

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tonko Čolić

**Primjena anti-TNF lijekova u trudnoći u
bolesnica s upalnom bolesti crijeva**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb Medicinskog fakulteta u Zagrebu pod vodstvom Doc. dr. sc. Silvije Čuković-Čavke i predan na ocjenu u akademskoj godini 2016/2017.

KRATICE:

ADA – adalimumab

ASA – aminosalicilati

AZA – azatioprin

CB – Crohnova bolest

CHO – ovarij kineskoga hrčka (eng. Chinese hamster ovary – CHO)

CRP – C-reaktivni protein

CT – kompjutorizirana tomografija

ECCO – Europska organizacija za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis (eng. European Crohn's and Colitis Organisation)

Fab – eng. Fragment antigen-binding

Fc – eng. Fragment crystallizable

FcRn – neonatalni Fc receptor

IBD – eng. Inflammatory Bowel Diseases

IFX – infliksimab

IgG – imunoglobulin G

MP – merkaptopurin

MR – magnetska rezonancija

MTX – metotreksat

RES – retikuloendotelni sustav

SGA – novorođenče malo za gestacijsku dob (eng. small for gestational age)

Th – pomoćnički T limfocit (eng. T helper cell)

TNF – čimbenik tumorske nekroze (eng. Tumor necrosis factor)

UBC – upalna bolest crijeva

UK – ulcerozni kolitis

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. UPALNA BOLEST CRIJEVA	3
2.1. Klinička slika	3
2.2. Dijagnostika	4
2.3. Liječenje	6
3. TRUDNOĆA I UPALNA BOLEST CRIJEVA.....	8
3.1. Utjecaj upalne bolesti crijeva na trudnoću	8
3.2. Utjecaj trudnoće na upalnu bolest crijeva	9
3.3. Primjena lijekova u trudnoći kod upalnih bolesti crijeva.....	10
4. Anti-TNF LIJEKOVI	12
5. PRIMJENA ANTI-TNF LIJEKOVA U TRUDNOĆI.....	13
5.1. Farmakokinetika anti-TNF lijekova u trudnoći.....	13
5.2. Utjecaj anti-TNF lijekova na plodnost	15
5.3. Utjecaj anti-TNF lijekova na ishod trudnoće	16
6. ZAKLJUČAK.....	18
7. ZAHVALE	18
8. LITERATURA:	19
9. ŽIVOTOPIS	25

SAŽETAK

Primjena anti-TNF lijekova u trudnoći u bolesnica s upalnom bolesti crijeva

Tonko Čolić

Upalna bolest crijeva je kronični upalni poremećaj koji se najčešće javlja u reproduktivnoj dobi u periodu od 15. do 30. godine života. Bolesnice se teže odlučuju na zasnivanje obitelji zbog straha od ishoda trudnoće, mogućih komplikacija zbog neželjenih utjecaja lijekova ili pojava komplikacije osnovne bolesti. Novija literatura o utjecaju bolesti i lijekova na trudnoću potvrđuje da je sigurnost trudnoće visoka, a posljedice djelovanja lijekova na plodnost, trudnoću i ishod trudnoće male. Tijek bolesti u trudnoći uvelike ovisi o aktivnosti bolesti u vrijeme začeća te se stoga savjetuje planirati trudnoću u remisiji bolesti. Potrebno je multidisciplinarno praćenje bolesnica kako bi se na vrijeme ukinuli lijekovi koji su kontraindicirani te kako bi se pažljivim praćenjem trudnoće spriječio nastanak mogućih komplikacija. Anti-TNF lijekovi za liječenje upalnih bolesti crijeva pripadaju u skupinu bioloških lijekova. Za njihovu primjenu karakteristična je visoka učinkovitost u postizanju remisije, značajan potencijal cijeljenja crijeva, ali i mogući razvoj važnih nuspojava. Kako su sve češće u primjeni, cilj ovog rada je prikaz dostupne literature o primjeni anti-TNF lijekova na plodnost, trudnoću i ishod trudnoće. Anti-TNF lijekovi smiju se primijeniti u trudnoći, ali s obzirom da se radi o monoklonskim protutijelima preporuča se u trećem trimestru trudnoće prekinuti liječenje jer postoji mogućnost placentarnog prijenosa. Kako je utjecaj anti-TNF molekula na imunski sustav značajan, u dojenačkoj dobi, do šestog mjeseca života djeteta, ne preporuča se cijepljenje živim cjepivima.

Ključne riječi: upalna bolest crijeva, trudnoća, anti-TNF lijekovi, cijepljenje

SUMMARY

The use of anti-TNF drugs in pregnant inflammatory bowel disease patients

Tonko Čolić

Inflammatory bowel disease is a chronic inflammatory disorder most commonly occurring in the reproductive age, in the period from 15 to 30 years of age. Female patients have a problem of family planning decision because of fear of pregnancy outcome, possible complications due to drug side-effects or complications of the underlying disease. Recent literature on the impact of diseases and drugs on pregnancy confirms that the most of drugs are safe and the effects of drugs on fertility and pregnancy outcome are positive. The course of illness during pregnancy largely depends on the disease activity at conception time and therefore is recommended to plan pregnancy in remission of the disease. Multidisciplinary monitoring of the patient is required in order to overcome the drugs that are contraindicated and to prevent possible complications during the pregnancy. Anti-TNF drugs for the treatment of inflammatory bowel diseases belong to a group of biological drugs. Anti-TNF drugs have high efficacy in achieving remission, significant potential for mucosal healing, as well as possible development of important side effects. As more and more commonly used last years, the aim of this study is to provide an overview of available anti-TNF drugs on fertility, pregnancy and pregnancy outcome. Anti-TNF drugs may be used during pregnancy, but regarding to the fact that there are monoclonal antibodies, it is recommended termination of therapy in the third trimester of pregnancy because of a possibility of placental transmission. As the effect of the anti-TNF molecule on the immune system is significant, at the infant age, up to the sixth month of the child's life, vaccination with live vaccines is not recommended.

Keywords: inflammatory bowel disease, pregnancy, anti-TNF drugs, vaccinat

1. UVOD

Crohnova bolest (CB) i ulcerozni kolitis (UK) upalne su bolesti crijeva (eng. Inflammatory Bowel Diseases – IBD) povećane incidencije i prevalencije posljednjih desetljeća (1, 2, 3). Za ove idiopatske, kronične upalne bolesti karakterističan je nepredvidiv tijek u kojem se izmjenjuju remisije i relapsi bolesti (4). Iako se CB i UK razlikuju prema svojim kliničkopatološkim obilježjima, ponekad ih je prema kliničkoj slici teško razlikovati te se stoga izdvaja i treći oblik bolesti - intermedijarni kolitis. Uz promjene na probavnoj cijevi, u obje bolesti moguća je pojava vancrijevnih upalnih promjena na drugim organima (koža, zglobovi, jetra, oči), hematološke i urološke komplikacije, a povećan je i rizik od razvoja kolorektalnog karcinoma (4).

Osnovni ciljevi u liječenju upalnih bolesti crijeva (UBC) su brza indukcija remisije i održavanje dugotrajne, stabilne remisije koja se definira kao klinička remisija uz normalizaciju laboratorijskih i endoskopskih nalaza (mukozno cijeljenje). U liječenju UBC koriste se aminosalicilati, glukokortikoidi, imunomodulatori (azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat, ciklosporin, takrolimus), antibiotici (metronidazol, ciprofloksacin) te biološki lijekovi (anti-TNF lijekovi – infliksimab, adalimumab, golimumab, certolizumab, vedolizumab, ustekinumab). Postizanjem dugotrajne stabilne remisije zabilježen je smanjen broj hospitalizacija i kirurških zahvata, a značajan je i pozitivan utjecaj na kvalitetu života oboljelih (4,5). Kako se UBC najčešće javljaju u mlađoj životnoj dobi u periodu od 15-e do 30-e godine života (reproduktivna dob), čest je slučaj da se oboljele žene teže odlučuju na zasnivanje obitelji zbog straha od trudnoće, mogućih komplikacija zbog neželjenih utjecaja lijekova na plod ili pojava komplikacije osnovne bolesti (6, 7). Pojedini lijekovi zaista mogu imati negativne posljedice na začeće, trudnoću ili dojenje djeteta pa je ključna pravilna edukacija bolesnica koje boluju od UBC. Stoga se trudnoća bolesnicama savjetuje planirati u dogovoru s liječnikom kako bi se na vrijeme prilagodila terapija i ukinuli lijekovi koji su kontraindicirani te kako bi se pažljivim praćenjem trudnoće spriječio nastanak mogućih komplikacija (8). Novija literatura i smjernice Europske organizacije za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis (ECCO) (6,7) o utjecaju bolesti i lijekova na trudnoću i dojenje djece bolesnica oboljelih od UBC potvrđuju da je sigurnost trudnoće visoka, a vjerojatnost štetnih posljedica djelovanja lijekova na plodnost, trudnoću i ishod

trudnoće mala te se uz adekvatno multidisciplinarno praćenje bolesnica ishod trudnoće ne bi trebao razlikovati od one u žena u općoj populaciji (6,7).

Cilj ovog diplomskog rada je prikaz uloge anti-TNF terapije u liječenju trudnica s upalnom bolesti crijeva, njezin utjecaj na plodnost i ishod trudnoće te preporuke za praćenje i liječenje bolesnica tijekom trudnoće.

2. UPALNA BOLEST CRIJEVA

Upalne bolesti crijeva (UBC) su idiopatske, kronične bolesti nepredvidivog tijeka. Kako se u podlozi bolesti nalazi poremećaj imunološkog odgovora one su ujedno i imunosne bolesti. Upalne bolesti crijeva obuhvaćaju tri glavna entiteta: Crohnovu bolest (CB), ulcerozni kolitis(UK) i intermedijarni odnosno nedeterminirani kolitis. Crohnova bolest se može se prezentirati u tri osnovna fenotipa: upalni (luminalni), stenozirajući i penetrirajući (fistulirajući) oblik (4,5).

Incidencija ovih bolesti, kako u zapadnom svijetu tako i u nas, unutar zadnjih desetljeća raste. Bolest se može pojaviti u bilo kojoj dobnoj skupini no najčešće se javlja između 15-e i 30-e godine (2, 3).

Imunološki odgovor se razlikuje između CB i UK što potvrđuju i patohistološki nalazi poput granuloma u CB-i te neutrofilne infiltracije s epitelnom destrukcijom u UK. Za CB karakteristični je pomoćničkim T stanicama (Th-1) posredovan imunološki odgovor dok u UK dominira Th-2 tip imunološkog odgovora (4).

2.1. Klinička slika

Nemoguće je UK i CB razlikovati samo prema kliničkim simptomima bolesnika.

Ulcerozni kolitis je bolest vezana samo uz debelo crijevo. Simptomi ovise o proširenosti bolesti u debelom crijevu i intenzitetu upale sluznice debelog crijeva.

Upalne promjene se javljaju u kontinuitetu od samog početka rektuma prema oralnijim dijelovima crijeva te zahvaća samo sluznicu. Karakteristični simptom UK je rektalno krvarenje tj. krvava stolica. Obično su stolice pomiješane sa sluzi i gnojem, često proljevaste, a defekacija je često popraćena urgencijom i tenezmima. Također su česti i "lažni pozivi" kod kojih je prisutna urgencija s tenezmima, ali bez evakuacije stolice. Ovisno o proširenosti bolesti javljaju se i bolovi u truhu različitog intenziteta. Vancrijevne manifestacije bolesti se mogu pojaviti tijekom života kao periferni artritis, nodozni eritem, gangrenozna pioderma, episkleritis, sklerozirajući kolangitis, uveitis, ankilozirajući spondilitis te sakroileitis (4).

Crohnova bolest može zahvatiti bilo koji dio probavnog trakta od usta do anusa, a upalne promjene zahvaćaju cijelu debljinu stijenke crijeva (transmuralna) i diskontinuirane su (engl. „skip lesion“). S obzirom na prirodu bolesti klinička

prezentacija može biti vrlo raznolika. Najčešći simptomi su gubitak na težini, proljevi i bol u trbuhu. Transmuralni karakter upale je odgovoran za komplikacije bolesti u vidu fibroznih ili upalnih striktura, fistula te intraabdominalnih apscesa. Komplikacije se često manifestiraju kao grčeviti bolovi u trbuhu te intraabdominalne kolekcije. Djeca se često prezentiraju zastojem u rastu, zakašnjelim pubertetom te povremenim nejasnim febrilitetima. Vancrijevne manifestacije bolesti su jednake kao i kod UK no znatno češće ako se radi o Crohnovom kolitisu, a rjeđe kod upale tankoga crijeva. Crohnova bolest koja zahvaća dominantno tanko crijevo češće se prezentira malapsorpcijom te pridruženim komplikacijama poput metaboličke bolesti kostiju, oksalatnih nefrolita i žučnih kamenaca (4).

Intermedijarni kolitis se može prezentirati slikom teškog ili fulminantnog kolitisa što je vrlo teško prepoznati pri inicijalnoj prezentaciji bolesti (4).

2.2. Dijagnostika

Ne postoji patognomoničan nalaz za CB i UK, tako da je dijagnoza UBC rezultat ukupne analize kliničke prezentacije bolesti i rezultata dijagnostičkih pretraga (4).

U kliničkoj praksi prisutno je mnoštvo kliničkih indeksa kojim se nastoji evaluirati aktivnost bolesti te odrediti stupanj upalne aktivnosti bolesti. No većina kliničara se za postavljanje dijagnoze oslanja na anamnestičke podatke, fizikalni status te jednostavnije laboratorijske pretrage za procjenu upalne aktivnosti (C-reaktivni protein (CRP), broj trombocita, fibrinogen u serumu i kalprotektin u stolici) (4).

Od rutinskih dijagnostičkih pretraga koriste se laboratorijske, endoskopske i radiološke pretrage te patohistološka analiza biopsičkog ili kirurškog materijala. Laboratorijskim pretragama procjenjuje se upalna aktivnost bolesti, tako da se u aktivnoj bolesti očekuje povišena vrijednost CRP-a i fibrinogena u krvi te kalprotektina u stolici, a često se registrira i anemija, leukocitoza i trombocitoza. Biokemijskim analizama u akutnoj fazi bolesti često se registrira hipoalbuminemija i povišeni jetreni enzimi. Neophodna je i mikrobiološka obrada stolice kojom se isključuje infekcija i superinfekcija u crijevu (4).

Endoskopske pretrage su nezaobilazne u evaluaciji bolesti. Kod bolesnika kod kojih postoji sumnja na UK, nativnom rektoskopijom se procjenjuje izgled sluznice i stupanj upalne aktivnosti. Nakon smirivanja akutne faze teške bolesti potrebno je što prije

evaluirati ostali dio probavne cijevi radi procjene proširenosti bolesti (kolonoskopija, ezofagogastroduodenoskopija) (4).

U Crohnovoj bolesti potrebno je evaluirati čitavu probavnu cijev što uključuje radiološki prikaz tankog crijeva MR enterografijom ili pasažom tankog crijeva, a pri izrazitoj kliničkoj sumnji i endoskopija kapsulom (9). Endoskopskim pregledom kolona upravlju se nalaze diskontinuirane (eng. *skip lesions*) promjene, a na sluznici promjene variraju od aftoznih pa sve do dubokih fisura i ulceracija koje sluznici daju kaldrmast izgled (eng. *cobble-stoning*) (4). U kasnijoj fazi bolesti javljaju se pseudopolipi, stenoze i fistule crijeva (4).

Od radioloških pretraga iznimno je važna nativna slika abdomena radi isključenja ili potvrde ileusa, perforacije crijeva i toksičnog megakolona. Irigografija se izbjegava zbog ekspozicije zračenju, ali je pretraga ponekad korisna za procjenu proširenosti bolesti u debelom crijevu ako zbog suženja endoskopska pretraga nije moguća. Pasaža tankog crijeva, enterokliza, MR enterografija i u novije vrijeme intestinalni ultrazvuk služe za evaluaciju i praćenje anatomske proširenosti, stupnja inflamacije i komplikacija u tankom crijevu) (9).

Ultrazvuk trbuha je korisna metoda za evaluaciju komplikacija u području urotakta te bilijarnog trakta, kompjutorizirana tomografija (CT) za isključivanje intraabdominalnih upalnih kolekcija, dok se za obradu apscesa i fistula u području male zdjelice koristi magnetska rezonancija (MR) (4,9).

Patohistološka analiza je analiza bioptata ili kirurškog preparata. Važna je za potvrdu kronične prirode upale i komplikacija tipa maligne alteracije sluznice (4).

Nuklearna medicina svojim scintigrafskim metodama nadopunjuje dijagnostičku obradu bolesnika s upalnom bolesti crijeva procjenom upalne aktivnosti crijeva ili potvrde intraabdominalnih kolekcija (4).

2.3. Liječenje

Cilj moderne terapije je brza indukcija remisije i održavanje tzv. duboke remisije koju definiramo kao kombinaciju kliničke remisije uz normalizaciju laboratorijskih nalaza te endoskopske remisije odnosno cijeljenja upale. Dugotrajna stabilna remisija rezultirat će manjim brojem hospitalizacija, manjim brojem kirurških zahvata i dobrom kvalitetom života uz povratak radne sposobnosti (5).

Kako svaki novi relaps dovodi do dodatne destrukcije crijeva te akumulacije komplikacija neophodno je iskoristiti vrlo uski prozor mogućnosti utjecaja na prirodni tijek bolesti u samom početku bolesti. Potrebno je rano djelovanje najdjelotvornijom terapijom kako bi se preveniralo oštećenje organa i postigla dugotrajna stabilna remisija. Ključni uvjet za postizanje dugotrajne stabilne remisije je mukozno cijeljenje koje se definira kao kontrola upale s odsutnosti ulkusa na crijevnoj sluznici (5).

Lijekovi koji se koriste u liječenju UBC su aminosalicilati, glukokortikoidi, imunomodulatori (azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat, ciklosporin), antibiotici (metronidazol, ciprofloksacin) te biološki lijekovi (anti-TNF lijekovi - infliksimab, adalimumab, golimumab, certolizumab i vedolizumab).

Aminosalicilati (ASA) djeluju topički na upalu u crijevu. Postoje tri različita načina primjene. Prvi je način uporaba azo-konjugata koji intaktni dolaze u kolon gdje bakterijske azo-reduktaze cijepanjem azo-veze oslobađaju slobodni 5-ASA. Drugi je način oblaganje mesalazina ovojnicom koja se otapa kod određenog pH ili se kontinuirano otapa prolazeći kroz probavni trakt. Treći je način aplikacija lijeka lokalno u obliku supozitorija i klizmi. Potrebno je individualizirati terapijsku strategiju pri tom se koristeći optimalnim dozama lijekova u optimalnom vremenu. U slučaju UK-a dokazan je odnos između djelotvornosti i primijenjene doze. Mnogi bolesnici s aktivnim UK-om bolje će reagirati na kombinaciju oralne i topičke terapije nego na monoterapiju jednim ili drugim tipom preparata. Aminosalicilati se koriste kod liječenja blagog/umjerenog UK te u održavanju remisije, dok su se kod CB pokazali samo djelotvornim kod blage upalne aktivnosti u kolonu (4). Veći broj studija pokazuje kako ASA promovira mukozno cijeljenje kod UK (5,10,11).

Glukokortikoidi se primjenjuju u obliku sistemske terapije ili topički. Sistemski glukokortikoidi efikasni su u liječenju aktivne bolesti i relapsa UK-a i CB-a međutim nemaju nikakvu ulogu u održavanju remisije bolesti. Budesonid je manje učinkovit od

sistemskih glukokortikoida, ali je adekvatna alternativa za liječenje aktivne bolesti. Glukokortikoidna terapija ima mali ili nikakav utjecaj na mukozno cijeljenje u Crohnovoj bolesti dok kod blažih oblika UK može inducirati mukozno cijeljenje (5).

Imunomodulatori azatioprin (AZA) i 6-merkaptopurin (6-MP) pripadaju u skupinu tiopurinskih lijekova. Uvode se u terapiju kod bolesnika ovisnih o glukokortikoidima, bolesnika rezistentnih na steroide te bolesnika s ekstenzivnom i težom bolešću. Služe u liječenju upalnih bolesti crijeva kao lijekovi koji omogućavaju smanjivanje i ukidanje glukokortikoida te održavanje dugotrajne stabilne remisije (4).

Metotreksat (MTX) se primjenjuje u istim indikacijama kao i tiopurini, uglavnom kod onih bolesnika koji su refrakterni na AZA ili MP ili ih ne toleriraju (4).

Ciklosporin se upotrebljava intravenski u bolesnika refrakternih na glukokortikoide primarno u slučaju teškog ulceroznog kolitisa (4).

Dok azatioprin u većem broju studija kod većine bolesnika s CB promovira mukozno cijeljenje, za metotreksat je tek u nekolicini studija evidentirano mukozno cijeljenje i to samo u nekih bolesnika. Kod UK azatioprin tek u manje od polovine bolesnika inducira mukozno cijeljenje (5, 13).

Metronidazol i ciprofloksacin su antibiotici koji se koriste kod UBC-a u slučaju septičkih komplikacija, simptoma vezanih uz bakterijsko preraštanje u crijevu, perianalnu bolest te u bolesnika s refraktornom bolesti kod kojih nije moguće učiniti kirurški zahvat. Kako upotreba antibiotika može potrajati i nekoliko mjeseci potrebno je pažljivo kliničko praćenje gastroenterologa i obiteljskih liječnika zbog pravovremenog prepoznavanja nuspojava te praćenja aktivnosti same bolesti (4,5).

Zadnjih nekoliko desetljeća došlo je do otkrića mnoštva bioloških lijekova koji blokiraju različite faze upalnog procesa - od antagoniziranja TNF-a (anti-TNF lijekovi), selektivne inhibicije adhezijskih molekula, blokade alfa-interferona gama i raznih drugih molekula i medijatora. Najvažnije molekule među biološkim lijekovima svakako su anti-TNF protutijela. Infliksimab je prvo otkriveno protutijelo koje je pokazalo snažan protuupalni učinak. Indiciran je za liječenje CB i UK. Smatra se da je učinak terapije bolji kada se infliksimab koristi u kombinaciji s imunosupresivom (AZA, MTX, 6-MP) jer se njihovom primjenom sprečava nastajanje protutijela na infliksimab. Anti-TNF terapija uz postizanje remisije omogućuje i mukozno cijeljenje u 20 do 40% CB bolesnika te u oko 60% bolesnika s UK (5). Najčešće nuspojave anti-TNF lijekova mogu biti razvoj oportunističkih infekcija, a drugi važan problem je imunogeničnost koja dovodi do gubitka djelotvornosti anti-TNF lijeka (4).

3. TRUDNOĆA I UPALNA BOLEST CRIJEVA

3.1. Utjecaj upalne bolesti crijeva na trudnoću

Aktivnost bolesti u vrijeme začeća i u vrijeme trudnoće pokazala se najvažnijim prediktivnim čimbenikom za ishod trudnoće (1,14,15,16). Iz tog razloga se savjetuje planiranje trudnoće u mirnoj fazi bolesti (6,7).

Meta-analiza utjecaja UBC na trudnoću (17) pokazala je kako žene sa UBC imaju veći rizik od prijevremenog poroda (prije 37. tjedna gestacije), niske porođajne mase (<2500g) novorođenčeta te carskog reza (17, 18). Dva puta je veći rizik u pojavnosti prijevremenog poroda između UBC i kontrolne opće populacije, dok razlika u učestalosti prijevremenog poroda između CB i UK nije utvrđena (17). Crohnova bolest ima tri puta veći rizik za nisku porođajnu masu novorođenčeta(17). Viši rizik potrebe za carskim rezom pokazuju žene sa CB. Prethodne studije su povezivale CB s malom težinom za gestacijsku dob (SGA) no to nije dokazano metaanalizom (19,17). Također nije pronađena nikakva značajnija razlika u pojavnosti kongenitalnih abnormalnosti te mrtvorodne djece između UBC i zdravih žena iz opće populacije (17). Nekoliko kliničkih studija zabilježilo je kako aktivnost bolesti u vrijeme trudnoće ima veći rizik od štetnih utjecaja na ishod trudnoće. Bush i suradnici (21) su pogoršanje aktivnosti upalne bolesti crijeva u vrijeme trudnoće povezali s povećanim rizikom za prijevremeni porod te niskom porođajnom masom. Beniada i suradnici (21) su u bolesnica koje su doživjele relaps tijekom trudnoće zabilježili da je jedna trećina njihove novorođenčadi bila niske porođajne mase, jedna trećina prijevremeno rođena, a jedna trećina rođena normalno(21). ECCO smjernice iz 2010. i 2015. godine navode da žene sa aktivnom bolesti u vrijeme začeća te u trudnoći imaju veći rizik za prijevremenim porodom, niskom porođajnom masom novorođenčeta te SGA nego li žene koje zatrudne u remisiji i održavaju remisiju u trudnoći (6).

3.2. Utjecaj trudnoće na upalnu bolest crijeva

Trudnice s Crohnovom bolesti imaju sličan tijek bolesti u vrijeme trudnoće i postpartalno kao i žene s CB koje nisu trudne (1,6,7). Žene koje zatrudne u remisiji većinom će ostati u remisiji cijelu trudnoću, manji udio žena koje doživi relaps bolesti uglavnom se nalazi u prvom trimestru trudnoće (1,22). Pedersen i suradnici su primijetili da od ukupnog broja žena koje su zatrudnjele u remisiji njih 81% je ostalo u remisiji tijekom cijele trudnoće, dok je 19% imalo relaps bolesti (1). Smatra se da trudnoća nema rizični utjecaj na tijek CB (1,22).

U postpartalnom periodu žene s CB imaju povišeni rizik od relapsa, no isključivši bolesnice s lokalizacijom CB u kolonu, tijek bolesti u žena s CB je sličan kao i u žena koje nisu trudne (1). Evidentno je da trudnice s koloničkom lokalizacijom CB imaju sličniji tijek kao UK-u (1).

U žena s CB kod kojih je bolest bila aktivna u vrijeme začeća, u dvije trećine bolest će ostati i dalje aktivna ili će se pogoršati (1,22). Također, povećanim rizikom za ponovnom aktivacijom bolesti u vrijeme trudnoće smatra se trajanje CB dulje od 5 godina (1).

Također Pedersen i suradnici su uočili kako od ukupnog broja žena s ulceroznim kolitisom koje su zatrudnjele u remisiji njih 65% je ostalo u remisiji tijekom cijele trudnoće dok je kod 35% došlo do aktivacije bolesti (1). No za razliku od trudnica s CB, trudnice s UK imaju viši rizik od relapsa u usporedbi sa ženama koje nisu trudne (1,6,7). Relaps se javlja uglavnom u prvom i drugom trimestru trudnoće te u periodu nakon poroda (1,6). Žene koje su u vrijeme začeća imale aktivnu bolest u dvije trećine će bolest i dalje ostati aktivna i u vrijeme trudnoće (6).

U skladu ECCO smjernicama iz 2010. i 2015. godine preporuča se planirati trudnoću u periodu remisije bolesti (6,7).

Trudnoća sama po sebi može utjecati i pozitivno na daljnji tijek UBC (6,7). Žene imaju značajno manje broj relapsa u razdoblju nakon trudnoće nego li u razdoblju prije trudnoće (23). Također, žene koje su imale više trudnoća imaju smanjeni rizik od kirurških intervencija (6,7). Također u žena s CB koje su prethodno imale trudnoću smanjuje se potreba za kirurškim resekcijom te se doima da je period između operacija dulji u usporedbi sa ženama koje nisu bile trudne (24). Vjerojatni razlog tome je

činjenica da trudnoća ima direktan utjecaj na imunološki sustav bolesnice koji bi mogao biti razlog pozitivnog utjecaja na aktivnost upalne bolesti crijeva (25).

3.3. Primjena lijekova u trudnoći kod upalnih bolesti crijeva

Prema ECCO smjernicama iz 2015. godine većina lijekova koja se koristi za liječenje UBC smatra se sigurnima za primjenu tijekom trudnoće (Tablica 1), osim metotreksata i talidomida čija upotreba je zabranjena (6).

Tablica 1. Stupanj rizika primjene lijekova u trudnoći (prema 6)

Lijek	Rizik u trudnoći
Mesalazin	Nizak rizik
Sulfasalazin	Nizak rizik
Glukokortikoidi	Nizak rizik
Tiopurin	Nizak rizik(mali broj podataka za 6-tiogvanin)
Anti-TNF lijekovi	Nizak rizik, preporučen prestanak terapije oko 24. tjedna u bolesnica s održanom remisijom
Metotreksat	Kontraindiciran
Talidomid	Kontraindiciran
Metronidazol	Izbjegavati u prvom trimestru
Ciprofloksacin	Izbjegavati u prvom trimestru

Optimalna kontrola bolesti prije i za vrijeme trudnoće ključna je u postizanju povoljnog ishoda trudnoće (6). No bez obzira na to što je većina lijekova koja se upotrebljava u liječenju UBC-a tijekom trudnoće po ECCO smjernicama sigurna, velik broj bolesnica je zabrinuto zbog utjecaja same bolesti te lijekova na trudnoću i smatraju kako lijekovi mogu loše utjecati na razvoj djeteta (26). Stoga zbog straha i zbog neznanja o prirodi bolesti dio žena ne zasniva obitelj. Smatra se da je potrebno inzistirati na kvalitetnoj edukaciji bolesnica kako bi se omogućilo što bolje razumijevanje i postigla bolja suradnja između bolesnica i doktora u planiranju i praćenju trudnoće (26,6).

Aminosalicilati i sulfasalazin u većini studija nisu pokazali povećani rizik od neželjenog ishoda trudnoće (6,27,28). Studije u kojima se lijekovi povezuju s rizikom prijevremenog poroda, niske porođajne mase i mrtvorođenosti zbunjujući faktor bila je aktivnost bolesti (6,27). Kako sulfasalazin interferira s apsorpcijom folata, u trudnica je obavezan povećan unos folne kiseline (6).

Glukokortikoidi mogu proći kroz placentu pri čemu se brzo metaboliziraju u manje aktivni metabolit što u konačnosti rezultira niskom koncentracijom lijeka u fetalnoj krvi. Prednizon, prednizolon i metilprednizolon se puno efikasnije metaboliziraju u placenti te postižu niže koncentracije u fetalnoj krvi nego dugodjelujući deksametazon. Novije studije nisu pokazale povezanost povećanog rizik od razvoja orofacijalnih malformacija ploda u trudnica liječenih glukokortikoidima u prvom trimestru(6, 29).

Azatioprin i 6-merkaptopurin smatraju se lijekovima niskog rizika za trudnoću (6). Prolaze placentu i njihovi metaboliti su pronađeni u fetalnim crvenim krvnim stanicama (6,30). Anemija se pojavila kod novorođenčeta u 60% no ne povezuje ih se s kongenitalnim malformacijama (6,31). Primjećen je povećan rizik za spontanim pobačajem, preranim porodom te malom porođajnom masom koji bi također mogli biti povezani i sa samom UBC (6,32). Novije kontrolirane studije ne pokazuju povećani rizik od nepovoljnih ishoda trudnoće u usporedbi s UBC bolesnica bez tiopurinske terapije (33).

Metronidazol i ciprofloksacin ne povećavaju rizik neželjenih ishoda u trudnoći no zbog mogućeg minimalnog štetnog rizika preporučuje se izbjegavanje lijekova u prvom trimestru (6).

Metotreksat i talidomid su teratogeni i zbog toga kontraindicirani u trudnoći. Žene i muškarce fertile dobi koji se liječe metotreksatom treba upozoriti da metotreksat treba prestati koristiti najmanje 3-6 mjeseci prije pokušaja začeća. (6,7).

4. Anti-TNF LIJEKOVI

Čimbenik tumorske nekroze (eng. tumor necrosis factor – TNF) je proinflamatorni citokin. Primijećena je povišena razina TNF-a u serumu kod UK i CB te ga se smatra jednim od ključnih upalnih medijatora u patogenezi UBC (34,35).

Sva dostupna anti-TNF protutijela su iz imunoglobulin G (IgG) klase (35). Primjena anti-TNF lijekova suprimira fiziološki odgovor na TNF molekulu. Iako je evidentna učinkovitost primjene anti-TNF lijekova u liječenju UBC, detalji mehanizma njihova djelovanja nisu još u potpunosti razjašnjeni. Prvotna stajališta su bila kako anti-TNF lijekovi inaktiviraju proinflamatorni citokin TNF direktnom neutralizacijom te tako rezultiraju supresijom upale (34). No s obzirom na kompleksnost TNF signalnog puta, dokazano je kako anti-TNF protutijela imaju složeniju funkciju od samog blokiranja TNF-a (19). Također primijećeno je kako anti-TNF lijek „etanercept“ nema učinak na kontrolu UBC dok kod reumatoidnog artritisa ima sugerirajući tako da postoje različiti signalni putovi kod UBC i reumatoidnog artritisa (34). Anti-TNF protutijela ostvaruju svoje razne učinke na način da neutraliziraju TNF molekulu, moduliraju imunološki sustav, ostvaruju reverznu signalizaciju te induciraju direktnu, indirektnu te Fc-ovisnu apoptozu (34).

Infliksimumab (IFX) je kimeričko monoklonalno protutijelo koje čini 25% mišje i 75% humane sekvence, a primjenjuje se intravenski. Ujedno je i prvo monoklonalno protutijelo odobreno za terapiju UBC (34).

Recentno je odobrena upotreba biosimilara infliksimumaba s oznakom CT-P13, visoke sličnosti originalnom biološkom lijeku (34).

Adalimumab (ADA) je prvo potpuno humano monoklonalno protutijelo proizvedeno u stanicama ovarija kineskog hrčka (eng. Chinese hamster ovary - CHO), a primjenjuje se supkutano (34).

Golimumab je također humano monoklonalno protutijelo odobreno za terapiju UK i primjenjuje se supkutano (34, 36).

Certolizumab pegol je pegilirani humanizirani Fab fragment protutijela odobren za terapiju UK i CB u Sjedinjenim Američkim Državama i Švicarskoj. Za razliku od drugih lijekova iz ove skupine, ovo protutijelo ne posjeduje Fc fragment te ne reagira sa Fc receptorom, primjenjuje se supkutano (34).

5. PRIMJENA ANTI-TNF LIJEKOVA U TRUDNOĆI

U liječenju trudnica moguće je primijeniti anti-TNF lijekove, a prema zadnjim ECCO smjernicama dopušteni su ADA, IFX te certolizumab (6). Zbog smanjenog broja studija smjernice navode kako bi se upotreba trebala razmotriti u slučajevima steroid refraktorne bolesti ili kod izraženih nuspojava steroida (6). Kako certolizumab ima vrlo limitirani placentarni prijenos trebalo bi ga se razmotriti kod uvođenja anti-TNF terapije u vrijeme trudnoće (6).

5.1. Farmakokinetika anti-TNF lijekova u trudnoći

U vrijeme trudnoće u tijelu žene dolazi do brojnih fizioloških promjena koje bi mogle imati utjecaj na farmakokinetiku bioloških lijekova, ali kako te promjene utječu na farmakokinetiku monoklonskih protutijela uglavnom je nepoznato (35).

Apsorpcija

Primjena IFX je parenteralna dok se ADA i certolizumab primijuju supkutano (34, 35). Adalimumab i certolizumab primijenjeni supkutano pokazuju varijacije u bioraspoloživosti lijeka između 50-100%. Ta varijacija u bioraspoloživosti lijeka se pripisuje degradaciji lijeka na mjestu primjene putem vanstanične proteolize (35). Izraženost proteolize može biti promijenjena infekcijom, hipertenzijom te dijabetesom (37). No da li ili kako trudnoća utječe na aktivnost i ekspresiju proteaza ostaje nepoznato (34). Također kako se smatra da za vrijeme trudnoća dolazi do sveukupnog boljeg protoka krvi u organizmu pretpostavlja se kako bi se brzina supkutane apsorpcije lijeka mogla ubrzati te tako u konačnici utjecati na promjene u preporukama za doziranje lijeka (35).

Distribucija

Monoklonska protutijela imaju relativno mali volumen distribucije zbog svoje visoke molekularne mase te svoje hidrofilnosti (35,38). Takve njihove karakteristike mogle bi biti odgovorne za njihovu oskudnu distribuciju po tkivima (35,38).

S obzirom na to da se u vrijeme trudnoće volumen plazme poveća za 40-ak posto, a

distribucija bioloških lijekova limitirana je na plazmu i ekstracelularnu tekućinu, pretpostavlja se da bi takve promjene mogle imati učinak na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijeka. Zanimljivo, no nisu dokazane značajnije promjene u farmakokinetici monoklonalnih protutijela. Kako ADA i certolizumab imaju unaprijed određene doze neovisne o tjelesnoj težini u njih se ne očekuje značajnija promjena farmakokinetike(35). Dok se IFX dozira po ukupnoj tjelesnoj težini (39).Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se razjasnila eventualna potrebe za višim dozama IFX u trudnoći (35).

Poznato je da protutijela skupine IgG počinju prolaziti kroz placentu početkom drugom trimestra pa sve do poroda (najvćim dijelom u trećem trimestru) (35,40). Taj prijenos posredovan je FcRn receptorom na placenti i smatra ga se odgovornim za urođenu imunost u novorođenčeta (35). S obzirom da su IFX i ADA iz skupine IgG protutijela FcRn receptor prepoznaje njihov Fc dio te na taj način prolaze kroz placentu i utječu na distibuciju lijeka u fetalnom krvotoku. U umbilikalnoj krvi su potvrđene koncentracije IFX i ADA 160 i 153% veće od koncentracije u majčinoj krvi (35, 41). Protutijela koja nemaju Fc dio prolaze placentu pasivnom difuzijom (6). Takva protutijela pokazuju znatno niže koncentracije što je i dokazano na studiji certolizumaba koji ima koncentraciju lijeka samo 3.9% u umbilikalnoj krvi u usporedbi s koncentracijom u majčinoj krvi (35, 41) .

Prolazak monoklonalnih protutijela kroz placentu može potencijalno utjecati na kratkoročne nuspojave (npr. infekcije), ali su još uvijek nepoznati dugoročni učinci na imunološki razvoj fetusa. Smatra se da bi za trudnice bila bolja opcija primjene Fc-slobodnih antitijela, a osobito u trećem trimestru (6,35,41).

Eliminacija

Primjećeno je da bubrežna ekskrecija i metaboliziranje u jetri nisu glavni mehanizmi izlučivanja monoklonskih protutijela. Još uvijek nije sasvim razjašnjena njihova eliminacija, no pretpostavlja da odgovorna dva glavna puta: ciljno posredovan i neonatalni Fc receptor (FcRn) (35).

Monoklono protutijelo ulazi u stanicu endocitozom te vežući se za FcRn receptor ne podliježe unutarstaničnoj proteolizi. Tako se smanjuje njegova koncentracija u sistemskoj cirkulaciji, no tako je omogućena i ponovna sistemska recirkulacija protutijela što mu produljuje poluvijek eliminacije. Protutijelo s višim stupanjem

humanog udjela ima dulje poluvrijeme eliminacije (35).

Ciljno posredovan eliminacijski put uključuje interakciju između protutijela i ciljne molekule. Vezanjem protutijela za antigen stvara se imuni kompleks (antigen-protutijelo), a novonastali kompleks se eliminira iz organizma preko retikulo-endotelnog sustava (RES). Ovaj oblik eliminacije pokazuje zasićenost zato što ima konačan broj ciljnih antigena (35).

Stvaranje protutijela na lijek dovodi do neutralizacije njihova djelovanje te gubitka njihovog kliničkog učinka. Stvoreni kompleks protutijela na lijek i monoklalnog protutijela eliminira se preko RES ujedno smanjuje serumsku koncentraciju lijeka te tako ubrzavaju njegovu eliminaciju. Smatra se da pojava protutijela na lijekove predstavlja neuspjeh anti-TNF lijekova (pojavljuju se u oko trećine oboljelih od UBC). Pretpostavlja se da bi na razvoj protutijela na lijekove mogla utjecati doza i frekvencija primjene anti-TNF lijeka te imunološki status bolesnika (35).

Promjene u koncentraciji lijeka u serumu za vrijeme trudnoće mogle bi utjecati na stvaranje protutijela na lijekove. Trudnoća je također povezana i s kompleksnim promjenama unutar imunološkog sustava. U prvom trimestru se javlja intenzivna imunološka reakcija na implantaciju, a u drugom trimestru karakterističan je protuupalni status zbog naglog fetalnog rasta i razvoja. Da li navedene promjene mogu to dovesti do promjene u intenzitetu stvaranja protutijela na lijekove ili do promjene farmakokinetike lijeka i dalje ostaje nepoznato (35).

5.2. Utjecaj anti-TNF lijekova na plodnost

Nepostoje dokazi o štetnom utjecaju anti-TNF lijekova na plodnost u žena. U žena koje planiraju trudnoću ne postoje restrikcije u korištenju anti-TNF terapije (6,7).

5.3. Utjecaj anti-TNF lijekova na ishod trudnoće

Anti-TNF terapija je omogućila indukciju remisije i u bolesnica s refraktornim oblikom CB i UK te poboljšanom kvalitetom njihova života (42). Prve studije o svjesnoj primjeni IFX i ADA za održavanje remisije UBC u vrijeme trudnoće sugerirale su kako su ta monoklonalna protutijela sigurna u vrijeme trudnoće (42,43). No i dalje je mali broj informacije o utjecaju IFX i ADA na tijek i ishod trudnoće (6,42). Iako veći broj studija sugerira kako izloženost IFX ima mali rizik za trudnoću, osobito u ranom ishodu trudnoće uključujući i odsutnost teratogenog efekta (6,42).

Kliničko istraživanje PIANO (eng. Pregnancy in IBD Neonatal Outcomes) (6,44,14) je najveća studija o sigurnosti anti-TNF terapije i tiopurina u trudnoći. Multicentrična prospektivna studija koja je proučavala ishod 797 trudnoća u bolesnica s UBC-om izloženih samo tiopurinu, anti-TNF monoterapiji te kombinaciji tiopurina i anti-TNF. Preliminarni rezultati studije pokazuju kako primjena tiopurina i anti-TNF-a nije povezana s povećanim rizikom od komplikacija kao što su spontani pobačaj, kongenitalne anomalije, prerani porod, mala težina za gestacijsku dob, carski rez ili potrebu za liječenjem u jedinici intenzivnoj skrbi. No u studiji je primijećena povećana učestalost infekcija u prvoj godini života novorođenčeta koji su *in utero* bili izloženi kombinaciji tiopurina i anti-TNF-lijekova (6,44). Druga najveća takva studija iz Španjolske također nije povezala utjecaj anti-TNF terapije i tiopurina s neželjenim ishodom trudnoće (14,45).

Zaključno, sve veći broj studija pokazuje da anti-TNF terapija ima nizak rizik za trudnoću, no nije dokazana apsolutna sigurnost (6,14). Ženama koje zatrudne u vrijeme liječenja anti-TNF terapijom savjetuje se nastavak uzimanja terapije iz razloga što trenutne spoznaje ne pokazuju povećani rizik od neželjenog učinka ni kod majke niti djeteta, a dostupne kliničke studije sugeriraju da je korist od anti-TNF terapije u kontroli bolesti ipak veća od teoretskog rizika štetnosti za fetus (14).

Iako intrauterina ekspozicija adalimumabu i infliksimabu nije pokazala povećani rizik od neželjenog ishoda trudnoće, primijećen je povećani broj infekcija u prvoj godini života novorođenčeta. S obzirom da je koncentracija anti-TNF lijekova evidentna u krvi novorođenčeta i do šest mjeseci nakon poroda, dugoročni utjecaji terapije na razvoj imunološkog sustava i dalje ostaju neistraženi. Iz tog razloga u nekim specifičnim slučajevima može se razmotriti prekid terapije krajem drugog trimestra kako bi se

smanjio potencijalni dugoročni učinak na imunološki razvoj djeteta (6). Kliničko istraživanje na ukupno trideset i jednoj trudnici pratilo je učinak namjernog prekida anti-TNF terapije na daljnji tijek bolesti te ishod trudnoće. Studijom je primijećeno kako se

U žena koje su bile u remisiji bolesti prije trudnoće, prekidanjem lijeka u drugom trimestru (do 30-og tjedna trudnoće) se ne povećava rizik od aktivacije bolesti, a koncentracija lijeka u fetalnoj krvi se pokazala značajno nižom (6, 46).

Certolizumab je pegilirani oblik protutijela koji prolazi placentu slobodnom difuzijom te ga nalazimo u minimalnim koncentracijama u fetalnoj krvi (6,22). U studijama koje su proučavale utjecaj certolizumaba na trudnoću nije zamijećen povišeni rizik štetnog utjecaja na trudnoću (6,44). S obzirom da certolizumab minimalno prolazi placentu mogao bi se razmotriti kao moguća terapija izbora u trudnica s UBC (14,6,44).

Za cijepljenje djece neživim cjepivom nema ograničenja jer nije zabilježen niti jedan incident. Kod cijepljenja živim cjepivima (rotavirus, poliovirus i Bacille Calmette-Guerin (BCG)) preporučuje se cijepljenje tek nakon šestog mjeseca jer je zabilježen slučaj djeteta koje je oboljelo od diseminirane tuberkuloze nakon vakcinacije BCG-om, a čija je majka bila liječena infliksimabom (6,14,47).

6. ZAKLJUČAK

Većina žena s upalnom bolesti crijeva razboli se u svojim reproduktivnim godinama. Bolesnicve s UBC imaju manji broj djece ili se odriču majčinstva zbog straha od mogućeg pogoršanja UBC u trudnoći i posljedično lošeg ishoda trudnoće. U podlozi straha bolesnica najčešće je nedovoljna informiranost i neznanje o pozitivnom utjecaju trudnoće na UBC i neštetnosti brojnih lijekova koji se mogu koristiti u trudnoći kako bi bolest ostala u remisiji. Brojna istraživanja dokazuju kako je većina lijekova koji se koriste za liječenje UBC sigurna u vrijeme trudnoće. Također, većina žena koje zatrudne u remisiji UBC uz nastavak primjene lijekova ostaju u remisiji do kraja trudnoće pa se ishod takve trudnoće najvećim dijelom ne razlikuje od ishoda trudnoće u općoj populaciji. Smatra se da je za većinu nepovoljnih ishoda trudnoće odgovorna aktivna bolest, dok sama trudnoća ima protektivni učinak na daljnji tijek bolesti. Stoga se glavnim rizikom za nepovoljni ishod trudnoće smatra i dalje aktivnost bolesti, te se savjetuje planiranje trudnoće u remisiji i praćenje uz nadzor multidisciplinarnoga tima. Cilj ovoga rada bio je prikaz dostupne literature na temu učinka anti-TNF terapije na plodnost, trudnoću i ishod trudnoće u bolesnica s upalnom bolesti crijeva. Iako je ukupni broj istraživanja na tu temu i dalje relativno ograničen, dosadašnja opažanja nisu ukazala na povećani rizik nepovoljnog ishoda trudnoće u žena liječenih anti-TNF molekulama. Ipak, primijećen je povećani broj infekcija u prvoj godini života djeteta, a dugoročni učinci na razvoj imunskog sustava još su nedovoljno istraženi. Stoga se preporuča pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje djece majki liječenih anti-TNF terapijom te izostanak vakcinacije živim cjepivima u prvih šest mjeseci života.

7. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentorici Doc.dr.sc. Silviji Čuković-Čavka na strpljenju, susretljivosti, razumijevanju te pomoći prilikom pisanja diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji, roditeljima Viktoriji i Milanu, braći Luki, Ivanu, sestri Luciji i djevojci Kristini na podršci tijekom studija.

8. LITERATURA:

1. Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, Dinca R, Panelli MR, Gisbert JP, i sur. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(5):501-12.
2. Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M i sur. Increasing Incidences of Inflammatory Bowel Disease and Decreasing Surgery Rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: A Population-Based Study from the Danish Crohn Colitis Database. *The American Journal of Gastroenterology.* 2006;101(6):1274-1282.
3. Farrokhyar F, Swarbrick ET, Irvine EJ. A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(2):2-15.
4. Vucelić B, Čuković-Čavka S. Upalne bolesti crijeva. *Medicus.* 2006;15(1):53-62.
5. Vucelić B, Današnja strategija liječenja upalnih bolesti crijeva: važnost mukoznog cijeljenja. *Medicus.* 2012;21(2):171-178.
6. van der Woude C, Ardizzone S, Bengtson M, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K i sur. The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2014;9(2):107-124.
7. van der Woude C, Kolacek S, Dotan I, Øresland T, Vermeire S, Munkholm P i sur. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2010;4(5):493-510.
8. Alstead E, Nelson-Piercy C. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gut.* 2003;52(2):159-161.
9. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor S, Baumgart D i sur. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2013;7(7):556-585.

10. Lichtenstein GR, Ramsey D, Rubin DT. Randomized clinical trial: delayed-release oral mesalazine 4,8 g/day vs 2,4 g/day in endoscopic mucosal healing ASCEND I and II combined analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:672-8.
11. Kruis W, Kiudelis G, Racz I, Gorelov IA, Pokrotnieks J, Horynski M, et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double blind, double dummy, randomized, noninferiority trial. *Gut* 2009;58:233-40.
12. D'haens G, Geboes K, Ponette E, Penninckx F, Rutgeerts P. Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;112:1475-81.
13. Lopez-Palacios N, Mendoza JI, Taxonera C, Lana R, López-Jamar Jm, Díaz-Rubio M. Mucosal healing for predicting clinical outcome in patients with ulcerative colitis using thiopurines monotherapy. *Eur J Intern Med* 2011;22:621-5.
14. Gisbert J, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(9):1426-1438.
15. Moffatt D, Bernstein C. Drug therapy for inflammatory bowel disease in pregnancy and the puerperium. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2007;21(5):835-847.
16. Miller JP. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a review. *J R Soc Med*. 1986;79(4):221–225.
17. Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh T, Rai R, Clark S et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut*. 2007;56(6):830-837.
18. Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology* 2007;133:1106–1112.

19. Dominitz JA, Young JC, Boyko EJ. Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:641–648.
20. Bush MC, Patel S, Lapinski RH, Stone JL. Perinatal outcomes in inflammatory bowel disease. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;15:237–241.
21. Beniada A, Benoist G, Maurel J, M. Dreyfus i sur. Inflammatory bowel disease and pregnancy: Report of 76 cases and review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2005;34:581–8.
22. Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut.*1984; 25: 52–6.
23. Castiglione F, Pignata S, Morace F, Sarubbi A, Baratta MA, D'Agostino L i sur. Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. *Ital J Gastroenterol.*1996;28:199–204.
24. Nwokolo CU, Tan WC, Andrews HA, Allan RN. Surgical resections in parous patients with distal ileal and colonic Crohn's disease. *Gut.* 1994;35:220–223.
25. Piccinni MP, Scaletti C, Maggi E, Romagnani S. Role of hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *J Neuroimmunol.* 2000;109:30–33.
26. Selinger CP, Eaden J, Selby W, Jones DB, Katelaris P, Chapman G i sur. Inflammatory bowel disease and pregnancy: lack of knowledge is associated with negative views. *J Crohns Colitis.* 2013;7:206–13.
27. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: A meta-analysis. *Reprod Toxicol.* 2008;25:271–275.
28. Norgard B, Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. Population- based case control study of the safety of sulfasalazine use during

pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:483–486.

29. Hviid A, Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ.* 2011;183:796–804.

30. de Boer NKH, Jarbandhan SVA, de Graaf P, Mulder CJJ, van Elurg RM, van Bodegraven AA. Azathioprine use during pregnancy: unexpected intrauterine exposure to metabolites. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1390–2.

31. Gisbert JP . Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding . *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:881–895 .

32. Cleary BJ, Kallen B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Research Part A. Clin Mol Teratol.* 2009;85:647–654.

33. Hutson JR, Matlow JN, Moretti ME, Koren G. The fetal safety of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2013;33:1–8.

34. Billmeier U, Dieterich W, Neurath M, Atreya R. Molecular mechanism of action of anti-tumor necrosis factor antibodies in inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology.* 2016;22(42):9300- 9313.

35. Stone RH, Hong J, Jeong H. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies used for inflammatory bowel diseases in pregnant women. *J Clin Toxicol.* 2014;04(04).209.

36. . Sandborn W, Feagan B, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J i sur. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(1):85-95.

37. Richter WF, Bhansali SG, Morris ME. Mechanistic determinants of biotherapeutics absorption following SC administration. *The AAPS journal.* 2012; 14:559–570.

38. Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clinical pharmacokinetics*. 2010;49(8):493–507.
39. Ternant D, Aubourg A, Magdelaine-Beuzelin C, Degenne D, Watier H, Picon L i sur. Infliximab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease patients. *Therapeutic drug monitoring*. 2008;30:523–529.
40. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine*. 2003;21:3365–3369.
41. Mahadevan U, Wolf D, Dubinsky M, Cortot A, Lee S, Siegel C i sur. Placental Transfer of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(3):286-292.
42. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Ballet V, Noman M, Van Assche G i sur. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1846–1854.
43. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, Cohen RD, Hanson K, Terdiman JP i sur. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:733–738.
44. Mahadevan U, Martin C, Sandler RS, Kane SV, Dubinsky M, Lewis JD i sur. PIANO: A 1000 Patient Prospective Registry of Pregnancy Outcomes in Women With IBD Exposed to Immunomodulators and Biologic Therapy. *Gastroenterol*. 2012; 142:149.
45. Casanova MJ , Chaparro M , Domenech E, Barreiro-de Acosta M, Bermejo F, Iglesias E i sur. Safety of thiopurines and anti-TNF-alpha drugs during pregnancy in patients with infl ammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:433–440.

46. Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF, van Baalen O, Vermeulen HG, Smalbraak HJ i sur. Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:318–321.

47. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. J Crohns Colitis 2010;4:603–5.

9. ŽIVOTOPIS

Tonko Čolić rođen je u Zagrebu 1991. godine. Do osnovne škole živio je u Samoboru gdje je i 1998. upisao osnovnu školu, a na prvom polugodištu seli se u Zagreb gdje završava Osnovnu školu Zapruđe 2005. godine. Iste godine upisuje Gornjogradsku gimnaziju koju završava 2009. Godine. U vrijeme osnovnog i srednješkolskog obrazovanja aktivno se bavio plivanjem. Godine 2010. upisuje Medicinski fakultet u Zagrebu. Za vrijeme studija sudjelovao je na svjetskom kongresu „1st International

Congress: Person in Medicine and Healthcare - Science and Art“ 2013. godine u Dubrovniku na kojem je njegova skulptura izazavala veliku pažnju te je otkupljena i donirana Centru za palijativnu medicinu, medicinsku etiku i komunikacijske vještine (CEPAMET) Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Također u vrijeme studija radio je kroz sedam sezona u spasilačkoj službi kao profesionalni spasilac na zagrebačkim kupalištima. Govori engleski i njemački jezik. Amaterski se bavi sportskim aktivnostima, kiparstvom i slikarstvom.