se poate administra profilactic înaintea administrărilor ulterioare ale agentului biologic. Apariția unei reacții severe de hipersensibilitate contraindică continuarea terapiei cu agentul respectiv.

Monitorizarea tratamentului cu agenți biologici va pune accentul pe **riscul infecțios și pe cel oncologic**. Pacientul trebuie informat în această privință și instruit să semnaleze rapid apariția oricăror manifestări clinice sugestive. Apariția unor simptome ca febra importantă și prelungită, tuse etc. trebuie să genereze o explorare atentă pentru diagnosticul unor infecții intercurente (respiratorii, urinare, colita pseudomembranoasă etc.) sau oportuniste (*P. jiroveci*, *Legionella*, *Histoplasma*, *CMV* etc.).

Este indicată actualizarea vaccinărilor înainte de inițierea terapiei biologice, fiind permise vaccinurile cu patogeni inactivați (antigripal, antipneumococic, antihepatită B), dar fiind interzise cele cu patogeni atenuați (antivaricelozosterian, BCG etc.).

În cazul existenței unor leziuni displazice ale altor organe (piele, col uterin etc), colaborarea cu specialiștii respectivi este obligatorie.

Riscul reactivării tuberculozei poate fi redus prin menținerea unui index crescut de suspiciune în cursul terapiei cu agenți biologici. Pacienții în tratament cu agenți biologici vor fi reevaluați periodic de către specialistul pneumolog, cel mai târziu la 6 luni sau la nevoie.