

NOTA INFORMATIVA E DI CONSENSO ALL'USO DI FARMACI BIOLOGICI ANTI-TNF α

Gentile collega,

il suo paziente.....

I farmaci Remicade (nome farmacologico Infliximab) e Humira (Adalimumab) sono anticorpi monoclonali in grado di legarsi ad una proteina (citochina) chiamata TNF α . Tale proteina è attivamente coinvolta nei processi infiammatori ed è aumentata in circolo e nella mucosa dei pazienti affetti da malattia di Crohn (MC) e retto-colite ulcerosa (RCU). Tali anticorpi legandosi e bloccando tale proteina controllano il processo infiammatorio.

Le situazioni cliniche, in accordo alle linee ministeriali, per le quali è indicato il trattamento con questi farmaci sono: (barrare l'opzione appropriata)

- M. di Crohn in fase attiva, di grado severo, che non ha risposto, sia diventata resistente o abbia presentato controindicazioni (es. diabete) o effetti indesiderati ad un trattamento con cortisone e/o immunosoppressori (es. azatioprina, Methotrexate);***
- M. di Crohn complicata da malattia fistolizzante perianale in fase attiva dopo trattamento chirurgico e rimozione della sepsi; che non ha risposto alla terapia convenzionale (antibiotici, drenaggio chirurgico, immunosoppressori) o è risultato intollerante;***
- M. di Crohn in età pediatrica in fase di attività severa, che non ha risposto o sia diventata resistente a terapia convenzionale (cortisone e immunosoppressori) o a terapia primaria nutrizionale, o presenta controindicazioni/intolleranza alla terapia convenzionale (solo Remicade);***
- Colite ulcerosa con attività moderata-severa che non ha risposto o sia diventata resistente a cortisone e/o immunosoppressori, oppure in presenza di controindicazioni e/o intolleranza alla terapia convenzionale (solo Remicade).***

Le recenti linee guida pongono indicazione al biologico anche nei pazienti con selezionati con particolari segni prognostici di gravità.

EFFETTI INDESIDERATI E PRECAUZIONI

Il trattamento è **controindicato** in caso di:

- a) Tuberculosis attiva; b) insufficienza cardiaca moderata-grave (classe III/IV NYHA);***
- c) infezioni opportunistiche, ascessi e sepsi; d) neoplasia o displasia di recente diagnosi (da valutare caso per caso).***

Prima di iniziare il trattamento devono essere eseguiti una serie di indagini:

Screening tubercolosi attiva o latente: Rx Torace 2p, Intradermoreazione di Mantoux ed ev. Quantiferon

Markers HBV, HCV, HIV. Anamnesi infettivologica ed ev. vaccinazioni necessarie. Screening per neoplasie.

Per effetto della terapia possono verificarsi:

Reazioni infusionali (Remicade); possono essere **immediate** (durante o entro poche ore dall'infusione). Sono rappresentate da eritema diffuso, orticaria, senso di fatica, dispnea con sibilo respiratorio o ipotensione fino alla

shock. Questi disturbi sono controllati da farmaci specifici, rallentamento o sospensione dell'infusione. Le reazioni possono essere anche **ritardate**, fino a 2 settimane dall'infusione, e sono caratterizzate da dolore muscolare, febbre, dolori articolari, edema delle mani e viso, prurito, difficoltà alla deglutizione ecc. Questi sintomi rispondono prontamente alla somministrazione di cortisone. Le cause sono accelerata velocità di infusione, reazione allergica o sviluppo di anticorpi con ipersensibilità di tipo ritardato (più frequente dopo prolungati intervalli tra infusioni e mancanza di terapia con immunosoppressori o steroidi). Durante l'uso dell'Humira si possono verificare reazioni allergiche locali nel sito di inoculazione, di solito controllati con terapia topica e che tendono a regredire spontaneamente nel tempo. I maggiori problemi correlati alla terapia con anti-TNF α sono l'aumentato rischio di infezioni opportunistiche (x 2-3 volte) in misura peraltro simile al rischio durante terapia cortisonica o con immunosoppressori ed il rischio di sviluppare tumori. Per quanto riguarda il rischio di infezioni, questo aumenta in maniera esponenziale in caso di trattamenti concomitanti. Il rischio globale di sviluppare una neoplasia in pazienti trattati con anti-TNF non sembra aumentato; il loro uso potrebbe accrescere il rischio di sviluppare linfomi in pazienti che assumono altri immunosoppressori, comunque il rischio assoluto è molto basso. Ci sono inoltre una serie di altri eventi avversi segnalati che sono riportati nella successiva Tabella in base alla loro frequenza.

FREQUENZA	ORGANO / APPARATO	TIPOLOGIA
COMUNE n° casi 1/100 -10/100	Infezioni	Virosi es. influenza, herpes
	Alt. Immunologiche	Malattia da siero
	S.N.C.	Cefalea, vertigini
	Polmoni	Inf. Alte e basse vie respiratorie, broncospasmo
	Cute	Rash cutaneo, orticaria, prurito, foruncoli, psoriasi, eczema
NON COMUNE 1/100 -1/1000	Infezioni	Sepsi, accessi, TBC, Infezioni batteriche o fungine
	Alt. Ematologiche	Leucopenia, anemia, trombocitopenia
	Alt. Immunitarie	Lupus-like, anafilassi
	Disturbi psiche	Depressione, sonnolenza, apatia
	S.N.C.	Malattie demielinizzanti
	Occhi	Cheratite, congiuntivite, orzaiolo
	Cuore	Aritmie, peggioramento insufficienza cardiaca
	Vascolari	Ipo-ipertensione, tromboflebite
	Torace	Versamento pleurico
	App. Gastrointestinale	Diverticolite, colecistite
	App. Osteoarticolare	Mialgie, artralgie
	Cute	Eczema, acne rosacea, alopecia, reazione sito iniezione
	Rene	Infezioni urinarie, pielonefrite
	Apparato genitale	Vaginite
	Esami di laboratorio	Autoanticorpi
RARO 1/1000 - 1/10000	S.N.C.	Meningite
	Cuore	Tachicardia
	App. Respiratorio	Polmonite interstiziale
	App. Gastrointestinale	Epatite
MOLTO RARO < 1/10000	Infezioni	Infezioni opportunistiche (es. pneumocisti), riattivazione HBV
	Tumori	Linfomi, linfoma epatosplenico
	Alt. Ematologiche	Pancitopenia, anemia emolitica
	Alt. Immunitarie	Shock anafilattico, vasculite
	S.N.C.	GuillainBarrè, neurite ottica
	Cuore	Insufficienza cardiaca, pericardite
	App. Gastrointestinale	Pancreatite, epatite autoimmune
Cute	Necrolisi epidermica	
Referenza:check		

Non sono stati evidenziati effetti indesiderati sull'esito della gravidanza, in particolare non malformazioni. Tuttavia a causa del passaggio attraverso il filtro placentare, è sconsigliato quando possibile l'uso nel terzo trimestre. Come indicato nella tabella, questa terapia seppure raramente può determinare effetti collaterali seri. E' pertanto necessaria la tempestiva segnalazione di ogni cambiamento del suo stato di salute, in particolare l'insorgenza di febbre e sintomi nuovi ai dottori.....tel.

Io sottoscritto (genitori in caso di minore)

DICHIARO

di aver letto e compreso le informazioni in merito al farmaco utilizzato, le possibili alternative terapeutiche, e di aver avuto modo di richiedere domande di chiarimento. **Fornisco** pertanto **il mio consenso** ad iniziare la terapia.

Firma del PazienteLuogo e data

Firma del Medico.....Luogo e data.....

Bibliografia

Travis SPL, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis. JCC 2008;2:24-62. **Rahier JF** et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. JCC 2009;2:47-91. **Dignass A** et al. The Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease. JCC 2010;4:28-62. **Orlando A** et al. The SIGE and IG-IBD practice guidelines: the use of tumor-necrosis-alpha antagonist therapy in IBD. Dig Liv Dis 2010 Sep 13. [Epub ahead of print].
