

PRIMJENA ANTI-TNF LIJEKOVA U UPALNIM BOLESTIMA CRIJEVA TIJEKOM TRUDNOĆE I DOJENJA

MLADEN PERŠIĆ

Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

S obzirom na početak javljanja upalne bolesti crijeva u mlađih osoba sve je češće pitanje uloge trudnoće na tijek bolesti, te utjecaj različitih lijekova na trudnoću, razvoj fetusa i sigurnost dojenja. Biološka je terapija sve češće u upotrebi te su ta pitanja upravo ovdje od velikog interesa. Niz ispitivanja ukazuje da je mogućnost začeća u oboljelih od IBD-a ista kao i u zdravih, iako postoji povišeni rizik za dijete u smislu prematuriteta ili niske porođajne mase. Trudnoću u oboljelih treba shvatiti kao visoko rizičnu. Većina lijekova koji se upotrebljavaju u postizanju ili održavanju remisije bolesti su glede trudnoće i dojenja sigurni. Iznimke su metotreksat i talidomid koji su apsolutno kontraindicirani. Anti TNF lijekovi su sigurni, ali se preporuča nakon 30-32 tjedna trudnoće prekinuti liječenje s obzirom da postoji mogućnost placentnog prijenosa lijeka. Infliksimab se izlučuje u majčino mlijeko u minimalnim količinama te se pretpostavlja da je dojenje sigurno. Trudnoću bi u oboljelih trebalo planirati kako bi se na vrijeme ukinuli lijekovi koji su kontraindicirani, te pažljivim praćenjem trudnoće prevenirale moguće komplikacije. Neophodne su prospektivne studije praćenja tijeka trudnoće te kratkoročne i dugoročne prognoze razvoja djece majki koje su u vrijeme trudnoće bolovale od upalne bolesti crijeva

Ključne riječi: upalna bolest crijeva, anti TNF lijekovi, trudnoća, dojenje

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Mladen Peršić, dr. med.
Klinički bolnički centar Rijeka
Klinika za dječje bolesti
Istarska 41
51000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: mpersic@medri.hr

1. UVOD

Upalne bolesti crijeva (*Inflammatory Bowel Diseases* – IBD) najčešće se javljaju u mlađoj životnoj dobi. Za uredan rast i razvoj u djece i adolescenata kao i adekvatnu reproduktivnu fazu života od posebne je važnosti terapija kojom se postiže i održava remisija bolesti. Obitelji u kojima jedan ili oba partnera boluju od IBD-a imaju manji broj djece i češće se odlučuju da nemaju djece što nije posljedica većeg postotka neplodnosti u tih obitelji već straha od trudnoće, mogućih komplikacija bilo da se radi o neželjenim utjecajima lijekova ili pojave komplikacija osnovne bolesti. Realna mogućnost da lijekovi mogu imati posljedice na dijete bilo u razdoblju trudnoće ili u vrijeme dojenja dodatni je razlog da se osobe oboljele od IBD teže odlučuju na trudnoću (1). Nedovoljno poznavanje ovih problema uz nerijetko neadekvatne savjete liječnika razlogom su manjeg broja trudnoća, odnosno manjeg broja djece u porodicama gdje jedan ili oba roditelja boluju od IBD.

Novija saznanja odnosno poznavanje utjecaja bolesti i lijekova na trudnoću i dojenje djece oboljelih od IBD potvrđuju da je sigurnost i trudnoće i dojenja u tih bolesnica visoka, a posljedice djelovanja lijekova na dijete su male te se uz adekvatno multidisciplinarno praćenje takvih bolesnica ishod trudnoće ne razlikuje od one očekivane u općoj populaciji (2,3).

2. FERTILITET

U oboljelih od IBD-a javlja se isti postotak neplodnosti kao i u zdravih parova (8-10%) (1). Žene s ulceroznim kolitisom (UC) imaju normalni fertilitet osim nakon kirurških zahvata u području male zdjelice gdje je rizik od komplikacija u trudnoći veći (4,5). U bolesnica s Crohnovom bolesti (*Morbus Crohn* – MC) koje su u remisiji također ne postoji smanjena plodnost u odnosu na zdravu populaciju. Aktivna faza MC može imati

utjecaja na smanjenje fertiliteta što se objašnjava putem više mehanizama, između ostalih upalnim procesom koji može zahvatiti tube ili ovarije te perianalnom bolesti koja može dovesti do dispareunije (6). U tih se bolesnica postizanjem remisije bolesti normalizira i rizik neplodnosti. Isto tako smanjenje plodnosti može se očekivati u bolesnica koje su podvrgnute kirurškom zahvatu kod MC, odnosno kolektomije s ileoanalnom anastomozom kod UC. U tih se bolesnica neplodnost javlja u 26-48 % što je značajno veće od 12-15 % u bolesnica s IBD-om u kojih nije rađen kirurški zahvat (7,8).

2.1. Utjecaj lijekova na fertilitet u oboljelih od IBD-a

Ne postoje podaci koji bi ukazivali da lijekovi koji se upotrebljavaju za indukciju remisije IBD-a ili nježno održavanje djeluju na fertilitet u žena. Međutim, u muškaraca može doći do prolaznih poremećaja spermatogeneze u slučaju da se u terapiji koristi sulfasalazin koji dovodi do reverzibilnog smanjenja motiliteta spermija u više od 60 % bolesnika (9). Dva mjeseca nakon prestanka terapije dolazi do potpunog oporavka. Metotreksat može dovesti do prolazne oligospermije (10), a kod davanja infliksimaba također može doći do prolaznog poremećaja motiliteta spermija, ali dolazi i do povišenja koncentracije sperme nakon infuzije lijeka (11,12)

3. TRUDNOĆA I POROD

3.1. Utjecaj trudnoće na aktivnost IBD-a

Više studija ukazuje da tijekom trudnoće ne dolazi do značajnijeg povećanja recidiva, odnosno pogoršanja bolesti. Dapače, ukazuje se na manji broj stenoza i resekcija crijeva u narednih 10-tak godina u oboljelih od MC. Tijekom bolesti (IBD općenito) tijekom trudnoće najvjerojatnije se ne mijenja. Otprilike trećina žena s aktivnom CD u vrijeme začeća ima aktivnu bolest i tijekom cijele trudnoće (1,13). U postpartalnom razdoblju, uz adekvatno liječenje, također ne postoji rizik pogoršanja osnovne bolesti (14).

3.2. Utjecaj IBD-a na trudnoću

Meta-analiza utjecaja IBD-a na trudnoću koja obuhvaća 12 studija (11 retrospektivnih i 1 prospektivnu uključujući 3907 bolesnica s IBD-om u odnosu na 320531 kontrole) pokazala je povišenu incidenciju djece niže porođajne težine (više od dvostruko) i prematurusa (1,87 puta), dok incidencija kongenitalnih anomalija nije povišena u djece majki koje imaju IBD u odnosu

na kontrolnu zdravu skupinu (8). U studiji Norgarda i sur. koja ispituje utjecaj aktivnosti bolesti na trudnoću i porod u majki koje boluju od IBD-a uočeno je također povećanje rizika za prematuritet koji je proporcionalan težini bolesti, dok nije uočeno povećanje broja novorođenčadi niske porođajne težine odnosno kongenitalnih anomalija (15). Aktivnost bolesti kod začeća povezuje se osim s prematuritetom i sa češćim pobačajima (16), dok je aktivnost bolesti u tijeku trudnoće povezana s češćom pojavom prematuriteta i novorođenčadi s malom porođajnom težinom (17).

U oboljelih od IBD značajno je veći broj poroda dovršenih carskim rezom u odnosu na zdravu populaciju. Odabir carskog reza od liječnika ili pacijentice nema jasnog ginekološkog razloga, posebice u žena kod kojih nije do tada učinjena bilo kakva operacija zbog komplikacija bolesti. To se posebice odnosi na oboljele od MC, dok u onih s UC ne postoji statistička razlika u odnosu na zdravu populaciju (8). Preporuka za dovršenjem poroda carskim rezom je u slučaju aktivne perinealne bolesti ili u bolesnica s ileoanalnim *pouchom*, s jasnom naznakom da je način poroda diskrecijsko pravo opstetričara.

U zaključku se može reći da žene koje boluju od IBD-a imaju u pravilu urednu trudnoću i porod. Moguće komplikacije povezane su s aktivnošću bolesti, posebice ako se ona poveća u prvom trimestru i tada se može češće očekivati prijevremeni porod, odnosno rođenje novorođenčeta s manjom porođajnom težinom. Češća pojava kongenitalnih anomalija u djece majki koje boluju od IBD-a nije zamjećena.

Iako treba naglasiti da postoji optimističan stav glede sigurnosti trudnoće i poroda u majki koje boluju od IBD-a potreban je dodatni oprez uz obavezno planiranje trudnoće pri čemu bi se trebalo težiti da trudnoća započne u fazi remisije čime bi se moguće komplikacije kako za trudnoću tako i za porod te novorođenčeve svele na minimum. Na taj se način ishod trudnoće ne bi razlikovao u majki oboljelih od IBD u odnosu na zdravu populaciju (18). Neophodno je multidisciplinarno praćenje trudnoće, poroda i postpartalnog razdoblja majke i djeteta, od strane ginekologa, internista i pedijatra.

3.3. Utjecaj lijekova na tijek trudnoće, poroda i novorođenčeta

Unatoč malom broju studija općenito se može reći da lijekovi koji se upotrebljavaju za liječenje IBD-a imaju nizak rizik glede začeća, trudnoće i laktacije. Iznimke su metotreksat i talidomid koji su apsolutno kontraindicirani.

Preporuke za lijekove koje upotrebljavamo u liječenju oboljelih od IBD-a u tijeku trudnoće i dojenja (13,19) prikazane su u tablicama 1. i 2.

Unatoč tome što je većina lijekova koja se upotrebljavaju u liječenju IBD-a tijekom trudnoće sigurna, velik broj bolesnica i njihovih obiteljskih liječnika odlučuje se na prestanak terapije što je najveća pogreška jer je aktivnost bolesti veći rizik za tijek trudnoće odnosno nastanka komplikacija za dijete povezanih s aktivnošću bolesti, nego utjecaj lijekova.

5-ASA i sulfasalazin su sigurni lijekovi tijekom trudnoće i nisu povezani s povišenim rizikom za trudnoću, porod ili dijete. Interesantan je rad u kojem se uočava da neuzimanje 5-ASA u drugom i trećem trimestru povećava rizik komplikacija što ukazuje na njihovu protektivnu ulogu (18).

Upotreba antibiotika u oboljelih od IBD-a u tijeku trudnoće uglavnom se smatra sigurnom. Glede metronidazola više meta-analize i prospektivnih studija nisu

pokazale bilo kakve anomalije u novorođenčadi majki liječenih tim lijekom.

Glukokortikosteroidi mogu proći kroz placentu pri čemu se kratkodjelujući prednizon, prednizolon i metilprednizolon učinkovito metaboliziraju prolazom kroz placentu te je njihova razina u serumu djeteta značajno niža, a samim time i njihovo djelovanje, u odnosu na dugodjelujuće poput deksametazona i betametazona. Niz radova ispitujući djelovanje kortikosteroida koje uzimaju trudnice na mogućnost nastanka komplikacija u fetusa odnosno novorođenčeta nisu pokazale značajnu razliku u odnosu na kontrolnu skupinu, izuzev minimalnog povišenja kongenitalnih malformacija, uglavnom u obliku palatoshize (20).

Imunomodulatori – azatioprin i 6-MP - vrlo su potentni lijekovi za održavanje remisije u bolesnika s IBD-om. Zbog toga su često u upotrebi za održavanje remisije u trudnica i dojilja. Na osnovi nekoliko studija spadaju u skupinu vjerojatno sigurnih lijekova u tijeku trudnoće. Danska nacionalna studija utjecaja aza-

Tablica 1.

Sigurnost upotrebe lijekova za liječenje IBD-a tijekom trudnoće

Smatraju se sigurnim (niski rizik)	Vjerojatno sigurni (ograničeni podaci)	Ne preporučuju se	Ne smiju se davati (kontraindicirani)
Mesalazin (oralni i topički) Sulfasalazin Kortikosteroidi Metronidazol ¹ Ampicilin, amoksicilin Cefalosporini Loperamid	Ciprofloksacin ¹ Budezonid Olsalazin ² Infliximab ² Adalimumab ² Certolizumab ² Azatioprin ³ 6-MP ³ Ciklosporin Takrolimus	Tetraciklin Sulfonamidi	Metotreksat Talidomid

¹ u drugom ili trećem trimestru

² ograničeni podaci

³ novi podaci ukazuju na moguću manju sigurnost azatioprina i 6.merkaptopurina nego što je općenito prihvaćeno (Modificirano prema: Mahadeven U. Gastroenterology, 2006, Mottet C. Digestion, 2007, Stengel JZ. World J Gastroenterol 2008)

Tablica 2.

Sigurnost upotrebe lijekova za liječenje IBD-a za vrijeme dojenja

Smatraju se sigurnim (niski rizik)	Vjerojatno sigurni (ograničeni podaci)	Ne preporučuju se	Ne smiju se davati (kontraindicirani)
Oralni mesalamin Topički mesalamin Sulfasalazin Kortikosteroidi	Budezonid Azatioprin 6-MP Infliximab Ciprofloksacin Amoksicilin/klavulonska kiselina	Tetraciklin Sulfonamidi Loperamid Ciprofloksacin	Metotreksat Ciklosporin Metronidazol

¹ Razmotriti, ako je moguće, pratiti razinu lijeka u dojenčeta.

(Modificirano prema: Mahadeven U. Gastroenterology, 2006; Mottet C. Digestion, 2007; Stengel JZ, World J Gastroenterol, 2008)

tioprina i merkaptopurina davanih tijekom trudnoće u oboljelih od IBD-a. ukazuje na viši rizik za prijevremeni porod (prematurnitet), nisku porođajnu težinu i kongenitalnih anomalija u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu, međutim nema statističkih razlika u odnosu na bolesnice s IBD-om iste težine aktivnosti bolesti koje nisu dobivale ove lijekove. To upućuje da je aktivnost bolesti ipak najveći rizični faktor za komplikacije koje nastaju tijekom trudnoće, odnosno za moguće posljedice na dijete (21).

Zaključak je većine studija da se upotreba ovih lijekova u trudnoći mora provoditi s oprezom s obzirom da su radovi u kojima se razmatra o sigurnosti liječenja u pravilu retrospektivni, uzorci su većinom maleni, manjkaju adekvatne kontrolne skupine i najčešće nema informacija o aktivnosti bolesti i komorbiditetu (13).

3.4. Primjena anti-TNF lijekova u tijeku trudnoće

Dobro je poznata uloga TNF alfa tijekom trudnoće i poroda. TNF-alfa kontrolira proizvodnju produkata metabolizma arahidonske kiseline preko ciklooksigenaznog puta. Njegova je koncentracija najniža u početku trudnoće da bi se u drugom i trećem trimestru povisivala i bila najviših vrijednosti u vrijeme poroda. On ima važnu ulogu u indukciji poroda djelujući na kontrakciju uterusa. Uloga anti TNF lijekova u tijeku trudnoće ispitivana je u bolesnica s reumatoidnim artritismom, a sve češći su radovi o utjecaju tog lijeka na trudnoću, porod i fetus u oboljelih od IBD-a.

Primjena anti-TNF lijekova u eksperimentalnih miševa nije dovela do embriotoksičnosti odnosno teratogenosti. Međutim, anti-TNF alfa antitijela su specijes specifična i do sada ne postoji jasan stav o njihovom djelovanju tijekom trudnoće u ljudi.

Teorijski, kimerična struktura molekule infliksimaba koja sadrži konstantnu regiju humanog imunoglobulina G1, omogućava mali placentni transfer molekula tijekom prvog trimestra trudnoće. Međutim, IgG subklase prolaze do fetusa tijekom drugog i trećeg trimestra što dodatno postavlja pitanje sigurnosti davanja tih lijekova nakon 3 mjeseca trudnoće (22). Poput ostalih antitijela dobivenih od majke poluvrijeme života infliksimaba može u novorođenčeta biti produženo na što treba obratiti pozornost kod davanja tih lijekova tijekom trudnoće.

Niz je studija koje ispituju utjecaj anti-TNF lijekova u tijeku trudnoće oboljelih od IBD-a. Nažalost, većina studija je retrospektivna, najčešće se radi o ispitivanjima s manjim brojem ispitanica što onemogućava adekvatnije zaključke. Unatoč tome danas se smatra da je

kako započinjanje terapije tako i održavanje remisije bolesti i za trudnice i za dijete sigurno i bez većih posljedica. Ispituju se moguće kongenitalne malformacije, prematurnitet, mala porođajna težina te intrauterini zastoj rasta. Anti-TNF lijekovi svrstani su prema FDA glede trudnoće u klasu B lijekova (nije dokumentirana toksičnost u ljudi).

Prva ispitivanja datiraju tek od 2004 – 2005. godine (23-25). Rezultati tih ispitivanja upućuju da je učinak i vrijednost infliksimaba u postizanju i održavanju remisije bolesti značajnija od mogućeg djelovanja lijeka na dijete. Glede sigurnosti infliksimaba u tijeku trudnoće najvažnija je analiza dvaju velikih registara: TREAT (*Crohn's Therapy, Resource, Evaluation, and Assessment Tool Registry*) (23) i INF Safety Database (25). TREAT obuhvaća 6200 bolesnika s MC od čega je 117 trudnica koje su pod terapijom TNF. Nije nađena statistička razlika u postotku pobačaja (10 % u odnosu na 6,7 %), neonatalnih komplikacija (6,9 % u odnosu na 10 %) između oboljelih na terapiji infliksimabom i u onih koji su bili na drugoj terapiji IBD-a (23). Drugi registar uključuje 96 trudnoća liječenih infliksimabom (82 MC, 2 UC i 10 s reumatoidnim artritismom) pri čemu je uočeno da nije bilo nikakvih poremećaja tijekom trudnoće, kao i karakteristikama novorođenčadi koje bi se razlikovale od uobičajenih (25).

Značajan je podatak da placentni transfer u drugom i trećem trimestru trudnoće uvjetuje prisutnost infliksimaba u serumu djeteta i 6 mjeseci nakon poroda, odnosno da je razina infliksimaba u novorođenčeta majke koja je primala infliksimab svakih 4 tjedana značajno visoka. Sve to ukazuje na oprez prilikom davanja infliksimaba u posljednjem trimestru trudnoće što je rezultiralo preporukom o izbjegavanju davanja infliksimaba, ako je to ikako moguće, nakon 30-og tjedna trudnoće (26). Objašnjenje te pojave je u pretpostavci da je retikuloendotelni sustav djeteta (novorođenčeta i dojenčeta) nedovoljno razvijen da bi "očistio" antitijela kao što je to slučaj u odraslih (14). Utjecaj infliksimaba na razvoj imunološkog sustava u djeteta u najranijoj dječjoj dobi je nepoznat, ali treba znati da poremećeni imunološki razvoj može voditi češćim infekcijama, autoimunim i malignim bolestima, a to je u ovom slučaju teorijski moguće. Tako su prikazana tri slučaja malignih bolesti u djece koja su bila izložena djelovanju infliksimaba tijekom trudnoće (in utero): sakrokocigealni teratom u 3 tjedna starog muškog dojenčeta, neuroblastom jetre, bubrega i želuca u 2-mjesečnog ženskog dojenčeta i jedna leukemija u 4-godišnjeg djeteta (14). Ova se stanja mogu javiti i u populaciji djece koja nisu izložena intrauterino infliksimabu ali su neophodne veće studije koje bi isključile ovu povezanost.

Kao što je već napomenuto, od važnosti je vrijeme trudnoće kod davanja bioloških lijekova. Na osnovi

niza ispitivanja, biološki bi se lijekovi mogli davati u vrijeme začeća te u prva dva trimestra trudnoće. Ako je pacijentica u remisiji preporuča se zadnju dozu dati oko 30. tjedna trudnoće i tada odmah nakon rođenja djeteta. Rizici u majki su pojava recidiva bolesti prije poroda i razvoj antitijela na anti-TNF lijek, što bi u slučaju infliksimaba bila mala mogućnost, jer bi odgođavanje lijeka bila svega 2-4 tjedna, dok je u slučaju adalimumaba taj rizik vrlo izvjestan. U slučaju pojave recidiva može se ponovno dati infliksimab odnosno liječiti recidiv steroidima do poroda. Preporuka je da se suzdrži od davanja infliksimaba nakon 39. tjedna trudnoće. Davanje živih cjepiva dojenčadi čije su majke dobivale infliksimab moguće je nakon što se u njihovom serumu ne pokaže prisutnost infliksimaba (14).

Zaključak je tih studija da se postotak pobačaja, kao ni neonatalnih komplikacija ne razlikuje između onih koji su liječeni infliksimabom i onih koji nisu liječeni. Međutim, u "The European Panel on the Appropriateness of Crohn's Disease Therapy (EPACT)", studiji u kojoj je ispitivana sigurnost lijekova za IBD tijekom trudnoće i dojenja zaključuje se da su neophodne prospektivne kontrolirane randomizirane studije da bi se dao adekvatniji odgovor na pitanje sigurnosti liječenja biološkim lijekovima trudnica i dojilja koje boluju od IBD-a (18).

Glede drugih bioloških lijekova, pretpostavlja se da bi adalimumab mogao biti siguran lijek u trudnica. Međutim, ne postoje radovi o njegovoj sigurnosti u trudnica osim prikaza pojedinih bolesnica koji ukazuju na pozitivnu ulogu lijeka na aktivnost bolesti, a bez komplikacija na tijek trudnoće i poroda kao ni na novorođenče (27).

Nema podataka o utjecaju certolizumaba na tijek trudnoće, poroda i djelovanja na fetus. Zbog minimalnog placentnog prijelaza, certolizumab se može davati do kraja trudnoće i trebao bi u budućnosti biti biološki lijek izbora u trudnica oboljelih od IBD-a.

3.5. Lijekovi i dojenje

Dojenje je bez sumnje najadekvatniji način prehrane dojenčadi. Međutim, dobro je poznato da niz lijekova koje uzima majka prolaze putem majčinog mlijeka do djeteta s mogućim djelovanjem na dijete. Iz tog razloga treba biti posebno oprezan kod preporuka smije li se u tijeku bilo kakve terapije majke dijete dojit. Ovaj se problem sve češće nameće u majki koje boluju od kroničnih bolesti i na kontinuiranom su liječenju.

Preporuke o upotrebi lijekova koji se koriste u liječenju IBD-a i sigurnosti za dijete u vrijeme dojenja, ako majka uzima takve lijekove, više su posljedica ispitiva-

nja mogućnosti prijelaska lijeka na dijete putem majčinog mlijeka i teorijskih postavki o njihovom učinku na dijete nego što su posljedica sustavnih ispitivanja (13). Naime, malo je radova koji ispituju utjecaj lijekova za liječenje IBD-a na dojenče majki koje dobivaju te lijekove i doje. Iz tog razloga većina se majki ipak odlučuje na prekid dojenja te je značajno manji broj dojene djece u odnosu na opću populaciju (44 % majki s IBD, odnosno 29 % s MC doje u odnosu na 60 % opće populacije) (28). Utjecaj dojenja na aktivnost bolesti u majki zbog mogućeg djelovanja prolaktina koji ima određenu proupalnu aktivnost između ostalog i na up-regulaciju TNF-a, nije uočena u bolesnica s IBD-om (28). Klement i sur ukazuju i na moguću protektivnu ulogu dojenja na aktivnost bolesti (29).

U tablici 2 prikazani su lijekovi koji se upotrebljavaju u liječenju IBD-a i njihova sigurnost u odnosu na dijete u vrijeme dojenja. Iz tablice se vidi da se većina lijekova kao i u tijeku trudnoće može s velikom sigurnošću davati i tijekom dojenja. Dugoročne posljedice na tako dojenju djecu nisu ispitivane pa su takve studije neophodne (13).

Glede pojedinih lijekova aminosalicilati imaju nizak rizik za moguće nuspojave, od kojih se spominje rijetka pojava proljeva. Koncentracija sulfasalazina u majčinom mlijeku dojilja koje su na toj terapiji, te u serumu tako dojene dojenčadi izrazito je nizak te se ovaj lijek smatra u potpunosti sigurnim. Isto se odnosi i na 5-ASA. Slično se odnosi i na kortikosteroide koji se mogu davati majkama koje doje, dok je sigurnost budesonida zbog malo podataka upitna, iako studije na malom broju ispitanica ukazuju na vjerojatni mali rizik za dojenče. S obzirom da se prednison i prednisonol u malim količinama izlučuju putem mlijeka, preporuča se 4-satni odmak od dojenja nakon oralnog uzimanja tih lijekova (13).

Antibiotici koji se najčešće upotrebljavaju u liječenju bolesnika s IBD-om uglavnom se smatraju sigurnim za dijete što je prikazano i u tablici 2. Činjenica da se metronidazol i ciprofloksacin izlučuju preko mlijeka ukazuje na poseban oprez kod njihove upotrebe u tijeku dojenja, te se proglašavaju najvjerojatnije sigurnim i kompatibilnim s dojenjem (13).

Nažalost, zbog malog broja studija pretpostavlja se da azatioprin, koji se izlučuje mlijekom, iako nema adekvatnih studija o neželjenim posljedicama za dijete, nije uputno davati. U onih majki dojilja koje dobivaju azatioprin preporuča se 4-satno razdoblje od uzimanja lijeka do dojenja. (14). Neophodne su daljnje studije.

Dojenje je kontraindicirano za pacijentice koji dobivaju metotreksat, talidomid i ciklosporin koji se izlu-

čuje u majčinom mlijeku u velikim koncentracijama i mogu dovesti do neželjenih smetnji u djeteta (30).

Infliximab i dojenje

S obzirom na relativno kratko razdoblje od početka upotrebe anti-TNF lijekova u trudnoći i dojenju, postoje samo preliminarne informacije o sigurnosti lijeka na dojenče, kao i o mogućim dugoročnim posljedicama na dijete (26).

Utjecaj infliksimaba na dijete dojeno u vrijeme majčinog liječenja anti-TNF lijekovima spada u nedovoljno istraženo područje. Niz radova, najčešće u obliku prikaza bolesnika, ukazuje da davanje lijeka dojiljama nije povezano s bilo kakvim smetnjama u djeteta. Teorijski, razina anti-TNF lijeka prisutna je u majčinom mlijeku u vrlo malim količinama koje nemaju nikakvog utjecaja na zdravlje djeteta (31). U radu Stengela i sur. anti-TNF protutijela nisu nađena ni u jednom uzorku majčinog mlijeka tijekom 30 dana nakon infuzije infliksimaba (10 mg/kg) mjereno svakog dana, a nakon 27 mjeseci nije došlo do bilo kakvog poremećaja u djeteta (32).

Što se tiče druge biološke terapije podaci su izuzetno skromni te se pretpostavlja da bi u dojilja adalimumab mogao biti siguran lijek.

4. OSNOVNE SMJERNICE KOD BOLESNICA OBOLJELIH OD IBD-A U TRUDNOĆI I DOJENJU

- Mogućnost začeća – fertilitet – plodnost u žena koje boluju od IBD-a isti je kao u općoj populaciji osim u onih u kojih je bilo operacija u području male zdjelice, te u oboljelih od CD u aktivnoj fazi
- Žene s IBD-om imaju viši rizik patološkog poroda u odnosu na opću populaciju, čak i ako su u remisiji (povišena učestalost poroda carskim rezom, prematuritet, niska porođajna težina)
- Svaku trudnoću u osoba oboljelih od IBD treba shvatiti kao visoko rizičnu
- Ne postoji povećani rizik od recidiva bolesti tijekom trudnoće ili nakon poroda
- Većina lijekova za IBD su niskog rizika za trudnoću i dojenje s iznimkom metotreksata i talidomida koji su apsolutno kontraindicirani
- Neophodno je nastaviti terapijom osnovne bolesti tijekom trudnoće, jer prekid terapije vrlo vjerojatno vodi recidivu bolesti koji je visoki rizik za daljnji tijek trudnoće
- Metotreksat je neophodno prekinuti 6 mjeseci prije začeća

- Infliksimab i adalimumab nose niski rizik za trudnoću i kod dojenja, međutim zbog njihovog placentnog transfera prema fetusu preporuka je prestati terapiju nakon 30-32 tjedna trudnoće
- Biološka se terapija može dati u tijeku trudnoće i bolesnicima koji do tada nisu bili pod tom terapijom
- Certolizumab ima minimalni placentni prijenos i zapravo je izbor za biološku terapiju u osoba s IBD-om koje planiraju trudnoću
- Dojenje ne utječe na aktivnost bolesti u majke
- Terapija s 5-ASA ili kortikosteroidima u majke, sigurna je za dijete
- Infliksimab se izlučuje u majčinom mlijeku u minimalnim količinama te se pretpostavlja da je dojenje sigurno
- Neophodne su prospektivne studije praćenja tijekom trudnoće te kratkoročne i dugoročne prognoze razvoja djece majki koje su u vrijeme trudnoće bolevala od IBDa.

L I T E R A T U R A

1. Alstead EM, Nelson-Piercy C. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gut* 2003; 52: 159-61.
2. Bernstein CN. Anti-tumor necrosis factor therapy in Crohn's disease: More information and more questions about the long term. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 856-8.
3. Sauk J, Kane S. The use of medications for inflammatory bowel disease during pregnancy and nursing. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 1833-9.
4. Hudson M, Flett S, Sinclair TS i sur. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 47: 1119-26.
5. Olsen KO, S Juul, Berndsson I i sur. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease and after surgery compared to a population sample. *Gastroenterology* 2002; 122: 15-9.
6. Ording OK, Juul S, Berndsson I i sur. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002; 122: 15-9.
7. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 1575-80.
8. Cornish J, Tan E, Teare J i sur. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007; 56: 830-7.
9. Birnie GG, McLeod TI, Watkinson G. Incidence of sulphasalazine-induced male infertility. *Gut* 1981; 22: 452-5.
10. Sussman A, Leonard JM. Psoriasis, methotrexate, and oligospermia. *Arch Dermatol* 1980; 116: 215-7.
11. Mahadevan U, Terdimas JB, Aron JA, Jacobsohn S, Turek P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 395-9.

12. Tiainen J, Matikainen M, Hiltunen KM. Ileal J-pouch-anal anastomosis, sexual dysfunction, and fertility. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 185-8.
13. Mottet C, Juillerat P, Pittet V i sur. Pregnancy and breast feeding in patients with Crohn's disease. *Digestion* 2007; 76: 149-60.
14. Kwan LY, Mahadevan U. Inflammatory bowel disease and pregnancy: an update. *Exp Rev Clin Immunol* 2010; 6: 643-57.
15. Norgard B, Hundborg HH, Jacobsen BA, Nielelsen GL, Fonager K. Disease activity in pregnant women with Crohn's disease and birth outcomes: a regional Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007; 94: 3274-8.
16. Morales M, Berney T, Jenny A, Morel P, Extermann P. Crohn's disease as a risk factor for the outcome of pregnancy. *HepatoGastroenterology* 2000; 47: 1595-8.
17. Bush MC, Patel S, Lapinski RH, Stone JL. Perinatal outcomes in inflammatory bowel disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15: 237-41.
18. Habal FM, V Kapila: Inflammatory bowel disease and pregnancy: evidence, uncertainty and patient decision-making. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 49-53.
19. Mahadevan U, Kane S. American gastroenterological association institute medical position statement on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131: 278-82.
20. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A i sur. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62: 385-92.
21. Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, Norgard B, Sorensen HT. Birth outcome in women treated with azathioprine and mercaptopurine during pregnancy: a Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Therap* 2007; 25: 73-81.
22. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* 2003; 21: 3365-9.
23. Lichtenstein G, Cohen RD, Feagan BG i sur. Safety of Infliximab in Crohn's disease: data from 5000-patie3nt TREAT registry. *Gastroenterology* 2004;126: A54.
24. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ i sur. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 733-8.
25. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004, 99: 2385-92.
26. Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC. Case report: Evidence for Transplacental Transfer of Maternally Administered Infliximab to the Newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1255-8.
27. Vesga L, Terdiman JP, Mahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. *Gut* 2005; 54: 890.
28. Kane S, Lemieux N. The role of breastfeeding in postpartum disease activity through pregnancy in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 102-5.
29. Klement E, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 486.
30. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 16: 881-95.
31. Peltier M., James D, Ford J i sur. Infliximab levels in breast-milk of a nursing Crohn's patient. *Am Coll Gastroenterol* 2001; 96: P258.
32. Stengel JZ, HL Arnold: Is infliximab safe to use while breastfeeding?. *World J Gastroenterol* 2008 ;21: 3085-7.

S U M M A R Y

ANTI –TNF THERAPY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES DURING PREGNANCY AND BREAST-FEEDING

M. PERŠIĆ

Kantrida Children's Hospital, Rijeka Clinical Hospital Centre, University of Rijeka Medical School, Rijeka, Croatia

Since the early occurrence of inflammatory bowel diseases in young people, the role of pregnancy on disease course, and the influence of different therapies on pregnancy, fetal development and the safety of breastfeeding have been one of the important questions. Biological therapy has been increasingly used and all the above mentioned questions seem to be of a great interest. The majority of research indicate that the possibility of conception in patients with IBD are the same as in a healthy population, although there is an increased risk for the child in terms of prematurity or low birth weight. Pregnancy in IBD patient should be considered as a high risk. Most medications used to achieve or maintain remission are safe in pregnancy and breastfeeding. Exceptions are thalidomide and methotrexate that are absolutely contraindicated. Anti-TNF drugs are safe but it is advised to stop the treatment after 30-32 weeks of pregnancy due to the possibility of placental transfer of medications. Infliximab is excreted into breast milk in small quantities and breastfeeding is assumed to be safe. Pregnancy in IBD patients should be planned in advance so that the medications that are contraindicated could be excluded on time and further possible complication could be prevented by constant monitoring of pregnancy. Prospective studies of monitoring throughout pregnancy and short-term and long-term forecasts of development of children whose mothers were pregnant when suffered from inflammatory bowel disease are necessary.

Key words: inflammatory bowel disease, anti TNF therapy, pregnancy, breast-feeding