

Seksualność wśród populacji pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit

Sexuality in population of inflammatory bowel diseases patients

Magdalena **Kaniewska**¹, Konrad **Lewandowski**¹, Grażyna **Rydzewska**^{1,2}

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit,
Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska

² Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

SEKSUALNOŚĆ WŚRÓD POPULACJI PACJENTÓW Z NIESWOISTYMI CHOROBAMI ZAPALNYMI JELIT

Sexuality in population of inflammatory bowel diseases patients

Magdalena **Kaniewska**¹, Konrad **Lewandowski**¹, Grażyna **Rydzewska**^{1,2}

¹ *Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa*

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska

² *Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce*

Streszczenie

Podejmując się opieki nad pacjentami z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (NChZJ), musimy mieć na uwadze ważne kwestie dotyczące seksualności, płodności i antykoncepcji, które mogą wpływać na ogólny stan zdrowia i samopoczucie pacjentów. W publikacji opisano najważniejsze kwestie dotyczące zdrowia seksualnego i obrazu ciała u pacjentów z NChZJ. Przedstawiono wpływ samej choroby, stosowanych leków i zabiegów operacyjnych na płodność, jak również możliwości stosowania antykoncepcji u pacjentów z NChZJ. Przedstawiono również rekomendacje *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO) co do prowadzenia ciąży, porodu i zalecenia co do stosowania leków w trakcie ciąży i laktacji u pacjentek z NChZJ.

Abstract

When caring for inflammatory bowel diseases (IBD) patients, we need to keep in mind important issues regarding sexuality, fertility and contraception that can affect overall health and well-being of these patients. The publication describes the most important issues regarding sexual health and body image in patients with IBD. The effects of the disease itself, the medicines used and the surgical procedures on fertility, as well as the potential for contraception in patients with IBD were demonstrated. European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) recommendations on pregnancy, childbirth and recommendations for the use of drugs during pregnancy and lactation in patients with IBD were also presented.

WSTĘP

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) obok wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) należy do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ). Choroby te cechuje wieloczynnikowa etiopatogeneza. U pacjentów predysponowanych genetycznie nakładają się czynniki immunologiczne i czynniki środowiskowe (m.in. zaburzenia mikrobioty jelitowej), ale ostatecznie zależności między nimi nie są jeszcze dokładnie poznane [1].

NChZJ dotyczą młodych ludzi – ok. 50% pacjentów w momencie zachorowania ma poniżej 35 lat. ChLC i WZJG na ogół występują z równą częstotliwością u mężczyzn i kobiet; są przewlekłe, co ma znaczący wpływ na jakość życia pacjentów. Około 25% pacjentów rozpoczyna współżycie seksualne niedługo po ustale-

niu rozpoznania. To powoduje wiele pytań i trudności z zaplanowaniem swojego życia seksualnego i układaniem ewentualnych planów prokreacyjnych.

ZDROWIE SEKSUALNE I OBRAZ CIAŁA U CHORYCH NA NIESWOISTE CHOROBY ZAPALNE JELIT

Zdrowie seksualne jest definiowane przez Światową Organizację Zdrowia jako „stan dobrego samopoczucia fizycznego, emocjonalnego, psychicznego i społecznego w odniesieniu do seksualności; to nie tylko brak choroby, dysfunkcji czy kalektwa” [2]. Zdrowie seksualne wraz z obrazem ciała jest ważnym elementem funkcjonowania psychospołecznego i ma istotny wpływ na ogólną ja-

Słowa kluczowe:

nieswoiste choroby zapalne jelit, seksualność, płodność, antykoncepcja, ciąża

Key words:

IBD, sexuality, fertility, contraception, pregnancy

Adres do korespondencji:

Lek. **Magdalena Kaniewska**
Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit
Centralny Szpital Kliniczny
Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
tel.: 22 508 12 40

kość życia [3]. NChZJ mogą wpływać na wygląd fizyczny pacjentów ze względu na blizny po zabiegach chirurgicznych, wyłonię stomie, przetoki i ropnie. Ponadto pacjenci z NChZJ często cierpią na bóle brzucha, biegunkę i nietrzymanie stolca, które mogą wpływać zarówno na obraz ciała, jak i na seksualność. Niektórzy pacjenci – zwłaszcza kobiety i pacjenci po operacji – mogą być bardziej narażeni na zaburzenia obrazu ciała. Czynniki psychospołeczne również w znacznym stopniu przyczyniają się do upośledzenia seksualności. Badania wykazały, że obniżony nastrój jest najsilniejszym i najczęściej występującym czynnikiem ryzyka osłabienia funkcji seksualnych u pacjentów z NChZJ [4].

Chociaż upośledzony obraz ciała i funkcje seksualne są częste u pacjentów z NChZJ, temat ten jest rzadko poruszany w trakcie wizyt lekarskich. W ankiecie przeprowadzonej wśród kobiet z NChZJ biorących udział w seminarium edukacyjnym mniej niż 20% stwierdziło, że ich gastroenterolog zajmował się kwestiami obrazu ciała lub funkcji seksualnych, a jeszcze mniej zgłosiło, że problemy te poruszał lekarz pierwszego kontaktu lub ginekolog. Większość rozmów o obrazie ciała lub seksualności była inicjowana przez pacjentkę [5]. Powyższe dane podkreślają wagę podejmowania przez lekarzy inicjatywy w pytaniu pacjentów o ich obraz ciała, seksualność i nastrój. Oprócz radzenia sobie z objawami fizycznymi, które mogą wpływać na obraz ciała i seksualność, lekarze powinni częściej kierować pacjentów z problemami psychospołecznymi do innych specjalistów (psychologów, psychiatrów, seksuologów) w celu uzyskania dalszego wsparcia [6].

PŁODNOŚĆ W CHOROBIE LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA I WE WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIU JELITA GRUBEGO

Pacjentki z NChZJ mogą mieć opóźnioną pierwszą miesiączkę i zaburzenia cyklu miesięczkowego [6, 7]. Znaczącą rolę mogą tu odgrywać niedożywienie i aktywny stan zapalny w jelicie, ale złożone interakcje między NChZJ a hormonami nie są jeszcze dobrze poznane. NChZJ nie tylko mogą wpływać na początek i regularność miesiączki, lecz także związane z miesiączką wahania hormonalne mogą mieć wpływ na objawy żołądkowo-jelitowe w NChZJ. Estrogeny mogą różnie oddziaływać na choroby autoimmunizacyjne zarówno supresyjne, jak i stymulujące, sprzyjając aktywacji i przeżyciu limfocytów B, a także

wpływając na proliferację monocytów [8]. Wiadomo również, że hormony odgrywają znaczącą rolę w cyklicznych zmianach objawów ze strony przewodu pokarmowego podczas cyklu miesięczkowego u zdrowych kobiet [8]. Nie jest więc zaskakujące, że kobiety z NChZJ mogą również doświadczać cyklicznej zmiany objawów choroby podstawowej w trakcie cyklu miesięczkowego – kobiety z NChZJ mają tendencję do zwiększenia liczby wypróżnień podczas menstruacji.

Mężczyźni i kobiety z NChZJ mają na ogół zdolność reprodukcyjną podobną do tej w populacji ogólnej, przy czym spadek rozrodu jest często związany ze zjawiskiem „dobrowolnej bezdzietności” [9]. Definicja niepłodności mówi, że jest to niemożność zapłodnienia pomimo trwającego rok współżycia bez zabezpieczenia (antykoncepcji). Pacjentki z WZJG nie mają zaburzeń płodności, a pacjentki z ChLC mają prawidłową lub nieznacznie obniżoną płodność (z wyłączeniem pacjentek po operacjach resekcyjnych).

Wpływ leków na płodność

Sulfasalazyna wpływa na płodność u mężczyzn, ale nie kobiet. U mężczyzn sulfasalazyna ma odwracalny wpływ na liczbę, ruchliwość i morfologię plemników [10]. Po raz pierwszy zbadano to w latach 70. Opisano serię przypadków obejmującą 4 mężczyzn z WZJG oraz niepłodnością i wykazano u nich poprawę wyników analizy nasienia po odstawieniu leku [11]. Udowodniono również, że metotreksat powoduje odwracalną bezpłodność u mężczyzn [12] i należy go unikać u kobiet i u mężczyzn ze względu na znaczną teratogenność [13]. Nie wykazano wpływu kwasu 5-aminosalicylowego, 6-merkaptopuryny, azatiopryny oraz leków biologicznych na płodność u mężczyzn i kobiet, chociaż należy zauważyć, że badania nad płodnością i lekami biologicznymi ograniczały się do badań na zwierzętach [14-17].

Wpływ operacji na płodność

Około 10% pacjentów z WZJG i 25% pacjentów z ChLC może wymagać leczenia chirurgicznego pomimo włączenia do leczenia leków biologicznych [18, 19]. Jak dotąd jest dostępnych niewiele danych dotyczących wpływu resekcji jelita grubego lub odcinkowej resekcji jelita grubego na płodność u mężczyzn i kobiet.

Złotym standardem leczenia operacyjnego WZJG jest proktokolektomia z wytworzeniem zbiornika *J-pouch* (*ileal pouch anal anasto-*

mosis – IPAA), w niektórych przypadkach stosuje się zespolenie jelitowo-odbytnicze (*ileorectal anastomosis* – IRA) lub ileostomię [20]. Prawie połowa pacjentek, które próbują zajść w ciążę po IPAA, nie będzie mogła tego zrobić w ciągu 12 miesięcy po operacji [21]. Prawdopodobnie wynika to ze zmian anatomicznych i bliznowacenia jajowodów po rozległym preparowaniu miednicy. Uważa się, że te zmiany anatomiczne są zależne od głębokiego rozwarstwienia miednicy, a podobne problemy z płodnością udokumentowano w przypadku całkowitej proktokolektomii z ileostomią końcową [22]. Najnowsze prace sugerują, że niektóre z tych problemów można złagodzić, stosując metody laparoskopowe. W badaniu Scoglio i wsp. 70% pacjentek poddanych laparoskopowemu IPAA mogło zajść w ciążę w porównaniu z 39%, które przeszły procedurę otwartą. Jeszcze nie potwierdzono tego odkrycia dodatkowymi danymi [23]. IRA nie obejmuje rozległego rozwarstwienia miednicy, więc teoretycznie zmniejsza ryzyko niepłodności. Operacja ta powinna być jednak wykonywana tylko u chorych na WZJG z prawidłowym napięciem zwieracza odbytu, bez ciężkiej choroby krocza lub odbytnicy i bez cech dysplazji lub raka [24]. U kobiet w ciąży z jednocześnie wyłoniętym zbiornikiem jelitowym często zaleca się wykonanie cesarskiego cięcia, aby zapobiec uszkodzeniu zwieracza odbytu. Dane dotyczące porodów drogami natury w porównaniu z cesarskim cięciem są ograniczone [25].

Wpływ aktywności choroby na płodność

Aktywna choroba zapalna jelit może wpływać na płodność na wiele sposobów. Czynne zapalenie jelit może powodować zapalenie sąsiednich narządów, w tym jajników i jajowodów. Pacjenci mogą mieć zmniejszone libido związane z aktywną chorobą lub doświadczać dyspareunii z powodu aktywnej choroby odbytu. Co więcej, aktywna choroba jest związana z depresją, niedożywieniem i anemią, co może zmniejszyć zdolność poczęcia [26]. Ponadto, poza zmniejszeniem szans na poczęcie, aktywna choroba w momencie poczęcia i ciąży wiąże się z wyższym prawdopodobieństwem porodu przedwczesnego i niższą masą urodzeniową [27]. Kobiety z NChZJ powinny pozostawać w stanie remisji przez co najmniej 6 miesięcy przed próbą zajścia w ciążę.

Wpływ choroby na płodność

Nawet 35% pacjentów z NChZJ uznaje, że choroba uniemożliwiła im nawiązanie intymnego związku, a 17% zgłasza, że NChZJ spowodowała zakończenie związku [28]. Około 50% pacjentek uważa, że zarówno pożądanie seksualne, jak i przyjemność seksualna pogorszyły się po ustaleniu rozpoznania [29]. We wszystkich badaniach kobiety były bardziej dotknięte chorobą niż mężczyźni, a depresja była istotnym czynnikiem zapowiadającym zaburzenia seksualne [30]. Glukokortykosteroidy stosowane w wypadku zaostrzeń choroby zapalnej jelit mogą powodować zaburzenia nastroju, problemy z postrzeganiem ciała i funkcjami seksualnymi [30]. Choroba może wpływać na dysfunkcje seksualne, szczególnie u pacjentów z drenującymi przetokami lub u których częste wypróżnienia wpływają na ich relacje międzyludzkie. W starszym badaniu kliniczno-kontrolnym obejmującym 50 kobiet z ChLC pacjentki zgłaszały większą dyspareunię (60% w porównaniu z 32% w grupie kontrolnej), mniejszą aktywność seksualną (24% w porównaniu z 4% w grupie kontrolnej) i wyższy wskaźnik rozwodów (16% vs 6% w grupie kontrolnej). Przyczynami braku aktywności seksualnej były: ból brzucha (24%), biegunka (20%) i lęk przed nietrzymaniem stolca (14%) [31, 32]. Pomimo zmiany terapii, w tym włączenia leków biologicznych, nadal utrzymują się problemy związane z przyjemnością seksualną, inicjacją i współczynnikiem współżycia. Również strach i brak wiedzy wpływają na decyzje pacjentów. Wiele kobiet z NChZJ obawia się, że ich choroba lub przyjmowane przez nie leki zapobiegają poczęciu lub będą miały negatywny wpływ na poczęte dziecko. Pomimo tych obaw i braku wiedzy 68% pacjentów nigdy nie rozmawiało z lekarzem o planowaniu rodziny [33].

LEKI ANTYKONCEPCYJNE

Planowana ciąża zapewnia kontrolę choroby w czasie ciąży i pozwala uniknąć narażenia płodu na szkodliwe leki. Doustne tabletki antykoncepcyjne (*oral contraceptives* – OCP) są zdecydowanie najpowszechniejszym wyborem wśród kobiet, należy jednak pamiętać o pewnych zaleceniach dotyczących stosowania tych leków u pacjentek z NChZJ. Korzyści na ogół przewyższają ryzyko związane ze stosowaniem tabletek zawierających tylko progestagen lub octan medroksyprogesteronu (*depot medroxyprogesterone aceta-*

te – DMPA). Decyzja o zastosowaniu złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, złożonego hormonalnego systemu antykoncepcyjnego lub złożonego hormonalnego systemu dopochwowego powinna być podejmowana indywidualnie. Złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Środki antykoncepcyjne uważa się za bezpieczne dla kobiet z łagodnym przebiegiem NChZJ i bez innych czynników ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej, nawet w cięższym przebiegu choroby lub u kobiet z czynnikami ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej można indywidualnie rozważyć ich zastosowanie [34, 35]. Inną kwestią jest to, że leki doustne mogą być mniej skuteczne, niż oczekiwano, z powodu złego wchłaniania u wybranych pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby. Estrogenny składnik złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zwiększa wątrobową produkcję globulin surowicy biorących udział w krzepnięciu (w tym czynnika VII, czynnika X i fibrynogenu) i zwiększa ryzyko żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej u wszystkich pacjentów stosujących te leki [36]. Aktualne wytyczne *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dotyczące stosowania środków antykoncepcyjnych stanowią, że ryzyko związane ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, a także plasterm i pierścieniem antykoncepcyjnym przewyższa korzyści u pacjentów z aktywną chorobą, niedawną operacją, unieruchomieniem, niedoborami witamin i niedoborami płynów, jak również u pacjentów przyjmujących glukokortykosteroidy. U pacjentów z łagodną lub kontrolowaną chorobą korzyści mogą jednak przewyższać ryzyko [34, 35].

Związek między środkami antykoncepcyjnymi a utratą masy kostnej również może mieć wpływ na decyzję co do stosowania tych leków, ponieważ same NChZJ przyczyniają się do utraty gęstości kości [37]. Pacjenci z NChZJ mają wyższy wskaźnik osteoporozy i osteopenii z powodu stosowania glukokortykosteroidów, niedożywienia, złego wchłaniania i niedoboru witaminy D oraz wapnia, unieruchomienia, jak również z powodu ich podstawowej choroby. Prawdziwa częstość występowania osteopenii jest nieznana. Octan medroksyprogesteronu jest najpopularniejszym środkiem antykoncepcyjnym do wstrzykiwań, ale w systematycznym przeglądzie DMPA jego stosowanie wiązało się z utratą gęstości kości [38]. Na szczęście nie wykazano, aby inne hormonalne środki antykoncepcyjne miały jakiegokolwiek wpływ na gęstość kości. DMPA ma inne zalety, jest akceptowalną formą antykoncepcji u pacjen-

tek, które nie są dobrymi kandydatkami do stosowania estrogenowych środków antykoncepcyjnych. CDC sugerują, że korzyści ze stosowania DMPA mogą przewyższać ryzyko u kobiet z nieswoistym zapaleniem jelit. Niemniej jednak należy rozważyć unikanie stosowania DMPA u pacjentek z nieswoistym zapaleniem jelit i z osteopenią lub ze zwiększonym ryzykiem tego schorzenia. Długo działające, odwracalne środki antykoncepcyjne, takie jak wkładka domaciczna z miedzi lub lewonorgestrelu i implanty z etonogestrelem, są wysoce skutecznymi formami antykoncepcji, które przy typowym stosowaniu mają skuteczność podobną do procedur sterylizacji. CDC zalecają te formy antykoncepcji u kobiet z NChZJ bez ograniczeń. Należy unikać zakładania wkładki domacicznej u pacjentek z wysokim osobistym ryzykiem zakażenia rzeżączką lub chłamydią [39]. Podobnie jak w wypadku wszystkich innych wymienionych środków antykoncepcyjnych ani wkładka domaciczna, ani implanty nie chronią przed zakażeniem przenoszonym drogą płciową. W celu zapobiegania zakażeniom przenoszonym drogą płciową u wszystkich pacjentek należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji i bezpieczne zachowanie.

Wpływ leków antykoncepcyjnych na nieswoiste choroby zapalne jelit

Powody, dla których OCP mogą przyczyniać się do nieswoistego zapalenia jelit, są obecnie nieznane. Badacze wysunęli teorię, że zwiększone ryzyko jest spowodowane stymulującym wpływem estrogenów na odporność wrodzoną lub że działanie przeciwzakrzepowe estrogenów może powodować zmiany w mikrokrażeniu [40, 41]. Istnieją również dane sugerujące, że receptory estrogenowe mogą pośredniczyć w funkcjonowaniu bariery nabłonkowej okrężnicy [42]. Podsumowując, najnowsze wytyczne *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO) co do stosowania leków antykoncepcyjnych mówią, że najprawdopodobniej hormony płciowe nie mają wpływu na rozwój NChZJ, ale wymaga to dalszych badań. Nie ma również wystarczających dowodów na to, że jakiegokolwiek określona forma antykoncepcji może być przyczyną nawrotu NChZJ.

CIĄŻA

Chociaż istnieją pewne sprzeczne dane, większość badań wykazała, że kobiety z aktywną cho-

robą w czasie ciąży mają większe ryzyko porodu przedwczesnego, niskiej masy urodzeniowej i porodu w wieku ciążowym w porównaniu z kobietami w okresie remisji [42]. Jeśli poczęcie następuje w okresie remisji, ryzyko nawrotu choroby jest takie samo jak u kobiet niebędących w ciąży. Poczęcie w czasie aktywnej choroby zwiększa ryzyko długotrwałej aktywności choroby w czasie ciąży. Ciąża może również wpływać na przebieg NChZJ [42].

Dodatni wywiad rodzinny jest ważnym czynnikiem ryzyka zachorowania na NChZJ w ciągu całego życia [43-45]. Około 5,5-22,5% pacjentów z NChZJ ma również innego członka rodziny, który choruje na NChZJ. Ogólne ryzyko zachorowania dla dzieci z jednym rodzicem z NChZJ jest 2-13 razy wyższe niż w populacji ogólnej [46, 47]. W wypadku dzieci, których oboje rodzice mają NChZJ, ryzyko wystąpienia choroby w ciągu życia przekracza 30% [48]. Względne ryzyko zachorowania dla rodzeństwa pacjenta z ChLC jest 13-36 razy wyższe niż w populacji ogólnej, a dla rodzeństwa pacjenta z WZJG względne ryzyko jest 7-17 razy wyższe w porównaniu z populacją ogólną [42].

Uważa się, że narażenie płodu na większość leków stosowanych z powodu NChZJ przez matkę w trakcie ciąży stanowi niskie ryzyko dla dziecka, z wyjątkiem metotreksatu i talidomidu [42]. Ekspozycja płodu na tiopuryny nie jest związana ze zwiększonym ryzykiem infekcji w pierwszym roku życia. Wiele ostatnich badań kohortowych wykazało, że stosowanie tiopuryn w czasie ciąży nie wpływa na ryzyko przedwczesnego porodu i małej masy urodzeniowej [42, 49]. Długoterminowe badania kontrolne (3-4 lata) pokazują, że potomstwo narażone na tiopuryny w czasie ciąży miało prawidłowy rozwój umysłowy i fizyczny i nie zwiększało się ryzyko infekcji w dzieciństwie [42]. Bezpieczeństwo stosowania tiopuryn podczas ciąży jest jednak nadal przedmio-

tem dyskusji [42]. Ryzyko infekcji przy stosowaniu leków anty-TNF w monoterapii lub w połączeniu z immunomodulatorami jest sporne [42]. Ponieważ wykrywalne poziomy anty-TNF u potomstwa są obecne przynajmniej w ciągu pierwszych 6 miesięcy, należy w tym okresie unikać żywych szczepionek. Obecne strategie szczepień szczepionkami nieżywymi nie różnią się od tych dla niemowląt nienarażonych w okresie życia płodowego na leki anty-TNF. Czas podania ostatniej dawki leku anty-TNF powinien uwzględniać zarówno aktywność choroby matki, jak i przeniesienie leku przez łożysko. Jeśli lekarz i pacjentka uznali to za stosowne, w celu ograniczenia transportu anty-TNF do płodu należy odstawić lek anty-TNF ok. 24.-26. tygodnia ciąży [42]. Ryzyko stosowania leków w trakcie ciąży i w trakcie karmienia piersią przedstawiono w tabeli 1 [42].

Wybór sposobu porodu wymaga multidyscyplinarnego podejścia i powinien przede wszystkim podlegać wskazaniom położniczym. Cesarskie cięcie jest wskazane przy aktywnej chorobie w okolicy odbytu lub aktywnym zajęciu odbytnicy. *J-pouch* lub zespolenie krętniczo-odbytnicze u kobiet z NChZJ jest względnym wskazaniem do wykonania cesarskiego cięcia, ale decyzję należy podejmować indywidualnie [42]. Nie ma zwiększonego ryzyka nawrotu choroby w okresie poporodowym u kobiet z ChLC, które pozostają na leczeniu podtrzymującym. U kobiet z WZJG ryzyko nawrotu poporodowego może być zwiększone, ale dane te wymagają jeszcze uściślenia w kolejnych badaniach [42].

Laktacja nie wpływa na aktywność NChZJ. Pochodne 5-ASA, tiopuryny, anty-TNF i glukokortykosteroidy stanowią niskie ryzyko dla niemowląt karmionych piersią (tab. 1) [42].

Tabela 1. Ryzyko stosowania leków w trakcie ciąży i w trakcie karmienia piersią

Table 1. Risk of using medicines during pregnancy and breast-feeding

Lek	W trakcie ciąży	W trakcie laktacji
Mesalazyna	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Sulfasalazyna	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Glukokortykosteroidy	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko, 4 godz. przed karmieniem odstawić
Tiopuryny	Niskie ryzyko, mało danych o 6-TG	Niskie ryzyko
Anty-TNF	Niskie ryzyko, odstawić ok. 24. tygodnia ciąży	Mało danych, najprawdopodobniej niskie ryzyko
Metotreksat	Zakazany	Zakazany
Talidomid	Zakazany	Zakazany
Metronidazol	Unikać w 1. trymestrze	Unikać
Ciprofloksacyna	Unikać w 1. trymestrze	Unikać

PODSUMOWANIE

Podejmując się opieki nad pacjentami z NChZJ, trzeba mieć na uwadze ważne kwestie dotyczące seksualności, płodności i antykoncepcji, które mogą wpływać na ogólny stan zdrowia i samopoczucie pacjentów. Pacjentki z ChLC mają podobną lub nieznacznie zmniejszoną zdolność poczęcia, podczas gdy pacjentki z WZJG nie różnią się zdolnością poczęcia od tych z populacji ogólnej. Kobiety, które przeszły operację, szczególnie te poddawane IPAA, mają najczęściej zmniejszoną płodność. Na płodność może wpływać aktywna choroba, ale nie leki kontrolujące chorobę. Należy dołożyć wszelkich starań, aby wprowadzić pacjentkę w remisję przed ewentualnym poczęciem. Również rozpoznanie i leczenie depresji może przynieść korzyści pacjentom i ich zdrowiu seksualnemu. Dyskusja na temat płodności i kwestii seksualnych może przynieść korzyści pacjentom podczas podejmowania decyzji dotyczących

planowania rodziny. Metody antykoncepcji powinny być wybierane indywidualnie, po dokładnym poznaniu historii choroby i po konsultacji z gastroenterologiem, ginekologiem i ewentualnie psychoterapeutą. Nie ma wystarczających dowodów na to, że jakakolwiek konkretna forma antykoncepcji może być przyczyną nawrotu NChZJ. Pacjentki z ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinny unikać środków antykoncepcyjnych zawierających estrogen, a pacjentki z osteopenią lub w grupie ryzyka powinny raczej unikać wstrzyknięć DMPA. Urządzenia wewnątrzmaciczne i implanty etonogestrelu są bezpiecznymi i wysoce skutecznymi formami antykoncepcji, które mogą być zalecane jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentek z NChZJ. Planowanie rodziny nie jest powszechnie omawiane z pacjentami z NChZJ, ale dyskusja ta prawdopodobnie będzie miała znaczący, pozytywny wpływ na ich dobrostan psychospołeczny. Opieka nad pacjentem z NChZJ powinna być multidyscyplinarna.

Piśmiennictwo

1. Rydzewska G., Małecka-Panas E. (red.): Choroba Leśniowskiego-Crohna – 100 lat diagnostyki i terapii. Wydawnictwo Medyczne Termedia, Poznań 2008.
2. WHO Sexual health [Internet] [cited 2018 Sep 19] Available from: http://www.who.int/topics/sexual_health/en.
3. Knowles S.R., Gass C., Macrae F.: Illness perceptions in IBD influence psychological status, sexual health and satisfaction, body image and relational functioning: a preliminary exploration using Structural Equation Modeling. *J Crohns Colitis* 2013, 7, e344-e350.
4. Moody G.A., Mayberry J.F.: Perceived sexual dysfunction amongst patients with inflammatory bowel disease. *Digestion* 1993, 54 (4), 256-260.
5. Borum M.L., Igiehon E., Shafa S.: Physicians may inadequately address sexuality in women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010, 16 (2), 181.
6. Rosenblatt E., Kane S.: Sex-specific issues in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology and Hepatology* 2015, 11 (9), 592-600.
7. Bharadwaj S., Kulkarni G., Shen B.: Menstrual cycle, sex hormones in female inflammatory bowel disease patients with and without surgery. *J Dig Dis* 2015, 16 (5), 245-255.
8. Straub R.H.: The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev* 2007, 28 (5), 521-574.
9. Mahadevan U.: Fertility and pregnancy in the patient with inflammatory bowel disease. *Gut* 2006, 55 (8), 1198-1206.
10. O'Moráin C., Smethurst P., Doré C.J. i wsp.: Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat. *Gut* 1984, 25 (10), 1078-1084.
11. Levi A.J., Fisher A.M., Hughes L. i wsp.: Male infertility due to sulphasalazine. *Lancet* 1979, 2 (8137), 276-278.

12. Sussman A., Leonard J.M.: Psoriasis, methotrexate, and oligospermia. *Arch Dermatol* 1980, 116 (2), 215-217.
13. Mahadevan U.: Gastrointestinal medications in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007, 21 (5), 849-877.
14. Francella A., Dyan A., Bodian C. i wsp.: The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003, 124 (1), 9-17.
15. Penn I., Makowski E., Droegemueller W. i wsp.: Parenthood in renal homograft recipients. *JAMA* 1971, 216 (11), 1755-1761.
16. Gillibrand P.N.: Systemic lupus erythematosus in pregnancy treated with azathioprine. *Proc R Soc Med* 1966, 59 (9), 834.
17. Treacy G.: Using an analogous monoclonal antibody to evaluate the reproductive and chronic toxicity potential for a humanized anti-TNF alpha monoclonal antibody. *Hum Exp Toxicol* 2000, 19 (4), 226-228.
18. Bernstein C.N., Ng S.C., Lakatos P.L. i wsp.: Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of the Study of Inflammatory Bowel Disease: A review of mortality and surgery in ulcerative colitis: milestones of the seriousness of the disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013, 19 (9), 2001-2010.
19. Niewiadomski O., Studd C., Hair C. i wsp.: Prospective population-based cohort of inflammatory bowel disease in the biologics era: disease course and predictors of severity. *J Gastroenterol Hepatol* 2015, 30 (9), 1346-1353.
20. Devaraj B., Kaiser A.M.: Surgical management of ulcerative colitis in the era of biologics. *Inflamm Bowel Dis* 2015, 21 (1), 208-220.
21. Waljee A., Waljee J., Morris A.M. i wsp.: Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertili-

- ty after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006, 55 (11), 1575-1580.
22. Wikland M., Jansson I., Asztély M. i wsp.: Gynaecological problems related to anatomical changes after conventional proctocolectomy and ileostomy. *Int J Colorectal Dis* 1990, 5 (1), 49-52.
23. Bartels S.A., D'Hoore A., Cuesta M.A. i wsp.: Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg* 2012, 256 (6), 1045-1048.
24. Scoglio D., Ahmed Ali U., Fichera A.: Surgical treatment of ulcerative colitis: ileorectal vs ileal pouch-anal anastomosis. *World J Gastroenterol* 2014, 20 (37), 13211-13218.
25. Bharadwaj S., Philpott J.R., Barber M.D. i wsp.: Women's health issues after ileal pouch surgery. *Inflamm Bowel Dis* 2014, 20 (12), 2470-2482.
26. Mahadevan U., Matro R.: Care of the pregnant patient with inflammatory bowel disease. *Obstet Gynecol* 2015, 126 (2), 401-412.
27. Bröms G., Granath E., Linder M. i wsp.: Birth outcomes in women with inflammatory bowel disease: effects of disease activity and drug exposure. *Inflamm Bowel Dis* 2014, 20 (6), 1091-1098.
28. Lönnfors S., Vermeire S., Greco M. i wsp.: IBD and health-related quality of life – discovering the true impact. *J Crohns Colitis* 2014, 8 (10), 1281-1286.
29. Marín L., Mañosa M., Garcia-Planella E. i wsp.: Sexual function and patients' perceptions in inflammatory bowel disease: a case-control survey. *J Gastroenterol* 2013, 48 (6), 713-720.
30. Mantzouranis G., Fafiora E., Glantzounis G. i wsp.: Inflammatory bowel disease and sexual function in male and female patients: an update on evidence in the past ten years. *J Crohns Colitis* 2015, 9 (12), 1160-1168.
31. Moody G., Probert C.S., Srivastava E.M. i wsp.: Sexual dysfunction amongst women with Crohn's disease: a hidden problem. *Digestion* 1992, 52 (3-4), 179-183.
32. Friedman S., McElrath T.F., Wolf J.L.: Management of fertility and pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a practical guide. *Inflamm Bowel Dis* 2013, 19 (13), 2937-2948.
33. Toomey D., Waldron B.: Family planning and inflammatory bowel disease: the patient and the practitioner. *Fam Pract* 2013, 30 (1), 64-68.
34. Zapata L.B., Paulen M.E., Cansino C. i wsp.: Contraceptive use among women with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Contraception* 2010, 82 (1), 72-85.
35. Curtis K.M., Tepper N.K., Marchbanks P.A.: U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010. *J Womens Health (Larchmt)* 2011, 20 (6), 825-828.
36. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006, 107 (6), 1453-1472.

37. Nappi C., Bifulco G., Tommaselli G.A. i wsp.: Hormonal contraception and bone metabolism: a systematic review. *Contraception* 2012, 86 (6), 606-621.
38. Curtis K.M., Martins S.L.: Progestogen-only contraception and bone mineral density: a systematic review. *Contraception* 2006, 73 (5), 470-487.
39. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 121: Long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 2011, 118 (1), 184-196.
40. Frolkis A., Dieleman L.A., Barkema H.W. i wsp.: Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol* 2013, 27 (3), e18-e24.
41. Dubeau M.F., Iacucci M., Beck P.L. i wsp.: Drug-induced inflammatory bowel disease and IBD-like conditions. *Inflamm Bowel Dis* 2013, 19 (2), 445-456.
42. Looijer-van Langen M., Hotte N., Dieleman L.A. i wsp.: Estrogen receptor-β signaling modulates epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011, 300 (4), G621-G626.
43. van der Woude C.J., Ardizzone S., Bengtsson M.B. i wsp., European Crohn's and Colitis Organization: The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015, 9 (2), 107-124.
44. Loftus E.V.: Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004, 126, 1504-1517.
45. Hutfless S., Li D.K., Heyman M.B. i wsp.: Prenatal and perinatal characteristics associated with pediatric-onset inflammatory bowel disease *Dig Dis Sci* 2012, 57, 2149-2156.
46. Orholm M., Munkholm P., Langholz E. i wsp.: Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991, 324, 84-88.
47. Mahadevan U.: Fertility and pregnancy in the patient with inflammatory bowel disease. *Gut* 2006, 55, 1198-1206.
48. Orholm M., Fonager K., Sørensen H.T.: Risk of ulcerative colitis and Crohn's disease among offspring of patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999, 94 (11), 3236-3238.
49. Bennett R.A., Rubin P.H., Present D.H.: Frequency of inflammatory bowel-disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel-disease. *Gastroenterology* 1991, 100, 1638-1643.
50. Laharie D., Debeugny S., Peeters M. i wsp.: Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology* 2001, 120, 816-819.



DZIAŁA UMOŻLIWIA DZIAŁA

DLA KOGO?



Produkt Entyvio® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ostrego oraz pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na inne terapie, inne terapie przestały działać lub nie tolerowali oni leczenia przy pomocy terapii konwencjonalnych lub leczenia antagonistą czynnika martwicy guza – TNF-α.

KIEDY?



Przy nadmiernej ekspozycji na steroidy

* Pod uwagę brani są pacjenci, którzy w niewystarczającym stopniu odpowiedzieli na konwencjonalne terapie, przestali na nie reagować lub nie tolerowali ich.

1. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al. Chronological order of appearance of extra-intestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1794-1800.
2. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population based cohort. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1147-1155.
3. Neurath MF. Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease. *Nat Immunol*. 2019;20:970-979.
4. Zundler S, Becker E, Schulze LL, et al. Immune cell trafficking and retention in inflammatory bowel disease: mechanistic insights and therapeutic advances. *Gut*. 2019;68:1688-1700.
5. Entyvio® Summary of Product Characteristics. Takeda Pharma A/S.
6. Feagan BG, Lasch K, Lissos T, et al. Rapid response to vedolizumab therapy in biologic-naïve patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(1):130-138.e7.
7. Löwenberg M, Vermeire S, Mostafaei N, et al. Vedolizumab induces endoscopic and histologic remission in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2019;157(4):997-1006.e6.
8. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, et al. Vedolizumab versus adalimumab for moderate to severe ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1215-1226.
9. Loftus EV, Colombel JF, Feagan BG, et al. P209 Long-term effectiveness and safety of vedolizumab in patients with ulcerative colitis: 5-year cumulative exposure of GEMINI 1 completers rolling into the GEMINI open-label extension study. *J Crohns Colitis*. 2017;11(suppl_1):S182-S183.
10. Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(4):400-411.

Informacja o leku

Nazwa produktu leczniczego: Entyvio 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda fiolka zawiera 300 mg wedolizumabu. Po rozpuszczeniu każdy ml roztworu zawiera 60 mg wedolizumabu. Wedolizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałemG1, wytwarzany z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA w komórkach jajnika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary*, CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1. **Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).** **Postać farmaceutyczna:** Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Biały lub białawy liofilizowany krządek lub proszek. **Wskazania do stosowania:** Wrzodziejące zapalenie jelita grubego Produkt Entyvio jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNFα). Choroba Leśniowskiego-Crohna Produkt Entyvio jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika

martwicy nowotworów-alfa (TNFα). **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4 ChPL). Pacjenci powinni otrzymać pełną informację dotyczącą dawkowania leku oraz Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta. Dawkowanie *Wrzodziejące zapalenie jelita grubego* Zalecany schemat dawkowania wedolizumabupodawanego dożylnie obejmuje dawkę 300 mg podawaną w infuzji dożylniej w tygodniu 0, tygodniu 2 i tygodniu 6, a następnie co 8 tygodni. W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ciągu 10 tygodni należy przerwać leczenie (patrz punkt 5.1 ChPL). U pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstotliwości dawkowania do 300 mg wedolizumabu podawanego dożylnie co 4 tygodnie. U pacjentów, którzy zareagowali na leczenie wedolizumabem można zmniejszyć dawkę i (lub) odstawićkortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki. *Wznowienie leczenia* Jeśli leczenie wedolizumabem zostało przerwane a istnieje konieczność wznowienia leczenia wedolizumabem podawanym dożylnie, możnarozważyć podawanie produktu co 4 tygodnie (patrz punkt 5.1 ChPL). Okres przerwy w leczeniu w badaniachklinicznych wynosił do 1 roku. Podczas wznowienia leczenia ponownie uzyskano skuteczność wedolizumabu bez dowodów zwiększonej częstotliwości i nasilenia działań niepożądanych lub reakcji związanych z infuzją (patrz punkt 4.4 ChPL). *Choroba Leśniowskiego-Crohna* Zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg wedolizumabu podawanego w infuzji dożylniej w tygodniu 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni. W przypadku pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna bez widocznej odpowiedzi na leczenie korzystne może być podanie dożylnie wedolizumabu w tygodniu 10 (patrz punkt 4.4 ChPL). U pacjentów reagujących na leczenie należy kontynuować podawanie produktu co 8 tygodni, od tygodnia 14. W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u pacjenta z chorobąLeśniowskiego-Crohna w ciągu 14 tygodni, należy przerwać leczenie (patrz punkt 5.1 ChPL). U części pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstotliwości dawkowania do 300 mg wedolizumabu podawanego dożylnie co 4 tygodnie. U pacjentów, którzy zareagowali na leczenie wedolizumabem można zmniejszyć dawkę i (lub) odstawić kortykosteroidy zgodnie z przyjętym standardem opieki. *Wznowienie leczenia* W razie przerwania leczenia i konieczności wznowienia leczenia produktem Entyvio można rozważyć podawanie produktu co 4 tygodnie (patrz punkt 5.1 ChPL). Okres przerwy w leczeniu w badaniach klinicznych wynosił do 1 roku. Podczas wznowienia leczenia ponownie uzyskano skuteczność wedolizumabu, bez dowodów zwiększonej częstotliwości i nasilenia działań niepożądanych lub reakcji związanych z infuzją (patrz punkt 4.4 ChPL). Szczegółne porady dotyczące *Pacjenci w podeszłym wieku* Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Analizy farmakokinetyki populacyjnej nie wykazały zależności od wieku (patrz punkt 5.2 ChPL). *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby* Nie badano stosowania wedolizumabu w tych populacjach pacjentów. Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania. *Dzieci i młodzieź* Nie określono dotyczących bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności wedolizumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat. Dane nie są dostępne. Sposób podawania *Przed rozpoczęciem leczenia* Wedolizumab należy podawać w postaci roztworu do infuzji przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego. Przed podaniem dożylnym produkt należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć. Produkt Entyvio 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji podaje się w infuzji dożylniej trwającej 30 minut. Pacjentów należy obserwować w trakcie i po podaniu infuzji (patrz punkt 4.4 ChPL). Zalecenia dotyczące rozpoznania i rozcieńczania tego produktu leczniczego przed jego podaniem opisano w punkcie 6.6 ChPL. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substan-

cję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. Czynne ciężkie zakażenia, takie jak gruźlica (ang. TB) posocznica,cytomegalia, listerioza oraz zakażenia oportunistyczne, takie jak postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa (ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, PML) (patrz punkt 4.4 ChPL). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** W celu zapewnienia właściwej opieki wprzypadku wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości, włączając wstrząs anafilaktyczny, wedolizumabnależy podawać dożylnie w placówkach ochrony zdrowia. W trakcie podawania wedolizumabu dożylnie należy zapewnić bezpośrednią możliwość odpowiedniego monitorowania pacjenta i postępowania medycznego podczas infuzji. Wszyscy pacjenci powinni być objęci ciągłą obserwacją. W przypadku pierwszych dwóch infuzji pacjentów należy także obserwować przez około 2 godziny po zakończeniu infuzji, pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów ostrej reakcji nadwrażliwości. Przy kolejnych infuzjach pacjentów należy obserwować przez około 1 godzinę po zakończeniu infuzji. Identyfikowalność W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Reakcje związane z infuzją i reakcje nadwrażliwości W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie reakcji związanych z infuzją (ang. *infusion-related reactions*, IRR) i reakcji nadwrażliwości; większość tych reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane (patrz punkt 4.8 ChPL). W razie wystąpienia ciężkiej IRR, reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji należy natychmiast przerwać podawanie produktu Entyvio i wdrożyć odpowiednie leczenie (np. adrenalina i leki przeciwhistaminowe) (patrz punkt 4.3 ChPL). W razie wystąpienia łagodnej lub umiarkowanej IRR można zmniejszyć szybkość podawania lub wstrzymać infuzję i wdrożyć odpowiednie leczenie. Po ustąpieniu łagodnej lub umiarkowanej IRR można kontynuować infuzję. U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną IRR na wedolizumab w wywiadzie, w celu zminimalizowania zagrożenia, można rozważyć zastosowanie premedykacji (np. lekkiem przeciwhistaminowym, hydrokortyzonem i (lub) paracetamolem) przed kolejną infuzją (patrz punkt 4.8 ChPL). Zakażenia Wedolizumab jest działającym selektywnie w obrębie jelit antagonistą integralny bez ogólnoustrojowego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 5.1 ChPL). Należy mieć świadomość potencjalnego zwiększenia ryzyka zakażeń oportunistycznych lub zakażeń, dla których jelito stanowi barierę obronną (patrz punkt 4.8). Nie wolno rozpoczynać leczenia wedolizumabem u pacjentów z czynnym, ciężkim zakażeniem do czasu opamiętania zakażenia; należy rozważyć wstrzymanie leczenia u pacjentów, u których dojdzie do ciężkiego zakażenia podczas długotrwałego leczenia wedolizumabem. Należy zachować ostrożność przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu wedolizumabu u pacjentów z opuszczeniem, przewidywanym ciężkim zakażeniem lub nawracającymi ciężkimi zakażeniami w wywiadzie. Przed, podczas i po zakończeniu leczenia pacjentów należy dokładnie obserwować, czy występują u nich zakażenia. Wedolizumab jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną gruźlicą (patrz punkt 4.3 ChPL). Przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem pacjenci muszą przejść badanie przesiewowe wykluczające gruźlicę zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką. W razie rozpoznania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem należy wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwgruźlicze zgodnie z miejscowymi wytycznymi. W przypadku pacjentów, u których rozpoznano gruźlicę podczas leczenia wedolizumabem należy przerwać leczenie wedolizumabem do czasu ustąpienia zakażenia gruźliczego. Niektórzy antagoniści integralni i niedokreślone ogólnoustrojowe środki immunosupresyjne związane są z występowaniem postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej (ang. PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*), rzadkiego i często prowadzącego do zgonu zakażenia oportunistycznego wywołanego przez wirusa Johna Cunninghama (ang. *JC virus*). Wedolizumab, wiąże się z integralną αIT7 występującą na powierzchni limfocytów związanych z jelitem wywiera działanie immunosupresyjne

specyficzne dla jelita. Nie zaobserwowano ogólnoustrojowego działania immunosupresyjnego u zdrowych ochotników, jednakże działanie produktu na ogólnoustrojową czynność układu odpornościowego u pacjentów z chorobą zapalną jelit jest nieznane. Personel medyczny powinien obserwować pacjentów leczonych wedolizumabem pod kątem pojawienia się nowych lub nasilenia przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych określonych w materiałach informacyjnych i rozważyć konsultację neurologiczną w razie ich wystąpienia. Pacjent ma otrzymać Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta (patrz punkt 4.2 ChPL). W razie podejrzenia PML należy wstrzymać leczenie wedolizumabem, a w razie jego potwierdzenia należy zaprzęścić leczenie. Nowotwory złośliwe U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Leśniowskiego-Crohna ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwegojest zwiększone. Produkty o działaniu immunomodulującym mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego (patrz punkt 4.8 ChPL). Wcześniej niż jednocześnie stosowanie produktów biologicznych Nie ma danych z badań klinicznych obejmujących stosowanie wedolizumabu u pacjentów leczonych wcześniej natalizumabem lub rituksymabem. Należy zachować ostrożność przy rozważaniu stosowania wedolizumabu u takich pacjentów. Pacjenci z wcześniejszą ekspozycją na natalizumab powinni odczekać co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem, chyba że stan kliniczny pacjenta wymaga innego postępowania. Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących jednocześnie stosowania wedolizumabu z biologicznymi produktami immunosupresyjnymi. W związku z tym nie zaleca się stosowania wedolizumabu w tej grupie pacjentów. Żywe i dożne szczepionki W badaniu kontrolowanym placebo z udziałem zdrowych ochotników pojedyncza dawka 750 mg wedolizumabu nie obniżyła wskaźników ochrony odpornościowej przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B u osób, które otrzymały domięśniowo 3 dawki rekombinowanego antygenu powierzchniowego zapalenia wątroby typu B. Pacjenci po ekspozycji na wedolizumab mieli mniejsze wskaźniki serokonwersji po otrzymaniu doustnej szczepionki przeciwko chorobie zakaźnej z bakteriami. Wpływ na inne szczepionki doustne i dożne jest nieznany. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia wedolizumabem wszyscy pacjenci uzupełnili pominięte szczepienia zgodnie z aktualnymi lokalnymi zaleceniami dotyczącymi szczepień. Pacjenci leczeni wedolizumabem mogą w dalszym ciągu otrzymywać szczepionki inne niż żywe. Nie ma danych na temat wórnego przeniesienia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących wedolizumab. Podanie szczepionki przeciwko grypie powinno być wykonane przez wystrzyknięcie zgodnie z rutynową praktyką kliniczną. Inne żywe szczepionki mogą być podawane jednocześnie z wedolizumabem tylko wtedy, gdy korzyści będą zdecydowanie przeważać nad zagrożeniem. Indukcja remisji choroby Leśniowskiego-Crohna U niektórych pacjentów indukcja remisji choroby Leśniowskiego-Crohna może trwać do 14 tygodni. Przyczyną tego zjawiska nie są do końca znane i są prawdopodobnie związane z mechanizmem działania produktu. Należy wziąć to pod uwagę, zwłaszcza u pacjentów ze zdiagnozowaną wcześniej ciężką, czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna nieleczonych wcześniej antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNFα). (Patrz także punkt 5.1 ChPL). Analizy eksploracyjne podgrup pochodzące z badań klinicznych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna wskazują, że wedolizumab podawany pacjentom otrzymującym jednocześnie kortykosteroidów może być mniej skuteczny w indukcji remisji choroby Leśniowskiego-Crohna w porównaniu z pacjentami otrzymującymi już wcześniej kortykosteroidy (niezależnie od jednocześnie stosowania immunomodulatorów; patrz punkt 5.1 ChPL). **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów (takie jak zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, grypa i zapalenie zatok), ból głowy, nudności, gorączka, omdlenia, kaszel, ból stawów. U pacjentów leczonych wedolizumabem

zgłaszano także działania niepożądane w miejscu podania infuzji (wraz z takimi objawami, jak duszność, skurcze oskrzeli, pokrzywka, zaczerwienienie, wysypka, podwyższone ciśnienie krwi i przyspieszone bicie serca). Tabelearyczne zestawienie działań niepożądanych Ponizsze zestawienie działań niepożądanych oparte jest na doświadczeniu z badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu; działania wymienione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. W klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są uszeregowane w zależności od częstości występowania w następujących kategoriach: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/10 000) oraz niestandardowa (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. **Bardzo często:** zapalenie jamy nosowo-gardłowej, ból głowy, bóle stawów. **Często:** zapalenie oskrzeli, zapalenie przewodu pokarmowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenie zatok, zapalenie gardła, parestezje, nadciśnienie tętnicze, ból jamy ustnej i gardła, niedrożność nosa, kaszel, ropień odczynu, szczelina odczynu, nudności, niestrawność, zaparcie, rozdęcie jamy brzusznej, wzdęcie z oddawaniem wiatrów, guzki krwawicze odczynu, wysypka, świąd, wyprysk, rumień, nocne poty, trądzik, skurcze mięśni, ból płuców, osłabienie mięśni, zmęczenie, bóle kończyn, gorączka. **Niezbyt często:** zakażenie dróg oddechowych, kandydoza stomu i pochwy, kandydoza jamy ustnej, półpaście, zapalenie mieszków włosowych, reakcja w miejscu infuzji (objęmująca: ból w miejscu infuzji i podrażnienie w miejscu infuzji), reakcja związana z infuzją, dreszcze, uczucie zimna. **Bardzo rzadko:** Zapalenie płuc, Reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, niewyraźne widzenie. **Częstość nieznana:** śródmiąższowa choroba płuc. Opis wybranych działań niepożądanych *Działania niepożądane związane z infuzją* W kontrolowanych placebo badaniach GEMINI 1 i 2 u 4% pacjentów otrzymujących wedolizumab dożylnie i 3% pacjentów otrzymujących placebo wystąpiło działanie niepożądane, zdefiniowane przez badacza jako reakcja związana z infuzją (IRR) (patrz punkt 4.4 ChPL). Zadne z pojedynczych zdarzeń zgłoszonych w terminologii jako IRR nie występowało z częstotliwością ponad 1%. Większość IRR miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, a < 1% konieczne było przerwanie leczenia w ramach badania. Obserwowane IRR ustępowały bez lub po minimalnej interwencji po zakończeniu infuzji. Większość reakcji związanych z infuzją wystąpiła w ciągu 2 pierwszych godzin. Wśród pacjentów, u których wystąpiła reakcja związana z infuzją większa liczba reakcji w ciągu pierwszych 2 godzin po zakończeniu infuzji wystąpiła u pacjentów otrzymujących wedolizumab dożylnie niż u pacjentów otrzymujących placebo. Większość reakcji związanych z infuzją nie była ciężką i wystąpiła w trakcie infuzji lub w ciągu godziny od jego zakończenia. Zgłoszono jedno ciężkie działanie niepożądane w postaci IRR u pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna podczas drugiej infuzji (zgłoszone objawy obejmowały duszność, skurcz oskrzeli, pokrzywkę, udęcenie gorącej, wysypkę oraz zwiększenie ciśnienia krwi i częstości serca), które skutecznie opamiętano, przerywając infuzję oraz podając lek przeciwhistaminowy i hydrokortyzon dożylnie. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali wedolizumab dożylnie w tygodniu 0 i 2, a następnie placebo nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania IRR po wznowieniu leczenia wedolizumabem podawanym dożylnie po utracie odpowiadającej **Zakazania** W kontrolowanych badaniach GEMINI 1 i 2 wskaźnik występowania zakażeń wynosił 0,85 na pacjenta-rok wśród pacjentów otrzymujących wedolizumab dożylnie oraz 0,70 na pacjenta-rok wśród pacjentów otrzymujących placebo. Zakazania te obejmowały głównie zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok i zakażenia dróg moczowych. Większość pacjentów kontynuowała leczenie wedolizumabem po ustąpieniu zakażenia. W kontrolowanych badaniach GEMINI 1 i 3 wskaźnik występowania ciężkich zakażeń wynosił 0,07 na pacjenta-rok wśród pacjentów otrzymujących wedolizumab dożylnie oraz 0,06

na pacjenta-rok wśród pacjentów otrzymujących placebo. Nie stwierdzono znaczącego wzrostu wskaźnika występowania ciężkich zakażeń wraz z czasem trwania leczenia. W badaniach kontrolowanych i w badaniach otwartych z udziałem dorosłych pacjentów leczonych wedolizumabem podawanym dożylnie zgłaszano ciężkie zakażenia obejmujące gruźlicę, posocznice (w niektórych przypadkach zakończoną zgonem), posocznice spowodowaną przez *Salmonella*, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych spowodowane przez *Listeria monocytogenes* oraz zapalenie jelita grubego spowodowane przez wirusa cytomegalii. W badaniach klinicznych wedolizumabu podawanego dożylnie częstość zakażeń u pacjentów leczonych wedolizumabem z BMI 30 kg/m² pc. i powyżej była większa niż u pacjentów z BMI poniżej 30 kg/m² pc. W badaniach klinicznych wedolizumabu podawanego dożylnie,nieco większą częstość występowania ciężkich zakażeń zgłaszano u pacjentów leczonych wedolizumabem, którzy byli wcześniej leczeni antagonistami TNFα w porównaniu do pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni antagonistami TNFα. *Nowotwory złośliwe* Wyniki uzyskane do tej pory z programu badań klinicznych nie wskazują na zwiększenia ryzyka nowotworów złośliwych w związku z leczeniem wedolizumabem, jednakże liczba nowotworów złośliwych była mała, a ekspozycja długoterminowa była ograniczona. Obecnie trwa długoterminowa obserwacja w kierunku bezpieczeństwa. **Zgłaszanie podejrzanego działania niepożądanego** Po doposażeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanego działania niepożądanego. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanego działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Rejestralskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, fax: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.edyzrowie.gov.pl>. **Produkt dostępny jest w następujących opakowaniach:** Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w fiolce (30 ml) ze szkła typu I, zamkniętej gumowym korkiem i aluminium kapłem, zabezpieczonym plastikową nakładką. Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Valensback Strand, Dania. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/14/923/001 wydane przez Komisję Europejską. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. **Opłatność:** Leczenie finansowane w całości ze środków publicznych w ramach programu lekowego: załącznik B.32 oraz B.55 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dn. 23 października 2019, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje o udziale: Takeda Pharma sp. z o.o., ul. Prosta 68, 00-838 Warszawa, tel.: +48 22 608 13 00. Przygotowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Entyvio z dn. 22.03.2021. C-APROM/PL/ENTYVIO/0262



SELEKTYWNE REMISJĘ TERAZ*

PROCES GOJENIA ŚLUZÓWKI UDOKUMENTOWANY W BADANIACH ENDOSKOPOWYCH

ZMNIEJSZENIE STANU ZAPALNEGO

ENTYVIO – OBECNIE JEDYNY LEK, KTÓREGO DZIAŁANIE W SELEKTYWNY SPOSÓB NAKIEROWANE JEST NA MIGRACJĘ LIMFOCYTÓW DO JELITA